2.6.6 毒性試験の概要文

リムパーザ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
2.6.6.1 まとめ 5
2.6.6.2 単回投与毒性試験 9
2.6.6.2.1 マウスを用いた単回投与毒性試験 9
2.6.6.2.1.1 マウスを用いた単回経口投与毒性試験（試験 2229/035） 9
2.6.6.2.1.2 マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験（試験 2229/036） 9
2.6.6.2.2 ラットを用いた単回投与毒性試験 10
2.6.6.2.2.1 ラットを用いた単回経口投与毒性試験（試験 2229/033） 10
2.6.6.2.2.2 ラットを用いた単回経口投与毒性試験（試験 2229/044） 11
2.6.6.2.2.3 ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験（試験 2229/034） 12
2.6.6.2.3 イヌを用いた単回投与毒性試験 12
2.6.6.3 反復投与毒性試験 12
2.6.6.3.1 ラットを用いた反復投与毒性試験 12
2.6.6.3.1.1 ラットを用いた 7 日間反復経口投与毒性及び 21 日間回復性試験（試験 2229/040） 12
2.6.6.3.1.2 ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性及び 28 日間回復性試験（試験 2229/037） 13
2.6.6.3.1.3 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（試験 TII0012） 14
2.6.6.3.1.4 ラットを用いた 1 カ月間反復経口投与毒性試験（試験 8000589） 15
2.6.6.3.1.5 ラットを用いた 3 カ月間反復経口投与毒性試験（試験 526803） 16
2.6.6.3.2 イヌを用いた反復投与毒性試験 17
2.6.6.3.2.1 イヌを用いたバイオアベイラビリティ及び最大耐量（MTD）並びに 7 日間固定用量反復経口投与毒性試験（試験 2229/039） 17
2.6.6.3.2.2 イヌを用いた 7 日間反復経口投与毒性及び 21 日間回復性試験（試験 2229/046） 18
2.6.6.3.2.3 イヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性及び 4 週間回復性試験（試験 2229/038） 18
2.6.6.3.2.4 イヌを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（試験 TII0011） 19
2.6.6.4 遺伝毒性試験 20
2.6.6.4.1 In vitro 試験 20
2.6.6.4.1.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（試験 TII0007） 20
2.6.6.4.1.2 哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験（試験 TII0008） 20
2.6.6.4.2 In vivo 試験 20
2.6.6.4.2.1 ラットを用いた骨髄小核試験（試験 775498） 20

2.6.6.5 がん原性試験 21
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 21
2.6.6.6.1 受胎能及び初期胚の発生に関する試験 21
2.6.6.6.1.1 雄ラットを用いた経口投与による受胎能及び初期胚の発生に関する試験（試験 1558GR） 21
2.6.6.6.1.2 雌ラットを用いた経口投与による受胎能及び初期胚の発生に関する試験（試験 1557GR） 22
2.6.6.6.2 胚・胎児発生への影響に関する試験 22
2.6.6.6.2.1 ラットを用いた経口投与による用量設定胚・胎児発生試験（試験 1555RR） 22
2.6.6.6.2.2 ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生試験（試験 1556TR） 23
2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 24
2.6.6.6.4 新生児を用いた毒性試験 24
2.6.6.7 局所刺激性試験 24
2.6.6.8 その他の毒性試験 24
2.6.6.8.1 ラットを用いた 1 カ月間反復経口投与による化合物バッチ比較毒性試験（試験 1858KR） 24
2.6.6.8.2 光毒性試験 25
2.6.6.8.3 骨髄毒性試験（試験 11296） 26
2.6.6.8.4 マウスを用いた 14 日間経口投与忍容性及びトキシコキネティクス試験（試験 ASU0117） 26
2.6.6.9 考察 27
2.6.6.10 結論 29
2.6.6.11 参考文献 30

表目次

表 1 オラパリブの毒性試験 5
表 2 ヒト、ラット及びイヌにオラパリブを経口投与したときの定常状態における C_{max} 及び AUC 群平均値の比較 6

図目次

図 1 オラパリブの光吸収スペクトル 25

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
ADP	Adenosine diphosphate：アデノシン二リン酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity ：血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-8)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to 8 hours ：投与後 0 時間から 8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-12)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to 12 hours ：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 hours ：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to time t：投与後 0 時間から定量可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
bd	Twice daily dosing：1 日 2 回
BRCA	Breast cancer susceptibility gene：乳癌感受性遺伝子
CFU-GM	Colony-forming unit/granulocyte/monocyte：顆粒球／単球コロニー形成細胞
C_{max}	Maximum plasma drug concentration ：最高血漿中濃度
DMSO	Dimethyl sulphoxide：ジメチルスルホキシド
F	Female：雌
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
GMP	Good manufacturing practice：医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準
HPβCD	Hydroxypropyl-β-cyclodextrin：ヒドロキシプロピル β-シクロデキストリン
M	Male：雄
MC	Methyl cellulose：メチルセルロース
M:E ratio	Myeloid/erythroid ratio：骨髄球系／赤芽球系比
MN	Micronucleus：小核
MTD	Maximal tolerated dose：最大耐量
PARP	Polyadenosine 5’diphosphoribose polymerase：ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ
PBS	Phosphate buffered saline：リン酸緩衝生理食塩水
PCE	Poly chromatic erythrocyte：多染性赤血球
PSR	Platinum sensitive relapse：白金製剤感受性再発
S9	Liver fraction that contains a high concentration of cytochrome P450 metabolic enzyme：シトクロ ムP450 代謝酵素を高濃度に含有する肝臓画分
TK	Toxicokinetics：トキシコキネティクス
TTC	Threshold of toxicological concern：毒性学的懸念の閾値

2.6.6.1 まとめ

オラパリブは、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）の強力な阻害剤であり、卵巣癌、乳癌、胃癌等の様々な腫瘍を適応症として、単剤療法、並びに化学療法、電離放射線療法及びその他の抗癌剤との併用療法として使用する抗腫瘍薬として開発中である。この広範な臨床試験計画をサポートするため、種々の非臨床安全性試験を実施した。

本申請は、乳癌感受性遺伝子（*BRCA*）変異陽性の白金製剤感受性再発（PSR）卵巣癌に罹患した患者へのオラパリブ（300 mg 1 日 2 回）の使用を目的としている。本申請に必要な非臨床試験として、マウス及びラットを用いた単回経口及び静脈内投与毒性試験、マウス（最長 14 日間）並びにラット及びイヌ（最長 6 カ月間）を用いた反復経口投与毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、並びにラットを用いた生殖発生毒性試験（雄及び雌受胎能並びに胚・胎児発生に対する影響の評価）を実施した。主要な単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、並びに生殖発生毒性試験は、すべて医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準（GLP）に準拠して実施した。

実施した試験の一覧を表 1に要約して示す。

表 1　　オラパリブの毒性試験

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	試験番号	GLP 適用
単回投与毒性試験：				
	経口	マウス	2229/035	適用
	静脈内	マウス	2229/036	適用
	経口	ラット	2229/033	適用
	経口	ラット	2229/044	適用
	静脈内	ラット	2229/034	適用
反復投与毒性試験：				
7 日間	経口	ラット	2229/040	適用
1 カ月間	経口	ラット	2229/037	適用
1 カ月間	経口	ラット	8000589	非適用
3 カ月間	経口	ラット	526803	適用
6 カ月間	経口	ラット	TII0012	適用
MTD＋7 日間	経口	イヌ	2229/039	適用
7 日間	経口	イヌ	2229/046	適用
1 カ月間	経口	イヌ	2229/038	適用
6 カ月間	経口	イヌ	TII0011	適用
遺伝毒性試験：				
細菌を用いる復帰突然変異試験	*in vitro*	ネズミチフス菌及び大腸菌	TII0007	適用
哺乳類の培養細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験	*in vitro*	チャイニーズハムスター卵巣細胞	TII0008	適用
骨髄小核試験	経口	ラット	775498	適用
生殖発生毒性試験：				
雄受胎能試験	経口	ラット	1558GR	適用

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	試験番号	GLP 適用
雌受胎能試験	経口	ラット	1557GR	適用
胚・胎児発生に関する用量設定試験	経口	ラット	1555RR	適用
胚・胎児発生に関する試験	経口	ラット	1556TR	適用
その他の試験：				
1 カ月間	経口	ラット	1858KR	適用
in vitro 骨髄毒性試験	*in vitro*	ヒト及びラット骨髄	11296	非適用
MTD＋14 日間	経口	マウス	ASU0117	適用

MTD：最大耐量

反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の動物で得られた定常状態における曝露量（C_{max} 及び AUC）と、錠剤で臨床用量である 300 mg をヒトに 1 日 2 回（約 5 mg/kg 1 日 2 回）投与したときの曝露量との比較を表 2に示す。ラット及びイヌを用いた 1 及び 6 カ月間反復投与毒性試験又はラットを用いた生殖発生毒性試験における曝露量は、予定臨床用量におけるヒト曝露量に比べて低かった。ラット 7 日間反復投与毒性試験における高用量（200 mg/kg/日）投与時の定常状態における曝露量平均値は、臨床用量 300 mg 1 日 2 回投与時の定常状態における曝露量に比べて、C_{max} で約 3.2～3.8 倍、$AUC_{(0-24)}$で約 0.9～1.5 倍の値を示した。また、イヌにおける高用量（50 mg/kg/日）投与時の定常状態における個別曝露量は、上記ヒト曝露量と同程度（C_{max}）又はこれより低かった（$AUC_{(0-24)}$）。ヒトで同定されたすべてのオラパリブの主代謝物が、ラット及びイヌの一方又は両方で経口投与後に確認された。

表 2　ヒト、ラット及びイヌにオラパリブを経口投与したときの定常状態における C_{max} 及び AUC 群平均値の比較

投与量 (mg/kg/day)	ラット C_{max} (μg/mL)	ラット+ $AUC_{(0-t)}$ (μg· h/mL)	イヌ C_{max} (μg/mL)	イヌ+ $AUC_{(0-t)}$ (μg· h/mL)
0.05	F 0.02[e] F 0.02[f]	-	-	-
0.1	F 0.04[e]	F 0.034[e]	-	-
0.5	F 0.025[e] F 0.031[f]	F 0.209[e] F 0.257[f]	-	-
1	F 0.043[d]	F 0.373[d]	M 0.330[i], F 0.248[i]	M 2.18[i], F 1.19[i]
2.5	-	-	M 0.624[h], F 0.746[h]	M 3.43[h], F 4.92[h]
3	-	-	M 0.597[i], F 0.587[i]	M 3.83[i], F 3.60[i]
5	M 0.069[c], F 0.235[c] M 0.051[d], F 0.396[d] F 0.269[e]	M 0.239[e*], F 1.64[c] M 0.227[d], F 3.15[d] F 1.83[e]	M 0.815[h], F 1.14[h]	M 5.60[h], F 6.52[h]
10	-	-	M 1.54[i], F 1.22[i]	M 15.6[i], F 14.0[i]

投与量 (mg/kg/day)	ラット C_{max} (μg/mL)	ラット+ $AUC_{(0-t)}$ (μg· h/mL)	イヌ C_{max} (μg/mL)	イヌ+ $AUC_{(0-t)}$ (μg· h/mL)
15	M 0.76[b], F 2.13[b] M 0.356[c], F 1.95[c] M 0.358[d], F 2.43[d] F 1.41[e] F 1.09[f]	M 3.68[b*], F 6.26[b] M 1.06[c], F 6.27[c] M 1.64[d], F 6.75[d] F 7.59[e] F 8.25[f]	M 1.33[h], F 2.24[h]	M 10.7[h], F 22.2[h]
25	F 1.61[j] F 2.37[k]	F 7.60[j] F 10.47[k]	-	-
30	M 1.71[d]	M 4.23[d]	-	-
40	M 1.29[c], F 4.86[c] F 4.41[e]	M 5.75[c*], F15.6[c] F 25.8[e]	-	-
50	F 2.73[j] F 3.59[k]	F 12.38[j] F 17.81[k]	M 3.70[g], F 4.22[g], F 5.56[g]	M 13.7[g], F 23.8 [g], F 34.2[g]
100	M 12.3[b], F 20.7[b] M 0.53[j], F 3.57[j] M 0.55[k], F 3.77[k]	M 58.3[b], F 123[b] M 3.49[j], F 27.42[j] M 2.93[k], F 30.67[k]	-	-
200	M 29.0[b], F 34.9[b]	M 99.4[b], F 173[b]	-	-
250	M 2.70[j], F 6.13[j] M 1.40[k]	M 14.64[j], F 53.44[j] M 6.65[k]	-	-
500	M 2.68[j]	M 12.56[j]	-	-
1000	M 3.12[j] M 1.72[k]	M 17.47[j] M 15.90[k]	-	-
ヒト 300 mg (bd)[a]	C_{max} (μg/mL) = 9.13[l]	$AUC_{(0-12)}$ (μg· h/mL) = 57.9[l] 推定 $AUC_{(0-24)}$ (μg.h/mL) = 115.8[l]		

M 雄、F 雌
+ ラット及びイヌ試験の場合、特に示さない限り、$AUC_{(0-24)}$を示す。但し、*は $AUC_{(0-8)}$を示す。
[a] 錠剤 300 mg を 1 日 2 回＝600 mg/日（体重 60 kg のヒトで 5 mg/kg 1 日 2 回に相当）
[b] 試験 2229/040－7 日間試験（8 日間投与後に TK 試料採取）
[c] 試験 2229/037－1 カ月間試験
[d] 試験 TII0012－6 カ月間試験
[e] 試験 1555RR－胚・胎児発生に関する用量設定試験（11 日間投与後に TK 試料採取）
[f] 試験 1557GR－雌受胎能試験（8 日間投与後に TK 試料採取）
[g] 試験 2229/039－7 日間試験（固定用量期）－雄 1 例及び雌 2 例の個別データを示す
[h] 試験 2229/038－1 カ月間試験
[i] 試験 TII0011－6 カ月間試験
[j] 試験 8000589－1 カ月間試験
[k] 試験 526803－3 カ月間試験
[l] ヒト曝露量データは、試験 D0816C00004、D0816C00007 及び D081CC00001 からプールした（臨床薬理試験 2.7.2 表 22 参照）。定常状態の $AUC_{(0-12)}$は投与後 12 時間にわたり採取した試料から計算し、$AUC_{(0-24)}$は $AUC_{(0-12)}$を 2 倍にすることで推定した。血漿蛋白非結合率（試験 KPJ019 の値）は、ラットで 26.5～27.3%、イヌで 38.1～45.3%及びヒトで 8.8～18.1%であった（薬物動態試験の概要文 2.6.4.4.1 項参照）

これらの試験で得られた主な所見を以下に要約した。

- マウス及びラットを用いた単回経口投与毒性試験では、オラパリブを 300 mg/kg（用いた溶媒での溶解限界、純度換算した用量はマウスで 228 mg/kg、ラットでは 228 mg/kg 又は 291 mg/kg）まで投与した。マウスでは、300（228）mg/kg でも死亡例がなかったことから、最小致死量は得られなかった。ラットでは 1～3 日目に数例が死亡発見され、最小致死量は 300（228～291）mg/kg であった。ラットにおける経口投与時の最大非致死量は 240（182.4～232.8）mg/kg であった。
- マウス及びラットを用いた単回静脈内投与毒性試験では、100（76）mg/kg 以上の用量で動物が投与直後に死亡し、最小致死量はいずれの動物種においても 100（76）mg/kg であった。マウス及びラットにおける静脈内投与時の最大非致死量は 70（53.2）mg/kg であった。
- イヌを用いた単回投与毒性試験は実施していないが、イヌを用いたバイオアベイラビリティ及び最大耐量（MTD）並びに 7 日間固定用量反復経口投与毒性試験の結果から、イヌの経口投与時の概略の致死量は>75 mg/kg と考えられた。
- ラット及びイヌにオラパリブを 1 日 1 回 6 カ月間反復経口投与したときの主な毒性標的器官は骨髄であり、末梢血の血液学的検査パラメータの変化を伴っていた。
- ラットにオラパリブを 200 mg/kg/日まで 7 日間、40 mg/kg/日まで 1 カ月間、及び 15 mg/kg/日（雌）又は 30 mg/kg/日（雄）まで 6 カ月間経口投与したときの忍容性は良好であり、本薬投与に関連する死亡例はなかった。これらの試験では、雌 15 mg/kg/日以上、雄 40 mg/kg/日以上で体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。また、100 又は 200 mg/kg/日で 7 日間、40 mg/kg/日で 1 カ月間、又は 5、15、30 mg/kg/日で 6 カ月間投与したとき、雌雄の一方又は両方で赤血球パラメータ、白血球数、好中球数及びリンパ球数の減少、並びに網状赤血球数及び血小板数の増加又は減少が認められた。これらの変化に関連して、骨髄内で赤血球生成細胞及び造血細胞が増加し、脾造血の亢進、肝細胞色素沈着及び胸腺萎縮が認められた。雄に比べて雌の全身曝露量が高かったことを反映して、これらの変化は雌でより顕著であった。休薬後、本薬投与に関連した変化は完全に回復した。上記の主要な GLP 毒性試験とは異なる媒体を用いて実施したがん原性試験の用量設定のための 1 カ月及び 3 カ月間反復経口投与毒性試験でも、雄では 1000 mg/kg/日まで、雌では 250 mg/kg/日まで忍容性は良好であった。しかし、赤血球パラメータや白血球（リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球）及び網状赤血球数の減少、血小板の増加がみられ、病理組織学的変化が骨髄（造血細胞の充実性低下）、リンパ器官（胸腺、腸管関連リンパ組織及び腸間膜リンパ節におけるリンパ球枯渇）及び脾臓/肝臓（髄外造血の亢進）に認められた。
- イヌに 50 又は 75 mg/kg/日を 3 又は 7 日間経口投与したとき、体重減少及び食欲不振、並びに一般状態の変化が認められ、50 mg/kg/日群の雄 1 例を 5 日目に早期屠殺した。オラパリブを 15 mg/kg/日まで 1 カ月間、10 mg/kg/日まで 6 カ月間経口投与したときの忍容性は良好であり、死亡例、一般状態、並びに体重及び摂餌量に対する影響は認められなかった。50 mg/kg/日で 7 日間又は 15 mg/kg/日で 1 カ月間投与したとき、赤血球パラメータ、白血球数、好中球数、リンパ球数、網状赤血球数及び血小板数の減少が認められ、これらに関連して、骨髄萎縮及び骨髄塗抹標本で骨髄球系／赤芽球系比（M:E ratio）の上昇が認められた。3 又は 10 mg/kg/日で 6 カ月間投与したときにも、同様の赤血球数、白血球数及び血小板数の減少がみられたが、骨髄の病理組織学的検査でこれらに符合する変化は認められなかった。ただし、骨髄塗抹標本において、軽度の M:E ratio 低下及び総赤血球系細胞数のごく軽度な増加が認められた。1 カ月間の休薬後、本薬に関連する骨髄変化は完全に回復し、血液学的検査値の変化もほぼ完全に回復した。

- 細菌を用いる復帰突然変異試験において、オラパリブに変異原性は認められなかった。一方、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験において、染色体異常誘発作用がみられ、ラット骨髄小核試験で経口投与後に小核誘発作用が認められた。この染色体異常誘発作用はオラパリブの主たる薬理作用と一致するものであった。
- 雄ラットを用いた受胎能試験において、オラパリブは交尾行動、受胎能及び胚生存率に対して影響を及ぼさなかった。また、雄生殖器官の病理組織学的検査では異常はみられず、精子数及び精子運動性に対する影響もみられなかった。
- 雌ラットを用いた受胎能及び初期胚の発生に関する試験において、交尾行動及び受胎能（排卵率及び妊娠率）に対する影響はみられなかったが、15 mg/kg/日で胚・胎児生存率の低下が認められた。
- ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、0.5 mg/kg/日以上で初期胚・胎児生存率及び胎児体重が減少した。また、0.05 又は 0.5 mg/kg/日では胎児の内臓及び骨格異常発現率が上昇した。0.5 mg/kg/日群で眼球異常（無眼球、小眼球）並びに椎骨／肋骨奇形がみられ、0.05 mg/kg/日群の胎児 1 例で両側無眼球が発生した。これらの試験から、母動物に毒性を示さない用量で、オラパリブは胚・胎児生存率及び発生に対して有害作用を示す可能性のあることが明らかになった。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いて、経口投与及び静脈内投与による単回投与毒性試験を実施した。これらの試験では、溶媒としてジメチルスルホキシド（DMSO）を 10%ヒドロキシプロピル β-シクロデキストリン（HPβCD）含有リン酸緩衝生理食塩水（PBS）で希釈したものを使用した。

2.6.6.2.1 マウスを用いた単回投与毒性試験

2.6.6.2.1.1 マウスを用いた単回経口投与毒性試験（試験 2229/035）

（概要表 2.6.7.5）

予備試験として、1 日目に 1 群当たり雌雄各 1 例の Crl:CD-1(ICR)BR マウスに 50、100、200 及び 300 mg/kg（純度換算した用量：38、76、152 及び 228 mg/kg）を経口投与し、8 日目に剖検を行った。主試験では、1 日目に雌雄各 5 例のマウスに 300（228）mg/kg を経口投与し、14 日間の観察期間終了後の 15 日目に剖検を行った。溶解度の限界から、200（152）及び 300（228）mg/kg の用量では、投与の間に 1 時間の投与間隔を設けて 2 又は 3 回に分けて投与した。

予備及び主試験のいずれにおいても死亡例及び投与に関連する一般状態の変化はなく、8 又は 15 日目に実施した剖検においても異常は認められなかった。

マウスに 300（228）mg/kg の用量まで単回経口投与した試験において、最小致死量は得られなかった。

2.6.6.2.1.2 マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験（試験 2229/036）

（概要表 2.6.7.5）

予備試験として、1 日目に 1 群当たり雌雄各 1 例の Crl:CD-1(ICR)BR マウスに 25、50、70、100、140 及び 200 mg/kg（純度換算した用量：19、38、53.2、76、106.4 及び 152 mg/kg）を静脈内投与し、8 日目に生存例の剖検を行った。主試験では、1 日目に 1 群当たり雌雄各 5 例のマウスに 100（76）又は 140（106.4）mg/kg を静脈内投与し、14 日間の観察期間終了後の 15 日目に生存動物の剖検を行った。

予備試験では、200（152）mg/kg 群の雌雄が投与直後に死亡したが、死因は不明であった。70（53.2）及び 100（76）mg/kg 群の雄及び 140（106.4）mg/kg 群の雌雄が投与後 2 分以内に腹臥位を示したが、投与後 5～15 分以内に回復した。100（76）及び 140（106.4）mg/kg 群で認められたその他の症状は、自発運動の低下、呼吸困難、歩行失調、振戦及び円背位などであり、2 日目までに回復した。25（19）及び 50（38）mg/kg 群では、投与に関連する一般状態の変化はなく、いずれの動物においても剖検時に肉眼的変化は認められなかった。

主試験では、140（106.4）mg/kg 群の雄 4 例及び雌 3 例が投与直後に死亡し、100（76）mg/kg 群の雌雄各 1 例が投与後 5 分に死亡した。死因は特定されなかった。100（76）及び／又は 140（106.4）mg/kg 群の生存例で認められた投与に関連した一般状態の変化は、投与直後にみられた腹臥位及び呼吸困難、並びに歩行失調、眼瞼閉鎖、円背位及び嗜眠を伴う自発運動の低下などであった。これらの変化は、100（76）mg/kg 群では投与後 2 時間までに、140（106.4）mg/kg 群では 4 日目までに回復した。試験期間中、すべての生存例で体重が増加したが、例外として 140（106.4）mg/kg 群の雄 1 例では体重に変化はみられなかった。試験期間中に死亡した動物又は 15 日目に屠殺した動物の剖検において、肉眼的変化は認められなかった。

マウスにオラパリブを単回静脈内投与したときの最小致死量は 100（76）mg/kg であった。

2.6.6.2.2　ラットを用いた単回投与毒性試験

2.6.6.2.2.1　ラットを用いた単回経口投与毒性試験（試験 2229/033）

（概要表 2.6.7.5）

予備試験として、1 日目に 1 群当たり雌雄各 1 例の Crl:WI(Glx/BRL/Han)IGSBR ラットに 50、100、200、240 及び 300 mg/kg（純度換算した用量：38、76、152、182.4 及び 228 mg/kg）を経口投与し、8 日目に生存例の剖検を行った。主試験では、1 日目に雌雄各 5 例に 240（182.4）mg/kg を経口投与した後、14 日間の観察期間終了後の 15 日目に剖検を行った。溶解度の限界から、200（152）、240（182.4）及び 300（228）mg/kg の用量では、投与の間に 1 時間の間隔を開けて 2 又は 3 回に分けて投与した。

予備試験では、300（228）mg/kg 投与時の忍容性は低く、雄及び雌がそれぞれ 3 及び 2 日目に死亡発見された。300（228）mg/kg 群で投与に関連した一般状態の変化は、眼瞼閉鎖、自発運動の低下、体温下降、振戦、流涎、立毛及び流涙などであった。剖検時に特記すべき肉眼的所見は認められず、死因は特定されなかった。240（182.4）mg/kg まで忍容性は良好であり、死亡例はなかった。240（182.4）mg/kg 群で 1 日目の投与後に、投与に関した一般状態の変化（眼瞼閉鎖、自発運動の低下、体温下降、振戦など）が認められたが、2 日目までに回復した。8 日目の剖検時に、投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

主試験では、240（182.4）mg/kg 投与時の忍容性は良好であり、死亡例はなかった。一般状態の変化は、1 日目の投与後約 15 分以降に認められた眼瞼閉鎖及び自発運動の低下だけであり、2

日目までに回復した。観察期間中、すべての動物で体重が増加し、15 日目の剖検時に肉眼的変化は認められなかった。

試験報告書では、ラットに単回経口投与したときの最小致死量は約 240（182.4）mg/kg であったと結論されたが、この試験の 240（182.4）mg/kg 群で死亡例はなく、ラットにオラパリブを単回経口投与したときの最小致死量は雌雄ともに 300（228）mg/kg であった。

2.6.6.2.2.2　ラットを用いた単回経口投与毒性試験（試験 2229/044）

（概要表 2.6.7.5）

ラットを用いた過去の単回経口投与試験（試験 2229/033）では研究用グレードの被験物質が使用されたため、医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）に準じて製造した、より純度の高い原薬を用いて、追加のラット単回投与試験を実施した。

予備試験として、1 日目に 1 群当たり雌雄各 1 例の Crl:WI(Glx/BRL/Han)IGSBR ラットに 240 及び 300 mg/kg（純度換算した用量：232.8 及び 291 mg/kg）を経口投与し、8 日目に生存例の剖検を行った。主試験では、1 日目に雄 5 例に 300（291）mg/kg を、雌 5 例に 240（232.8）mg/kg を経口投与し、14 日間の観察期間終了後の 15 日目に生存例の剖検を行った。溶解度の限界から、240（232.8）及び 300（291）mg/kg の用量では、投与の間に 1 時間の間隔を開けて 2 又は 3 回に分けて投与した。

予備試験では、300（291）mg/kg 投与時の忍容性は低く、雌が 2 日目の朝に死亡発見された。この動物で 1 日目に認められた投与に関連した一般状態の変化は、流涎、流涙、体温低下、自発運動の低下、円背位及び眼瞼閉鎖などであった。剖検において、肺全葉に重度の暗色化が認められた。300（291）mg/kg 群の雄で 1 及び 2 日目に四肢の赤色化、4 日目に便の変色が認められたが、8 日目の剖検時まで生存し、剖検で肉眼的異常は認められなかった。240（232.8）mg/kg 投与時の忍容性は良好であり、死亡例はなかった。投与に関連した一般状態の変化は、1 日目に認められた四肢の赤色化及び 6 日目に雄で認められた尿の変色のみであった。8 日目の剖検時に、投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

主試験では、300（291）mg/kg 群の雄 1 例が 1 日目の投与後に死亡発見されたが、剖検時に肉眼的変化は認められなかった。300（291）mg/kg 群のその他の雄動物は、15 日目の剖検時まで生存した。雄で投与に関連した一般状態の変化は、1 日目の流涎及び四肢の赤色化、並びに 2 日目以降の下痢、便変色及び肛門・外部生殖器部分の汚れなどであった。240（232.8）mg/kg 群の雌も 15 日目の剖検時まで生存した。雌で投与に関連した一般状態の変化は、1 日目の流涎、円背位、自発運動の低下、体温下降、嗜眠、色素涙、呼吸困難、眼瞼閉鎖、異常発声、鼻部の汚れ、並びに 2 日目以降の下痢、軟便、便変色及び肛門・外部生殖器部分の汚れなどであった。すべての変化が 4 日目までに消失したが、5 日目に 300（291）mg/kg 群の雄で尿の変色が認められた。観察期間中、すべての生存例で体重が増加し、15 日目の剖検において、肉眼的変化は認められなかった。

試験報告書では、ラットに単回経口投与したときの最小致死量は雄で約 300（291）mg/kg、雌で約 240（232.8）mg/kg であったと結論されたが、この試験の 240（232.8）mg/kg 群の雌で死亡例はなく、予備試験の雌 1 例が 300（291）mg/kg 投与後に死亡発見されたことから、ラットにオラパリブを単回経口投与したときの最小致死量は雌雄いずれにおいても 300（291）mg/kg であった。

2.6.6.2.2.3　ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験（試験 2229/034）

（概要表 2.6.7.5）

予備試験として、1 日目に 1 群当たり雌雄各 1 例の Crl:WI(Glx/BRL/Han)IGSBR ラットに 25、50、70 及び 100 mg/kg（純度換算した用量：19、38、53.2 及び 76 mg/kg）を静脈内投与し、8 日目に生存例の剖検を行った。主試験では、1 日目に雌雄各 5 例に 70（53.2）mg/kg を静脈内投与し、15 日目に剖検を行った。

予備試験では、100（76）mg/kg 群の雌雄が投与直後に死亡した。これより低い用量では、投与に関連した一般状態の変化として、70（53.2）mg/kg 群の雌雄で投与後約 15 分以降に自発運動の低下が認められただけであり、投与後 2 時間までに回復した。1 日目に死亡した動物、又は 8 日目に屠殺した動物の剖検において、肉眼的変化は認められなかった。

主試験では、70（53.2）mg/kg を投与したときの忍容性は良好であり、死亡例はなかった。一般状態の変化は、1 日目の投与後約 15 分以降に認められた眼瞼閉鎖のみであり、投与後 2 時間までに回復した。観察期間中、すべての動物で体重が増加し、15 日目の剖検時に肉眼的変化は認められなかった。

試験報告書では、ラットにオラパリブを単回静脈内投与したときの最小致死量は 70（53.2）mg/kg を上回ると結論されたが、予備試験で 100（76）mg/kg 群の雌雄が投与後に死亡したことから、ラットにオラパリブを単回静脈内投与したときの最小致死量は 100（76）mg/kg と考えられた。

2.6.6.2.3　イヌを用いた単回投与毒性試験

イヌを用いた単回投与毒性試験は実施していないが、イヌを用いたバイオアベイラビリティ及び最大耐量（MTD）並びに 7 日間固定用量反復経口投与毒性試験（試験 2229/039、2.6.6.3.2.1 項参照）の結果から、イヌの経口投与時の概略の致死量は>75 mg/kg と考えられた。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　ラットを用いた反復投与毒性試験

ラットを用いて最長 6 カ月間の反復経口投与毒性試験を実施した。これらの試験の多くでは、溶媒として、DMSO を 10% HPβCD 含有 PBS で 10 倍に希釈したものを使用した。また、早期がんへの適用のために今後実施する可能性のあるがん原性試験の用量設定を目的として、最長 3 カ月間のラット毒性試験を追加実施した。これらの試験では微細化オラパリブの 0.1%Tween80 含有 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）懸濁液を用いた。

2.6.6.3.1.1　ラットを用いた 7 日間反復経口投与毒性及び 21 日間回復性試験（試験 2229/040）

（概要表 2.6.7.6）

1 群当たり雌雄各 6 例の Crl:WI(Glx/BRL/Han)IGSBR ラットにオラパリブの 0、15、100 及び 200 mg/kg/日を 1 日 1 回 7 日間経口投与した。溶解度の限界から、高用量群及び溶媒投与群は約 1～2 時間の間隔を開けて 1 日 2 回投与した。また、1 群当たり雌雄各 4 例のラットに主試験群と同様の方法で溶媒又はオラパリブを投与した後、21 日間にわたり休薬し、回復性を評価した。

すべての用量でオラパリブの全身曝露が確認され、血漿中濃度は概して雌の方が高かった。

ラットにオラパリブの 15、100 及び 200 mg/kg/日を 7 日間投与したときの忍容性は良好であった。100 又は 200 mg/kg/日でオラパリブ投与に関連した一般状態の変化として、持続的な四肢のばたつき、流涎、口の擦り付け及び挙尾が認められた。投与期間中、体重増加量の減少が 15 mg/kg/日群の雌（56%）及び 100 又は 200 mg/kg/日群の雌雄（35～75%、高用量群の雌では期間全体としての増加量なし）で、摂餌量の減少が 200 mg/kg/日群の雌雄で認められたが、21 日間の休薬により回復した。100 又は 200 mg/kg/日群の雌雄又は片性において、投与期間終了時まで、赤血球数、白血球数及びヘモグロビン濃度の軽微な減少、並びに網状赤血球又は血小板数の中等度から重度な減少が認められた。剖検時に実施した骨髄塗抹標本の観察では、100 又は 200 mg/kg/日群の雌雄において、赤血球産生細胞の減少及び骨髄造血細胞の増加が認められ、骨髄球系／赤芽球系比（M:E ratio）が上昇した。主試験動物の剖検において、オラパリブの影響による肉眼的所見は認められなかった。病理組織学的検査において、200 mg/kg/日群の雌雄で巨核球数の減少及び脾造血の軽微な低下が認められた。21 日間の休薬後、これらの変化はほぼ完全に回復した。

試験報告書では、無影響量は 15 mg/kg/日と結論されたが、試験データを精査した結果、この用量の雌で体重増加抑制が認められた。したがって、この試験において、雄の無影響量は 15 mg/kg/日であったが、雌の無影響量は 15 mg/kg/日未満であった。

2.6.6.3.1.2　ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性及び 28 日間回復性試験（試験 2229/037）

（概要表 2.6.7.7.1）

1 群当たり雌雄各 10 例の Crl:WI(Glx/BRL/Han)IGSBR ラットにオラパリブの 0、5、15 及び 40 mg/kg/日を 1 日 1 回 28 日間経口投与した。また、1 群当たり雌雄各 4 例のラットに 28 日間投与を行った後、28 日間にわたり休薬し、回復性を評価した。さらに、すべての用量について、雌雄各 3 例からなる追加の群を設定し、トキシコキネティクス（TK)を評価した。

すべての用量でオラパリブの全身曝露が確認され、血漿中濃度は概して雌の方が高かった（定常状態における $AUC_{(0\text{-}t)}$は約 3～7 倍高かった）。1 日目及び 4 週目における曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$）は、雌雄いずれにおいても、用量増加に伴って増加し、曝露量は概して用量比を上回る増加を示した。5 mg/kg/日群の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$は 1 日目と 4 週目で同程度であったが、40 mg/kg/日群では、雌雄で 4 週目に曝露量が減少した（最大 45%）。定常状態における TK データの要約を表 2に示す。

ラットにオラパリブの 5、15 及び 40 mg/kg/日を 28 日間投与したときの忍容性は良好であり、試験期間中、死亡例はなかった。40 mg/kg/日群では雌雄で 24 日目から 28 日目にかけて、投与直後に一過性の一般状態の変化（流涎及び四肢のばたつき）が認められた。40 mg/kg/日群の雄で投与期間中、体重増加量が減少（19%）し、対照群と比較して、すべての用量群の雄で摂餌量がわずかに減少した。雌では、投与期間中、体重増加量及び摂餌量に明らかな変化は認められなかった。40 mg/kg/日群の雌で、投与期間終了時に、赤血球数、白血球数、リンパ球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の軽微な減少、並びに網状赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグ

ロビン濃度、ヘモグロビン濃度分布幅、赤血球分布幅、血小板数及び血小板クリットの増加が認められた。雄では、同様の血液学的変化はみられなかった。40 mg/kg/日群の骨髄塗抹標本において、赤血球産生細胞の増加及び骨髄造血細胞の減少が認められ、その結果として、M:E ratio が低下した。休薬期間終了時において、これらのパラメータの完全な回復又は部分的な回復が認められた。

最終剖検時において、40 mg/kg/日群の雌に肉眼的異常所見は認められず、脾臓重量が軽度に増加しただけであった。病理組織学的検査において、骨髄、脾臓、肝臓及び胸腺にオラパリブ投与に関連した所見が認められた。骨髄では、40 mg/kg/日群で造血亢進が認められた。脾臓では、対照群と比較して、40 mg/kg/日群の雄及びすべての用量群の雌で造血亢進が認められた。肝臓では、40 mg/kg/日群の数例の雌並びに低用量及び中用量の雌 1 例で軽度の肝細胞色素沈着が認められた。胸腺では、40 mg/kg/日群の雌で軽度の萎縮が認められ、雄では軽微な萎縮が認められた。28 日間の休薬期間終了時の剖検及び病理組織学的検査において、特記すべき変化は認められなかった。

以上、40 mg/kg/日では、雄で体重増加抑制、雌で赤血球系パラメータの軽度減少がみられ、病理組織学的検査では雌雄の骨髄に造血亢進がみられた。これらの結果から、無毒性量は雌雄いずれも 15 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.3.1.3　ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（試験 TII0012）

（概要表 2.6.7.7.2）

1 群当たり雌雄各 20 例の Crl:WI(Glx/BRL/Han)IGSBR ラットにオラパリブを 0、5、15 及び 30 mg/kg/日（雄）又は 0、1、5 及び 15 mg/kg/日（雌）の用量で 1 日 1 回 26 週間経口投与した。また、1 群当たり雌雄各最大 9 例の群を別途設け、主試験群と同様にオラパリブ又は溶媒を投与し、TK を評価した。

オラパリブを反復経口投与したとき、すべての用量でオラパリブの全身曝露が確認され、曝露量は用量比を上回る増加を示した。26 週間の投与期間を通して、オラパリブの曝露量は雄に比べて雌で高く、雌の高用量群 15 mg/kg/日の定常状態における $AUC_{(0\text{-}t)}$は、雄の高用量群 30 mg/kg/日に比べて約 1.6 倍高かった。用量 1～30 mg/kg/日を 26 週間反復投与しても、蓄積性、自己阻害及び自己誘導は確認されなかった。定常状態における TK データの要約を表 2に示す。

雄ラットにオラパリブを 30 mg/kg/日まで、雌ラットには 15 mg/kg/日まで 26 週間反復投与したとき、本薬投与に関連した死亡例及び一般状態の変化はみられず、忍容性は良好であった。対照群と比較して、雌の 15 mg/kg/日群で体重増加量が減少（21%）し、摂餌量がわずかに減少（7%）した。1 又は 5 mg/kg/日群の雌及び全用量の雄における体重増加量及び摂餌量は、26 週間の投与期間を通して、対照群と同程度であった。

全用量の雄及び 5 又は 15 mg/kg/日群の雌において、投与期間中、赤血球パラメータの軽微な変化（赤血球数、ヘモグロビン及び赤血球容積の減少）が散見された。また、5 又は 15 mg/kg/日群の雌では、21 週目以降、血小板数がわずかに増加し、26 週目には好中球数がわずかに増加した。

15 mg/kg/日群の雌雄及び 30 mg/kg/日群の雄において、13 及び 26 週目に血漿総蛋白量及びグロブリン濃度が減少し、これに伴ってアルブミン／グロブリン比が上昇した。15 mg/kg/日群の雌では、13 及び 26 週目に血漿アルブミン及びカルシウム濃度も低下した。

全投与群の雄及び 5 又は 15 mg/kg/日群の雌の剖検において、対照群と比較して、絶対及び相対（対体重）脾臓重量が増加したが、用量依存性は認められなかった。15 mg/kg/日群の雌の骨髄塗抹標本において、後期骨髄球系細胞の増加及び前期赤血球系細胞の減少がみられた。26 週間の投

与後に実施した剖検及び病理組織学的検査において、オラパリブ投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

以上、雄では 30 mg/kg 日において一過性の変化が試験期間を通じて散見されたのみであり、明らかな毒性所見はみられなかった。一方、雌では 15 mg/kg/日で、体重増加抑制や摂餌量の軽度減少がみられた。したがって、無毒性量は雄で 30 mg/kg/日、雌で 5 mg/kg/日であった。この無毒性量での性差は、恐らく、同一用量における血漿曝露量が雄に比べて雌で高かったことによるものであると考えられた。

2.6.6.3.1.4　ラットを用いた 1 カ月間反復経口投与毒性試験（試験 8000589）

(概要表 2.6.7.6)

今後実施の可能性があるラットがん原性試験の用量設定のために、1 カ月間反復経口投与毒性試験を実施した。

1群当たり雌雄各10例のWistar Hannoverラットにオラパリブを0、100、250、500及び1000 mg/kg/日（雄）又は0、25、50、100及び250 mg/kg/日(雌）の用量で1日1回1カ月間経口投与した。微細化オラパリブを0.1%Tween80含有0.5%HPMC液に懸濁させ、投与した。

初回投与後のオラパリブ曝露量は、用量比を下回って増加し、その傾向は雄でより顕著であった。反復投与によって曝露量は雄では低下する傾向がみられたが、雌では特に変化はみられなかった。同じ用量を雌雄に投与したとき、雌の曝露量は雄より高かった。定常状態におけるTKデータの要約を表 2に示す。

ラットにオラパリブを1000 mg/kg/日まで（雄）又は250 mg/kg/日（雌）まで反復投与したとき、本薬投与に関連した死亡例はなく、忍容性は良好であったが、雌では100 mg/kg以上で一般状態の変化がみられ、雌雄の各用量で体重増加抑制、摂餌量低下、血漿アルカリホスファターゼやトリグリセリドの減少がみられた。血液学的検査では、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット）、白血球（リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球）あるいは網状赤血球の減少、血小板の増加が、雄では500 mg/kg/日以上で、雌ではすべての用量でみられた。

オラパリブ投与に関連した病理組織学的所見が骨髄、脾臓、胸腺、腸間膜リンパ節及び盲腸に認められた。骨髄造血細胞の充実性低下及び赤脾髄の萎縮が1000 mg/kg/日群の雄並びに100及び250 mg/kg/日群の雌でみられた。胸腺ではリンパ球の枯渇が250 mg/kg/日以上の群の雄及び50 mg/kg/日以上の群の雌でみられた。腸間膜リンパ節では洞組織球症の発現頻度の増加がすべての用量群の雄及び250 mg/kg/日群の雌でみられた。盲腸の潰瘍（再生性の腺上皮細胞過形性及び混合性炎症細胞の粘膜浸潤並びに一部の動物では上皮細胞の単細胞壊死を伴う表層上皮の菲薄化と好塩基性化を特徴とする）がすべての用量群の雄に散見されたが、雌ではいずれの用量でもみられなかった。

以上のように、雄に最高1000 mg/kg/日、雌に最高250 mg/kg/日の用量で1カ月間投与したところ忍容性は良好であったが、全用量で体重増加抑制がみられた。雄の500 mg/kg/日以上、雌の全用量で赤血球、白血球、網状赤血球及び血小板の変動がみられた。雌雄で骨髄（造血細胞の充実性低下）、胸腺（リンパ球枯渇）、脾臓（赤脾髄萎縮）及び腸間膜リンパ節（洞組織球症の増加）に、盲腸（上皮の潰瘍）に雄で病理組織学的変化が認められた。胸腺のリンパ球枯渇。骨髄の細胞充実性低下及び血液パラメータ減少の程度に基づき、無毒性量は雄で500 mg/kg/日、雌で50 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.1.5　ラットを用いた 3 カ月間反復経口投与毒性試験（試験 526803）

（概要表 2.6.7.6）

先の 1 カ月間反復経口投与毒性試験に続き、ラットがん原性試験の用量設定のための 3 カ月間反復経口投与毒性試験を実施した。

1群当たり雌雄各10例のWistar Hannoverラットにオラパリブを0、100、250及び1000 mg/kg/日（雄）又は0、 25、50及び100 mg/kg/日（雌）の用量で1日1回少なくとも91日間経口投与した。1カ月間毒性試験（試験8000589、2.6.6.3.1.4項）と同様に、投与には微細化オラパリブ0.1%Tween80含有0.5%HPMC懸濁液を用いた。

オラパリブを反復経口投与したとき、すべての用量でオラパリブの全身曝露が確認された。曝露量は、雄では100と250 mg/kg/日の間ではほぼ用量に比例して増加したが、250と1000 mg/kg/日間の増加は用量比を下回った。雌では、C_{max}は25と50 mg/kg/日の間では、ほぼ用量に比例して増加したが、50と100 mg/kg/日間の増加は用量比を下回った。$AUC_{(0-t)}$はいずれの用量間でも概ね用量に比例して増加した。3カ月間の反復投与後の曝露量は、雌ではいずれの用量でも初回投与後と同程度であったが、雄では明らかな低下が認められた。同じ用量を雌雄に投与した時、雌の曝露量は常に雄より高かった。定常状態におけるTKデータの要約を表 2に示す。

ラットにオラパリブを1000 mg/kg/日まで（雄）又は250 mg/kg/日（雌）まで反復投与したとき、本薬投与に関連した死亡例はなく、忍容性は良好であった。投薬期間中を通じて摂餌量低下と体重増加抑制がすべての用量群の雌雄でみられた。

血液学的検査では、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット）、白血球（リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球）及び網状赤血球の減少が雄では1000 mg/kg/日群で、雌では50あるいは100 mg/kg/日群でみられた。さらに、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血球分布幅及び血小板数の増加が100 mg/kg/日群の雌でみられた。血液生化学検査では、クレアチニン、コレステロール及び総蛋白の減少が250あるいは1000 mg/kg/日群の雄でみられ、雌ではトリグリセライド及び総蛋白の減少がすべての用量でみられた。グルコースの増加が雌雄のすべての用量で認められた。

病理組織額的変化は、リンパ球造血系器官と小腸に認められた。すなわち、用量依存的な胸腺重量の減少が1000 mg/kg/日群の雄及びすべての用量群の雌でみられ、1000 mg/kg/日群の雄あるいは50 又は100 mg/kg/日群の雌で病理組織学的変化が骨髄（造血細胞の充実性低下）、リンパ器官（胸腺、腸管関連リンパ組織及び腸間膜リンパ節におけるリンパ球枯渇）、脾臓/肝臓（髄外造血の亢進、雌のみ）、脾臓（髄外造血の頻度減少、雄のみ）あるいは小腸（十二指腸、空腸及び回腸の上皮細胞変性、雄のみ）に認められた。また、100 mg/kg/日群の雌で再生性の赤血球増生が肝臓、脾臓並びに大腿骨及び胸骨の骨髄にみられたが、貧血に伴う二次的変化と考えられた。

以上のように、雄に最高1000 mg/kg/日、雌に最高100 mg/kg/日の用量で3カ月間投与したところ忍容性は良好であったが、全用量で体重及び体重増加抑制がみられた。赤血球、白血球、網状赤血球及び血小板の血液学的変動を含む標的毒性が、雄の1000 mg/kg/日並びに雌の50あるいは100 mg/kg/日でみられた。更に骨髄（造血細胞の充実性低下）、リンパ系器官（胸腺、腸管関連リンパ組織及び腸間膜リンパ節におけるリンパ球枯渇）、脾臓/肝臓（髄外造血の亢進）、あるいは小腸（十二指腸、空腸及び回腸の上皮変性）の病理組織学的変化が、雄の1000 mg/kg/日並びに雌の50あるいは100 mg/kg/日でみられた。したがって、血液学的及び病理組織学的所見に基づいた場合、無毒性量は雄で250 mg/kg/日、雌で25 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.3.2　イヌを用いた反復投与毒性試験

イヌを用いて最長 6 カ月間の反復経口投与毒性試験を実施した。これらの試験では、溶媒として、1%メチルセルロース（MC）を使用した。ただし、例外として、バイオアベイラビリティ試験（2.6.6.3.2.1項参照）では、1% MC 又は DMSO を 10% HPβCD 含有 PBS で 10 倍希釈したものを使用して投与液を調製し、オラパリブを静脈内及び経口投与した。

2.6.6.3.2.1　イヌを用いたバイオアベイラビリティ及び最大耐量（MTD）並びに 7 日間固定用量反復経口投与毒性試験（試験 2229/039）

（概要表 2.6.7.6）

バイオアベイラビリティ試験では、1% MC 又は DMSO を 10% HPβCD 含有 PBS で 10 倍に希釈した溶媒を用いて調製したオラパリブ投与液を経口又は静脈内投与した。このバイオアベイラビリティ試験以降は、イヌにオラパリブを経口投与する際の適切な溶媒として、1% MC を選択し、本試験の MTD 試験及び固定用量試験には、この溶媒を使用した。

MTD 試験では、雌雄各 1 例のビーグル犬を用いて、以下に示すように、漸増用量のオラパリブを 1 日 1 回最大 5 日間経口投与した（投与用量間に休薬期間なし）。すなわち、1～3 日目は 2.5 mg/kg/日、4～7 日目は 5 mg/kg/日、8～9 日目は 15 mg/kg/日、10～14 日目は 30 mg/kg/日、15～16 日目は 50 mg/kg/日、17～20 日目は 75 mg/kg/日を投与した。主試験（固定用量）では、雌雄各 2 例のビーグル犬に 50 mg/kg/日を 1 日 1 回 7 日間投与した。

MTD 試験及び固定用量試験のすべての用量でオラパリブの全身曝露が確認された。固定用量試験の定常状態における TK データの要約を表 2に示す。

MTD 試験において、オラパリブ投与後に死亡例はなかった。最高 30 mg/kg/日まで、一般状態及び体重に影響はみられなかったが、30 mg/kg/日群の雌雄で摂餌量がわずかに減少した。50 mg/kg/日投与後（15～16 日目）には、雌雄でわずかな体重減少及び摂餌量の減少が認められた。75 mg/kg/日投与後（17～20 日目）には、雄で 21 日目に一般状態の変化（円背位、削痩、流涎、接触時冷感、嘔吐、口部傷害）、体重減少（17～21 日目で 16%）及び 19 日目以降に食欲不振が認められた。雌でも、75 mg/kg/日群で摂餌量の減少及び 50 mg/kg/日群よりさらにわずかな体重減少がみられた。MTD 試験の 5 mg/kg/日以上の投与群において、網状赤血球、血小板、白血球（好中球、リンパ球）及び赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少が認められ、その発現率及び程度に用量依存性が認められた。剖検時に、雌雄の一方又は両方において、リンパ節の腫大又は暗色化、胸腺の小型化、暗色消化管内容物及び消化管の黄変、精巣の暗色巣、肺の赤色巣、上唇の潰瘍など、様々な肉眼的所見が認められた。病理組織学的検査において、MTD 試験の雌雄の胸骨で骨髄萎縮（髄腔は脂肪細胞に比べて造血組織の減少及び血液が充満した静脈洞を特徴とし、細胞集団中の好中球が成熟型へシフトし、巨核球数の減少を伴う）が認められた。

7 日間（固定用量）試験では、1 日目の 50 mg/kg/日投与後に雌雄各 2 例のうち 3 例で一般状態の変化（行動抑制、眼及び鼻口部の発赤）が認められた。これらのうち 1 例では、さらなる一般状態の変化（4～5 日目に嘔吐、接触時冷感及び運動障害など）、体重減少（11%）及び摂餌量減少が認められ、このイヌは 5 日目に早期屠殺された。また、MTD 試験と同様の血液学的検査パラメータの変化が認められ、上記屠殺例では白血球、好中球及びリンパ球集団が最も大きく減少した。剖検時に認められた肉眼的所見は、すべての動物で共通していたわけではなかったが、肝臓の大型化又は蒼白化、腸間膜リンパ節の暗色化、消化管の様々な変色、膵臓の蒼白化、肺の暗色又は赤色病巣、胸腺の小型化、脾臓の大型化、下垂体の暗色化、甲状腺の蒼白化、心臓の様々

な所見などが認められた。また、病理組織学的検査において、すべての動物の胸骨で MTD 試験の動物と同様の骨髄萎縮が認められ、その程度は 5 日目に早期屠殺されたイヌで最も強かった。

2.6.6.3.2.2　イヌを用いた 7 日間反復経口投与毒性及び 21 日間回復性試験（試験 2229/046）

（概要表 2.6.7.6）

1 群当たり雌雄各 1 例のビーグル犬にオラパリブの 2.5、5 及び 15 mg/kg/日を 1 日 1 回 7 日間経口投与した後、21 日間休薬し、回復性を評価した。

試験期間中、死亡例はなかった。投与後に認められた変化は、5 又は 15 mg/kg/日群の雌雄における散瞳のみであり、体重及び摂餌量に対する影響は認められなかった。血液学的検査において、すべての用量で好中球又は網状赤血球数の軽度増加が認められたが（好中球は 11 日目以降、網状赤血球は 15、18 及び 29 日目）、これらの変化に用量依存性はみられなかった。21 日間の休薬期間終了後の剖検において、オラパリブ投与に起因すると考えられる肉眼的所見及び病理組織学的所見は認められなかった。

この試験で毒性学的に意義のある変化がみられなかったことから、イヌにオラパリブを 7 日間投与したときの無毒性量は 15 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.3.2.3　イヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性及び 4 週間回復性試験（試験 2229/038）

（概要表 2.6.7.7.3）

1 群当たり雌雄各 3 例のビーグル犬にオラパリブの 0、2.5、5 及び 15 mg/kg/日を 1 日 1 回 28 日間経口投与した。また、1 群当たり雌雄各 2 例のイヌに主試験群と同じ方法で 5 又は 15 mg/kg/日のオラパリブを投与した後、28 日間休薬し、回復性を評価した。

すべての用量でオラパリブの全身曝露が確認された。定常状態における曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$）は、2.5 及び 5 mg/kg/日群では、雌雄でほぼ同程度であったが、15 mg/kg/日群では、雄に比べて雌の方が約 2 倍高かった。雌雄いずれにおいても、曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$）は用量増加に伴って増加したが、4 週目の曝露量は、すべての用量の雌雄で、用量比を下回っていた。1 日目と 4 週目で C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$は概ね同程度であった。定常状態における TK データの要約を表 2に示す。

試験期間中に死亡例並びに一般状態に対する影響はみられなかった。雌において軽度で回復性の体重増加抑制のみが認められた。

8 日目以降、オラパリブ投与群の雌雄で、網状赤血球数が用量依存的に減少した。この減少は低用量群の個々の動物でも認められたが、高用量群で顕著であった。15 mg/kg/日群において、15、22 日目及び 4 週目の時点でも、網状赤血球数は減少したままであったが、休薬期間終了時には回復傾向がみられた。15 mg/kg/日群では、8 日目以降、血小板及び白血球数の減少も認められた。15 日目以降、血小板数の減少に伴って、平均血小板容積及び血小板分布幅が増加した。また、ヘモグロビン濃度、赤血球数及びヘマトクリット値の軽度減少も認められ、5 mg/kg/日群の動物でも程度は低いものの、同様の変化がみられた。これらの血液学的変化は、休薬期間終了時までに、完全に回復するか、あるいはその傾向が確認された。

骨髄検査において、大部分の分化過程の赤血球系細胞及び血小板産生の減少、並びに分化過程の骨髄球系細胞の増加が認められた。その結果として、すべての用量の雄及び 15 mg/kg/日群の雌で M:E ratio が上昇し、高用量群では 2 倍以上となった。この変化は雌に比べて雄で顕著であった。

中用量及び高用量群の雄 3 例中 2 例では、前立腺重量が対照群の上限を超えたが、高用量群の動物においても、これに関連した病理組織学的所見はみられず、その意義は不明であった。

病理組織学的検査において、高用量群の雌雄各 1 例で骨髄萎縮（造血細胞の全般的減少を特徴とし、骨髄脂肪の増加及び成熟顆粒球の相対的増加を伴う）が認められ、オラパリブ投与に関連した変化と考えられた。休薬期間終了時では、投与期間終了時に認められた病理組織学的変化の完全な回復が確認された。

オラパリブ投与に起因すると考えられる変化は、主に回復可能な雌の体重増加量への影響及び 2.5 mg/kg/日以上の雌雄でみられた血液パラメータ及び骨髄系への影響のみであった。5 mg/kg/日では骨髄の萎縮が認められなかったため、5 mg/kg/日を無毒性量と判断した。

2.6.6.3.2.4　イヌを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（試験 TII0011）

（概要表 2.6.7.7.4）

1 群当たり雌雄各 4 例のビーグル犬にオラパリブの 0、1、3 及び 10 mg/kg/日を 1 日 1 回 26 週間経口投与した。

すべての用量でオラパリブの全身曝露が確認された。曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$）は、雌雄で概ね同程度であり、用量増加に伴って増加した。C_{max} は概して用量比を下回る増加を示した。$AUC_{(0\text{-}t)}$に基づく全身曝露量は、1～3 mg/kg/日の用量範囲で概して用量比を下回る増加を示したが、3～10 mg/kg/日の用量範囲では、用量比を上回る増加を示した。1～10 mg/kg/日の反復投与において、蓄積性、自己阻害及び自己誘導は確認されなかった。定常状態における TK データの要約を表 2に示す。

イヌに最高 10 mg/kg/日までのオラパリブを 26 週間投与したとき、本薬に関連した死亡例及び一般状態の変化はみられず、忍容性は良好であった。絞扼性ヘルニアを発現し、一般状態が不良となった高用量群の雄 1 例を 21 週目に屠殺したが、これは偶発的な所見であり、オラパリブ投与とは無関係であると考えられた。試験期間中、体重及び摂餌量に対する影響はみられなかったが、10 mg/kg/日群の雌の体重増加量は対照群に比べて高値を示した。

10 mg/kg/日群において、投与に関連して赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少が認められ、その影響は雌に比べて雄の方が明らかであった。10 mg/kg/日群の雌雄のヘモグロビン分布幅は、投与期間を通して、対照群に比べて高値を示した。高用量群では網状赤血球数が投与期間を通して変動したが、概して対照群に比べて低値を示した。10 mg/kg/日群の雌雄及び 3 mg/kg/日群の雄では、投与期間を通して、特に 4 週目に（10 mg/kg/日群のみ）、白血球数（概ねすべての細胞タイプ）及び血小板数の減少が認められた。10 mg/kg/日群の雄で尿の比重が 13 及び 26 週目に、pH が 13 週目に対照群に比べて上昇した。器官重量及び剖検所見では、オラパリブ投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

10 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例、並びに 1 mg/kg/日群の雄 1 例では、肝臓に主にクッパー細胞の色素沈着が認められたが、投与との関連性は明確ではなかった。この色素沈着はびまん性であり、特定部位への分布はみられなかった。骨髄塗抹標本において、明らかに投与によると考え

られる変化はみられなかった。すなわち、10 mg/kg/日群の雌における M:E ratio の軽度低下及び総赤血球系細胞数のごく軽度な増加を除いて、赤血球系細胞の再生亢進は確認されなかった。

以上、イヌにオラパリブを 1、3 あるいは 10 mg/kg/日の用量で 26 週間投与した結果、忍容性は良好であった。10 mg/kg/日の雌雄で認められた血液学的検査値の変動は毒性所見と考えられること、及び 3mg/kg/日群の雄では末梢血の血液パラメータに対する軽度の影響のみがみられたことから、無毒性量は雌雄ともに 3 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

In vitro 試験として、代謝活性化系（S9）存在下及び非存在下での細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験として、ラット骨髄小核試験を実施し、オラパリブの遺伝毒性を評価した。

2.6.6.4.1 In vitro 試験

2.6.6.4.1.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（試験 TII0007）

（概要表 2.6.7.8.1）

オラパリブの 8~5000 μg/プレートをネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）試験菌株 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌（*Escherichia coli*）試験菌株 WP2*uvr*A に処理し、S9 存在下及び非存在下で試験を実施したとき、オラパリブは本試験条件下で変異原性を示さなかった。

2.6.6.4.1.2 哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験（試験 TII0008）

（概要表 2.6.7.8.2）

CHO 細胞を用い最高濃度 500 μg/mL で染色体異常試験を実施したとき、S9 非存在下で 15 時間連続処理（回復時間 15 時間）では 5 μg/mL 以上の処理濃度で、また S9 存在下で 3 時間パルス処理（回復時間 15 時間）では 300 μg/mL 以上の処理濃度で、構造異常型の染色体異常出現頻度が有意に上昇した。

2.6.6.4.2 In vivo 試験

2.6.6.4.2.1 ラットを用いた骨髄小核試験（試験 775498）

（概要表 2.6.7.9.1）

1 群当たり雌雄各 5 例の CD ラットにオラパリブを（約 1 時間の投与間隔を開けて）1 日 3 回 2 日間、1 日当たりの総量として、雄は 0、100、200 及び 400 mg/kg/日を、雌は 0 及び 400 mg/kg/日を経口投与した。この試験では、DMSO を 10% HPβCD 含有 PBS で 10 倍に希釈したものを溶媒として使用した。初回投与（0 時間）の 48 時間後に動物を屠殺し、骨髄試料を採取した。各動物について、2000 個の多染性赤血球（PCE）を観察し、小核を有する多染性赤血球（MN-PCE）

の数を計数した。また、合計 1000 個の赤血球（PCE＋正染性赤血球[NCE]）を観察し、PCE と NCE の比を算出した。

この試験において、ラットにオラパリブの 100、200 及び 400 mg/kg/日を 2 日間経口投与し、初回投与の 48 時間後に試料を採取したとき、骨髄細胞における小核の出現頻度が上昇した。

2.6.6.5　がん原性試験

本剤は、ICH S9ガイドラインの適用を受けるため、がん原性を評価する試験は実施していない（2.6.6.9項、「考察」参照）。なお、今後実施の可能性があるラットがん原性試験の用量設定のために反復経口投与毒性試験を実施し、その結果は2.6.6.3.1.4項及び2.6.6.3.1.5項に記載した。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

ラットを用いて、雄及び雌受胎能並びに胚・胎児発生に対する影響を評価する生殖発生毒性試験を実施した。これらの試験では、DMSO を 10% HPβCD 含有 PBS で 10 倍に希釈したものを溶媒として使用した。

2.6.6.6.1　受胎能及び初期胚の発生に関する試験

2.6.6.6.1.1　雄ラットを用いた経口投与による受胎能及び初期胚の発生に関する試験（試験 1558GR）

（概要表 2.6.7.12.1）

1 群当たり 20 例の AlpkHsdRccHan-WIST 雄ラットにオラパリブを 0、5、15 及び 40 mg/kg/日の用量で、交配期間開始前少なくとも連続して 70 日間及び受胎が確認されるまで継続して 1 日 1 回経口投与した。これらの雄と無処置の雌を交配させ、交配日を妊娠 0 日とみなした。妊娠 12 日又は 10 日間の交配期間終了後 12 日に母動物の計画剖検を実施し、胸腔及び腹腔内器官並びに卵巣及び子宮内容物の検査を実施した。最初に、90 及び 91 日目に各用量群の雄 8 例の剖検並びに胸腔及び腹腔内器官の検査を行い、雄性生殖器官の重量を測定し、精巣上体内の精子数及び運動性を評価した。これらのデータを評価した後、97 及び 98 日目に残りの雄の剖検と胸腔及び腹腔内器官の検査を行い、雄性生殖器官の重量を測定した。

15 又は 40 mg/kg/日群の雄ラットで、体重増加量及び摂餌量が用量依存的に減少し、流涎及び脱毛（40 mg/kg/日のみ）の発現率が上昇した。40 mg/kg/日の用量を 2 カ月間投与したとき、雄動物で赤血球数がわずかに減少した。5 mg/kg/日群では、毒性変化は認められなかったが、一過性の軽微な摂餌量減少が 2 例に認められた。

いずれの用量においても、交尾行動、受胎能及び胚生存率に対する影響は認められず、雄性生殖器の重量並びに精巣及び精巣上体の組織学的形態に対する影響もみられなかった。また、一部の動物で評価した精子の数及び運動パラメータにも影響はみられなかった。

雄ラットに成熟期前及び精子形成期を通してオラパリブを投与したときの、交尾行動、受胎能、胚生存率、精子パラメータ、雄性生殖器の重量、精巣及び精巣上体の組織学的影響に関する無毒性量は 40 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.1.2　雌ラットを用いた経口投与による受胎能及び初期胚の発生に関する試験（試験 1557GR）

（概要表 2.6.7.12.2）

1 群当たり 22 例の AlpkHsdRccHan-WIST 雌ラットにオラパリブの 0、0.05、0.5 及び 15 mg/kg/日を無処置雄との交配 14 日前から妊娠 6 日まで、1 日 1 回経口投与した。交配日を妊娠 0 日とみなした。妊娠 12 日又は交配期間終了後 12 日に母動物の計画剖検を実施し、卵巣及び子宮内容物を含めて、胸腔及び腹腔内容物の検査を実施した。また、1 群 12 例の雌ラットに 0 及び 15 mg/kg/日を 19 日間投与した後、交配前に 4 週間の休薬期間を設けて、オラパリブ投与中止後の交尾行動、受胎能及び胚・胎児生存率に対する影響を評価した。

すべての用量でオラパリブの全身曝露が確認された。曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$）は、0.05～15 mg/kg/日の間で、用量増加に伴って増加したが、0.05 mg/kg/日投与後については、十分な血漿中濃度データが得られなかったため、$AUC_{(0-24)}$を算出することはできなかった。C_{max} は 0.05～15 mg/kg/日の間で用量比以上の上昇を示したが、$AUC_{(0-24)}$は 0.5～15 mg/kg/日の間でほぼ用量に比例して増加した。定常状態における TK データの要約を表 2に示す。

主試験の 15 mg/kg/日群で、妊娠中の摂餌量の減少及び投与 1 週目から妊娠期間を通して継続する体重増加量の減少等の軽微な毒性が認められた。回復性評価の 15 mg/kg/日群でも、投与期間中及び休薬期間前半の 2 週間にわたり、体重増加量が減少したが、休薬期間後半の累積体重増加量は、回復性評価の対照群の動物と同程度であった。また、回復性評価の 15 mg/kg/日群の母動物の妊娠初期の体重増加量は対照群に比べてわずかに高値を示した。0.05 又は 0.5 mg/kg/日群では、母動物に対する明らかな影響はみられなかった。

15 mg/kg/日群の雌で発情期延長の発現率が上昇した。回復性評価では 15 mg/kg/日群でも、最低 14 日間の休薬後に発情期延長は認められなかった。いずれの用量においても、交尾行動及び受胎能（排卵率及び妊娠率）に対する影響はみられなかった。

主試験の 15 mg/kg/日群の動物で、胚・胎児生存率が低下し、一腹当たりの胎児生存率がわずかに減少した（対照群の 96%に比べて 90%）。0.05 及び 0.5 mg/kg/日群では、胚・胎児生存率に対する影響はみられなかった。15 mg/kg/日投与後の休薬群では、胚・胎児生存率の低下はみられなかった。

以上の結果より、生殖能に関する無毒性量は 15 mg/kg/日、胎児に関する無毒性量は 0.5 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.2　胚・胎児発生への影響に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラットを用いた経口投与による用量設定胚・胎児発生試験（試験 1555RR）

（概要表 2.6.7.11.1）

1 群当たり 6 例の妊娠 AlpkHsdRccHan-WIST ラットにオラパリブの 0、0.05、0.1、0.5、5、15 及び 40 mg/kg/日を 1 日 1 回、妊娠 6 日から 16 日まで経口投与を行い、妊娠 16 日に TK 用の試料を採取した。妊娠 21 日に母動物の計画剖検を実施し、胸腔及び腹腔内器官並びに卵巣及び子宮内容物の検査を実施した。胎児の体重を測定、性別を判定し、外表に異常がないか検査した。

妊娠 16 日の時点で、すべての用量でオラパリブの全身曝露が確認された。曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$）は、0.05～40 mg/kg/日の間で、用量増加に伴って増加したが、0.05 mg/kg/日投与後については、十分な血漿中濃度データが得られなかったため、$AUC_{(0-24)}$を計算することはできなかった。

C_{max} は 0.05～0.1 mg/kg/日の間で用量に比例して上昇したが、0.1～40 mg/kg/日の間では、用量比を上回る上昇を示した。また、$AUC_{(0-24)}$は 0.1～0.5 mg/kg/日の間で用量にほぼ比例して増加したが、0.5～40 mg/kg/日の間では、用量比を上回る増加を示した。定常状態における TK データを要約して表 2に示す。

5、15 及び 40 mg/kg/日群において、体重増加量及び摂餌量が減少した。15 及び 40 mg/kg/日群では、妊娠 6 日以降に摂餌量が減少し、妊娠 9 日以降には累積体重増加量が減少した。5 mg/kg/日群では、妊娠 16 日以降に体重増加量及び摂餌量の減少が顕著となったが、これらは本用量でみられた子宮内全胚・胎児死亡による二次的な変化であることが示唆された。40 mg/kg/日群の動物では、影響がみられた他の 2 群に比べて、交尾後 21 日までの累積体重増加量の減少がさらに顕著であった。5、15 及び 40 mg/kg/日群では、網状赤血球、白血球、好中球、単球及びリンパ球数も減少し、骨髄が標的器官である可能性が示唆された。0.05、0.1 及び 0.5 mg/kg/日群では、母動物に対する顕著な影響は認められなかった。

5、15 及び 40 mg/kg/日群において、胚・胎児毒性により、すべての胎児の死亡が確認された。0.05、0.1 及び 0.5 mg/kg/日群では、胚・胎児生存率に対する影響及び胎児の外表異常は認められなかったが、0.5 mg/kg/日群では、胎児体重が減少した。

2.6.6.6.2.2　ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生試験（試験 1556TR）

（概要表 2.6.7.13.1）

1 群当たり 22 例の妊娠 AlpkHsdRccHan-WIST 雌ラットにオラパリブを 0、0.05 及び 0.5 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。動物には、妊娠 6 日から 16 日まで投与を行い、妊娠 21 日に母動物の計画剖検を実施し、胸腔及び腹腔内器官並びに卵巣及び子宮内容物の検査を実施した。胎児の体重を測定し、性別を判定し、外表、内臓及び骨格に異常がないか検査した。

0.5 mg/kg/日群の動物で妊娠 16 日以降、体重増加量が減少し、剖検前（妊娠 18～21 日）には、摂餌量が増加した。0.05 mg/kg/日群では、母動物に対する影響は認められなかった。

0.5 mg/kg/日群において、初期胚・胎児生存率が低下し、生存胎児の体重が減少した。0.05 mg/kg/日群では、胚・胎児生存率及び胎児の体重に対する影響はみられなかった。0.5 mg/kg/日群において、眼球異常（無眼球、小眼球）並びに椎骨／肋骨奇形が発生し、0.05 mg/kg/日群では、両側無眼球の胎児 1 例が認められた。

0.5 mg/kg/日群において、一般的に発生する内臓所見（やや不均一な口蓋襞パターン、過剰肝葉、左側臍帯動脈遺残、軽微な尿管拡張、尿管のねじれ）の発生率が上昇した。また 0.05 又は 0.5 mg/kg/日群で重度尿管拡張の発現率も上昇した。

0.5 mg/kg/日群で複数の一過性の軽度骨格異常又は変異（頸椎、胸椎、尾椎、胸骨分節及び後肢骨への影響）の発生率が上昇した。0.5 mg/kg/日群において、腰帯の位置異常を伴う第 14 過剰肋

骨又は骨化中心の存在によって示唆される胸椎-腰椎境界域の尾側位置異常が認められた。0.05 mg/kg/日群でも、第 14 過剰肋骨の発現率が上昇した。

この試験において、0.5 mg/kg/日群の母動物の体重増加量の減少及び 0.05 mg/kg/日以上の群の胎児の諸変化を毒性と判断し、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 0.5 mg/kg/日、また、胎児異常に関する無毒性量は 0.05 mg/kg/日未満と考えられた。

2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない（2.6.6.9項、「考察」参照）。

2.6.6.6.4　新生児を用いた毒性試験

オラパリブの対象患者集団は、主に *BRCA* 変異陽性の PSR 卵巣癌に罹患した成人患者であることから、新生児を用いる毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.7　局所刺激性試験

オラパリブは経口経路で投与されることから、局所刺激性試験は実施しなかった。

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　ラットを用いた 1 カ月間反復経口投与による化合物バッチ比較毒性試験（試験 1858KR）

（概要表 2.6.7.17.1）

本試験は、不純物である [redacted] を [redacted]% w/w 含有するバッチ（バッチ C436/4）の毒性と、過去の非臨床試験及び臨床試験で使用したこの不純物を含まないバッチ（バッチ 060344）の毒性を比較することにより、この不純物の安全性を確認するために実施した。1 群当たり雌雄各 10 例の Wistar Hannover ラットに溶媒及び両バッチのオラパリブを単一用量 40 mg/kg/日で 1 日 1 回 28 日間経口投与した。なお、この用量は、ラットを用いて実施した 1 カ月間毒性試験で良好な忍容性が確認された用量であった（試験 2229/037、2.6.6.3.1.2項参照）。更に、1 群当たり雌雄各 6 例のラットに主試験群と同様にオラパリブを投与し、TK を評価した。

両オラパリブ投与群で本薬の全身曝露が確認された。40 mg/kg/日投与後の血漿中曝露量は両バッチで同程度であり、雄に比べて雌の方が高かった（定常状態における $AUC_{(0\text{-}24)}$は約 6～11 倍高かった）。しかし、両バッチのオラパリブを投与したときの雄の血漿中曝露量は、過去に実施したラット 1 カ月間試験（試験 2229/037）における 40 mg/kg/日投与時の曝露量の約 4 分の 1 であった。

この試験において、ラットにオラパリブを 40 mg/kg/日の用量で 1 カ月間投与したとき、両バッチの間で明らかな毒性の差異は認められなかった。いずれのバッチを投与した場合も忍容性は良好であり、本薬に関連した死亡及び一般状態の変化は認められなかった。投与に関連した影響は両バッチで同様であり、雌で投与期間中、摂餌量がわずかに減少し、体重はほとんど又は全く増加しなかった（29 日目の雌の群平均体重は同時対照に比べて 8～10%低かった）。両バッチの投与群において、雌で 15 日目にヘモグロビン量、ヘマトクリット及び赤血球数が軽度に低下したが、29 日目までに回復した。また、雌で網状赤血球数（29 日目）及び血小板数（15 及び 29 日目）の増加、並びに好中球数（29 日目）の減少も認められた。両群の雌では、試験終了時に血漿蛋白（総蛋白量、アルブミン及びグロブリン）の軽度減少もみられた。雄では、同様の変化は認められなかった。

剖検時に認められた本薬に関連すると考えられる変化は、両バッチに共通して雌で認められた胸腺重量の減少のみであった。剖検及び病理組織学的検査において、オラパリブに起因すると考えられる変化はみられなかった。

以上、不純物含量の異なる 2 種のバッチのオラパリブを 1 カ月間 40 mg/kg/日の用量で投与したが、曝露及び毒性所見に明らかな差は認められなかった。

2.6.6.8.2　光毒性試験

オラパリブは波長 290～700 nm の光をほとんど吸収せず、276 nm に吸収極大を示す（図 1）。290 nm におけるモル吸光係数は 5926 L/mol-cm であった。ラットを用いた組織分布試験（試験番号 KMR017 及び KMR004）では皮膚と眼球の色素組織への放射能のわずかな滞留がみられたが、速やかに消失した（薬物動態試験の概要文 2.6.4.4.2 項参照）。臨床試験で光毒性を示唆するエビデンスは認められなかったことから（臨床的安全性 2.7.4 項参照）、オラパリブにヒトに対する光毒性リスクはないと考えられた。したがって、光毒性作用を評価する追加の *in vitro* あるいは *in vivo* 非臨床試験は実施しなかった。

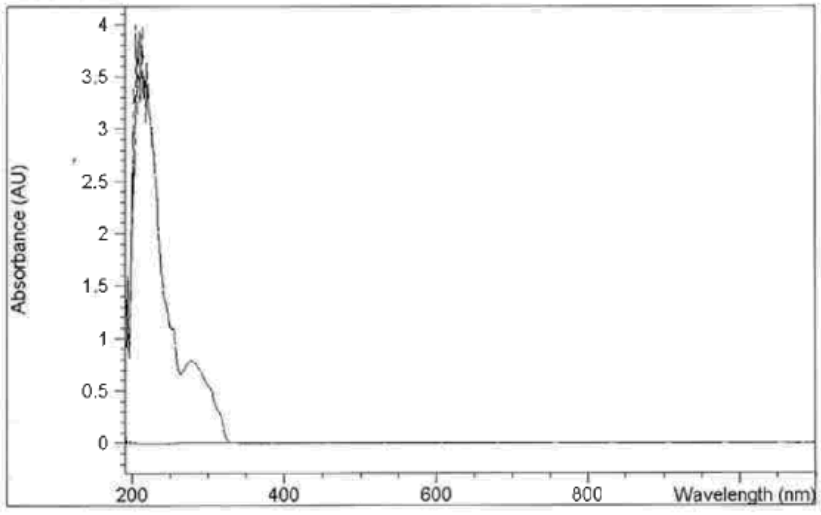


図 1　　オラパリブの光吸収スペクトル

2.6.6.8.3　骨髄毒性試験（試験 11296）

（概要表 2.6.7.17.2）

オラパリブの骨髄に対する影響を検討するため、ヒトドナーから採取した骨髄細胞を用いた試験を実施した。この試験は、細胞にオラパリブを 14 日間連続曝露する顆粒球／単球コロニー形成細胞（CFU-GM）アッセイ及び細胞にオラパリブを 3 日間連続曝露する骨髄増殖試験から構成されていた。これらの試験において、CFU-GM アッセイ（単一ドナー）におけるオラパリブの IC_{50} 平均値は 3.9 μM であり、増殖試験における IC_{50} 平均値は 2.7 μM（n=4、範囲 1.05～4.6 μM）であった。

Sprague-Dawley ラットから採取した骨髄細胞を使用した CFU-GM アッセイも実施し、細胞にオラパリブを 14 日間連続曝露したときの骨髄毒性作用を検討した。この試験におけるオラパリブの IC_{50} 平均値は 0.33 μM であった。

2.6.6.8.4　マウスを用いた 14 日間経口投与忍容性及びトキシコキネティクス試験（試験 ASU0117）

（概要表 2.6.7.17.3）

この試験は、マウスにおけるオラパリブの初期毒性評価試験として、将来的にマウスを用いて実施する可能性のある試験の用量設定に役立つ情報を収集するために実施した。MTD 試験には、1 群当たり雌雄各 2 例の Crl:CD-1 (ICR) BR VAF/PLUS マウスに 100、200 及び 400 mg/kg/日を 1 日 1 回 3 日間にわたり経口投与した。主試験では、1 群当たり雌雄各 3 例のマウスに 100、200 及び 400 mg/kg/日を 1 日 1 回 14 日間にわたり経口投与した。また、1 群当たり雌雄各 30 例のマウスに主試験群と同様の方法でオラパリブを投与し、TK を評価した。この試験では、DMSO を 10% HPβCD 含有 PBS で 10 倍に希釈したものを溶媒として使用した。

すべての用量でオラパリブの全身曝露が確認された。3 用量すべてにおいて、C_{max} は 1 日目と 14 日目で同程度であった。また、両試料採取日において、$AUC_{(0-8)}$は用量比を下回る増加を示した。雌雄いずれにおいても、1 日目の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-8)}$）は 14 日目の曝露量に比べて約 2～11 倍高値であった。C_{max} 及び $AUC_{(0-8)}$は、概して、雄に比べて雌の方がわずかに高かった。

投与期間中、400 mg/kg/日群の雌 1 例の一般状態が悪化したため、試験 11 日目に屠殺した。この動物では、一般状態の変化として、四肢の蒼白化、浅速呼吸、旋回、頭部傾斜、不安定歩行及び異常歩行が認められた。剖検において、肉眼的異常はみられなかった。この試験では、病理組織学的検査は実施しなかったため死因は不明であるが、投与との関連性を否定することはできない。

100 mg/kg/日群と比較して 200 又は 400 mg/kg/日群の雌雄又は方性で、7 日目及び 15 日目の血液学的検査において、網状赤血球、赤血球パラメータ及び白血球数の減少が認められた。また、15 日目には、400 mg/kg/日群の雌で血小板及び網状赤血球数の増加がみられ、個別値は正常背景値の上限を超えていた。その他のパラメータすべてについて、オラパリブ投与に関連した毒性学的意義のある変化はみられなかった。

試験報告書では、無影響量は示されていなかったが、マウスにオラパリブを 400 mg/kg/日まで投与したときの忍容性は良好であり、毒性学的に意義のある所見は認められなかったと結論されている。しかし、400 mg/kg/日群の雌 1 例の死亡例について、投与との関連性を否定できなかっ

たことから、マウスにオラパリブを 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの無毒性量は 200 mg/kg/日であると考えられた。

2.6.6.9 考察

オラパリブの非臨床安全性試験として、ラット及びイヌを用いた種々の単回投与及び反復投与毒性試験、ラットを用いた生殖発生毒性試験、並びに *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験を実施した。臨床で予定されている本薬の投与経路は経口であることから、主要な毒性試験ではオラパリブを経口投与した。

動物及びヒトの定常状態における曝露量を比較した結果（表 2）、主要な反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験におけるラット及びイヌ曝露量は、予定臨床用量である 300 mg 1 日 2 回投与時のヒト曝露量に比べて概して低いことが明らかになった。しかし、悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験での最高投与量は、非臨床試験で評価された最高投与量あるいは曝露量によって制限されないことから（ICH S9）、非臨床の曝露レベルが臨床より低いことは、進行癌を対象とした抗癌剤開発では稀ではない。また、ヒトで同定されたすべての主代謝物が、ラット及びイヌの一方又は両方の経口投与後にも確認されたことから、本薬の臨床使用をサポートするための毒性試験にこれらの動物種を使用したことは妥当であったと考えられる（薬物動態試験の概要文 2.6.4.5 項参照）。

ラットを用いた 1 カ月間及び 6 カ月間 1 日 1 回反復経口投与毒性試験において、体重、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。雄に比べて雌での曝露量が高いことを考慮し、6 カ月間試験では雌の用量を低く設定した。また、イヌに 50 及び 75 mg/kg/日の用量を 7 日間投与したとき、一般状態の変化、体重減少及び食欲減退が認められ、50 mg/kg/日群の 1 例を 5 日目に早期屠殺した。イヌを用いた 1 カ月間及び 6 カ月間反復投与試験では、より低い用量を選択した結果、摂餌量及び体重に対する有害な作用は認められず、良好な忍容性を示した。

ラット及びイヌにオラパリブを最長 6 カ月間反復投与したときの主な毒性標的器官は骨髄であり、これに関連して末梢血の血液学的検査パラメータに変化が認められた。ラットでは、赤血球パラメータ、白血球数、好中球数及びリンパ球数の減少、並びに網状赤血球数及び血小板数の増加又は減少が認められた。これらの変化の程度は概ね軽度であったが、7 日間試験で使用した高用量 100 及び 200 mg/kg/日群では、明らかな網状赤血球数及び血小板数の減少が認められた。ラットにおけるこれらの血液学的変化に関連して、骨髄内で赤血球生成及び骨髄造血細胞が増加し、脾造血の亢進、肝細胞色素沈着（ヘモジデリン）及び胸腺萎縮が認められた。雄に比べて雌のオラパリブ曝露量が高かったことを反映して、同用量におけるこれらの変化は雌でより顕著であった。イヌにオラパリブを 1 カ月間反復投与したときにも、同様の赤血球パラメータ、白血球数、好中球数、リンパ球数、網状赤血球数及び血小板数変化が認められ、これらに関連して、骨髄萎縮及び骨髄塗抹標本で M:E ratio の上昇が認められた。また、イヌに 6 カ月間投与したときにも、赤血球数、白血球数及び血小板数の減少が認められたが、骨髄の病理組織学的検査でこれに関連する変化は認められなかった。ラット及びイヌの 1 カ月間試験で認められたすべての変化は、28 日間の休薬期間後には、完全又は部分的に回復した。ヒトドナー及びラット由来の骨髄細胞を用いた *in vitro* 試験においても、オラパリブの骨髄毒性が確認された。骨髄及び末梢血に対するオラパリブの影響は、本薬の PARP 阻害薬としての薬理作用及び作用機序に関連していると考えられた。定常状態下での造血幹細胞／前駆細胞の生存及びストレスに対する反応において、PARP-2 が重要な役割を果たしていると考えられている（Farrés et al, 2013）。ヒトにおいてもオラパリブ単剤投与に関連した有害事象として、骨髄抑制（貧血、好中球減少症、血小板減少症等）が認め

られているが、臨床開発中の他の PARP 阻害剤でも、同様の有害事象が報告されており、クラス効果であることが示唆されている（臨床的安全性 2.7.4.2.1.2 項参照）。

細菌を用いた復帰突然変異試験において、オラパリブは変異原性を示さなかった。一方、*in vitro* 染色体異常試験では染色体異常誘発作用がみられ、*in vivo* ラット骨髄小核試験で 2 日間経口投与後に小核誘発作用も認められた。PARP-1 及び p53 の両方を欠損するマウスが、p53 のみを欠損するマウスと比べて小核形成を亢進させることが報告されている（Conde et al, 2001）。更に、これらのマウスにおいて、PARP-1 欠損に関連したゲノムの不安定性は腫瘍発生の素因とはならず、PARP-1 及び p53 の両方を欠損するマウスの無腫瘍生存率が、p53 のみを欠損するマウスと比べて、有意に上昇することが確認されている（Conde et al, 2001）。したがって、オラパリブの染色体異常誘発作用は、主たる薬理作用に起因するゲノム不安定性の結果であると考えられた。

ラットを用いた生殖発生毒性試験において、オラパリブは雄及び雌の受胎能に有害な影響を及ぼさなかった。一方、投与を行わない雄と交配させた成熟雌ラットに、明らかな母動物毒性を誘発しない用量である 15 mg/kg/日を、交配 14 日前から交尾後 6 日まで経口投与したとき、初期胚・胎児生存率が低下した。

胚・胎児発生に関する試験において、オラパリブを器官形成期に経口投与したとき、5 mg/kg/日以上の用量で全胚・胎児死亡が誘発された。母動物に対する毒性が認められない用量である 0.5 mg/kg/日において、胚死亡率の上昇、胎児体重の減少、胎児の内臓奇形（無眼球、小眼球など）及び椎骨／肋骨奇形の発生率上昇が認められた。0.05 mg/kg/日群では、胎児生存率に対する影響は認められなかったが、胎児奇形（両側無眼球を示す胎児 1 例を含む）の発生率は高いままであり、発生毒性に関する無毒性量は得られなかった。ラットを用いたすべての生殖発生毒性試験において、認められた血漿曝露量は、臨床用量 300 mg 1 日 2 回投与で達成されるヒト曝露量に比べて低く（表 2参照）、治療量のオラパリブは胎児の発生に対して有害な影響を及ぼす可能性があることが示唆された。PARP-1 及び PARP-2 の両方を欠損するダブルノックアウトマウスは生存できず、原腸形成開始時に死亡すること（Menissier de Murcia et al, 2003）、また、原腸形成時のマウスの初期胚は DNA 損傷によるアポトーシスに対する感受性が高いと考えられることから（Heyer et al, 2000）、ラットで認められた胚・胎児生存率に対する影響は、オラパリブの主な薬理作用に関連していると考えられた。このことは、初期胚形成において、PARP-1 及び PARP-2 の発現、並びに機能的 DNA 損傷修復メカニズムが非常に重要であることを示している。ラットを用いた試験において、オラパリブに発生毒性作用があることが明確に示されたことから、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験は不要と判断した。

オラパリブの製造工程では、オラパリブの原薬規格に規定されている 3 種類の不純物、すなわち、*不純物A、*不純物B及び*不純物Cが生じる（品質に関する概括資料 2.3.S.3.2 項参照）。*不純物Aの規格限度値 [redacted]% w/w は、ラットを用いた 1 カ月間バッチ比較試験（1858KR）において安全性が確認済みである。また、*不純物B及び*不純物Cの規格限度値 [redacted]% w/w は、ICH Q3A (R2)ガイドラインで規定されている[redacted]にしたがって、[redacted]設定されている[redacted]。

オラパリブには遺伝毒性があり、また、患者は遺伝毒性作用のある化学療法を用いる複数サイクルの前治療を受けている可能性があることから、予定されている適応症では、毒性学的懸念の閾値（TTC）又は段階的 TTC に基づいて変異原性不純物を管理するのは妥当でないと考えられる（品質に関する概括資料 2.3.S.3.2 項参照）。

これまでに実施した安全性評価試験プログラムは、*BRCA* 変異陽性の PSR 卵巣癌に罹患した患者への投与をサポートする試験として適切であると考えている。白金製剤を基本とする化学療法は、現時点で PSR 卵巣癌患者における標準的治療法であるが、治療を続けると毒性が増悪していくため、このような化学療法レジメンでの投与は約 6 サイクルに制限され、大部分の患者で再発がみられる（Colombo et al, 2010）。症状が進行した場合には、追加の白金製剤を基本とする化学療法を用いる治療が検討されることになる。このような患者母集団では、有効かつ忍容性良好な維持療法に対する大きなアンメットニーズがある。なぜならば、寛解持続期間を延長させ、疾患進行を遅延させることで、毒性を伴う化学療法の追加を遅延させ、結果として全生存期間を延長させる可能性が期待されるからである。このような適応症に対して適用できるICH S9ガイドラインに準拠したとき、ラット及びイヌを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験は、これらの患者の維持療法のサポートとして十分であると考えている。同様な理由から、げっ歯類を用いたがん原性試験は不要と考えている。卵巣癌は一般に進行した段階で検出され、5 年生存率は全病期を通した場合で 44%、進行した遠隔転移のある場合で 27%である（Siegel et al, 2013）。すべての適応患者が前治療として白金製剤を含む複数サイクルの化学療法を受けている可能性があり、再発後には、遺伝毒性のある抗がん剤を用いた化学療法サイクルがさらに継続されることになる。維持療法としてオラパリブを投与したとき、無増悪生存期間が有意に延長することが明らかになっており、これによって、このような患者でさらなる遺伝毒性のある抗がん剤を用いた化学療法を開始する時期を大幅かつ臨床的に意味のある程度に遅延させることができると考えられる（臨床に関する概括評価 2.5.1.2.4 項参照）。げっ歯類を用いた出生前及び出生後の発生に関する試験は実施していない。ラットで既にオラパリブに胚致死作用及び催奇形性作用があることが明らかになっており、患者は前治療として複数サイクルの白金製剤投与を受けている可能性があるとともに、*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者の治療であるという状況から、このような試験を実施する必要はないと考えている。

2.6.6.10 結論

ラット及びイヌを用いた最長 6 カ月間の反復経口投与毒性試験における主な毒性標的器官は骨髄であり、これに関連して末梢血の血液学的検査パラメータに変化が認められた。これらの影響は、オラパリブの主たる薬理作用に関連していると考えられた。これらすべての変化が、28 日間の休薬期間後には、完全又は部分的に回復した。

遺伝毒性試験において、オラパリブに変異原性は認められなかったが、*in vitro* で染色体異常誘発作用がみられ、ラット骨髄小核試験で経口投与後に小核誘発作用が認められた。これらの所見は、オラパリブの主たる薬理作用に起因するゲノム不安定性の結果として誘発されるものであった。

ラットを用いた生殖発生毒性試験において、オラパリブを経口投与しても、雄及び雌の受胎能に対する有害な影響は誘発されなかったが、初期胚・胎児生存率の低下、胎児の内臓及び骨格異常の発現率上昇、重大な眼及び椎骨／肋骨奇形が誘発された。これらのラット胚・胎児生存率に対する影響は、オラパリブの主な薬理作用に関連していると考えられた。

オラパリブに関する非臨床安全性試験から、*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌に罹患した患者にオラパリブを使用することの妥当性が裏付けられた。

2.6.6.11 参考文献

Colombo et al, 2010

Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21:v23–v30.

Conde et al, 2001

Conde C, Mark M, Oliver FJ, Huber A, de Murcia G , Menissier-de Murcia J.
Loss of poly (ADP-ribose) polymerase-1 causes increased tumour latency in p53-deficient mice. EMBO J 2001;20:3535-43.

Farrés et al, 2013

Farrés J, Martín-Caballero J, Martínez C, Lozano JJ, Liacuna L, Ampurdanes C, et al. PARP-2 is required to maintain hematopoiesis following sublethal γ-irradiation in mice. Blood Epub May 15, 2013

Heyer et al, 2000

Heyer B, MacAuley A, Behrendtsen O, Werb Z. Hypersensitivity to DNA damage leads to increased apoptosis during early mouse development. Genes Dev 2000;14:2072-84.

ICH Q3A (R2)

International Conference on Harmonisation (ICH). Impurities in new drug substances Q3A(R2), 25 October 2006.

ICH S9

International Conference on Harmonisation (ICH). Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceutical S9, 29 October 2009.

Menissier de Murcia et al, 2003

Menissier de Murcia J, Ricoul M, Tartier L, Niedergang C, Huber A, Dantzer F, et al.. Functional interaction between PARP-1 and PARP-2 in chromosome stability and embryonic development in mouse. EMBO J 2003;22:2255-63.

Siegel et al, 2013

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11-30

2.6.7　毒性試験概要表

リムパーザ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

	目次	2
2.6.7.1	毒性試験：一覧表	4
2.6.7.2	トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表	7
2.6.7.3	トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧	8
2.6.7.4	毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧	12
2.6.7.5	単回投与毒性試験	14
2.6.7.6	反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験	19
2.6.7.7	反復投与毒性試験：重要な試験	24
2.6.7.7.1	ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験	24
2.6.7.7.2	ラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験	28
2.6.7.7.3	イヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験	31
2.6.7.7.4	イヌ 6 カ月間反復経口投与毒性試験	34
2.6.7.8	*In vitro* 遺伝毒性試験	37
2.6.7.8.1	細菌を用いる復帰突然変異試験	37
2.6.7.8.2	哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験	44
2.6.7.9	*In vivo* 遺伝毒性試験	48
2.6.7.9.1	ラットを用いる骨髄小核試験	48
2.6.7.10	がん原性試験	50
2.6.7.11	生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験	51
2.6.7.11.1	ラットの用量設定胚・胎児発生試験	51
2.6.7.12	生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	54
2.6.7.12.1	雄ラットの受胎能及び初期胚の発生に関する試験	54
2.6.7.12.2	雌ラットの受胎能及び初期胚の発生に関する試験	57
2.6.7.13	生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験	60
2.6.7.13.1	ラットの胚・胎児発生試験	60
2.6.7.14	生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	63
2.6.7.15	新生児を用いた試験	64
2.6.7.16	局所刺激性試験	65

2.6.7.17　その他の毒性試験 66
2.6.7.17.1　ラット 1 カ月間反復経口投与化合物バッチ比較毒性試験 66
2.6.7.17.2　*In vitro* 骨髄毒性試験 69
2.6.7.17.3　マウス 14 日間強制経口投与試験 70

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：オラパリブ

Type of study	Species and strain	Method of admini.	Duration of dosing	Doses mg/kg[a]	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
2.6.7.5 Single-dose toxicity								
	Mouse Crl:CD-1™ (ICR)BR	Oral (gavage)	Single	50, 100, 200, 300 (38, 76, 152, 228)[g]	Yes	[redacted] UK	2229/035	4.2.3.1.1
	Mouse Crl:CD-1 (ICR)BR	Intravenous	Single	25, 50, 70, 100, 140, 200 (19, 38, 53.2, 76, 106.4, 152)[g]	Yes	[redacted] UK	2229/036	4.2.3.1.2
	Rat Crl:WI(Glx/ BRL/Han) IGSBR	Oral (gavage)	Single	50, 100, 200, 240, 300 (38, 76, 152, 182.4, 228)[g]	Yes	[redacted] UK	2229/033	4.2.3.1.3
	Rat Crl:WI(Glx/ BRL/Han) IGSBR	Oral (gavage)	Single	240, 300 (232.8, 291)[g]	Yes	[redacted] UK	2229/044	4.2.3.1.4
	Rat Crl:WI(Glx/ BRL/Han) IGSBR	Intravenous	Single	25, 50, 70, 100 (19, 38, 53.2, 76)[g]	Yes	[redacted] UK	2229/034	4.2.3.1.5
2.6.7.6/7 Repeat-dose toxicity								
	Rat Crl:WI(GLX/ BRL/HAN) IGSBR	Oral (gavage)	7 days	0, 15[b], 100 and 200	Yes	[redacted] UK	2229/040	4.2.3.2.1
	Rat Crl:WI(Glx/ BRL/Han) IGSBR	Oral (gavage)	28 days	0, 5, 15 and 40	Yes	[redacted] UK	2229/037	4.2.3.2.2
	Rat Crl:WI (Han)	Oral (gavage)	1 month (at least 28 days)	Males: 0, 100, 250, 500 and 1000 Females: 0, 25, 50, 100 and 250	No	[redacted], Canada	8000589	4.2.3.2.3

Type of study	Species and strain	Method of admini.	Duration of dosing	Doses mg/kg[a]	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
	Rat Crl:WI (Han)	Oral (gavage)	3 months (at least 91 days)	Males: 0, 100, 250 and 1000 Females: 0, 25, 50 and 100	Yes	[redacted], UK	526803	4.2.3.2.4
	Rat Crl:WI(Glx/ BRL/Han) IGSBR	Oral (gavage)	26 weeks	Males: 0, 5, 15 and 30 Females: 0, 1, 5 and 15	Yes	[redacted] UK	TII0012	4.2.3.2.5
	Dog Beagle	Oral (gavage)	MTD: 2-5 days Fixed dose: 7 days	MTD: 2.5, 5, 15, 30, 50 and 75 Fixed dose: 50	Yes	[redacted] UK	2229/039	4.2.3.2.6
	Dog Beagle	Oral (gavage)	7 days	2.5, 5 and 15	Yes	[redacted] UK	2229/046	4.2.3.2.7
	Dog Beagle	Oral (gavage)	28 days	0, 2.5, 5 and 15	Yes	[redacted] UK	2229/038	4.2.3.2.8
	Dog Beagle	Oral (gavage)	26 weeks	0, 1, 3 and 10	Yes	[redacted] UK	TII0011	4.2.3.2.9
2.6.7.8/9 Genotoxicity								
Bacterial reverse mutation assay	*S.typhimurium* and *E.coli*	*In vitro*	-	0 to 5000 µg/plate	Yes	[redacted] UK	TII0007	4.2.3.3.1.1
In vitro cytogenetics assay	Chinese Hamster Ovary cells	*In vitro*	-	0 to 500 µg/mL[c]	Yes	[redacted] UK	TII0008	4.2.3.3.1.2
Micronucleus test	Rat CD	Oral (gavage)	2 days	100, 200 and 400	Yes	[redacted] UK	775498	4.2.3.3.2.1
2.6.7.10　Carcinogenicity		Not applicable[f]						
2.6.7.11-14　Reproductive & development toxicity								
Fertility and early embryonic development	Rat (Male) AlpkHsdRcc Han:WIST	Oral (gavage)	70 days prior to pairing and until fertility was proven	0, 5, 15 and 40[e]	Yes	AstraZeneca UK	1558GR	4.2.3.5.1.1

Type of study	Species and strain	Method of admini.	Duration of dosing	Doses mg/kg[a]	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
Embryo-fetal development	Rat (Female) AlpkHsdRcc Han:WIST	Oral (gavage)	14 days prior to pairing until Day 6 post-coitum	0, 0.05, <u>0.5</u>[d] and 15	Yes	AstraZeneca UK	1557GR	4.2.3.5.1.2
	Rat (Female) AlpkHsdRcc Han:WIST	Oral (gavage)	11 days (Days 6 to 16 of gestation)	0, 0.05, 0.1, <u>0.5</u>[d], 5, 15 and 40	Yes	AstraZeneca UK	1555RR	4.2.3.5.2.1
	Rat (Female) AlpkHsdRcc Han:WIST	Oral (gavage)	11 days (Days 6 to 16 of gestation)	0, 0.05 and 0.5[d]	Yes	AstraZeneca UK	1556TR	4.2.3.5.2.2
2.6.7.15 Studies in juvenile animals		Not applicable[f]						
2.6.7.16 Local tolerance		Not applicable[f]						
2.6.7.17 Other toxicity studies								
	Rat AlpkHsdRcc Han:WIST	Oral (gavage)	28 days	0 and 40	Yes	AstraZeneca UK	1858KR	4.2.3.7.6.1
	Rat and human bone marrow cells	*In vitro*	3–14 days	0.01 to 1000 µM	No	[redacted], USA	11296	4.2.3.7.7.1
	Mouse Crl:CD-1 (ICR) BR VAF/PLUS	Oral (gavage)	14 days	100, <u>200</u> and 400	Yes	[redacted] UK	ASU0117	4.2.3.7.7.2

[a] Unless otherwise specified, for repeat dose and reproductive toxicity studies, the highest NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) or NOEL (No Observed Effect Level) is underlined.
[b] NOEL in males, NOAEL in females was not established
[c] Cultures were treated with doses up to 1000 µg/mL, but 500 µg/mL was the highest dose scored for cytogenicity.
[d] NOEL for effects in F_1 litters; for study 1556TR a NOEL was not established [e] NOEL for effects on F_0 male fertility
[f] Studies not required for the present indication. [g] Normalized with purity

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：オラパリブ

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Study Number
Bioavailability, MTD and 7 day repeat dose	Beagle dog	Oral (gavage)[b]	0, 2.5, 5, 10, 15, 25, 30, 50 and 75	Yes	2229-039[a]
7 day repeat dose	Rat	Oral (gavage)	0, 15, 100 and 200	Yes	2229-040
28 day repeat dose	Rat	Oral (gavage)	0, 5, 15 and 40	Yes	2229-037
28 day repeat dose (batch comparison)	Rat	Oral (gavage)	0 and 40	Yes	1858KR
26 week repeat dose	Rat	Oral (gavage)	Males: 0, 5, 15 and 30　Females: 0, 1, 5, and 15	Yes	T110012
1 month repeat dose (dose setting)[c]	Rat	Oral (gavage)	Males: 0, 100, 250, 500 and 1000　Females: 0, 25, 50, 100 and 250	No	8000589
3 month repeat dose (dose setting)[c]	Rat	Oral (gavage)	Males: 0, 100, 250 and 1000　Females: 0, 25, 50 and 100	Yes	526803
28 day repeat dose	Beagle dog	Oral (gavage)	0, 2.5, 5 and 15	Yes	2229-038
26 week repeat dose	Beagle dog	Oral (gavage)	0, 1, 3 and 10	Yes	T110011
Female fertility and early embryonic development	Rat	Oral (gavage)	0, 0.05, 0.5 and 15	Yes	1557GR
Embryofetal development (dose range finding)	Rat	Oral (gavage)	0, 0.05, 0.1, 0.5, 5, 15 and 40	Yes	1555RR
14 day repeat dose	Mouse	Oral (gavage)	100, 200 and 400	Yes	ASU0117

[a] Bioavailability phase, animals received a single dose.　MTD (maximum tolerated dose phase) animals dosed for 2, 3, 4 or 5 days
[b] All doses were administered by oral gavage, except for the 2.5mg/kg dose in the bioavailability phase, which was administered intravenously
[c] Studies 8000589 and 526803 were non-pivotal studies conducted to support dose selection for a possible future carcinogenicity study in rats. These studies used a different dosing formulation (suspensions of milled drug substance in 0.5% HPMC and 0.1% Tween 80) to those used in the pivotal 28 day and 26 week rat studies (Studies 2229-037 and T110012, respectively)

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

被験物質：オラパリブ

Comparison of Mouse, Rat, Dog and Human Exposure (Total AUC) Following Repeated Oral Administration of Olaparib

Dose (mg/kg/day)	Plasma Total $AUC_{(0\text{-}t)}$ (μg.h/mL)+						Plasma Total $AUC_{(0\text{-}12)}$ (μg.h/mL)
	Mouse (male)	Mouse (female)	Rat (male)	Rat (female)	Dog (male)	Dog (female)	Human++
0.05				NC[e] NC[f]			
0.1				0.034[e]			
0.5				0.209[e] 0.257[f]			
1				0.373[d]	2.18[j]	1.19[j]	
2.5					3.43[i]	4.92[i]	
3					3.83[j]	3.60[j]	
5			0.239[c*] 0.227[d]	1.64[c]; 3.15[d]; 1.83[e]	5.60[i]	6.52[i]	57.91[m]
10					15.6[j]	14.0[j]	
15			1.06[c] 1.64[d] 3.68[g*]	6.27[c] 6.75[d] 7.59[e] 8.25[f] 6.26[g]	10.7[i]	22.2[i]	
25				7.60[k] 10.47[l]			
30			4.23[d]				

Comparison of Mouse, Rat, Dog and Human Exposure (Total AUC) Following Repeated Oral Administration of Olaparib

Dose (mg/kg/day)	Plasma Total $AUC_{(0-t)}$ (µg.h/mL)+						Plasma Total $AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)
	Mouse (male)	Mouse (female)	Rat (male)	Rat (female)	Dog (male)	Dog (female)	Human++
40			1.50[b]; 1.86[b]	16.0[b]; 11.9[b]			
			5.75[c*]	15.6[c]			
				25.8[e]			
50				12.38[k]	13.7[h]	23.8[h]; 34.2[h]	
				17.81[l]			
100	4.78[a]	6.52[a]	58.3[g]	123[g]			
			3.49[k]	27.42[k]			
			2.93[l]	30.67[l]			
200	5.65[a]	10.4[a]	99.4[g]	173[g]			
250			14.64[k]	53.44[k]			
			6.65[l]				
400	18.7[a]	17.4[a]					
500			12.56[k]				
1000			17.47[k]				
			15.90[l]				

Some original data in different units from those presented; molar units converted to mass units using molecular weight of 434.47.

\+ Group mean $AUC_{(0-24)}$ is presented for mouse, rat and dog studies, except where indicated: * $AUC_{(0-8)}$.

++ Human dose of 300 mg twice daily (bd) = 600 mg/day, equivalent to 5 mg/kg bd (for 60 kg human).

a ASU0117 - 14 day study

b 1858KR - 1 month study (impurity qualification study comparing 2 batches of olaparib)

c 2229/037 - 1 month study

d TII0012 - 6 month study

e 1555RR - Embryofetal development dose range finding study (dosed for 11 days; Days 6 - 16 post-coitum)

f 1557GR - Female fertility study (dosed from 14 days pre-pairing up to 6 days post-coitum; TK sampling after 8 days dosing)

g 2229/040 - 7 day study

h 2229/039 - 7 day study (fixed dose phase) – individual data presented for 1 male and 2 females

i 2229/038 - 1 month study

j TII0011 - 6 month study

k 8000589 - 1 month dose setting study – this study used a different dosing formulation to the pivotal 1 month rat study (2229/037)

l 526803 - 3 month dose setting study– this study used a different dosing formulation to the pivotal 1 and 6 month rat studies (2229/037 and TII0012)

m Human exposure data pooled from studies D0816C00004, D0816C00007 and D081CC00001.

Comparison of Mouse, Rat, Dog and Human Exposure (Total C_{max}) Following Repeated Oral Administration of Olaparib

Dose (mg/kg/day)	Plasma Total C_{max} (μg/mL)						
	Mouse (male)	Mouse (female)	Rat (male)	Rat (female)	Dog (male)	Dog (female)	Human [+]
0.05				0.02[e] 0.02[f]			
0.1				0.04[e]			
0.5				0.03[e] 0.03[f]			
1				0.04[d]	0.33[j]	0.25[j]	
2.5					0.62[i]	0.75[i]	
3					0.60[j]	0.59[j]	
5			0.07[c] 0.05[d]	0.24[c] 0.40[d] 0.27[e]	0.82[i]	1.14[i]	9.12[m]
10					1.54[j]	1.22[j]	
15			0.36[c] 0.36[d] 0.76[g]	1.95[c] 2.43[d] 1.41[e] 1.09[f] 2.13[g]	1.33[i]	2.24[i]	
25				1.61[k] 2.37[l]			
30			1.71[d]				
40			0.22[b]; 0.21[b] 1.29[c]	1.53[b]; 1.01[b] 4.86[c] 4.41[e]			
50				2.73[k] 3.59[l]	3.70[h]	4.22[h]; 5.56[h]	
100	2.47[a]	1.34[a]	12.3[g] 0.53[k] 0.55[l]	20.7[g] 3.57[k] 3.77[l]			

Comparison of Mouse, Rat, Dog and Human Exposure (Total C_{max}) Following Repeated Oral Administration of Olaparib

Dose (mg/kg/day)	Plasma Total C_{max} (μg/mL)						
	Mouse (male)	Mouse (female)	Rat (male)	Rat (female)	Dog (male)	Dog (female)	Human +
200	0.92[a]	1.34[a]	29.0[g]	34.9[g]			
250			2.70[k]	6.13[k]			
			1.40[l]				
400	1.33[a]	2.16[a]					
500			2.68[k]				
1000			3.12[k]				
			1.72[l]				

Some original data in different units from those presented; molar units converted to mass units using molecular weight of 434.47.

\+ Human dose of 300 mg twice daily (bd) = 600 mg/day, equivalent to 5 mg/kg bd (for 60 kg human).

a ASU0117 - 14 day study

b 1858KR - 1 month study (impurity qualification study comparing 2 batches of olaparib)

c 2229/037 - 1 month study

d TII0012 - 6 month study

e 1555RR - Embryofetal development dose range finding study (dosed for 11 days; Days 6 - 16 post-coitum)

f 1557GR - Female fertility study (dosed from 14 days pre-pairing up to 6 days post-coitum; TK sampling after 8 days dosing)

g 2229/040 - 7 day study

h 2229/039 - 7 day study (fixed dose phase) – individual data presented for 1 male and 2 females

i 2229/038 - 1 month study

j TII0011 - 6 month study

k 8000589 - 1 month dose setting study – this study used a different dosing formulation to the pivotal 1 month rat study (2229/037)

l 526803 - 3 month dose setting study– this study used a different dosing formulation to the pivotal 1 and 6 month rat studies (2229/037 and TII0012)

m Human exposure data pooled from studies D0816C00004, D0816C00007 and D081CC00001.

2.6.7.4　　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質：オラパリブ

Batch number	Purity (% w/w)	Specified impurities (% w/w)			Study number	Type of study
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-
9JD454A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2229-033	Single Dose Rat – Oral
					2229-034	Single Dose Rat – iv
					2229-036	Single Dose Mouse – iv
					2229-039	MTD / 7 Day Dog – Oral
9JD452B	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2229-033	Single Dose Rat – Oral
					2229-034	Single Dose Rat – iv
					2229-035	Single Dose Mouse – Oral
					2229-036	Single Dose Mouse – iv
040429	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2229-039	MTD / 7 Day Dog – Oral
					2229-044	Single Dose Rat – Oral
040501	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	T110007	Bacterial Mutation Assay
					T110008	*In Vitro* Cytogenetics
040502	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2229-037	One Month Rat – Oral
					2229-038	One Month Dog – Oral
					2229-040	7 Day Rat – Oral
					2229-046	7 Day Dog – Oral
					775498	Rat Micronucleus– Oral
040611	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	T110012	Six Month Rat – Oral
050722	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	T110011	Six Month Dog – Oral

Batch number	Purity (% w/w)	Specified impurities (% w/w)			Study number	Type of study
060344	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1555RR	Rat Dose Range Finding Embryofetal Development – Oral
					1556TR	Rat Embryofetal Development – Oral
					1557GR	Female Rat Fertility – Oral
					1558GR	Male Rat Fertility – Oral
					1858KR	One Month Rat – Oral (Batch Comparison)
C436/4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1858KR	One Month Rat – Oral (Batch Comparison)
C514/3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	8000589	One Month Rat – Oral (Dose-setting)
C593/3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	526803	Three Month Rat – Oral (Dose-setting)

Olaparib (AZD2281; KU-0059436; CO-CE42; CO-CE000042)
NT　not tested
ND　none detected
% w/w　% weight/weight
MTD maximum tolerated dose
iv　intravenous

2.6.7.5　単回投与毒性試験

被験物質：オラパリブ

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation*)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
Mouse / Crl:CD-1™ (ICR)BR	Oral (gavage) (DMSO in 10% HβCD in PBS)	**Preliminary Phase** 50, 100, 200, 300 (38, 76, 152, 228) **Main test** 300 (228)	1M, 1F 5M, 5F	300 (228) 300 (228)	>300(228) >300(228)	**Both phases**: No mortalities or adverse signs. All mice gained weight over the course of the study. No macroscopic abnormalities at necropsy (on Day 8 or Day 15)	2229/035
Mouse / Crl:CD-1 (ICR)BR	Intravenous (10% DMSO, 10% HβCD in PBS)	**Preliminary Phase** 25, 50, 70, 100, 140, 200 (19, 38, 53.2, 76, 106.4, 152) **Main test** 100, 140 (76, 106.4)	1M, 1F 5M, 5F	140 (106.4) Not established	200 (152) 100 (76)	**Preliminary phase**: Both animals at 200 (152) mg/kg died immediately post-dose. Males at 70 (53.2) and 100 (76) mg/kg and both sexes at 140 (106.4) mg/kg had prone posture within 2 minutes of dosing but recovered by 15 minutes post-dose. Other signs at 100 (76) and 140 (106.4) mg/kg included decreased activity, dyspnoea, ataxia, tremors and hunched posture on Day 1, with recovery by Day 2. No macroscopic changes seen in any animal at necropsy. **Main test**: 4M and 3F at 140 (106.4) mg/kg died immediately after dosing and 1M and 1F at 100 (76) mg/kg died 5 minutes after dosing. Adverse signs in surviving animals at 100 (76) and/or 140 (106.4) mg/kg included prone	2229/036

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation*)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
						posture and dyspnoea, seen immediately after dosing, and ataxia, palpebral closure, hunched posture and/or decreased activity with lethargy. Recovery of these signs usually occurred by 2 hours post-dose at 100 (76) mg/kg and by Day 4 at 140 (106.4) mg/kg. All surviving mice achieved an increase in body weight during the study except for 1M at 140 (106.4) mg/kg which showed no body weight change. No macroscopic changes seen in any animal at necropsy.	

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation*)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
Rat / Crl:WI(Glx/ BRL/Han) IGSBR	Oral (gavage) (10% DMSO, 10% HβCD in PBS)	**Preliminary Phase** 50, 100, 200, 240 300 (38, 76, 152, 182.4, 228) **Main test** 240 (182.4)	1M + 1F 5M + 5F	240 (182.4) 240 (182.4)	300 (228) >240 (182.4)	**Preliminary phase**: Both animals at 300 (228) mg/kg found dead on Day 2 or 3. Clinical signs at 300 (228) mg/kg included palpebral closure, decreased activity, hypothermia, tremors, salivation, piloerection and lachrymation. Dosing up to 240 (182.4) mg/kg was tolerated, with no mortalities. Clinical signs (palpebral closure, decreased activity, hypothermia and tremors) seen following dosing at 240 (182.4) mg/kg on Day 1, with recovery by Day 2. No macroscopic changes related to treatment at necropsy. **Main test**: Dosing at 240 (182.4) mg/kg well tolerated, with no mortalities. Clinical signs limited to palpebral closure and decreased activity from approximately 15 minutes post-dosing on Day 1, with recovery by Day 2. All animals gained weight during the observation period. No macroscopic changes at necropsy on Day 15.	2229/033
Rat / Crl:WI(Glx/ BRL/Han) IGSBR	Oral (gavage) (10% DMSO, 10% HβCD in PBS)	**Preliminary Phase** 240, 300 (232.8, 291) **Main test** 240, 300 (232.8, 291)	1M + 1F 5F 5M	240 (232.8) F 240 (232.8) M Not established	300 (291) F >240 (232.8) M 300 (291)	**Preliminary phase**: The female dosed at 300 (291) mg/kg found dead on Day 2. Signs of reaction to treatment were salivation, lachrymation, hypothermia, decreased activity, hunched posture and palpebral closure. Macroscopic examination revealed severe darkening to all lobes of the lungs. Dosing at 300 (291) mg/kg in the male and at	2229/044

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation*)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
						240 (232.8) mg/kg (both sexes) was tolerated; adverse signs in these animals included red extremities on Day 1 and/or 2. Discoloured faeces in the male at 300 (291) mg/kg and dried white urine patches beneath the cage of the male at 240 (232.8) mg/kg also seen on Days 4 and 6, respectively. No macroscopic changes related to treatment at necropsy on Day 8. **Main test**: 1M at 300 (291) mg/kg found dead after dosing on Day 1; no macroscopic changes were seen at necropsy. Other males at 300 (291) mg/kg, and females at 240 (232.8) mg/kg survived to scheduled necropsy on Day 15. Clinical signs in the males included salivation and red extremities on Day 1, with diarrhoea, discoloured faeces and anogenital soiling from Day 2. Clinical signs in the females included salivation, hunched posture, decreased activity, hypothermia, lethargy, chromodacryorrhoea, dyspnoea, palpebral closure, vocalisation, staining of the snout on Day 1, with diarrhoea, soft/discoloured faeces and anogenital soiling from Day 2. All signs had resolved by Day 4, although dried white urine patches beneath the cage were noted in the males on Day 5, only. All surviving animals gained weight	

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation*)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
						during the study and there were no macroscopic changes at necropsy on Day 15.	
Rat / Crl:WI(Glx/ BRL/Han) IGSBR	Intravenous (10% DMSO, 10% HβCD in PBS)	**Preliminary Phase** 25, 50, 70, 100 (19, 38, 53.2, 76) **Main test** 70 (53.2)	1M + 1F 5M + 5F	70 (53.2) 70 (53.2)	100 (76) >70 (53.2)	**Preliminary phase**: Both animals dosed at 100 (76) mg/kg died immediately post-dose. Decreased activity seen for both animals at 70 (53.2) mg/kg from approximately 15 minutes post-dosing, with recovery by 2 hours post-dose. No macroscopic changes at necropsy for animals that died on Day 1 or were killed on Day 8. **Main test**: 70 (53.2) mg/kg was well tolerated, with no mortalities. Clinical signs limited to palpebral closure, seen from approximately 15 minutes post-dosing on Day 1, with recovery by 2 hours post-dose. All animals gained weight during the observation period and there were no macroscopic changes at necropsy on Day 15.	2229/034

* The vehicle used in these studies was dimethyl sulphoxide (DMSO), diluted 1 in 10 by 10% hydroxypropyl β-cyclodextrin (HβCD) in phosphate buffered saline (PBS).
All single dose studies were conducted to GLP
M male; F female
Dose in a parenthesis was normalized with purity

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：オラパリブ

Species/ strain	Method of administration (vehicle/formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and number per group	NOAEL[a] (mg/kg/ day)	Noteworthy findings	Testing facility	Study number
Rat / CRL:WI (GLX/BRL /HAN) IGSBR	Oral, by gavage (DMSO diluted 1 in 10 by 10% hydroxypropyl β-cyclodextrin in phosphate buffered saline)	7 days followed by a 21 day observatio n period	0, 15, 100, 200	Main test: 6M and 6F Recovery: 4M and 4F	M - 15 F - not established	**At 100 mg/kg/day and above**: Adverse signs and reduced body weight gain, food consumption and/or haematology parameters (red and white blood cells, reticulocytes, platelets, haemoglobin concentration) in one or both sexes during the dosing period. Increased in myeloid:erythroid ratio in bone marrow. Decreased megakaryocytes in spleen (high dose) (only liver and spleen evaluated). **At 15 mg/kg/day:** Reduced body weight gain in females. All effects seen during the dosing period showed recovery by the end of the 21 day observation period.	[redacted] UK	2229/04 0

Species/ strain	Method of administration (vehicle/formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and number per group	NOAEL[a] (mg/kg/ day)	Noteworthy findings	Testing facility	Study number
Rat / CRL:WI (HAN)	Oral, by gavage (Suspensions of milled drug substance in 0.5% HPMC and 0.1% Tween 80	1 month	Males: 0, 100, 250, 500, 1000 Females: 0, 25, 50, 100, 250	10M and 10F	M -500 F - 50	This non-pivotal study was conducted to support dose selection for a future carcinogenicity study in rats. Dose levels of up to 1000 mg/kg/day in males and 250 mg/kg/day in females were tolerated, but were associated with reductions in body weight gain at all dose levels. Hematology changes affecting red and white blood cells, reticulocytes and/or platelets, were seen for males at ≥500 mg/kg/ day and for females at all dose levels. There were histopathological findings in the bone marrow (decreased hematopoietic cellularity), thymus (lymphoid depletion), spleen (red pulp atrophy) and mesenteric lymph node (increased sinusal histiocytosis) in both sexes, and the cecum (epithelial erosion) in males.	[redacted], Canada	8000589

Species/ strain	Method of administration (vehicle/formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and number per group	NOAEL[a] (mg/kg/ day)	Noteworthy findings	Testing facility	Study number
Rat / CRL:WI (HAN)	Oral, by gavage (Suspensions of milled drug substance in 0.5% HPMC and 0.1% Tween 80)	3 months	Males: 0, 100, 250, 1000 Females: 0, 25, 50, 100	10M and 10F	M -250 F - 25	This non-pivotal study was conducted to support dose selection for a possible future carcinogenicity study in rats. Dose levels of up to 1000 mg/kg/day in males and 100 mg/kg/day in females were well tolerated, but with reductions in bodyweight/ weight gain at all dose levels. Haematology changes affecting red and white blood cells, reticulocytes and/or platelets, were seen in males at 1000 mg/kg/day and females at 50 or 100 mg/kg/day. There were histopathological findings in the bone marrow (decreased haematopoietic cellularity), lymphoid organs (lymphoid depletion: thymus, GALT, mesenteric lymph node), spleen/ liver (increased extramedullary haematopoiesis) and/or small intestine (epithelial degeneration in duodenum, jejunum, ileum) in males at 1000 mg/kg/day and females at 50 or 100 mg/kg/day.	[redacted], UK	526803

Species/ strain	Method of administration (vehicle/formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and number per group	NOAEL[a] (mg/kg/ day)	Noteworthy findings	Testing facility	Study number
Dog / Beagle	Oral, by gavage[b] (1% methylcellulose).	MTD phase: ascending dose levels for 2 to 5 days Fixed dose phase: 7 days	MTD phase: 2.5, 5, 15, 30, 50, 75 Fixed dose phase: 50	MTD phase: 1M and 1F Fixed dose phase: 2M and 2F	N/A	**MTD phase:** Adverse signs, weight loss and inappetence at 75 mg/kg/day. Slight weight loss and reduced food consumption at 50 mg/kg/day. Slightly reduced food consumption at 30 mg/kg/day but no effects on body weight. Haematology changes (reduced red blood cell parameters, white blood cells, reticulocytes, platelets) at 5 mg/kg/day and above. Bone marrow atrophy was seen for both dogs. **Fixed Dose phase:** Adverse signs, weight loss and reduced food consumption in 1 dog, which required this dog to be killed prematurely on Day 5. Haematology changes, similar to those seen in the MTD phase, and bone marrow atrophy were seen, with the greatest severity in the dog killed prematurely.	[redacted] UK	2229/03 9

Species/ strain	Method of administration (vehicle/formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and number per group	NOAEL[a] (mg/kg/ day)	Noteworthy findings	Testing facility	Study number
Dog/ Beagle	Oral, by gavage (1% methylcellulose).	7 days followed by a 21 day observation period	2.5, 5, 15	1M and 1F	15	There were no premature deaths. Mydriasis seen at 5 or 15 mg/kg/day. No adverse effects on body weight or food consumption at all dose levels. Minor haematology changes and small increases in plasma globulin, ALT and/or AST were seen at all dose levels, with no dose response relationship. All changes were small and, in the absence of any notable macroscopic and microscopic histopathology findings, were considered not to be toxicologically significant.	[redacted] UK	2229/046

[a] No Observed Adverse Effect Level.
[b] In study 2229/039, the MTD and fixed dosing phase were preceded by a bioavailability phase to determine a suitable oral formulation for repeat dosing (details of this bioavailability phase are not included within this summary table).
All non-pivotal repeat dose toxicity studies were conducted to GLP.
M male; F female; ALT alananine aminotransferase; AST aspartate aminotransferase; N/A not applicable

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1　ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験

被験物質：オラパリブ

Species/strain: Rat / Crl:WI(GLX/BRL/Han)IGSBR

Initial age: 42 to 46 days

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Special features: none

Duration of dosing: 28 days

Duration of post-dose: 28 days

Method of administration: Oral (gavage)

Study number: 2229/037

Testing facility: [redacted], UK

GLP compliance: Yes

Vehicle/formulation: DMSO diluted 1 in 10 by 10% hydroxypropyl B-cyclodextrin in phosphate buffered saline

No observed adverse-effect level: 15 mg/kg/day

Conclusion: Administration of olaparib orally by gavage to rats daily for 28 days at dose levels of 5, 15 and 40 mg/kg was well tolerated. Dosing at 40 mg/kg/day was associated with minor transient clinical signs immediately after dosing, and with reductions in food consumption and body weight gain (in males). Effects on the endothelial reticular system as expressed by changes in white cell populations, red blood cell parameters and the precursor haematopoietic cells in the bone marrow were seen at 40 mg/kg/day. At necropsy, increased spleen weight in females only, and histopathological findings in the bone marrow, spleen, liver and thymus in both sexes, were seen at 40 mg/kg/day. The changes were more evident in the females, which correlated with a higher exposure to the drug in the females compared to males. All changes showed recovery following the cessation of treatment.
Dosing at 15 mg/kg/day was also associated with minor changes in both sexes (decreases in food consumption in males and histopathological findings in the spleen and liver of females), which were considered not to be adverse. Therefore, the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) following dosing for 1 month in rats was considered to be 15 mg/kg/day.

Daily dose (mg/kg)	0 (vehicle)		5		15		40	
Number of animals	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Main study (TK satellites)	10 (3)	10 (3)	10 (3)	10 (3)	10 (3)	10 (3)	10 (3)	10 (3)
Recovery	4	4	4	4	4	4	4	4
Toxicokinetics[a]:								
$AUC_{(0\text{-}last)}$ (ng.h/mL)			239	1641	1057	6267	5752	15551
C_{max} (ng/mL)			69.49	234.61	355.55	1951.45	1291.77	4860.58
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0/17	0/17	0/17	0/17	0/17	0/17	0/17	0/17
Body Weight (%[b])	278.8 g	187.9 g	-3.1	-1.2	-3.5	-2.1	-7.1	-1.9
Body Weight Gain (%[b])	106.6 g	51.0 g	-8.4	-3.5	-9.9	-11.4	-19.0**	-9.0
Food Consumption (%[b]) (g/animal/week)	142.7	108.4	-4.3	-1.7	-6.9	-5.4	-9.0	-5.2
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	+	+
Haematology Week 4								
Haemoglobin conc. (g/dL)	16.9	15.7	17.2	15.7	17.5*	15.5	17.2	14.1***
Red blood cell count (mil/cmm)	8.90	8.51	9.15	8.25	8.98	8.31	8.87	7.25***
Packed cell volume (%)	51.6	48.3	52.0	47.3	51.9	47.5	51.7	43.3***
Reticulocytes, relative (%)	2.3	2.3	2.2	2.3	2.1	2.6	2.0	3.9***
Reticulocytes, absolute (mil/cmm)	0.21	0.20	0.20	0.19	0.18	0.21	0.17	0.29*
Mean cell volume (fL)	58.0	56.7	56.8	57.4	57.8	57.2	58.3	59.7***
Mean cell haemoglobin (pg)	19.0	18.5	18.8	19.1	19.5	18.7	19.4	19.4*
Mean cell haemoglobin conc. (g/dL)	32.8	32.6	33.1	33.2	33.7*	32.7	33.2	32.6
Haemoglobin distribution width (g/dL)	2.02	1.93	2.11	2.13	2.18	1.98	2.13	2.29***
Red cell distribution width (%)	10.6	9.8	10.4	10.7	10.6	10.5	10.8	13.5***
Platelets (1000/cmm)	1137	965	1100	991	1098	1050	1157	1356***
Plateletcrit (%)	0.72	0.63	0.70	0.65	0.71	0.68	0.74	0.88***
Platelet distribution width (%)	54.6	59.0	56.7	61.1	57.8	66.1*	58.3	62.6
White blood cell count (1000/cmm)	7.6	5.5	7.3	4.8	7.8	4.6	7.4	4.3
Lymphocytes (1000/cmm)	6.5	4.5	6.2	3.9	6.6	3.8	6.1	3.5*

Daily dose (mg/kg)	0 (vehicle)		5		15		40	
Number of animals	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Main study (TK satellites)	10 (3)	10 (3)	10 (3)	10 (3)	10 (3)	10 (3)	10 (3)	10 (3)
Recovery	4	4	4	4	4	4	4	4
Bone marrow evaluation								
Early erythroblasts (%)	5.8	6.2	6.8	6.6	6.1	6.8	7.1	10.5**
Late erythroblasts (%)	24.2	24.2	25.8	25.0	26.1	27.7	29.1**	30.3**
Myeloblasts (%)	2.4	3.0	1.7	1.9*	2.5	2.1	2.0	1.6*
Promyelocytes (%)	4.3	3.7	4.4	3.1	3.1*	3.5	3.6	3.4
Erythropoietic cells (%)	44.7	46.0	47.0	47.2	46.5	49.9	52.9***	59.6***
Myelopoietic cells (%)	38.7	37.1	35.9	34.4	35.7	34.5	34.6*	29.3**
M:E ratio	0.9	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7***	0.5**
Organ Weights (%[c])								
Spleen	0.538 g	0.444 g	+8.0	-8.1	-0.2	-4.5	+5.4	+16.9*
Histopathology								
Number evaluated (unless specified)	10	10	10	10	10	10	10	10
Femur + marrow:								
increased haemopoiesis	0	0	0	0	0	0	1	6
Sternum + marrow:								
increased haemopoiesis	0	0	0	0	0	0	3	7
Spleen:								
Haemopoiesis - minimal	5	10	6	7	4	5	9	0
- slight	1	0	0	3	1	5	0	6
- moderate	0	0	0	0	0	0	0	4
Liver:								
Hepatocyte pigment	0	0	-[d]	1	-[d]	1	0	4
Thymus:								
Atrophy - minimal	0	0	0	0	0	0	2	3
- slight	0	0	0	0	0	0	0	5

Daily dose (mg/kg)	0 (vehicle)		5		15		40	
Number of animals	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Main study (TK satellites)	10 (3)	10 (3)	10 (3)	10 (3)	10 (3)	10 (3)	10 (3)	10 (3)
Recovery	4	4	4	4	4	4	4	4
Post-dose Evaluation:								
Number Evaluated	4	4	4	4	4	4	4	4
Haematology								
Mean cell volume (fL)	54.5	57.2	54.4	55.2	54.5	58.4	54.8	59.1
Haemoglobin distribution width (g/dL)	2.54	1.85	2.61	1.89	2.44	1.84	2.48	2.13
Red cell distribution width (%)	11.9	10.5	11.3	10.9	11.4	10.4	11.3	11.9**
Bone marrow evaluation								
M:E ratio	0.9	0.7	0.8	0.8	0.9	0.9	1.0	0.9

- No noteworthy findings; + Mild; ++ Moderate; +++ Marked

*=p<0.05;**=p<0.01; ***=p<0.001 Haematology data analysed by ANOVA/Dunnett's.

[a] Week 4 mean data shown. All control samples were below LOQ.

[b] At end of dosing period. For controls, group means are shown, for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences) at Week 4 (main test) or Week 8 (recovery).

[c] Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights.

[d] Tissue not examined.

2.6.7.7.2　　ラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験

被験物質：オラパリブ

Species/strain: Rat / Crl:WI (Glx/BRL/Han) IGSBR

Initial age: 6 to 7 weeks

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Duration of dosing: 26 weeks

Duration of postdose: none

Method of administration: Oral (gavage)

Study number: TII0012

Testing facility: [redacted], UK

GLP compliance: Yes

Vehicle/formulation: DMSO diluted 1 in 10 by 10% hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffered saline

Special features: Different dose levels were used for males (0, 5, 15 and 30 mg/kg/day) and females (0, 1, 5 and 15 mg/kg/day)

No observed adverse-effect level: Males: 30 mg/kg/day.　Females: 5 mg/kg/day.

Conclusion: Oral administration of olaparib at dose levels up to 30 mg/kg/day in male rats and of up to 15 mg/kg/day in female rats was well tolerated for 26 weeks, with no compound-related deaths or adverse signs.　Females at 15 mg/kg/day showed reduced body weight gain and food consumption.　Haematological effects included reduced red blood cell parameters in males at all dose levels and reduced red blood cell parameters, increased platelet counts and reduced neutrophil counts in females at 5 and/or 15 mg/kg/day.　Reductions in plasma total protein, globulin and/or albumin for males at 15 or 30 mg/kg/day and females at 15 mg/kg/day.　Reduction in plasma calcium was also noted in high dose females.　At necropsy, increased spleen weights were seen at all doses in males and at 5 or 15 mg/kg/day in females.　The bone marrow smears of females dosed at 15 mg/kg/day showed increases in late myeloid cells and decreases in early erythroid cells, with increased myeloid:erythroid ratio.
In males a No Observable Effect Level (NOEL) was not established, although as none of these findings were of a magnitude which would be considered to be adverse, a No Observable Adverse Effect Level (NOAEL) for males was considered to be 30 mg/kg/day.　In females, the NOEL was considered to be 1 mg/kg/day and the NOAEL to be 5 mg/kg/day.　The difference in the established NOAEL between sexes was considered to be due to the greater plasma exposure in females compared to males.

Daily dose (mg/kg)	0 (vehicle)		1	5		15		30
Number of animals **Main Study (TK Satellites)**	M: 20 (3)	F: 20 (3)	F: 20 (9)	M: 20 (9)	F: 20 (9)	M: 20 (9)	F: 20 (9)	M: 20 (9)
Toxicokinetics[a]:								
$AUC_{(0-24)}$ (ng.h/mL)			373	227	3150	1640	6750	4230
C_{max} (ng/mL)			43.4	50.8	396	358	2430	1710
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund[d]	0/23	1/23	0/29	1/29[b]	1/29[b]	0/29	0/29	0/29
Body Weight (%[c])	436.0 g	252.5 g	+2.4	+2.3	-1.1	+0.1	-10.7	-3.2
Body Weight Gain (%[c])	278.7 g	127.5 g	+5.3	+2.6	-2.6	+1.3	-20.7***	-2.2
Food Consumption (%[c]) (g/animal/day)	23.9	17.8	+3.4	+0.8	+0.6	+2.1	-6.7	-2.9
Haematology (Week 26)								
Red blood cell count ($x 10^6/\mu L$)	9.05	8.00	7.93	8.91	7.89	8.85	7.71	8.67*
Haemoglobin (g/dL)	16.0	15.1	15.0	16.4	15.0	16.2	14.7*	15.7
Packed cell volume (%)	46.6	43.9	43.1	46.6	42.3*	46.4	42.2*	45.3
Mean cell haemoglobin (pg)	17.6	18.9	19.0	18.4*	19.1	18.4*	19.1	18.1*
MCH concentration (g/dL)	34.0	34.4	34.9	35.1*	35.6	35.0*	34.7	34.7*
Platelets ($x10^3/\mu L$)	814	746	837	883	773	784	935**	828
Neutrophils, relative (%)	17.1	16.5	17.2	18.4	17.6	19.7	20.8*	19.6
Lymphocytes, relative (%)	77.8	78.6	77.8	77.0	77.2	75.8	74.3*	75.5
Basophils, absolute ($x10^3/\mu L$)	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01*
Serum Chemistry								
Total protein (g/dL)	7.1	7.4	7.2	7.2	7.5	7.0	6.8***	6.7*
Albumin (g/dL)	4.2	5.0	4.9	4.3	5.0	4.3	4.7*	4.2
Globulin (g/dL)	2.9	2.4	2.3	3.0	2.5	2.7*	2.1***	2.6**
A/G ratio	1.4	2.1	2.1	1.5	2.0	1.6**	2.2	1.6*
Calcium (mg/dL)	11.0	11.0	10.9	11.1	11.0	10.9	10.7*	10.9
Bone marrow smears								
Late myeloid	29.1	34.3					43.4**	27.0
Early erythroid	21.6	17.4					12.6*	24.1
Myeloid (left shift index)	2.0	1.0					0.8*	2.0
M:E ratio	1.1	0.7					0.9*	1.1

Daily dose (mg/kg)	0 (vehicle)		1	5		15		30
Number of animals **Main Study (TK Satellites)**	M: 20 (3)	F: 20 (3)	F: 20 (9)	M: 20 (9)	F: 20 (9)	M: 20 (9)	F: 20 (9)	M: 20 (9)
Organ Weights (%[c])								
Spleen (absolute)	0.62 g	0.50 g	+10.0	+22.6*	+16.0	+21.0*	-4.0	+8.1*
(relative to bodyweight)	0.14 %	0.20 %	+5.0	+21.4*	+20.0**	+21.4*	+5.0*	+14.3*

* = p<0.05;** = p<0.01; *** = p<0.001　Body weight gain and food consumption data analysed by ANOVA/Williams' Test.　Serum chemistry parameters and organ weights analysed by Kruskal-Wallis ANOVA/Shirley's Test.

[a] Additional animals were used for the toxicokinetic assessment.　Mean Week 26 values shown.　All control samples were below LOQ with one exception, which was only slightly (17 %) above the LLOQ (<5.00 ng/mL) and was only 15 % of Cmax at the lowest dose level, and was therefore not considered to be due to mis-dosing of the animal.

[b] Not considered to be due to administration of test compound.

[c] Mean during dosing period.　For controls, group means are shown, for treated groups, percent differences from controls are shown.　Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[d] Died or Sacrificed Moribund figures include TK animals

2.6.7.7.3　　イヌ１カ月間反復経口投与毒性試験

被験物質：オラパリブ

Species/strain: Dog / beagle

Duration of dosing: 28 days

Study number: 2229/038

Initial age: 30 to 39 weeks

Duration of postdose: 28 days

Testing facility: [redacted], UK

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: Oral (gavage)

GLP compliance: Yes

Special features: none

Vehicle/formulation: methylcellulose diluted to 1% (w/v) in purified water.

No observed adverse-effect level: 5 mg/kg/day.

Conclusion: Oral administration of olaparib to dogs for 28 days at dose levels of 2.5, 5 and 15 mg/kg was tolerated, with no adverse signs or effects on food consumption or body weight.　Changes in haematology parameters, including decreases in red blood cell parameters, and white blood cell, platelet and/or reticulocyte counts, were seen at 5 or 15 mg/kg/day.　At necropsy, bone marrow examination showed reductions in erythroid and increase in myeloid elements, with an increase in myeloid:erythroid ratio predominantly at 15 mg/kg/day.　At histopathological examination, bone marrow atrophy was present in 1 male and 1 female dosed at 15 mg/kg/day.　Increases in prostate weight, with no histopathological correlate, were seen in several males dosed at 5 or 15 mg/kg/day at terminal kill.　All changes showed reversibility following a 28 day recovery period.　In the absence of bone marrow atrophy in animals dosed at 5 mg/kg/day, it is considered that 5 mg/kg/day represents a No Adverse Effect Level.

Daily dose (mg/kg)		0 (vehicle)		2.5		5		15	
Number of animals		M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Main study		3	3	3	3	3	3	3	3
Recovery		0	0	0	0	2	2	2	2
Toxicokinetics[a]:									
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng.h/mL)				3426.62	4921.62	5559.19	6518.71	10735.14	22231.25
C_{max} (ng/mL)				623.56	745.65	815.10	1137.94	1333.92	2244.10
Noteworthy Findings									
Body Weight (%[b])		11.76 kg	10.86 kg	+3.2	-4.7	+12.2	+2.9	+8.1	+4.6
Haematology　Week 4									
Haemoglobin conc.	(g/dL)	14.5	16.8	14.4	14.4	13.3	15.1	12.3	12.7
Red blood cell count	(mil/cmm)	6.42	7.15	6.28	6.48	5.93	6.45	5.38	5.52
Packed cell volume	(%)	44.0	50.5	43.2	42.9	40.2	45.0	36.5	37.4
Reticulocytes, relative	(%)	1.3	1.1	0.8	1.5	1.3	1.6	0.4	0.7
Reticulocytes, absolute	(x 10^{12}/L)	0.08	0.08	0.05	0.09	0.08	0.10	0.02	0.04
Platelets	(1000/cmm)	365	307	305	372	337	276	252	257
Mean platelet volume	(fl)	10.0	10.5	10.5	9.8	11.4	12.3	14.5	13.3
Platelet distribution width	(%)	60.7	67.7	69.2	68.4	66.7	69.2	68.2	67.0
White blood cell count	(1000/cmm)	12.3	14.3	11.8	12.9	13.7	14.4	10.2	12.1
Bone marrow evaluation									
Proerythroblasts	(%)	2.7	1.3	2.8	1.5	1.7	2.0	1.1	1.5
Early erythroblasts	(%)	4.3	4.0	3.9	4.3	2.9	4.3	2.7	2.7
Intermediate erythroblasts	(%)	8.1	10.1	7.6	10.5	8.9	10.7	5.3	6.5
Late erythroblasts	(%)	27.5	24.3	17.5	22.7	14.4	26.1	10.7	11.9
Myeloblasts	(%)	1.8	2.6	2.2	1.5	2.1	1.2	2.1	2.3
Promyelocytes	(%)	4.3	3.9	6.5	3.8	4.7	2.7	5.5	5.7
Myelocytes	(%)	10.6	11.2	11.8	9.7	15.7	10.7	12.7	11.0
Metamyelocytes	(%)	23.1	24.4	30.9	23.9	29.6	26.9	31.9	29.1
Neutrophils	(%)	4.6	5.7	9.7	6.3	8.5	4.0	9.9	10.1
Eosinophils	(%)	2.6	2.3	1.3	4.1	2.9	4.1	4.0	6.5
Basophils	(%)	0.4	0.3	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
Lymphocytes	(%)	9.5	9.7	5.3	10.6	8.3	6.9	14.1	12.4

Daily dose (mg/kg)	0 (vehicle)		2.5		5		15	
Number of animals	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Main study	3	3	3	3	3	3	3	3
Recovery	0	0	0	0	2	2	2	2
Monocytes (%)	0.2	0.1	0.1	0.2	0.0	0.1	0.0	0.1
Erythropoietic cells (%)	42.7	39.6	31.9	39.1	27.9	43.2	19.7	22.6
Myelopoietic cells (%)	47.4	50.4	62.4	49.3	63.5	49.6	66.0	64.7
M:E ratio	1.1	1.3	2.0	1.3	2.3	1.2	3.4	4.2
Organ Weights (%[c])								
Prostate	4.883 g		-15.2		+51.4		+96.6	
Histopathology								
Number evaluated	3	3	3	3	3	3	3	3
Sternum + marrow:								
marrow atrophy	0	0	0	0	0	0	1	1
Post-dose Evaluation:								
Number Evaluated	0	0	0	0	2	2	2	2
All changes in main test animals were not seen in dogs following a 28 day recovery period								

- No noteworthy findings; + Mild; ++ Moderate; +++ Marked

[a] Week 4 mean data shown. All control samples were below LOQ, except for the pre-dose to 8 hour samples for M1 and M2. No analytical reasons could be found to explain these positive results, but the contamination was considered not to have affected the outcome of the study.

[b] At end of dosing period. For controls, group means are shown, for treated groups, percent differences from controls are shown.

[c] Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights.

2.6.7.7.4　　イヌ 6 カ月間反復経口投与毒性試験

被験物質：オラパリブ

Species/strain: Dog / beagle

Duration of dosing: 26 weeks

Study number: TII0011

Initial age: 5 to 7 months

Duration of postdose: none

Testing facility: [redacted], UK

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: Oral (gavage)

GLP compliance: Yes

Special features: none

Vehicle/formulation: 1 % (w/v) methylcellulose

No observed adverse-effect level: 3 mg/kg/day

Conclusion: Oral administration of olaparib at dose levels of 1, 3 or 10 mg/kg/day to dogs for 26 weeks was well tolerated, with no compound-related mortalities, clinical signs or adverse effects on body weight or food consumption. Haematological changes, including reductions in red blood cell parameters, white blood cell, platelet and reticulocyte counts in animals dosed at 10 mg/kg/day, with slightly reduced white blood cell and platelet counts in males at 3 mg/kg/day. There was no clear regenerative response identified in the bone marrow, although a small reduction in myeloid:erythroid ratio and a marginal increase in total erythroid cells in the bone marrow smear was seen for females at 10 mg/kg/day. Increased urine specific gravity and/or pH was seen for males dosed at 10 mg/kg/day. There was also increased pigmentation in the liver, mainly in Kupffer cells, in 2 males and 1 female at 10 mg/kg/day and 1 male at 1 mg/kg/day.
The NOAEL was 3 mg/kg/day in both male and female dogs because the hematological changes in the 10 mg/kg/day were considered adverse.

Daily dose (mg/kg)		0 (vehicle)		1		3		10	
Number of animals		M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Main study		4	4	4	4	4	4	4	4
Toxicokinetics[a]:									
$AUC_{(0-24)}$ (ng.h/mL)				2180	1190	3830	3600	15600	14000
C_{max} (ng/mL)				330	248	597	587	1540	1220
<u>Noteworthy Findings</u>									
Died or Sacrificed Moribund		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1[b]/4	0/4
Body Weight (%[c])		12.85 kg	10.63 kg	+7.0	+1.6	+9.7	+0.7	-2.5	+9.1
Haematology (Week 26)									
Red blood cell count	(x 10^6/µL)	6.65	7.48	6.37	6.69	6.19	6.34	4.08	4.93
Haemoglobin conc.	(g/dL)	15.6	17.2	15.4	15.8	15.1	15.3	9.9	12.2
Packed cell volume	(%)	44.3	49.0	44.5	45.5	43.4	44.0	31.3	36.4
Haemoglobin distribution widths	(g/dL)	1.98	1.98	1.96	2.03	2.04	1.89	2.22	2.24
Platelets	(x 10^3/µL)	361	360	387	389	322	338	342	320
White blood cell count	(x 10^3/µL)	13.12	11.06	13.13	10.95	9.88	11.13	9.35	8.49
Neutrophils	(x 10^3/µL)	8.12	6.50	8.03	6.90	5.52	7.47	5.48	4.51
Lymphocytes	(x 10^3/µL)	3.47	3.09	3.53	2.96	3.13	2.61	2.59	2.82
Monocytes	(x 10^3/µL)	0.81	0.60	0.77	0.57	0.64	0.62	0.46	0.40
Eosinophils	(x 10^3/µL)	0.44	0.64	0.61	0.36	0.46	0.28	0.76	0.68
Basophils	(x 10^3/µL)	0.15	0.15	0.10	0.09	0.06	0.07	0.02	0.04
Large unstained cells	(x 10^3/µL)	0.13	0.09	0.08	0.08	0.08	0.08	0.04	0.05
Reticulocytes, absolute	(x 10^6/µL)	0.058	0.061	0.089	0.076	0.075	0.032	0.067	0.046
Urinalysis									
Week 13									
SG		1.029	1.027	1.032	1.023	1.036	1.024	>1.048	1.034
pH		6.0	6.4	6.5	7.1	7.0	6.9	7.4	6.4
Week 26									
SG		1.041	1.023	1.038	1.033	1.035	1.037	>1.047	1.040
pH		≥7.4	7.9	≥8.1	7.4	≥8.4	≥7.9	6.8	7.9

Daily dose (mg/kg)	0 (vehicle)		1		3		10	
Number of animals	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Main study	4	4	4	4	4	4	4	4
Histopathology								
Number evaluated	4	4	4	4	4	4	3	4
Liver:								
Brown pigment in Kupffer cells								
slight	0	0	1	0	0	0	1	1
moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Pigmented macrophages, portal tracts								
minimal	0	0	1	0	0	0	0	0
slight	0	0	0	0	0	0	1	1
Bone marrow smears								
Total erythroid cells (%)	38.6	37.4	42.3	36.6	36.3	36.5	28.5	42.5
M:E ratio	1.19	1.24	1.10	1.35	1.40	1.32	1.83	0.94

[a] Week 26 mean data shown.　All control samples were below LOQ.
[b] On Day 142, M33 was killed on welfare grounds due to a strangulated inguinal hernia.　This death was considered to be incidental.
[c] At end of dosing period.　For controls, group means are shown, for treated groups, percent differences from controls are shown.

2.6.7.8　*In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1　細菌を用いる復帰突然変異試験

被験物質：オラパリブ

Test for induction of: reverse mutation in bacterial cells

No of independent assays: 2

Study number: TII0007

Strains: *S.typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98 and TA100), *E.coli* (WP2 *uvrA*)

No of replicate cultures: 3

Testing facility: [redacted] Ltd, UK

Metabolizing system: Aroclor induced rat liver S9, 10%

No of cells analysed/culture: Not applicable

GLP compliance: Yes

Vehicles: **For test article:** DMSO

Positive controls: 2-nitrofluorene, 2-aminoanthracene, 4-nitroquinoline-N-oxide, sodium azide and 9-aminoacridine HCl; vehicles for positive controls not specified in study report

Treatment: Assay 1: (-/+S9), plate incorporation for approximately 65 hours. Assay 2: (-S9), plate incorporation for approximately 65 hours (TA98 only); (-/+S9), pre-incubation (20 minutes) followed by approximately 65 hours plate incubation. Assay 3: (-S9), pre-incubation (20 minutes) followed by approximately 65 hours plate incubation.

Date of treatment: [redacted] 20[redacted]

Cytotoxic effects: None, except for a slightly reduced lawn in TA98 in the absence of S9 mix in Assay 3.

Genotoxic effects: None

Metabolic activation	Test article	Concentration (μg/plate)	Assay 1: Revertant colony counts, mean (SD)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2 uvrA
Without activation	DMSO	100 μL/plate	19.7 (3.06)	10.0 (3.00)	23.7 (4.51)	118.0 (11.00)	22.0 (5.00)
	Olaparib	8	21.3 (2.52)	9.7 (3.21)	31.3 (5.86)	142.0 (28.58)	33.3 (6.51)
	(KU-0059436)	40	20.7 (4.16)	12.7 (2.89)	18.7 (6.66)	135.3 (9.87)	36.0 (5.20)
		200	25.3 (6.66)	12.0 (1.00)	25.3 (3.21)	118.0 (14.93)	35.0 (6.24)
		1000	18.7 (8.33)	8.7 (3.51)	33.0 (4.58)	135.3 (8.74)	33.0 (6.08)
		5000	16.3 (2.08)	13.0 (2.00)	43.3 (3.06)*	117.3 (10.12)	26.7 (1.53)
	Sodium Azide	1	513.3 (61.44)			755.7 (50.82)	
	9-Aminoacridine HCl	50		204.7 (31.90)			
	2-Nitrofluorene	0.5			292.7 (28.54)		
	4-Nitroquinoline-N-oxide	1					1365.3 (22.94)

* $p<0.05$ (Dunnett's t-statistic).

Metabolic activation	Test article	Concentration (μg/plate)	Assay 1: Revertant colony counts, mean (SD)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2 *uvrA*
With activation	DMSO	100 μL/plate	17.3 (5.69)	13.0 (3.00)	35.7 (14.74)	152.3 (7.02)	45.0 (3.00)
	Olaparib	8	22.7 (4.16)	11.7 (1.53)	45.0 (7.00)	149.0 (17.58)	39.7 (5.51)
	(KU-0059436)	40	21.7 (2.52)	10.7 (4.04)	34.7 (6.51)	151.3 (9.87)	35.3 (8.74)
		200	15.3 (3.51)	13.0 (8.54)	26.0 (2.00)	165.7 (30.89)	39.3 (5.51)
		1000	24.0 (8.89)	15.7 (7.77)	32.3 (4.93)	173.0 (5.57)	43.0 (4.58)
		5000	19.7 (2.08)	6.7 (3.06)	45.5 (0.71)	142.0 (6.24)	30.3 (5.51)
	2-Aminoanthracene	2	125.3 (7.77)		657.3 (61.58)		
		4		212.3 (25.15)		1652.0 (27.07)	
		10					194.0 (13.75)

Metabolic activation	Test article	Concentration (μg/plate)	Assay 2 (plate): Revertant colony counts, mean (SD)				
					TA98		
Without activation	DMSO	100 μL/plate			26.7 (8.74)		
	Olaparib	8			22.7 (5.69)		
	(KU-0059436)	40			20.3 (4.16)		
		200			29.7 (5.51)		
		1000			23.0 (1.73)		
		5000			25.7 (3.06)		
	2-Nitrofluorene	0.5			269.7 (13.32)		

Metabolic activation	Test article	Concentration (μg/plate)	Assay 2: Revertant colony counts, mean (SD)				
			TA1535	TA1537		TA100	WP2 *uvrA*
Without activation	DMSO	100 μL/plate	19.7 (5.51)	10.0 (4.00)		106.7 (9.07)	21.7 (1.15)
	Olaparib	8	20.7 (5.51)	9.0 (2.65)		105.3 (5.69)	25.3 (4.04)
	(KU-0059436)	40	20.0 (3.61)	9.0 (3.61)		95.3 (9.50)	29.0 (7.55)
		200	28.0 (3.00)	12.7 (2.89)		101.0 (5.29)	28.7 (3.79)
		1000	16.7 (1.53)	5.7 (4.04)		105.0 (7.55)	38.0 (5.00)* [P]
		5000	23.0 (3.46) [P]	11.3 (0.58)		114.7 (9.71)*	35.0 (2.65)*
	Sodium Azide	1	611.7 (43.04)			856.0 (32.08)	
	9-Aminoacridine HCl	50		175.7 (89.19)			
	4-Nitroquinoline-N-oxide	1					1277.0 (38.00)

P　Precipitate observed.
*　$p<0.05$ (Dunnett's t-statistic).

Metabolic activation	Test article	Concentration (μg/plate)	Assay 2: Revertant colony counts, mean (SD)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2 *uvrA*
With activation	DMSO	100 μL/plate	28.7 (1.53)	15.0 (5.20)	35.0 (10.54)	119.0 (9.85)	42.0 (3.46)
	Olaparib	8	19.3 (7.23)	10.7 (4.62)	32.3 (6.81)	110.3 (10.26)	41.0 (10.82)
	(KU-0059436)	40	27.7 (6.51)	12.7 (5.03)	21.0 (6.24)	128.3 (10.69)	38.3 (11.50)
		200	21.7 (7.23)	12.7 (3.06)	30.3 (6.43)	111.3 (6.03)	39.3 (2.52)
		1000	22.3 (5.13)	12.7 (3.06)	31.7 (4.04)	124.0 (4.36)	44.0 (9.54)
		5000	25.3 (9.29) [P]	12.0 (1.00)	27.3 (7.37) [P]	139.0 (4.24) [P]	46.7 (11.02) [P]
	2-Aminoanthracene	2	115.0 (2.65)		774.0 (54.06)		
		4		213.7 (12.58)		1703.7 (231.33)	
		10					319.3 (33.29)

P　Precipitate observed.

Metabolic activation	Test article	Concentration (μg/plate)	Assay 3: Revertant colony counts, mean (SD)				
					TA98	TA100	WP2 *uvrA*
Without activation	DMSO	100 μL/plate			21.7 (6.03)	113.0 (5.20)	27.3 (6.11)
	Olaparib	8			21.7 (2.52)	131.3 (18.45)	29.0 (6.00)
	(KU-0059436)	40			30.7 (4.93)	124.7 (4.73)	27.0 (7.00)
		200			24.0 (5.57)	119.0 (5.20)	27.3 (2.89)
		1000			23.7 (6.66) [P]	121.7 (14.05)	29.3 (2.52)
		5000			31.0 (12.77) [P,S]	116.0 (9.64) [P]	28.7 (8.02)
	Sodium Azide	1				271.3 (38.11)	
	2-Nitrofluorene	0.5			470.7 (73.65)		
	4-Nitroquinoline-N-oxide	1					1333.0 (108.37)

P　Precipitate observed.
S　Slightly reduced background lawn.

2.6.7.8.2　　哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験

被験物質：オラパリブ

Test for induction of: Chromosome aberrations	**No of independent assays:** 2	**Study number:** TII0008
Strains: Chinese Hamster Ovary Cells	**No of replicate cultures:** 2	
Metabolizing system: Aroclor induced rat liver S9, 1%	**No of cells analysed/culture:** 100 for solvent control and test compound concentrations or at least 25 (positive controls)	**Testing facility:** [redacted] Ltd, UK
Vehicles **For test article:** DMSO	**Positive controls:** benzo(α)pyrene, cyclophosphamide and mitomycin C; vehicles for positive controls not specified in study report	**GLP compliance:** Yes

Treatment: Assay 1, pulse treatment for 3 hours in the presence and absence of S9 followed by 15 hours recovery. Assay 2, pulse treatment for 3 hours in the presence of S9 followed by 15 and 39 hours recovery and continuous treatment for 18 hours in the absence of S9 with 0 and 24 hours recovery.

Date of treatment: [redacted] 20[redacted]

Cytotoxic effects: following a pulse treatment for 3 hours (-/+S9), reduced numbers of metaphases were obtained at doses of 500 µg/mL with no recovery after 24 hours (+S9). Following continuous treatment for 18 hours reduced numbers of metaphases were obtained at doses of 25 µg/mL (-S9), with recovery after 24 hours.

Genotoxic effects: Olaparib was considered to be clastogenic under the conditions of the assay.

Metabolic Activation	Test article	Concentration (μg/mL)	Assay 1 Cytotoxicity[a] (% of control)	Aberrant cells Mean %[b]	Aberrations/cell[b]	Polyploid cells/ 100 metaphases
Without activation	DMSO	10 μL/mL	100	0.0	0.000	0.00
	Olaparib	50	88.0	2.0**	0.020	0.00
	(KU-0059436)	100	NS	NS	NS	NS
		250	75.1	0.5	0.005	0.00
		500[c]	57.9	5.6****	0.056	0.00
		750, 1000	NS	NS	NS	NS
	Mitomycin C	0.3	NS	NS	NS	NS
		0.4	49.4	36.0****	0.420	0.00
With activation	DMSO	10 μL/mL	100	1.8	0.018	0.25
	Olaparib	50	85.0	2.5	0.025	0.50
	(KU-0059436)	100	58.8	5.0*	0.050	0.00
		250	77.5	2.0	0.020	0.00
		500[d]	62.5	40.0****	0.480	0.00
		750, 1000	NS	NS	NS	NS
	Benzo(α)pyrene	5	NS	NS	NS	NS
	Cyclophosphamide	18	11.3	52.3****	0.705	0.00

[a] Based on mitotic indices.
[b] Excluding gaps.
[c] Only 125 cells in total analysed.
[d] Only 50 cells in total analysed.
NS Not selected for analysis. Statistically significant increase, Fisher's Exact test: * = P<0.05, ** = P < 0.01, *** = P<0.001, **** = P<0.00005.

Metabolic Activation	Test article	Concentration (μg/mL)	Assay 2 (First harvest) Cytotoxicity[a] (% of control)	Aberrant cells Mean %[b]	Aberrations/cell[b]	Polyploid cells/ 100 metaphases
Without activation	DMSO	10 μL/mL	100	1.5	0.017	0.75
	Olaparib	1	85.6	1.5	0.015	0.00
	(KU-0059436)	5	80.5	12.0****	0.125	0.50
		10[c]	85.6	32.0****	0.320	0.00
		25[d]	33.6	39.4****	0.545	0.00
		50, 100, 200	NS	NS	NS	NS
	Mitomycin C	0.3	NS	NS	NS	NS
		0.4	38.6	60.0****	0.880	0.00
With activation	DMSO	10 μL/mL	100	0.8	0.008	0.75
	Olaparib	50	87.5	1.5	0.015	0.00
	(KU-0059436)	100, 200	NS	NS	NS	NS
		300[e]	95.0	6.0***	0.060	1.20
		400	NS	NS	NS	NS
		500[c]	25.0	48.0****	0.640	0.00
	Benzo(α)pyrene	5	10.0	46.4****	0.679	0.00
	Cyclophosphamide	18	NS	NS	NS	NS

[a] Based on mitotic indices.
[b] Excluding gaps.
[c] Only 50 cells in total analysed.
[d] Only 33 cells in total analysed.
[e] Only 166 cells in total analysed.
NS Not selected for analysis. Statistically significant increase, Fisher's Exact test: * = P<0.05, ** = P < 0.01, *** = P<0.001, **** = P<0.00005.

Metabolic Activation	Test article	Concentration (μg/mL)	Assay 2 (Second harvest) Cytotoxicity[a] (% of control)	Aberrant cells Mean %[b]	Aberrations/cell[b]	Polyploid cells/ 100 metaphases
Without activation	DMSO	10 μL/mL	100	1.3	0.015	0.75
	Olaparib (KU-0059436)	1, 5, 10	NS	NS	NS	NS
		25	116.0	3.0	0.035	1.00
		50, 100, 200	NS	NS	NS	NS
	Mitomycin C	0.3, 0.4	NS	NS	NS	NS
With activation	DMSO	10 μL/mL	100	1.0	0.013	0.00
	Olaparib (KU-0059436)	50, 100, 200, 300, 400	NS	NS	NS	NS
		500[c]	26.3	16.0****	0.200	2.00
	Benzo(α)pyrene	5	NS	NS	NS	NS
	Cyclophosphamide	18	NS	NS	NS	NS

[a] Based on mitotic indices.
[b] Excluding gaps.
[c] Only 50 cells in total analysed.
NS Not selected for analysis. Statistically significant increase, Fisher's Exact test: * = P<0.05, ** = P < 0.01, *** = P<0.001, **** = P<0.00005.

2.6.7.9　*In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1　ラットを用いる骨髄小核試験

被験物質：オラパリブ

Test for induction of: Bone-marrow micronuclei (MN)

Treatment schedule: Dosed for 2 consecutive days (with 3 doses/day at 1 hourly intervals)

Study number: 775498

Species/strains: Rat / CD

Sampling time: 48 hours after first dose

Testing facility: [redacted], UK

Age: 7 to 8 weeks

Method of administration: Oral (gavage)

GLP compliance: Yes

Cells evaluated: Polychromatic erythrocytes (PCEs) and normochromatic erythrocytes (NCEs)

Vehicle (formulation):
For test article: 1 to 10 dilution of DMSO to 10% hydroxypropyl-B-cyclodextrin in PBS (solution)
For positive control, cyclophosphamide: water (solution)

Date of dosing: [redacted] 20[redacted]

Number of cells analysed/animal: 2000

Special features: none

Toxic/cytotoxic effects: indications of bone marrow toxicity at 200 and 400 mg/kg/day in the form of suppressed PCE/NCE ratios.

Genotoxic effects: Olaparib induced micronuclei in bone marrow cells when tested from 100 mg/kg/day to the maximum tolerated dose of 400 mg/kg/day in male and female CD rats.

Evidence of exposure: not discussed in report.

Sampling time	Test article	Daily dose mg/kg	Number of animals	Number of MN-NCE	PCEs No. analysed	PCEs % MN-PCE	PCE/NCE Mean (SD)
48 Hour (after first dose on Day 1)	Vehicle control	30 mL/kg	5M	2	10005	0.02	0.65 (0.04)
			5F	1	10006	0.03	0.67 (0.06)
	Olaparib (KU-0059436)	100	5M	12	10009	0.22[b]	0.56 (0.10)
		200	5M	12	10008	0.36[b]	0.48 (0.09)
		400	5M	14	10002	0.30[b]	0.49 (0.06)
			5F	19[a]	10005	0.30[b]	0.51 (0.09)
	Cyclophosphamide	50	5M	44[a]	10004	2.27[b]	0.38 (0.04)
	Untreated control	0	3M	2	6007	0.02	0.79 (0.18)
			3F	0	6006	0.05	0.85 (0.03)

[a] Biologically evident response in micronucleated normochromatic erythrocytes (MN-NCEs).
[b] Biologically positive response in micronucleated polychromatic erythrocytes (MN-PCEs).

2.6.7.10　　がん原性試験

該当試験なし

2.6.7.11　　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

2.6.7.11.1　　ラットの用量設定胚・胎児発生試験

被験物質：オラパリブ

Design similar to ICH 4.1.3? Yes

Duration of dosing: 11 days: Days 6 to 16.

Study number: 1555RR

Species/strain: Rat / AlpkHsdRccHan-WIST

Day of mating: Day 0

Testing facility: AstraZeneca, UK

Initial age: approximately 11 weeks

Day of C-section: Day 21

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: Oral (gavage)

Special features: none

Vehicle/formulation: DMSO diluted 1 in 10 by 10 % hydroxypropyl ß-cyclodextrin in phosphate buffered saline

No Observed Adverse Effect Level:

F_0 Females: 0.5 mg/kg/day

F_1 Litters: 0.5 mg/kg/day

Conclusion: administration of olaparib to female rats during the period of major embryonic organogenesis at doses of 5, 15 or 40 mg/kg/day resulted in maternal toxicity, indicated by reductions in body weight, food consumption, white blood cell parameters and reticulocyte counts. There were no notable maternal effects after dosing with 0.05, 0.1 or 0.5 mg/kg/day. Although maternal toxicity was seen, it was insufficient to account for the complete fetal loss demonstrated after dosing with 5, 15 or 40 mg/kg/day and therefore olaparib is considered to be embryotoxic. There was no effect on embryofetal survival and no external fetal abnormalities noted after dosing with 0.05, 0.1 or 0.5 mg/kg/day, although fetal weights were reduced after dosing with 0.5 mg/kg/day.

Daily dose (mg/kg)		0 (vehicle)	0.05	0.1	0.5	5	15	40
Dams/does:								
Toxicokinetics[a]:								
$AUC_{(0-24h)}$ (ng.h/mL)			-	34	209	1832	7594	25842
C_{max} (ng/mL)			1.614	3.748	24.65	268.64	1408.21	4412.60
Number pregnant		6	6	6	6	6	6	5
Number died or sacrificed moribund		0	0	0	0	0	0	0
Number with total intrauterine death		0	0	0	0	6	6	5
Clinical observations		-	-	-	-	-	-	-
Haematology[b]								
Haemoglobin conc.	(g/dL)	13.9	13.1	13.5	13.9	13.7*	13.9	13.2
Haematocrit	(L/L)	0.37	0.35	0.36	0.37	0.36*	0.36	0.34
Reticulocytes, absolute	(x 10^9/L)	447	361**	362*	432	399	277*	179**
Reticulocytes, relative	(%)	6.4	5.5*	5.3*	6.3	5.7	3.9*	2.7**
White blood cell count	(x 10^9/L)	7.95	7.07	7.18	6.94	6.20*	5.81*	6.03*
Neutrophils	(x 10^9/L)	2.39	1.87	2.15	2.01	1.48*	1.39	1.26
Lymphocytes	(x 10^9/L)	5.17	4.89	4.71	4.61	4.53	3.84*	4.60*
Monocytes	(x 10^9/L)	0.26	0.20	0.19	0.21	0.10*	0.11*	0.09*
Basophils	(x 10^9/L)	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01*	0.01**
Platelets	(x 10^9/L)	1176	1206	1242	1128	1061*	1089	1300
Necropsy observations[c]		-	-	-	-	+	+	+
Body weight (%[d,e])		333 g	-2.4	-1.2	-2.1	-23.7***	-26.4***	-30.3***
Food consumption (%[d])		24 g/rat/day	-8.3	-8.3	-8.3	-33.3***	-25.0***	-41.7***
Mean number of corpora lutea		13	12	14	14	13	13	13
Mean number of implantations		12	11	14	13	12	11	12
Mean % pre-implantation loss		3.9	7.9	4.7	4.6	5.4	18.6	13.6
Litters:								
Number of litters evaluated		6	6	6	6	6	6	4
Number of live fetuses		65	64	75	68	0	0	0
Number of litters with dead fetuses		0	0	0	0	0	0	0
Mean % post-implantation loss		8.8	3.1	7.1	12.3	100**	100**	100**
Mean foetal body weight (g)		5.0	4.9	4.9	4.3**	-	-	-

Daily dose (mg/kg)	0 (vehicle)	0.05	0.1	0.5	5	15	40
Foetal sex ratios (% Males)	56.4	37.0	54.1	49.1	-	-	-
Foetal anomalies	0	0	0	0	-	-	-

- No noteworthy findings; + Mild; ++ Moderate; +++ Marked.
* = p<0.05; ** = p<0.01; *** = p<0.001.　Haematology parameters analysed using Shirley's Test.　Body weight and food consumption data analysed using Williams' Test.　Fetal examination findings were analysed using Fisher's Exact Test.

[a] Day 16 data.　All control samples were below LOQ.　Insufficient samples at 0.05 mg/kg/day to calculate the AUC value.

[b] Haematology parameters shown for pooled Control group animals.　Statistical significance for each treatment group is assessed against the mean values for the appropriate concurrent Control group animals.

[c] One animal dosed at 5 mg/kg/day, 2 at 15 mg/kg/day and 1 at 40 mg/kg/day had red or red/brown stomach contents.　One animal each dosed at 15 and 40 mg/kg/day had red gelatinous adhesions on the stomach wall.　Two animals dosed at 15 mg/kg/day had red fluid in the uterus.

[d] At end of study (effects more pronounced than at end of dosing period).　For controls, group means are shown; for treated groups, percent differences from controls are shown.　Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[e] Body weight differences still significant (p<0.05) when control group mean is adjusted for gravid uterus weight.

2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.7.12.1　雄ラットの受胎能及び初期胚の発生に関する試験

被験物質：オラパリブ

Design similar to ICH 4.1.1? Yes

Duration of dosing: Males only: once daily for minimum of 70 consecutive days prior to pairing, continuing until fertility was proven.

Study number: 1558GR

Species/strain: Rat / AlpkHsdRccHan-WIST

Day of mating: Day 0

Testing facility: AstraZeneca, UK

Initial age:
Males: 5 to 6 weeks (at start of dosing)
Females: approximately 12 weeks (at start of pairing)

Day of C-section: Day 12, or Day 21 if pregnancy not confirmed.

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: Oral (gavage)

Special features: none

Vehicle/formulation: DMSO diluted 1 in 10 by 10% hydroxypropyl ß-cyclodextrin in phosphate buffered saline

No Observed Adverse-Effect Level:

F_0 Males: 40 mg/kg/day

Conclusion: administration of olaparib to male rats at doses of 5, 15 or 40 mg/kg/day prior to puberty and throughout spermatogenesis had no adverse effect on mating performance, fertility, embryonic survival, sperm parameters, male reproductive tract organ weights or histological appearance of testes or epididymides.　Dosing males with 15 or 40 mg/kg/day resulted in dosage related reductions in body weight gain and food consumption, increased salivation and increased incidence of hair loss (40 mg/kg/day, only).　After two months dosing with 40 mg/kg/day, the males also had slightly decreased red blood cell counts.　Dosing males with 5 mg/kg/day caused no significant effects.

Daily dose (mg/kg)	0 (Vehicle)	5	15	40
Males				
Toxicokinetics: Not conducted.				
Number evaluated	20	20	20	20
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	0
Clinical observations[a]	-	-	+	++
Body weight (%[b,c]**)**	385 g	-2.1	-0.5	-8.3***
Body weight gain (%[b,c]**)**	236 g	-3.0	-0.4	-12.3***
Food consumption (%[b,c]**)**	25 g/animal/day	-4.0	-4.0	-8.0**
Haematology[d]**:**				
Haemoglobin concentration (g/dL)	15.8	15.6	15.8	15.5*
Red blood cell count (x 10^{12}/L)	8.53	8.35	8.42	8.17*
Mean cell volume (fL)	52.5	52.8	52.5	53.8*
Mean number of days prior to mating	2.7	2.0	2.5	2.7
Number of males that mated	20	20	20	20
Number of fertile males	20	19	20	19
Necropsy observations	-	-	-	-
Females				
Number evaluated	20	20	20	20
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	0
Clinical observations	-	-	-	-
Necropsy observations	-	-	-	-
Pre-mating body weight (%[c]**)**	248 g	-0.4	+0.8	+1.2
Gestation body weight (%[c]**)**	302 g	-1.3	+0.7	-1.0
Pre-mating food consumption (%[c]**)**	20 g/animal/day	0	0	0
Gestation food consumption (%[c]**)**	24 g/animal/day	+4.2	+4.2	-4.2
Mean number of days prior to mating	2.7	2.0	2.5	2.7
Number of pregnant females	20	19	20	19
Number with intrauterine deaths only	2	1	0	1
Mean number of corpora lutea	16	15	16	16
Mean number of implantations	14	13	15	14
Mean % pre-implantation loss	8.8	9.8	6.3	12.8

Daily dose (mg/kg)	0 (Vehicle)	5	15	40
Mean number of live foetuses	13	12	14	13
Mean % post-implantation loss	12.2	9.9	6.5	8.4
Mean % live foetuses	87.8	90.1	93.5	91.6

- No noteworthy findings; + Mild; ++ Moderate; +++ Marked
* = p<0.05; ** = p<0.01; *** = p<0.001.　Body weight and food parameters analysed using Williams' Test, haematology parameters by Shirley's Test.

[a] dose–related incidence of increased salivation for males dosed with 15 and 40 mg/kg/day and an increased incidence of patchy hair loss for males dosed with 40 mg/kg/day.

[b] Day 66 data.

[c] For controls, group means are shown; for treated groups, percent differences from controls are shown.　Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[d] Week 7 data.

2.6.7.12.2　　雌ラットの受胎能及び初期胚の発生に関する試験

被験物質：オラパリブ

Design similar to ICH 4.1.1? Yes

Duration of dosing: Females only.
Main study: once daily for minimum of 14 days prior to pairing, and continuing until Day 6 post-coitum inclusive.
Recovery groups: once daily for 19 days followed by a 4 week recovery period before pairing.

Study number: 1557GR

Species/strain: Rat / AlpkHsdRccHan-WIST
Initial age:
Females: approximately 9 weeks (at start of dosing)
Males: approximately 12 weeks (at start of pairing)

Day of mating: Day 0
Day of C-section: Day 12 post-coitum or 12 days after completion of pairing period

Testing facility: AstraZeneca, UK
GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: Oral (gavage)

Special features: Assessment of recovery effects also conducted.

Vehicle/formulation: DMSO diluted 1 in 10 by 10% hydroxypropyl ß-cyclodextrin in phosphate buffered saline

No Observed Adverse-Effect Level:	**F_0 Females fertility:**	15 mg/kg/day
	F_1 Litters:	0.5 mg/kg/day

Conclusion: administration of olaparib to female rats from 14 days prior to and during pairing and up to Day 6 post-coitum inclusive at 15 mg/kg/day resulted in slight maternal toxicity (reduced food consumption during gestation, reduced body weight gain from the first week of dosing that continued throughout gestation). Recovery animals at 15 mg/kg/day also had reduced weight gain during the dosing period and during the first 2 weeks of the recovery period, with recovery during the latter part of the recovery period. Maternal body weight gain for recovery animals at 15 mg/kg/day was also slightly higher than controls during the early part of gestation. There were no significant maternal in-life effects after dosing with 0.05 or 0.5 mg/kg/day. There was an increased incidence of extended oestrus in females dosed at 15 mg/kg/day, which was not seen in recovery animals after a minimum of 14 days recovery. There was no effect of olaparib on mating performance or fertility at any dose level. Embryofetal survival was reduced for females dosed with 15 mg/kg/day. After 4 weeks recovery, females previously dosed with 15 mg/kg/day showed no reduction in embryofetal survival. In conclusion, the NOAEL was considered to be 15 mg/kg/day for fertility and 0.5 mg/kg/day for embryofetal development.

Daily dose (mg/kg)	0 (vehicle)	0.05	0.5	15
Main study females				
Toxicokinetics[a]:				
$AUC_{(0-24)}$ (ng.h/mL)		NC[a]	257	8249
C_{max} (ng/mL)		2.113	31.440	1088.873
Number evaluated	22	22	22	22
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	0
Clinical observations	-	-	-	-
Necropsy observations	-	-	-	-
Pre-mating body weight (%[b,c])	224 g	+0.4	+1.3	-4.5***
Gestation body weight (%[c,d])	276 g	-0.7	+0.4	-5.1**
Pre-mating food consumption (%[b,c])	18.4 g/animal/day	-8.2*	-1.6*	-8.2**
Gestation food consumption (%[c,d])	23.5 g/animal/day	-3.8	-4.7	-3.4
Oestrous cycle observations[e]:				
Regular pattern and duration	34	20	20	25
Cycle(s) with extended oestrous (lasting 2 days)	0	2	1	7
Cycle/s with extended oestrous (lasting 2 days) and extended for 6 days	0	0	0	1
Short cycle + cycle(s) with extended oestrous (lasting 2 days)	0	0	0	1
Extended cycle lasting 8 days with minor abnormalities	0	0	1	0
Mean number of days prior to mating	2.6	2.6	2.4	2.7
Number of pregnant females	22	21	21	21
Number aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
Mean number of corpora lutea	13	14	15	14
Mean number of implantations	13	12	14	12
Mean % pre-implantation loss	7.1	10.0	6.1	13.4
Mean number of live foetuses	12	12	13	11
Mean % post-implantation loss	3.9	3.4	2.8	10.3*
Mean % early intrauterine death	3.9	3.4	2.8	10.3
Mean % live fetuses	96.1	96.6	97.2	89.7

Daily dose (mg/kg)	0 (vehicle)	0.05	0.5	15
Recovery females				
Number evaluated	12	0	0	12
Number died or sacrificed moribund	0			0
Clinical observations	-			-
Necropsy observations	-			-
Pre-mating body weight (%[b,c])	258 g			-4.3*
Gestation body weight (%[c,d])	296 g			-1.4
Oestrous cycle observations:				
Regular pattern and duration	6			11
Cycle(s) with minor abnormalities	1			0
Cycle(s) with extended oestrous (lasting 2 days)	0			0
Short cycle + cycle(s) with extended oestrous (lasting 2 days)	1			0
Cycle(s) with extended pro-oestrous	3			1
Mean number of days prior to mating	1.8			2.8*
Number of pregnant females	11			12
Number aborted or with total resorption of litter	0			0
Mean number of corpora lutea	14			15
Mean number of implantations	12			15*
Mean % pre-implantation loss	15.9			3.2*
Mean number of live foetuses	12			15*
Mean % post-implantation loss	2.7			1.7

- No noteworthy findings; + Mild; ++ Moderate; +++ Marked
* = p<0.05; ** = p<0.01; *** = p<0.001.　Body weight and food data analysed using Williams' Test.　Fertility parameters analysed using Shirley's Test.
[a] Day 8 mean data.　All control samples were below LOQ.　NC: Not calculable. Insufficient plasma concentration data available to calculate AUC at 0.05 mg/kg/day.
[b] Day 13/14 (main study) or Day 49 (recovery) data.
[c] For controls, group means are shown; for treated groups, percent differences from controls are shown.　Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
[d] Gestation Day 12 data.
[e] 0 and 15 mg/kg group data includes recovery female data (12 animals/group)

2.6.7.13　　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1　　ラットの胚・胎児発生試験

被験物質：オラパリブ

Design similar to ICH 4.1.3? Yes

Species/strain: Rat / AlpkHsdRccHan-WIST

Initial age: approximately 11 weeks

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Special features: none

Duration of dosing: 11 days: Days 6 to 16 of gestation.

Day of mating: Day 0

Day of C-section: Day 21

Method of administration: Oral (gavage)

Vehicle/formulation: DMSO diluted 1 in 10 by 10 % hydroxypropyl ß-cyclodextrin in phosphate buffered saline

Study number: 1556TR

Testing facility: AstraZeneca, UK

GLP compliance: Yes

No Observed Adverse Effect Level:

F_0 Females: 0.5 mg/kg/day

F_1 Litters: Not established

Conclusion: administration of olaparib to pregnant female rats during the period of major embryonic organogenesis at a dose of 0.5 mg/kg resulted in slight maternal toxicity (reduced body weight gain after the end of dosing and increased food consumption prior to necropsy). There were no maternal effects after dosing with 0.05 mg/kg/day. After dosing with 0.5 mg/kg/day, early embryofetal survival and fetal weights were reduced with the occurrence of major eye and vertebral/rib malformations and increased incidences of several visceral and skeletal minor abnormalities and variants. After dosing with 0.05 mg/kg/day, there was an associated increased incidence in a minor visceral abnormality and skeletal variants. There was also one fetus with a major eye malformation. The decrease in maternal body weight gain at 0.5 mg/kg and various fetal changes at 0.05 mg/kg and above are considered to be test article-related and adverse. Therefore, the NOAEL for general toxicity in dams is 0.5 mg/kg/day. A NOAEL for fetal abnormalities was not established.

Daily dose (mg/kg)	0 (vehicle)	0.05	0.5
Dams/does: **Toxicokinetics:** Not conducted.			
Number pregnant	22	22	22
Number died or sacrificed moribund	0	0	0
Number aborted or with total resorption of litter	0	0	0
Clinical observations	-	-	-
Necropsy observations	-	-	-
Body weight (%[a])	277 g	+0.7	-1.8
Gravid uterus weight (%[b])	73 g	-2.7	-23.3***
Adjusted body weight (%[b])	247 g	0	+4.9*
Food consumption (%[b])	21 g/animal/day	0	+14.3**
Mean number of corpora lutea	13	13	14
Mean number of implantations	12	12	13
Mean % pre-implantation loss	4.4	9.1	8.0
Litters:			
Number of litters evaluated	22	22	22
Number of live foetuses	250	244	211*
Mean number of intrauterine deaths			
Early	1	1	3**
Late	0	0	0
Number of litters with dead fetuses	0	0	0
Mean % post-implantation loss	7.7	6.5	23.8**
Mean foetal body weight (g)	4.9	4.9	4.3***
Foetal sex ratios (% Males)	50.7	48.8	53.8
Foetal anomalies:			
Gross external	0	0	0
Visceral anomalies	1	3	14
No. of foetuses microphthalmia (%)	0 (0)	0 (0)	5* (5.5)*
Skeletal anomalies	0	1	8
No. foetuses with fusion of neural arches in cervical vertebrae (%)	0 (0)	0 (0)	4* (4.9)*
Total affected foetuses (litters)	1 (1)	4 (4)	22 (11)

- No noteworthy findings; + Mild; ++ Moderate; +++ Marked
* = p<0.05; ** = p<0.01; *** = p<0.001.　Body weight and food data was analysed using Williams' Test.　Litter data was analysed using Shirley's Test.
Fetal examination findings were analysed using Fisher's Exact Test.

[a] At the end of the dosing period.　For controls, group means are shown; for treated groups, percent differences from controls are shown.　Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[b] At the end of the study.　For controls, group means are shown; for treated groups, percent differences from controls are shown.　Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.14　　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当試験なし

2.6.7.15　　新生児を用いた試験

該当試験なし

2.6.7.16　局所刺激性試験

該当試験なし

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17.1　ラット１カ月間反復経口投与化合物バッチ比較毒性試験

被験物質：オラパリブ

Species/strain: Rat / AlpkHsdRccHan:WIST

Initial age: Approximately 11 weeks

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Duration of dosing: 28 days

Duration of postdose: none

Method of administration: Oral (gavage)

Study number: 1858KR

Testing facility: AstraZeneca, UK

GLP compliance: Yes

Vehicle/formulation: DMSO diluted 1 in 10 by 10% hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffered saline

Special features: The aim of the study was to qualify impurities in a new batch of Olaparib (batch C436/4) produced by a new route of synthesis. The study compared 2 batches of olaparib at a single high dose level of 40 mg/kg/day.

No observed adverse-effect level: Not established

Conclusion: There were no noteworthy differences in exposure or toxicological findings between the two batches of olaparib administered to rats at a dose of 40 mg/kg/day for 28 days.　The dose was well tolerated, exposure was higher in female rats.　Findings, which were mild and confined to the females, included reductions in body weight gain and food consumption, changes in haematology affected red and white blood cells, platelets and reticulocytes, decreases in plasma protein and decreased thymus weight.

Daily dose (mg/kg)		0 (vehicle)		40 (previous batch 060344)		40 (new batch C436/4)	
Number of animals		M:	F:	M:	F:	M:	F:
Main Study (TK Satellites)		10	10	10 (6)	10 (6)	10 (6)	10 (6)
Toxicokinetics[a]:							
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng.h/mL)				1500	16000	1860	11900
C_{max} (ng/mL)				220	1530	206	1010
Noteworthy Findings							
Died or Sacrificed Moribund		0/10	0/10	0/16	0/16	0/16	0/16
Body Weight (%[b])		419 g	250 g	0.0	-8.4*	-2.4	-10.0
Body Weight Gain (%[b])		47 g	23 g	-21.3	-91.3	-17.0	-65.2
Food Consumption (%[b]) (g/animal/day)		24	17	-4.2	-17.6	-8.3	-11.8
Haematology							
Day 15							
Haemoglobin	(g/dL)	16.1	14.9	15.6	13.5**	15.8	14.2
Red blood cells	(x 1012/L)	8.42	7.44	8.26	6.73*	8.26	6.99
Haematocrit	(L/L)	0.46	0.42	0.44	0.37**	0.45	0.39
Reticulocytes, absolute	(x 109/L)	223	207	226	214	206	196
Reticulocytes, relative	(%)	2.7	2.8	2.7	3.2	2.5	2.8
Platelets	(x 109/L)	884	873	979	1207**	927	970
White blood cells	(x 109/L)	7.32	5.22	8.80*	5.25	7.96	4.60
Neutrophils	(x 109/L)	1.51	1.12	2.07	0.92	1.52	0.93
Day 29							
Haemoglobin	(g/dL)	15.6	14.5	15.9	14.3	16.0	14.4
Red blood cells	(x 10^{12}/L)	8.23	7.27	8.48*	7.06	8.43	7.05
Haematocrit	(L/L)	0.47	0.44	0.49	0.43	0.48	0.43
Reticulocytes, absolute	(x 10^9/L)	236	229	234	316**	240	280
Reticulocytes, relative	(%)	2.9	3.2	2.8	4.5**	2.9	4.0
Platelets	(x 10^9/L)	897	951	1022*	1174**	997	1129
White blood cells	(x 10^9/L)	6.89	5.72	6.56	4.92	6.86	4.64
Neutrophils	(x 10^9/L)	1.24	1.13	1.23	0.70*	1.09	0.61

Daily dose (mg/kg)	0 (vehicle)		40 (previous batch 060344)		40 (new batch C436/4)	
Number of animals	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Main Study (TK Satellites)	10	10	10 (6)	10 (6)	10 (6)	10 (6)
Serum Chemistry (Day 29)						
Total protein (g/L)	71	78	72	72**	72	73
Albumin (g/L)	40	45	39	43*	40	43
Globulin (g/L)	31	33	32	29**	33	29
Organ Weights (%[c])						
Thymus	0.375 g	0.373 g	-4.0	-31.4***	+6.4	-27.9

* = p<0.05;** = p<0.01; *** = p<0.001　Haematology and serum chemistry data analysed by Shirleys test, organ weights by Williams test.　Group 3 (new batch) was deselected from analysis.

[a] Additional animals were used for the toxicokinetic assessment (treatment groups only).　Mean Day 28 values shown.

[b] At end of dosing period.　For controls, group means are shown, for treated groups, percent differences from controls are shown.　Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)

[c] Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated.　Number indicates percent difference for the absolute organ weights.

2.6.7.17.2　*In vitro* 骨髄毒性試験

被験物質：オラパリブ

Species/ strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (μM)	Gender and number per group	Noteworthy findings[a]	Testing facility	Study number
Human Bone Marrow	*In vitro* CFU-GM assay	14 days	0.3 to 100	Not applicable	Bone marrow from a single donor: IC_{50} = 3.9 μM	[redacted]	11296
Human Bone Marrow	*In vitro* BM proliferation assay	3 days	0.014 to 100	Not applicable	Bone marrow from 4 donors, data normalised : Mean IC_{50} = 2.7 μM (individual values = 4.6, 1.05, 3.78, 1.18 μM)	[redacted]	11296
Rat Bone Marrow	*In vitro* CFU-GM assay	14 days	0.01 to 1000	Not applicable	IC_{50} = 0.331 μM	[redacted]	11296

[a] Olaparib (KU-59436) was tested in a series of in vitro myelotoxicity experiments within a single non-GLP study, which included multiple other agents. Data in this table is from Experiments 1, 3, and 4 (human) and 7 (rat), which relate to those experiments assessing the myelotoxicity of olaparib following continuous exposure throughout the 3 or 14 day experimental period.
CFU-GM colony forming units- granulocyte/macrophage
BM bone marrow
[redacted], USA

2.6.7.17.3 マウス 14 日間強制経口投与試験

被験物質：オラパリブ

Species / strain	Method of administration (vehicle/formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and number per group	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy findings	Testing facility	Study number
Mouse / Crl:CD-1 (ICR) BR VAF/PLUS	Oral (gavage) DMSO diluted 1 in 10 by 10% hydroxypropyl β-cyclodextrin in phosphate buffered saline	Preliminary phase: 3 days Main study: 14 days	Preliminary phase and main study: 100, 200 and 400	Preliminary phase: 2M + 2F Main study 3M + 3F (additional 30M + 30F/group included for toxicokinetics)	200	Dosing for 3 days in the Preliminary phase was tolerated. One toxicokinetic female given 400 mg/kg/day was killed on Day 11 due to adverse clinical signs (pale extremities, rapid breathing, circling, head tilting, unsteady and abnormal gait). Dosing for up to 14 days in all other animals was well tolerated. Haematology changes (reductions or increases in reticulocytes, reduced red blood cell parameters and leucocyte counts and/or increased platelet counts) were seen for one or both sexes at 200 or 400 mg/kg/ day. At necropsy, there were no macroscopic abnormalities. As microscopic examination was not conducted in this study, the cause of the premature death was unclear, although a relationship to treatment could not be discounted. Consequently, the NOAEL was considered to be 200 mg/kg/day. Systemic exposure to olaparib at all doses (both sexes) was higher on Day 1 than on Day 14.	[redacted] UK	ASU0117

M male; F female