目次

略号一覧表 3
2.4 非臨床試験の概括評価 5
2.4.1 非臨床試験計画概略 5
2.4.2 薬理試験 7
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 7
2.4.2.1.1 in vitro 薬理試験 7
2.4.2.1.2 in vivo 薬理試験 8
2.4.2.1.3 in vivo PARP 活性阻害 10
2.4.2.2 副次的薬理試験 10
2.4.2.3 安全性薬理試験 10
2.4.3 薬物動態試験 11
2.4.3.1 吸収 12
2.4.3.2 分布 12
2.4.3.3 代謝 12
2.4.3.4 排泄 12
2.4.4 毒性試験 13
2.4.4.1 単回投与毒性試験 13
2.4.4.2 反復投与毒性試験 13
2.4.4.2.1 ラット 13
2.4.4.2.2 イヌ 14
2.4.4.2.3 主要反復投与試験に基づく安全性マージンの算出 15
2.4.4.3 遺伝毒性試験 16
2.4.4.4 がん原性試験 16
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 16
2.4.4.6 その他の毒性試験 17
2.4.4.6.1 局所刺激性試験 17
2.4.4.6.2 光毒性試験 17
2.4.4.6.3 不純物 17
2.4.5 総括及び結論 17
2.4.5.1 薬理試験 17
2.4.5.2 薬物動態 19
2.4.5.3 毒性試験 19
2.4.5.4 結論 21
2.4.6 参考文献一覧 21

表

表 2.4.4.2-1　反復投与毒性試験 13
表 2.4.4.2.3-1　非臨床安全性試験の動物種とヒトの niraparib 曝露量の比較 16
表 2.4.4.3-1　遺伝毒性試験 16

略号一覧表

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

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

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

Niraparibは、1日1回経口投与で有効な、高度に選択的なポリ(アデノシン5'-二リン酸(ADP)-リボース)ポリメラーゼ(PARP)-1/-2阻害剤であり、欧米ではプラチナ製剤を含む化学療法で奏効が得られているプラチナ感受性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の成人患者に対する維持療法として使用されている。また、米国では進行又は再発卵巣癌におけるサルベージ療法についても承認を取得している。PARP-1及びPARP-2は、ジンクフィンガーデオキシリボ核酸(DNA)結合蛋白質であり、塩基の損傷を修正する塩基除去修復(BER)のようなDNA修復経路に関与する。PARP分子はDNAの損傷を検出し、それをBER経路を活性化する細胞内シグナルに変換する。二本鎖DNA切断(DSB)に対し正確にDNA修復を行う細胞機構である相同組換え(HR)修復が欠損している細胞では、特にBER経路は正確なDNA修復のために重要である。HRの修復欠損(HRD)は、通常乳がん感受性遺伝子(BRCA)1、BRCA2及びAtaxia telangiectasia mutated(ATM)のようなHR経路遺伝子産物の不活性化によって誘導される。HR DNA修復経路が欠損している腫瘍では、PARP阻害剤に対し極めて感受性が高く、この状態は合成致死として知られている[1]。

PARP阻害剤は、BER経路を介したDNA修復を阻害しDSBを蓄積させるが、通常、正常細胞では鋳型指向性の正確な修復機構であるHRによって修復される。HR DNA修復機能を喪失している腫瘍は、通常、DSBを修復するために、修復エラーが起こりやすい非相同末端結合(NHEJ)と呼ばれるDNA修復経路を代わりに使用する。BRCA1変異及びBRCA2変異を有するようなHRD細胞では、PARPの阻害により、DSBが蓄積し、修復エラーが起こりやすいNHEJ経路が活性化される。NHEJ経路を介したDNA損傷修復への過度の依存は後のゲノム不安定性や最終的には細胞死につながる。したがって、PARP阻害薬の投与は、HR修復に欠損がみられるがん細胞を選択的に死滅させる[2]。

遺伝性の乳癌又は卵巣癌を有する患者の大半において、生殖細胞系列の*BRCA*1及び*BRCA*2遺伝子変異が認められる。*BRCA*1又は*BRCA*2の両対立遺伝子の完全な機能喪失や不活性化は、生殖細胞系列*BRCA*変異の保有者である女性で高頻度に認められる。卵巣癌では、上皮性卵巣癌全症例の10%～15%において体細胞の*BRCA*1変異又は*BRCA*2変異が認められ、散発性卵巣癌のかなりの割合においてBRCA1の発現量が極めて低いことが知られている[3][4]。BRCAの機能喪失は、HR DNA修復経路を介したDSBの修復を妨げ、卵巣細胞での変異の蓄積に著しく寄与し、最終的には卵巣癌の発生を促進すると考えられる[5]。

次世代シーケンステクノロジーを用いることにより、DNA修復遺伝子に変異のある腫瘍を特定し、HR修復欠損のために発現したゲノム損傷を定量的に測定することが可能である。Myriad Genetics社のmyChoice® HRD検査は表現型試験であり、ゲノム損傷を定量的に測定する。HRD陽性の腫瘍は、スコアが42以上であること、及び／又は、*BRCA*1又は*BRCA*2遺伝子の機能喪失若しくは機能喪失が疑われる変異があることと定義される。スコアのカットオフは、損傷と*BRCA*遺伝子変異との関連に基づいて決定され、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)及び卵巣癌として新規に診断された患者におけるプラチナ感受性の予測因子として検証された。しかし、myChoice® HRD検査は、HR修復欠損の直接的な機能試験ではなく、HRDに至るHR修復遺伝子の遺伝的又はエピジェネティックな変化がすべて検出されるわけではない。

非臨床試験の ex vivo 及び in vivo 試験では、PARP 阻害薬による細胞毒性の誘導作用は、*BRCA*1 又は *BRCA*2 のホモ接合性不活性化がみられる腫瘍の方が *BRCA* 野生型である腫瘍よりも強力であることが示されている。臨床試験では、*BRCA* 変異の有無を問わず、PARP 阻害薬が特定のがん腫を有する患者で抗腫瘍効果を示すことが明らかになっている[6][7][8][9][10]。遺伝性の乳癌又は卵巣癌を有する患者の大半で *BRCA*1 変異及び *BRCA*2 変異が認められ[11][12]、また、散発性腫瘍のかなりの割合では、体細胞突然変異又はプロモーターのメチル化による遺伝子サイレンシングにより、HR 修復経路における BRCA1 及び BRCA2 などの遺伝子産物の不活性化が起こる[13][14]。特に、卵巣癌では、上皮性卵巣癌の全新規診断症例の 10%～15%、プラチナ治療で奏効が認められた再発卵巣癌患者の 35%で、生殖細胞系列の *BRCA*1 変異又は *BRCA*2 変異が認められた[10]。以上より、卵巣癌の最大 40%～60%が HR 経路の欠損のため PARP 阻害剤に反応を示す可能性があり、卵巣癌の治療におけるこの治療法の可能性が示された[15][16][17]。

HR を介した適切な DNA 修復が可能な正常細胞では PARP の阻害に対する感受性が比較的低いことから、長期投与が可能な経口投与の阻害剤を用いて PARP を選択的に標的とすることにより、妥当な治療濃度域の範囲で有効な治療が可能と考えられる。全体として非臨床試験の計画は、製品開発を支持するために、適切な動物モデル及び動物種での niraparib の効果と安全性を検討する目的でデザインされた。

非臨床薬理試験は、niraparib の作用機序及び有効性についてヒト卵巣癌モデルを用いて検討する目的で実施した。in vitro 組換え酵素試験及び細胞試験により、niraparib が PARP-1 及び PARP-2 に対し強力かつ選択的な阻害作用を示し、HR 修復欠損細胞における DNA 修復を抑制することにより、正常細胞に影響を及ぼさない濃度域でがん細胞の細胞死を起こすことを示した。腫瘍における PARP 阻害効果及び抗腫瘍効果は、*BRCA* 変異細胞株をマウスに異種移植したモデルを用いて確認した。さらに、患者由来異種移植片（PDX）モデルにおいて、myChoice® HRD 検査で定義された HRD 陽性モデルで niraparib の抗腫瘍効果を確認した。

Niraparib の副次的薬理に関する評価を in vitro 及び in vivo の複数の試験において実施した。Niraparib の安全性薬理に関する評価を、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠した安全性薬理試験において又は反復投与毒性試験の一部として収集した。

動物を対象とした in vivo 試験、並びにヒト及び動物由来の試料を用いた in vitro 試験において、吸収、分布、代謝及び排泄を含む非臨床薬物動態を評価した。in vivo 評価は主にラット、イヌ及びサルを用いて実施した。in vitro 評価はマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトを含む複数の種で実施した。全体として、脳への高い透過性を伴う良好な薬物動態プロファイルがラット、イヌ及びサルで示された。in vitro において niraparib の代謝にカルボキシエステラーゼ（CES）関与することが示され、代謝及びトランスポーターに関連する薬物相互作用のリスクはほとんど認められなかった。

Niraparib のがん患者を対象とした経口投与の妥当性を裏付けるため、包括的な毒性試験プログラムとして、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（最長 3 ヵ月間連日投与）、遺伝毒性試験及び光毒性試験を実施した。PARP はすべての高等真核細胞の核に存在することから、また、げっ歯類及びイヌにおける niraparib の代謝プロファイル及び血漿蛋白質結合プロファイルは、ヒトにおけるこれらのパラメータと近似していることから、niraparib の薬理学的作用に起因した毒性及び薬剤特異的毒性の評価において、ラット及びイヌは適切な非臨

床安全性評価動物種と考えられた。3 ヵ月間反復投与毒性試験では、niraparib とその主な代謝物である M1 の両方の血中濃度を測定した。Niraparib は遺伝毒性を引き起こすこと、またノックアウトマウスを用いた試験から PARP-1 及び PARP-2 の阻害は胎児毒性を誘発すると考えられることから、胚・胎児発生に関する試験は実施しなかった[18]。これらの非臨床安全性試験の結果により、がん患者における niraparib の投与が支持された。各種毒性試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」及び ICH M3 (R2)「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」、さらに必要に応じてその他のガイドラインに準拠して実施した。すべての主要な毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。また、in vivo 試験では臨床投与経路である経口投与を選択した。

Niraparib 原薬における不純物及び分解物プロファイルを測定した。ICH、欧州医薬品委員会（CHMP）及びアメリカ食品医薬品局（FDA）のすべての関連ガイダンスに従い、不純物及び分解物の安全性の確認が必要となるかどうかを検討した。Niraparib 市販製剤に対して設定された規格不純物は、niraparib の毒性試験及び公知の安全性情報をもとに安全性が確認されたことから、不純物の安全性を評価するための追加的な非臨床試験は実施しなかった。

反復投与毒性試験で認められた niraparib に起因した主な変化は、両動物種を通じて、niraparib の薬効薬理作用に関連すると考えられる骨髄抑制及び精巣への影響であった。骨髄抑制の影響は循環血液中の白血球系、赤血球系いずれに対しても認められた。精巣への影響として、精上皮細胞の減少が認められた。これらの変化はいずれも回復性が認められた。Niraparib は変異原性を示さないが、薬理作用に基づく染色体異常を誘発したことから、遺伝毒性を有すると考えられる。そのため、niraparib は胚・胎児毒性を示すと予想されることから、ICH S9 ガイダンスに従って胚・胎児毒性試験は実施しなかった。また、ICH S9 ガイダンスに従ってがん原性試験も実施しなかった。臨床対象集団は成人がん患者であることから、幼若動物を用いた評価は実施しなかった。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

がん細胞を選択的に死滅させるために外因性 DNA 損傷剤の非存在下で DNA 修復酵素阻害剤を単剤投与することは、がん治療における 1 つの方法論となっている[2]。*BRCA*1 及び *BRCA*2 変異がん細胞が HRD を有し、PARP 阻害により合成致死を示すという知見は、PARP を標的とする選択的阻害剤の開発が進められるきっかけとなった[19][20]。

2.4.2.1.1 in vitro 薬理試験

17 種類ある PARP ファミリー分子のうち、PARP-1 及びその機能的ホモログである PARP-2 は最も広範に研究されている。PARP-1 及び PARP-2 はほとんどの DNA 修復機構に機能的に関与しているが、その活性は BER 経路及び DNA の一本鎖切断（SSB）の修復に最も密接に関連している[21]。PARP 分子種に対する niraparib の阻害能及び選択性を、生化学的及び細胞試験で評価した（4.2.1.1-1 及び 4.2.1.1-2）。生化学的試験で niraparib は PARP-1 及び PARP-2 に対する選択性を示し、それらの 50%阻害濃度（IC_{50}）は 4 nmol/L 未満であり、他の PARP ファミリー分子に対する IC_{50} の約 1/100 未満であった（2.6.2 項の表 2.6.2.2.1.1-1）。また、血

中主要代謝物である M1（2.6.4.5.2 項）は PARP-1 又は PARP-2 に対する阻害作用を示さなかった（4.2.1.1-3）。

PARP-1 は SSB 部位に結合すると活性化され、酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD^+）を基質として用い、自分自身や基質蛋白質に高負電荷の ADP-リボースを次々と結合させていき、長鎖ポリマーを形成させる[22]。細胞を用いた試験で PARP-1 阻害能を検討したところ、niraparib は PARP 依存性のポリ ADP-リボシル化を阻害し、IC_{50} は 4 nmol/L であった（4.2.1.1-4 及び 2.6.2 項の表 2.6.2.2.1.2-1）。

ポリ ADP-リボシル化によって、XRCC1 などの修復蛋白質の動員や自己修飾 PARP-1 の修復部位からの放出（修復の完了に必要）が起こり、それによって DNA 修復が促進される[22][23]。Niraparib の推定作用機序には、自己ポリ ADP-リボシル化の阻害及び DNA からの PARP 放出の阻害による、PARP の SSB 部位への捕捉が関与している[24]。損傷した DNA 上に PARP-niraparib 複合体が捕捉されることで DNA 修復蛋白質の動員が阻害され、それにより SSB の修復が阻害される。SSB の蓄積は、細胞内 PARP 活性の 90%が抑制される niraparib 濃度（56 nmol/L）で認められた（4.2.1.1-5 及び 2.6.2 項の図 2.6.2.2.1.3-1）。

BER における役割に加えて、PARP はヌクレオチド除去修復経路[25]、停止した複製フォークの再開[26]及び DSB の修復[27]でも機能を有する。PARP-1 及び PARP-2 の阻害は複製フォークの崩壊による DSB の蓄積を引き起こし、HRD 細胞では、修復エラーが起こりやすい NHEJ を含む別の DNA 修復経路の利用が必要となる。NHEJ による DNA 損傷修復への過度の依存は、後のゲノム不安定性や細胞死につながる。BRCA1/2 欠損がん細胞を niraparib で処理したときの細胞増殖の 50%抑制に必要な濃度（CC_{50}）は約 10～100 nmol/L であり、これは SSB 修復の阻害に要した濃度と同程度である。一方、正常上皮細胞に対する niraparib の増殖抑制作用は、CC_{50} 2,900 nmol/L 超であった（4.2.1.1-6 及び 2.6.2 項の表 2.6.2.2.1.4-1、表 2.6.2.2.1.4-2 及び表 2.6.2.2.1.5-1）[28]。検討を行った正常細胞のうち、造血系細胞では、増殖抑制作用が 460 nmol/L で認められたため、その他の細胞よりも niraparib 感受性が高いと考えられた（4.2.1.1-7 及び 2.6.2 項の表 2.6.2.2.1.5-2）。造血系細胞に対する作用は他の既知の PARP 阻害剤でも認められており、PARP に関連した生物学的機序や、PARP-2 の阻害に起因している可能性がある。

以上のデータより、niraparib は生化学的試験及び細胞において PARP-1 及び PARP-2 に対し強力かつ選択的な阻害作用をもつことが示された。Niraparib の BRCA 欠損がん細胞に対する増殖抑制作用はポリ ADP-リボシル化に対する IC_{90} と同程度の濃度で認められ、正常初代培養細胞の niraparib 感受性は多くのがん細胞株よりも低かった。

2.4.2.1.2 in vivo 薬理試験

Niraparib の in vivo 活性を、BRCA1 機能変異を有するヒト卵巣癌細胞株の異種移植モデルで検討した（4.2.1.1-8）。本試験では niraparib を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、1 ヵ月間投与した。いずれの投与方法も忍容性は良好であり、十分な腫瘍縮小効果を示した（2.6.2 項の図 2.6.2.2.2.1-1）。継続的な連日投与により niraparib の効果が高まるかどうかを検討するため、niraparib を 1 日 1 回、1、2、3 又は 4 週間投与した（4.2.1.1-9）。いずれの投与群でも顕著な腫瘍増殖抑制が認められ、3 又は 4 週間の反復投与により退縮及び寛解が増加した（2.6.2 項の図 2.6.2.2.2.1-2）。このことから、このモデルで最大の抗腫瘍効果を得るためには PARP の

持続的阻害が必要であることが示され、niraparib を継続投与することの根拠が裏付けられている。

HR による DNA 修復は、DSB の修復においてエラーが生じない唯一の機構である。HRD は、卵巣細胞における変異の蓄積に大きく寄与し、最終的には卵巣腫瘍の増殖をもたらす[29]。細胞の HRD は、がん抑制遺伝子産物である BRCA1 又は BRCA2 の機能喪失や不活化など、様々な機序により生じる。同様に、HR 修復経路に関与している他の多くの遺伝子の機能喪失や不活化も、がん細胞の HRD を誘導する。残念なことに、HRD を引き起こす可能性のある全ての遺伝子変異又はそれらの組合わせは十分に解明されていない[30]。myChoice® HRD 検査は、ゲノム損傷の定量的指標をもたらす表現型検査である。HRD 陽性腫瘍は、スコアが 42 以上の腫瘍、及び／又は、*BRCA*1 又は *BRCA*2 遺伝子の機能喪失変異又は機能喪失変異疑いを有する腫瘍と定義される。スコアのカットオフ値は、損傷と *BRCA* 遺伝子変異の関連に基づいて決定され、TNBC 又は卵巣癌と新たに診断された患者におけるプラチナ感受性の予測因子として検証された。しかし、myChoice® HRD 検査は HRD の直接的な機能検査ではなく、HRD を引き起こす遺伝子的又はエピジェネティックな HR 修復遺伝子の変化を全て検出するわけではない[31]。

HRD 陽性の高悪性度漿液性卵巣癌に対する niraparib 単剤の抗腫瘍効果を評価するため、未治療患者の腫瘍を同所性に異種移植した 27 種類の PDX モデルから成るコホートで niraparib を連日投与した（4.2.1.1-10）。2.6.2 項の表 2.6.2.2.2.2-1 のように、niraparib 投与により腫瘍は進行から退縮までさまざまな反応を示し、部分奏効を認めたのは全 27 モデルのうち 7 モデル（26%）であった。また部分奏効は myChoice® HRD 陽性モデルでは 44%、myChoice® HRD 陰性モデルでは 0%、*BRCA* 変異陽性モデルでは 75%において認められた。これらのデータより、*BRCA* 変異腫瘍及び myChoice® HRD 陽性腫瘍は HRD 陰性腫瘍よりも高い割合で niraparib 投与に反応することが考えられた。

進行卵巣癌に対する薬物療法の基礎は、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）＋タキサン系薬剤（パクリタキセル又はドセタキセル）投与サイクルを、ベバシズマブ併用又は非併用で、患者にプラチナ感受性が認められなくなるまで反復することである。患者は複数回の再発を経験し、プラチナ製剤を含む化学療法を複数ライン受ける場合がある。化学療法の奏効後には、経過観察、増悪のモニタリング、患者の症状管理が再発まで行われるのが一般的である。再発又は死亡リスクの低下、プラチナ製剤を含む化学療法に対する奏効期間の延長、プラチナ製剤非投与期間の延長をもたらし、管理可能な副作用プロファイルをもつ新薬が必要とされている。この状況における niraparib の可能性を評価するため、*BRCA*2 変異を有する高悪性度漿液性卵巣癌の PDX モデル 1 種類を用いて、卵巣癌を対象とした niraparib による維持療法のベネフィットを検討した（4.2.1.1-11）。週 1 回の 2 剤（カルボプラチン、パクリタキセル）又は 3 剤（カルボプラチン＋パクリタキセル＋niraparib）併用療法を 4 週間行った後、維持療法として niraparib 30 mg/kg 連日投与を 20 週間行った。いずれの投与群でも 4 週目まで腫瘍退縮が認められたが、腫瘍の消失が維持されたのは niraparib 維持療法群のマウスのみであった（2.6.2 項の図 2.6.2.2.2.3-1）。これらのデータから、化学療法奏効後の niraparib による維持療法がプラチナ製剤非投与期間を延長させ、プラチナ製剤を含む化学療法に対する奏効期間を延長させるという考え方が裏付けられている。

2.4.2.1.3 in vivo PARP 活性阻害

BRCA 変異腫瘍異種移植モデルに niraparib を有効用量で投与したときの PARP 阻害の程度を検討するため、2 種類の腫瘍異種移植モデルで 2 種類の有効用量を用いて PARP 阻害を経時的(4～96 時間)に測定した(4.2.1.1-12 及び 4.2.1.1-13)。腫瘍ホモジネートにおける PARP-1 活性を各時点で測定し、ホモジネート中の総 PARP-1 量で標準化した。CAPAN-1 及び MDA-MB-436 の 2 種類の腫瘍移植モデルマウスに niraparib を単回投与したとき、いずれのモデルでも 50 mg/kg では PARP 活性の 90%超の阻害が 8 時間以上持続し、100 mg/kg では PARP 活性の約 90%の阻害が 24 時間持続した（2.6.2 項の図 2.6.2.2.2.4-1 及び図 2.6.2.2.2.4-2）。これらの用量で、HRD 腫瘍モデルにおける niraparib 単剤投与の抗腫瘍効果が認められた。

2.4.2.2 副次的薬理試験

168 種類の酵素、受容体トランスポーター及びイオンチャネルを含むパネルを用いた放射性リガンド結合試験及び酵素試験で、niraparib（最高濃度 100 μmol/L）の活性をスクリーニングした（4.2.1.2-1）。IC_{50} は 6 つの評価項目で 5 μmol/L 未満となった〔ドパミントランスポーター、ノルエピネフリントランスポーター、セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン）トランスポーター、モノアミン酸化酵素 MAO-B、セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン）5-HT_4、L 型カルシウムチャネル/ベンゾジアゼピン〕。そこで、スクリーニング試験で最も顕著な阻害が認められた、ドパミントランスポーター及びノルエピネフリントランスポーターに対する niraparib の機能的活性を評価した（4.2.1.2-2）。ドパミントランスポーターを発現するヒト CHO-K1 細胞及びノルエピネフリントランスポーターを発現するヒト MDCK 細胞を niraparib とインキュベートして、それぞれドパミン及びノルエピネフリンの取込みに対する阻害を検討した。Niraparib はドパミン及びノルエピネフリンの取込みを阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 24 及び 130 nmol/L であった。in vitro 試験の結果を更に検討するために、3 種類のげっ歯類試験を実施し、in vitro 結合データの影響を評価した（4.2.1.2-3、4.2.1.2-5 及び 4.2.1.2-6）。マウスにおいて、脳内モノアミンに対する niraparib 投与の影響をアンフェタミンと比較した（4.2.1.2-3）。in vivo での niraparib のドパミントランスポーター占有率を、ドパミントランスポーター特異的トレーサ[^{11}C]CFT を用いたマウス脳 PET により測定し（4.2.1.2-5）、niraparib が運動活性に影響を及ぼす可能性を、マウスにおいて陽性対照であるアンフェタミンと比較して検討した（4.2.1.2-6）。これらの試験のデータでは、niraparib による中枢神経系におけるドパミン濃度上昇と一致する行動的又は神経化学的作用は認められなかった。さらに、安全性薬理試験及び反復投与毒性試験でも niraparib に関連する中枢神経系の所見は認められなかった。したがって、in vitro におけるドパミン及びノルエピネフリンの取込みに対する niraparib の影響は、安全性上の懸念にはならないと判断した。

2.4.2.3 安全性薬理試験

Niraparib を用いた GLP 準拠 hERG (human ether-a-go-go related gene) 試験 (4.2.1.3-1) では、hERG テール電流を阻害（IC_{50} = 15 μmol/L）したが、イヌを用いた in vivo 試験では経口投与の 15 mg/kg 及び静脈内投与の 10 mg/kg まで QT 間隔の延長は認められなかった。

覚醒下のテレメトリー送信器を埋め込んだイヌを用いた GLP 試験において、雌雄各 4 頭にラテン方格デザインで niraparib の 0、3、6 及び 15 mg/kg を 1 週間間隔で経口投与し、心血管

系に及ぼす影響を評価した（4.2.1.3-3）。心拍数、脈圧、心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔及び QTc 間隔）、心電図定性評価及び体温に投与後 24 時間まで投薬起因の変化はみられなかった。血圧（収縮期、拡張期及び平均血圧）については、15 mg/kg の投与後 1 から 7 時間に軽度かつ一過性の上昇が認められた。イヌの 1 ヵ月 GLP 試験において、3、6 及び 15 mg/kg/日を経口投与したときの初回 C_{max} の雌雄平均値はそれぞれ 74.24、165.1 及び 422.4 ng/mL であった（4.2.3.2-5）。

麻酔下の迷走神経切断イヌを用いた非 GLP 試験において、3 頭に niraparib の 1、3 及び 10 mg/kg を 30 分ずつかけて順次静脈内投与し、心血管系に及ぼす影響を検討した(4.2.1.3-2)。投与の影響を、当該投与動物の投与前のベースライン値及び別のイヌ 4 頭に溶媒を投与した結果と比較した。心拍数、平均動脈血圧、血流及び心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔及び QTc 間隔）を、投与前及び各用量の 30 分間点滴静注中に測定した。その結果、血流、PR 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔に対する影響は、最高用量の 10 mg/kg まで認められなかった。一方、niraparib は心拍数及び平均動脈血圧を用量依存的に増加させた（心拍数：+5%、+9%及び+17%、平均動脈血圧：+16%、+21%及び+20%）。また、10 mg/kg 投与時にのみ QRS 幅の軽度の延長（+6%）が認められた。1、3 及び 10 mg/kg の点滴静注中に測定した最高血漿中薬物濃度平均値(結合及び未結合の総薬物濃度)はそれぞれ 1.2 μmol/L(384 ng/mL)、3.9 μmol/L（1248 ng/mL）及び 15.3 μmol/L（4896 ng/mL）であった。なお、心拍数上昇及び QRS 幅の延長は覚醒下の経口投与試験においてはみられておらず、麻酔下の迷走神経遮断の条件又は niraparib の高曝露によって発生した可能性がある。

覚醒イヌを用いた 1 及び 3 ヵ月間経口投与 GLP 毒性試験で用いた最高用量はそれぞれ 15 及び 12 mg/kg/日であった。これらの覚醒イヌにおいて niraparib の心電図に及ぼす影響を検討したところ、niraparib に関連した心電図異常は認められなかった（2.6.6.3.5 項及び 2.6.6.3.6 項参照）。

覚醒下の雌性 Spraque-Dawley ラット（6 匹/群）に niraparib の 0、10、50 及び 100 mg/kg を単回経口投与し、呼吸系に及ぼす影響を評価した（4.2.1.3-4）。ラットをヘッドアウト式プレチスモグラフィに収容し、呼吸パラメータ（一回換気量、呼吸数及び分時換気量）を投与前並びに投与後 2、4 及び 24 時間に測定した。その結果、投与後 24 時間までいずれの呼吸パラメータにも niraparib の影響は認められなかった。

覚醒下の雌雄 Sprague Dawley ラット（8 匹/性/群）に niraparib の 0、5、10 及び 30 mg/kg を単回経口投与し、機能観察総合評価法（FOB）により中枢神経系に及ぼす影響を評価した（4.2.1.3-5）。FOB は投与前、投与後 4、6 及び 24 時間に実施した。その結果、いずれの用量においても投与後 24 時間まで FOB の定性及び定量的パラメータに影響は認められなかった。

全体として、niraparib は強力かつ高度に選択的な PARP-1/-2 阻害剤であり、非臨床安全性薬理試験において、検討したいずれの動物種でも、臨床用量の投与による顕著な影響は認められず、イヌにおいて、血圧の変化が認められたのみであった。

2.4.3 薬物動態試験

Niraparib は、薬理試験及び毒性試験で用いられた非臨床モデルの動物種において、全体として良好な薬物動態特性を示した。以下にその要約を示す。

2.4.3.1 吸収

Niraparib はラット及びイヌにおいて速やかに吸収され（T_{max}：ラット約 2 時間、イヌ約 0.5 時間）、経口投与後のバイオアベイラビリティはそれぞれ 27%及び 57%であった。分布容積（V_{dss}）はラット及びイヌでそれぞれ 6.9 L/kg 及び 12.3 L/kg であり、中程度又は緩徐に代謝されることにより中程度の消失半減期が認められた（$t_{1/2}$：ラット 3.4 時間、イヌ 5.7 時間）（4.2.2.2-1）。

2.4.3.2 分布

Niraparib の血漿蛋白結合性及び血球移行性を動物及びヒト由来の血漿及び血液を用いて評価した。Niraparib のラット、イヌ、サル及びヒトの血漿中での非結合型分率は 15.7%～28.4%であり、ラット、イヌ及びヒトでの血液／血漿中濃度比は 1.1～1.8 であった（4.2.2.3-2 及び 4.2.2.3-3）。Niraparib は細胞膜透過性が高く（4.2.2.2-2、4.2.2.3-2 及び 4.2.2.3-3）、高い分布容積を示し、ラットの脳及びサルの脳脊髄液（CSF）への分布は良好であった。ラットでは、経口投与後の C_{max} の脳／血漿比は、10 mg/kg で 0.77 及び 30 mg/kg で 0.64 であった。サルへの 10 mg/kg 経口投与後の C_{max} における CSF／血漿比は 0.31 であり、AUC の CSF／血漿比は 0.19 であった（4.2.2.3-1 及び 4.2.2.3-2）。よって、niraparib は P 糖蛋白質（P-gp）の影響を受けにくいと考えられた。

2.4.3.3 代謝

in vivo 代謝プロファイルは、それらの動物及びヒトの肝ミクロソーム並びに肝細胞で観察された in vitro 代謝プロファイルと一致していた（4.2.2.3-3 及び 4.2.2.4-1）。主要循環血中代謝物であるカルボン酸体（M1）及びそのグルクロン酸抱合体（M10）に至る主な代謝経路は、ラット、イヌ及びヒトで共通であると考えられた。ヒト、ラット及びイヌ肝ミクロソーム及び肝細胞において、niraparib の代謝は全体的に緩徐であり、in vivo での代謝が中程度であることと一致していた。肝細胞を用いた in vitro 試験では、カルボン酸体（M1）及びそのグルクロン酸抱合体（M10）、その他複数の酸化代謝物の生成が 2 時間のインキュベーション後に認められた。ヒトにおける niraparib の代謝物は in vitro 試験のラットにおいてそのすべてが認められ、イヌではその大半が認められた。試験を行った全動物種において、複数の薬物代謝酵素が niraparib の代謝に関与すると考えられた。ヒト肝ミクロソームでの niraparib のアミド加水分解にはカルボキシエステラーゼ（CES）が寄与すると考えられた（4.2.2.3-3）。ラット、イヌ及びヒトから得た新鮮血液において加水分解は観察されなかった。酸化代謝には、主にチトクローム P450（CYP）1A2 及び CYP3A4/5 が寄与し、一部 CYP2D6 の寄与が考えられる。

2.4.3.4 排泄

[^{14}C]niraparib 投与後の放射能の主要排泄経路は、尿及び糞中であった。ラットでは、niraparib は主に未変化体として尿及び糞中へ排泄され、イヌでは、主に M1 として尿中へ排泄された。全体としてラット及びイヌにおける回収率は高く、実質的に同じであったことから、niraparib の長期間の体内残留はほとんどないことが示唆された（両動物種において 5 日間の採取で約 80%回収）（4.2.2.4-1）。

2.4.4 毒性試験

ヒトに対する niraparib 経口投与の妥当性を裏付けるため、包括的な毒性試験プログラムとして、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（最長 3 ヵ月間連日投与）、遺伝毒性試験及び光毒性試験を実施した。Niraparib はその作用機序から胚・胎児毒性を誘発すると考えられ[18]、染色体異常を誘発することから、生殖発生毒性試験は実施しなかった（2.6.6 項）。本毒性試験プログラムは、ICH S9 ガイドライン及び ICH M3 ガイダンスのほか、必要に応じて他のガイドラインにも従って実施した。全ての主要な試験を GLP に準拠して実施した。初期の非 GLP 試験（4.2.3.2-1、4.2.3.2-4 及び 4.2.3.3.1-1 の [redacted] 試験、[redacted] 試験）では niraparib 塩酸塩を用いたが、それ以外の非臨床安全性試験では全て市販製剤に使用する niraparib トシル酸塩水和物を用いた。毒性試験プログラムのその他の結果を 2.6.6 項及び 2.6.7 項に要約する。

2.4.4.1 単回投与毒性試験

Niraparib の単回投与毒性試験は実施せず、ラット及びイヌを用いた短期間の反復投与毒性試験で急性毒性を評価した。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた最長 3 ヵ月間の連日投与による反復経口投与毒性試験を実施した（表 2.4.4.2-1）。これらの一般毒性試験で認められた主な変化はラットとイヌで同様であり、niraparib の標的器官は骨髄及び精巣であることが示された。白血球系、赤血球系いずれに対しても骨髄抑制の影響が認められ、ラットでは血小板数にも変化が認められた。精巣に対する影響として、いずれの動物種でも精上皮細胞の減少が認められた。用量依存的かつ再現性が認められたこれらの毒性所見は niraparib の薬理作用に起因するものと考えられた。ラットとイヌでは niraparib 未変化体／M1 の曝露量比に差があったにもかかわらず、毒性所見の性質は動物種間で類似していたことから、これらの毒性所見は niraparib 自体に起因している可能性が考えられた。いずれの動物種でも、これらの毒性所見は回復性を示した。

表 2.4.4.2-1　反復投与毒性試験

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	GLP 適合状況	添付資料番号
7 日間	経口	ラット	非 GLP	4.2.3.2-1
1 ヵ月間＋回復 2 週間	経口	ラット	GLP	4.2.3.2-2
3 ヵ月間＋回復 28 日間	経口	ラット	GLP	4.2.3.2-3
9 日間	経口	イヌ	非 GLP	4.2.3.2-4
1 ヵ月間＋回復 15 日間	経口	イヌ	GLP	4.2.3.2-5
3 ヵ月間＋回復 28 日間	経口	イヌ	GLP	4.2.3.2-6

2.4.4.2.1 ラット

ラットを用いた期間の異なる 3 試験で、それぞれ連日経口投与して niraparib の毒性を評価した。

7 日間非 GLP 忍容性試験（4.2.3.2-1）では、niraparib を雌性 Crl:CD(SD)ラットに 0、10、100 又は 750 mg/kg/日で投与した。750 mg/kg/日群の全ての動物が 5 日目及び 6 日目に投薬に起因

した死亡又は安楽死に至った。投薬に起因した血液学的変化として、100 mg/kg/日では、8 日目に軽微から中等度の赤血球系パラメータ（赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット値）の減少及び重度の網状赤血球及び白血球の減少とそれに伴う白血球分画の変化が認められた。10 mg/kg/日では、軽微な白血球減少のみが認められた。10 mg/kg/日及び 100 mg/kg/日で 7 日間投与したときの niraparib の平均全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）はそれぞれ 7.3 μmol·hr/L（2300 ng·hr/mL）及び 132.6 μmol·hr/L（42430 ng·hr/mL）であった。10 mg/kg/日での C_{max} は 1.1 μmol/L（350 ng/mL）、T_{max} は 2 時間であった。100 mg/kg/日での C_{max} は 9.7 μmol/L（3100 ng/mL）、T_{max} は 4 時間であった。死亡及び動物状態悪化による安楽死に基づき、概略の致死量は 750 mg/kg/日と考えられた。また血液学的変化及び病理組織学的変化に基づき、100 mg/kg/日以上で用量制限毒性が認められると判断した。

1 ヵ月間反復投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（GLP）では、Crl:CD(SD)ラットに niraparib を 0、5、10 及び 50 mg/kg/日で連日経口投与した（4.2.3.2-2）。死亡及び一般状態変化は高用量（50 mg/kg/日）でのみ認められた。死亡は、リンパ系器官のリンパ球及び骨髄細胞の顕著な減少に続発する敗血症が原因であると考えられた。投与期間中、高用量群の雌雄に体重増加量の減少、摂餌量の減少、眼科検査での眼底蒼白化、軽微から重度の赤血球及び白血球系パラメータの減少及び特に重度の網状赤血球減少が認められた。これらの変化は、回復期間中に回復又は回復傾向を示した。また、50 mg/kg/日で、極めて軽微又は軽微な血液生化学パラメータの変化及び中等度の尿量増加も認められた。さらに、50 mg/kg/日で雄の精巣に、極めて軽微又は軽微な精上皮細胞の減少が認められた。10 mg/kg/日では、雄に尿量の増加が認められた以外は、投与と関連のある変化はなかった。ほとんどの変化は 2 週間の回復期間後には回復した。2 週間の回復期間後にのみ、雌雄の心臓に極めて軽微又は軽微な動脈中膜肥厚及び大腿骨に極めて軽微から顕著な骨梁量の増加が認められた。骨の骨梁量増加は骨髄抑制後の代償性変化と考えられること、また心臓の動脈中膜肥厚は程度が極めて軽微で、その後に実施した 3 ヵ月間試験では再現されなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられる。平均曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は、5 mg/kg/日が 4.17 μmol·hr/L（1330 ng·hr/mL）、10 mg/kg/日が 12.6 μmol·hr/L（4030 ng·hr/mL）、50 mg/kg/日が 78.3 μmol·hr/L（25100 ng·hr/mL）であった。

3 ヵ月間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（GLP）では、Crl:CD(SD)ラットに niraparib を 0、5、10 及び 30 mg/kg/日で連日経口投与した（4.2.3.2-3）。30 mg/kg/日で雄ラットに重度の貧血が認められた。これらの動物に対しては、29～33 日目（計 5 日間）にかけて休薬後に、20 mg/kg/日で投与を再開した。30 mg/kg/日で雌に、また 30/20 mg/kg/日で雄に認められた血液毒性及び骨髄毒性は、1 ヵ月間試験において 50 mg/kg/日で認められた毒性と同様であったが、程度は弱かった。また 30/20 mg/kg/日で雄ラットに精上皮細胞の減少が認められた。これらの所見は、28 日間の回復期間後には部分的にあるいは完全に回復していた。3 ヵ月間試験での無毒性量（NOAEL）は、10 mg/kg/日であった。NOAEL における投薬 3 ヵ月の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、雄が 6830 ng·hr/mL、雌が 3920 ng·hr/mL、C_{max} は雄が 530 ng/mL、雌が 417 ng/mL であった。

2.4.4.2.2 イヌ

イヌを用いた 3 試験において、それぞれ連日経口投与して niraparib の毒性を評価した。

非 GLP 忍容性試験では、雌イヌ 2 匹に niraparib の 4.5、13.5 及び 40.5 mg/kg/日を各用量につき連続 3 日間、ウォッシュアウト期間を設けずに計 9 日間投与する増量レジメンで経口投

与した（4.2.3.2-4）。投与と関連のある所見として、40.5 mg/kg/日では、嘔吐、軽微な赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット値減少、顕著な網状赤血球減少及び中等度の白血球減少とそれに対応する中等度の好中球減少が認められた。中等度の白血球及び好中球の減少は13.5 mg/kg/日以上で、中等度又は顕著な網状赤血球の減少は 4.5 mg/kg/日以上で認められた。投与終了後の病理組織学的検査では骨髄の造血細胞の減少が認められた。平均曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は 4.5 mg/kg/日が 702 ng·hr/mL、13.5 mg/kg/日が 2640 ng·hr/mL、40.5 mg/kg/日が 9010 ng·hr/mL であった。イヌにおける連続 3 日間投与における 1 日最大耐量は 40.5 mg/kg/日以上であった。

1 ヵ月間反復投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（GLP）では、ビーグル犬に niraparib を 0、3、6 及び 15 mg/kg/日で連日投与した（4.2.3.2-5）。血液学的検査値において雌雄とも 15 mg/kg/日にのみ投与と関連のある変化が認められた。第 2 及び 4 週目に顕著な網状赤血球減少（雌 58%～87%、雄 47%～80%）、第 4 週目に軽微な赤血球（15%）、ヘモグロビン（15%）及びヘマトクリット（17%）の減少が認められた。これらの変化は 15 日間の回復期間後に回復した。病理組織学的変化は、投薬期間終了時に 15 mg/kg/日群で、回復期間終了時に 6 mg/kg/日及び 15 mg/kg/日群で認められた精上皮細胞の減少のみであった。この変化は、15 日間の回復期間後も観察されたが、組織学的検査を行った全ての個体に精祖細胞が認められたため、可逆的であると考えられた。投薬 1 ヵ月における平均曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は、3 mg/kg/日が 502 ng·hr/mL、6 mg/kg/日が 1160 ng·hr/mL、15 mg/kg/日が 2790 ng·hr/mL であった。

3 ヵ月間経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（4.2.3.2-6）では、ビーグル犬に niraparib を 0、1.5、4.5 及び 12 mg/kg/日で連日経口投与した。血液学的検査では雌雄とも 12 mg/kg/日でのみ、被験物質と関連のある赤血球数及び網状赤血球数の減少が認められた。また同投与量にて骨髄の造血細胞の減少が認められた。雄では 12 mg/kg/日で中等度から顕著な精巣の精上皮細胞の減少がみられた。これらの所見は、28 日間の回復期間後に回復していた。これらの所見に基づき本試験の NOAEL は雌雄とも 4.5 mg/kg/日と考えられた。NOAEL における投薬 3 ヵ月の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、雄が 855 ng·hr/mL、雌が 857 ng·hr/mL、C_{max} は雄が 111 ng/mL、雌が 94.2 ng/mL であった。

2.4.4.2.3 主要反復投与試験に基づく安全性マージンの算出

3 ヵ月間ラット及び 3 ヵ月間イヌ GLP 試験における NOAEL 及び最高用量での niraparib の曝露量及びヒトに 300 mg を投与したときの niraparib の曝露量（5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.2-2）を表 2.4.4.2.3-1 に示す。

表 2.4.4.2.3-1　非臨床安全性試験の動物種とヒトの niraparib 曝露量の比較

動物種	試験期間	添付資料番号	投与量 (mg/kg/日)	曝露量（Niraparib）	
				C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)
ラット	3 ヵ月	4.2.3.2-3	NOAEL M/F = 10[a] HD[b] M/F = 30→20[c]	530(M)/417(F) 1320(M)/1920(F)	6830(M)/3920(F)[d] 15800(M)/20500(F)[d]
イヌ	3 ヵ月	4.2.3.2-6	NOAEL M/F = 4.5/4.5 HD[b] M/F = 12/12	111/94.2 276/246	855/857 2410/2180
ヒト	21 日	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.2-2	1 日 300 mg	1180[e]	19750[e]

a. M = 雄; F = 雌
b. HD = 高用量
c. 雌雄とも 30 mg/kg/日から投与を開始。雄は 34 日目以降、20 mg/kg/日に減量。
d. M = 20 mg/kg/日 ; F = 30 mg/kg/日

3 ヵ月間ラット試験での高用量（雌 30 mg/kg/日、雄 30→20 mg/kg/日)での曝露量は、300 mg を連日投与したヒトにおける曝露量と同等であった。12 mg/kg/日群のイヌには、より低い曝露量で、程度は小さいが同様の所見が認められた。ラット、イヌともに、niraparib 及び代謝物 M1 への曝露が認められた。ラットとイヌでは niraparib 未変化体／M1 の曝露量比に差があったにもかかわらず、毒性所見の性質は動物種間で類似していたことから、これらの毒性所見は niraparib 自体に起因している可能性が考えられた。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

一連の niraparib の遺伝毒性試験を実施した（表 2.4.4.3-1）。

表 2.4.4.3-1　遺伝毒性試験

試験の種類	投与経路	動物種	GLP 適用	添付資料番号
細菌を用いた復帰突然変異	in vitro	ネズミチフス菌、大腸菌	非 GLP	4.2.3.3.1-1
細菌を用いた復帰突然変異	in vitro	ネズミチフス菌、大腸菌	GLP	4.2.3.3.1-2
染色体異常	in vitro	CHO 細胞	GLP	4.2.3.3.1-3
in vivo 小核試験	経口	ラット	GLP	4.2.3.3.2-1

一部のスクリーニング非 GLP 試験では niraparib 塩酸塩を用いたが、GLP 試験では市販製剤に使用する niraparib トシル酸塩水和物を用いて実施した。Niraparib はその作用機序から予想されたとおり哺乳類試験で染色体異常誘発性を示した[32][33]。Niraparib トシル酸塩水和物は細菌を用いた変異原性試験で陰性であった。

2.4.4.4 がん原性試験

Niraparib のがん原性試験は実施していない。対象患者集団に対する製造販売承認申請を支持する上でこれらの試験は必須ではなく、ICH S9 ガイダンスに従って実施しなかった。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は実施していない。PARP-1 と PARP-2 をダブルノックアウトしたマウス胚は生存不能であり、原腸形成初期に死亡することから、初期胚発生の過程では PARP-1 と PARP-2 の共発現が不可欠であることが示されている[18]。Niraparib は強力な PARP-1 及び PARP-2 の阻害剤であり、その作用機序から胚・胎児毒性を示すと考えられる。また、niraparib

には遺伝毒性があると考えられる。これらのデータから、niraparib は胚・胎児毒性を示すと予想されるため[18]、ICH S9 ガイダンスに従って、胚・胎児毒性の試験は実施しなかった。

4.2 項に示すように、反復投与毒性試験では、niraparib の投与によりラット及びイヌで精上皮細胞が減少したが、回復性がみられた。雌の生殖器系に変化は認められなかった。

2.4.4.6 その他の毒性試験

2.4.4.6.1 局所刺激性試験

Niraparib の予定投与経路は経口投与である。そのため、経口以外の投与経路の評価を目的とした局所刺激性試験は実施しなかった。

2.4.4.6.2 光毒性試験

Niraparib は 312 nm に紫外線（UV）吸収ピークを示し、モル吸光係数が 16,314 $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$ であることから、光毒性試験を実施した。BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた in vitro 光毒性試験（4.2.3.7.7-1）では、niraparib が UV 光照射による細胞傷害を増強させることが示された。Niraparib の作用機序から、細胞傷害の増強は UV 光照射により誘導された DNA 修復を niraparib が阻害することが原因であり、niraparib の光毒性作用によるものではないと考えられた。実際に、Long Evans 有色ラットを用いた in vivo 光毒性試験（4.2.3.7.7-2）では、niraparib を 100 mg/kg/日までの用量で 3 日間経口投与したとき、皮膚又は眼に対する光毒性は認められなかった。

2.4.4.6.3 不純物

毒性試験プログラムで用いた原薬バッチの不純物プロファイルを、臨床試験及び承認申請用の安定性試験で用いる製造バッチと比較した。ICH、CHMP 及び FDA の全ての関連ガイダンスに従い、不純物又は分解物の安全性の確認が必要となるかどうかを検討した。GLP 試験で用いた有効成分の製造バッチ及びそれらの純度及び不純物プロファイルを 2.6.7 項に要約する。市販製剤に対して設定された規格不純物は、これらの毒性試験及び公知の安全性情報をもとに安全性が確認されたことから、不純物の安全性を評価するための追加的な非臨床試験は実施しなかった。

2.4.5 総括及び結論

Niraparib が示す有効性及び毒性を評価することを目的として、薬理試験、薬物動態試験、毒性試験を含む包括的な非臨床プログラムを実施した。

2.4.5.1 薬理試験

Niraparib は PARP-1 及び PARP-2 を強力かつ選択的に阻害し、他の PARP ファミリー分子と比べて約 100 倍以上の選択性を示した。Niraparib の細胞内ポリ ADP-リボシル化に対する IC_{90} には、SSB 修復の機能的抑制及び BRCA 欠損がん細胞に対する増殖抑制作用との相関が認められた。Niraparib は、遺伝的背景が同じ isogenic な細胞株ペアのうち BRCA 機能欠損細胞株の増殖を選択的に阻害し、BRCA 機能を取り戻すことによって増殖抑制作用が減弱する

[28]。BRCA 変異がん細胞における niraparib の作用機序は、PARP 阻害による DNA 修復の機能的障害、DNA 損傷部位での PARP の捕捉、DSB の蓄積によるがん細胞死と考えられる。

正常初代培養細胞は niraparib に抵抗性を示し、最も感受性の高い細胞（巨核球）でも、選択性マージンは in vitro の BRCA 変異がん細胞と比較して 14 倍であった。これらのデータは、*BRCA* 変異又は HRD に分類される腫瘍を有する患者における niraparib の治療効果と一致している。一方、プラチナ製剤を含む化学療法は主に変異原性の大規模な DNA ストランド内架橋を引き起こし、ヌクレオチド除去修復能を打ち負かし、通常であれば HR 修復経路によって修復される DSB をもたらす。したがって、プラチナ製剤と PARP 阻害剤はいずれも DSB の修復を HR 修復に依存することを考えると、プラチナ感受性から PARP 阻害剤感受性が予測されることは当然である。この考え方の裏付けとして、myChoice® HRD 陽性の乳癌患者ではプラチナ製剤によって付加的な効果が得られ[31]、プラチナ感受性患者では PARP 阻害剤に対する奏効の持続期間がより長い[34][35]。

in vivo *BRCA*1 変異 MDA-MB-436 腫瘍モデルにおいて 1 日 1 回経口投与の niraparib による最大効果は、投与 24 時間後まで腫瘍内 PARP 活性の 90%以上が抑制される用量で得られた。PBMC 中では、これに相当する投与量で投与 8 時間後に 50%超の PARP 活性阻害が得られた。これは niraparib が血漿と比べて組織に選択的に分布することを反映していると考えられる。

27 種類の未治療卵巣癌の PDX モデルから成るコホートにおいて、*BRCA* 変異腫瘍及び myChoice® HRD 検査により判定された HRD 陽性腫瘍は HRD 陰性腫瘍よりも高い割合で niraparib 投与に反応した。

最後に、プラチナ製剤を含む化学療法による退縮の誘導後、niraparib の連日投与を行い、niraparib 治療の維持療法としての可能性を検討した。この試験では、niraparib 維持療法群のマウスにおいて腫瘍が検出されなくなった一方、化学療法単独群のマウスでは腫瘍の再増殖が認められた。これらのデータは、化学療法薬奏効後の niraparib 維持療法によって、無再発生存期間が延長するという考え方を裏付けている。

安全性薬理 in vitro 試験（4.2.1.3-1）で hERG 電流阻害は認められたものの、イヌの in vivo 試験（4.2.1.3-2 及び 4.2.1.3-3）においては QT 間隔延長は認められなかった。イヌの覚醒下経口投与試験（4.2.1.3-3）において軽度の血圧上昇が認められ、麻酔下静脈内投与試験（4.2.1.3-2）においても軽度の血圧上昇が確認されている。

Niraparib はラットの呼吸系及び中枢神経系に対して何ら影響を及ぼさなかった（4.2.1.3-4 及び 4.2.1.3-5）。一方、非特異的活性を検討した一次スクリーニング試験において、niraparib のドパミントランスポーター及びノルエピネフリントランスポーターとの結合が認められたことから（4.2.1.2-2）、niraparib の副次的機能試験を行った。その結果、niraparib はドパミン及びノルエピネフリンの取込みを阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 24 及び 130 nmol/L であることがわかった。追跡試験として、3 種類のげっ歯類試験を実施し、niraparib 投与が脳内モノアミンに及ぼす影響を評価した。これらの試験のデータでは、niraparib 投与による、中枢神経系におけるドパミン濃度上昇に一致する行動的又は神経化学的作用は認められず、in vivo で抗腫瘍活性をもたらすことが示されている血漿中濃度の niraparib による、マウスのドパミン再取込みトランスポーターの占有も認められない。これらの結果は呼吸系及び中枢神経系安全性薬理試験の結果と一致する。これらの試験では睡眠パターンの評価を行わなかったが、

運動亢進やその他の神経学的影響は認められなかったことから、臨床で認められる不眠症との関連はないことが示唆される。

全体として、niraparib は強力かつ選択的な PARP-1/-2 阻害剤であり、非臨床安全性薬理試験において、検討したいずれの動物種でも、臨床用量の投与による顕著な影響は認められない。

2.4.5.2 薬物動態

Niraparib は、非臨床動物において in vivo で良好な薬物動態プロファイルを示した。ラット及びイヌにおける経口での吸収は速やかであり、バイオアベイラビリティは中程度又は高かった。Niraparib はラット及びサルにおいて脳に分布した。

ヒト肝細胞で生成されたすべての代謝物は、毒性モデルの動物で認められており、CES によって生成されるカルボン酸代謝物である M1 が血中の主な一次代謝物である。non-CYP 酵素が主な代謝酵素であり、様々な代謝経路が認められた。

ラットにおける niraparib 及びその代謝物の排泄経路は糞及び尿中であったが、イヌでは主に尿中への排泄であった。Niraparib 及びその代謝物の排泄物における回収では、累積的に 5 日間で、ほぼすべて（約 80%）が回収され、体内残留はほとんどないことが示唆された。

Niraparib は薬物代謝に関連する CYP、肝臓での排出に関連する BSEP 及び肝及び腎取込みトランスポーターとの相互作用が認められなかったため、niraparib では臨床における DDI の潜在的リスクはほとんどないことが予想される。Niraparib は、P-gp 及び BCRP の基質であるにもかかわらず、高い細胞透過性を示したことから、薬物動態、特に吸収及び分布は、トランスポーターの排出に影響は小さいと考えられる。

要約すると、in vitro 代謝及び in vivo での薬物動態の所見、並びに niraparib の良好な分布プロファイル及び DDI の可能性がほとんどないことが明らかにされたことにより、抗癌剤としての niraparib の開発が支持された。

2.4.5.3 毒性試験

がん患者に対する niraparib 投与の妥当性を裏付けるため、包括的な毒性試験プログラムを実施した。本プログラムには、ラット及びイヌを用いた反復経口投与試験（最長 3 ヵ月間）、遺伝毒性試験及び光毒性試験を含めた。Niraparib は遺伝毒性を示し、ノックアウトマウスを用いた試験で PARP-1/-2 の阻害により胚毒性が生じる可能性が高いことが示されていることから、胚・胎児発生試験は実施しなかった。これらの非臨床安全性試験の結果は、がん患者に対する niraparib 投与が妥当であることを裏付けている。

反復投与毒性試験でみられた niraparib による毒性変化は、使用した両動物種ともに用量依存性が認められ、動物種間及び試験間で結果の再現性が認められた。これらの所見は niraparib の薬理作用に起因するものと考えられた。いずれの所見も可逆的であった。

- Niraparib の主な標的器官は骨髄であり、両動物種ともに、骨髄抑制により循環血中の白血球及び赤血球の減少が認められ、ラットでは、骨髄抑制及びリンパ組織におけるリンパ球の減少の結果として感染症及び敗血症が認められ、これ起因する死亡又は安楽死が認められた。

・Niraparib により精子形成能力が影響されることも示され、精子形成時に起こるクロマチン修飾において PARP が関わると報告されていることと一致する[36][37]。1 ヵ月間イヌ試験で投与終了時及び 2 週間の回復期間終了時に認められた精上皮細胞の減少は、組織学的検査を行った全ての個体において精祖細胞が認められたことから、より長期の回復期間後には回復すると考えられた。実際、3 ヵ月間イヌ試験では 4 週間回復期間終了時に精巣病変の回復性が確認された。臨床対象集団は女性患者に限定されているため、精子形成に対する影響の重要性は低い。

1 ヵ月間ラット試験では、回復期間終了後にのみ極めて軽微又は軽微な心臓の動脈中膜肥厚及び骨（大腿）の骨梁量の増加が認められたが、これらの所見は程度が極めて軽微で、3 ヵ月間ラット試験では再現されなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられる。

ラット、イヌともに、niraparib 及び代謝物 M1 への曝露が認められた。イヌでは、反復投与後に M1 の AUC が niraparib の AUC の約 15 倍に達し（4.2.3.2-6）、イヌにおける M1 の AUC はヒトにおける曝露量と同等であった。ラットでは M1 の AUC は未変化体の AUC の約 15～50 分の 1 であった（4.2.3.2-3）。ラットとイヌでは niraparib 未変化体／M1 の曝露量比に差があったにもかかわらず、毒性所見の性質は動物種間で類似していたことから、これらの毒性所見は niraparib 自体に起因している可能性が考えられた。

Niraparib は Ames 試験で変異原性を示さなかったが、哺乳類系で染色体異常誘発性を示した。これは、DNA 修復を阻害する niraparib の薬理作用から予想されるものであった[32][33]。

Niraparib は染色体異常誘発性を示すこと及びその作用機序から、FDA 及び ICH S9 ガイダンスに従って、生殖発生毒性試験は実施しなかった。実際、niraparib は PARP 阻害剤であり、PARP-1 と PARP-2 をダブルノックアウトした胚は生存不能であり、原腸形成初期に死亡することから、初期胚発生の過程では PARP-1 と PARP-2 の共発現が不可欠であることが示されている[18]。

Niraparib は光毒性を示さなかった。BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた in vitro スクリーニング試験（4.2.3.7.7-1）では、UV 光照射が niraparib による細胞傷害を増強させることが示された。しかし、niraparib は DNA 修復に対する阻害作用を有することから、細胞傷害の増強は、細胞が UV 光照射による DNA 損傷を修復することができなくなったことによるものであり、niraparib の光毒性作用によるものではないことが考えられる。実際、Long Evans 有色ラットを用いた in vivo 光毒性試験（4.2.3.7.7-2）では、niraparib を 100 mg/kg/日までの用量で 3 日間経口投与したとき、皮膚又は眼に対する光毒性は認められず、niraparib には光毒性がないことが結論付けられた。

ラット及びイヌを用いた一般毒性試験で得られた結果から、niraparib が骨髄抑制を誘発し、その結果として、循環血液中の白血球及び赤血球が減少することが示された。骨髄抑制及びリンパ組織のリンパ球減少の結果として感染症及び敗血症等が認められた。また精巣も niraparib の標的器官であった。これらの所見は niraparib の薬理作用を反映していると考えられ、また可逆的であった。以上、包括的な毒性試験プログラムを実施した結果、対象となるがん患者への niraparib の投与は可能と考えられた。

2.4.5.4 結論

この承認申請に含まれる非臨床薬理、薬物動態及び安全性評価試験のプログラムから、プラチナ感受性の卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の成人患者に対して、単剤投与としてのniraparibの使用が支持される。

2.4.6 参考文献一覧

[1] Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline *BRCA1/2* Mutation. J Clin Oncol. 2015;33(3):244-50.

[2] Kaelin WG Jr. THE CONCEPT OF SYNTHETIC LETHALITY IN THE CONTEXT OF ANTICANCER THERAPY. Nat Rev Cancer. 2005;5(9):689-98.

[3] ACS. Ovarian Cancer. Available from: http://www.cancer.org/cancer/ovariancancer/index.

[4] Antoniou AC, Beesley J, McGuffog L, Sinilnikova OM, Healey S, Neuhausen SL, et al. Common Breast Cancer Susceptibility Alleles and the Risk of Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: Implications for Risk Prediction. Cancer Res. 2010;70(23):9742-54.

[5] Watkins JA, Irshad S, Grigoriadis A, Tutt AN. Genomic scars as biomarkers of homologous recombination deficiency and drug response in breast and ovarian cancers. Breast Cancer Res. 2014;16(3):211.

[6] Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from *BRCA* Mutation Carriers. N Engl J Med. 2009;361(2):123-34.

[7] Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. Lancet. 2010;376(9737):245-51.

[8] Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, Swenerton K, Robidoux A, Tonkin K, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. Lancet Oncol. 2011;12(9):852-61.

[9] Kummar S, Ji J, Morgan R, Lenz HJ, Puhalla SL, Belani CP, et al. A Phase I Study of Veliparib in Combination with Metronomic Cyclophosphamide in Adults with Refractory Solid Tumors and Lymphomas. Clin Cancer Res. 2012;18(6):1726-34.

[10] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2012;366(15):1382-92.

[11] Turner NC, Ashworth A. Biomarkers of PARP inhibitor sensitivity. Breast Cancer Res Treat. 2011;127(1):283-6.

[12] Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. Nature. 1995;378(6559):789-92.

[13] Chen JJ, Silver D, Cantor S, Livingston DM, Scully R. BRCA1, BRCA2, and Rad51 Operate in a Common DNA Damage Response Pathway. Cancer Res. 1999;59(7 Suppl):1752s-1756s.

[14] Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. Nat Rev Cancer. 2004;4(10):814-9.

[15] Kang J, D'Andrea AD, Kozono D. A DNA Repair Pathway-Focused Score for Prediction of Outcomes in Ovarian Cancer Treated With Platinum-Based Chemotherapy. J Natl Cancer Inst. 2012;104(9):670-81.

[16] Konstantinopoulos PA, Spentzos D, Karlan BY, Taniguchi T, Fountzilas E, Francoeur N, et al. Gene Expression Profile of *BRCA*ness That Correlates With Responsiveness to Chemotherapy and With Outcome in Patients With Epithelial Ovarian Cancer. J Clin Oncol. 2010;28(22):3555-61.

[17] Stefansson OA, Jonasson JG, Johannsson OT, Olafsdottir K, Steinarsdottir M, Valgeirsdottir S, et al. Genomic profiling of breast tumours in relation to *BRCA* abnormalities and phenotypes. Breast Cancer Res. 2009;11(4):R47.

[18] Ménissier 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(9):2255-63.

[19] Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy. Nature. 2005;434(7035):917-21.

[20] Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. Nature. 2005;434(7035):913-7.

[21] Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: Clearing up the misunderstandings. Mol Oncol. 2011;5(4):387-93.

[22] Lindahl T, Satoh MS, Poirier GG, Klungland A. Post-translational modification of poly(ADP-ribose) polymerase induced by DNA strand breaks. Trends Biochem Sci. 1995;20(10):405-11.

[23] El-Khamisy SF, Masutani M, Suzuki H, Caldecott KW. A requirement for PARP-1 for the assembly or stability of XRCC1 nuclear foci at sites of oxidative DNA damage. Nucleic Acids Res. 2003;31(19):5526-33.

[24] Murai J, Huang SY, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshow JH, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. Cancer Res. 2012;72(21):5588-99.

[25] King BS, Cooper KL, Liu KJ, Hudson LG. Poly(ADP-ribose) Contributes to an Association between Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 and Xeroderma Pigmentosum Complementation Group A in Nucleotide Excision Repair. J Biol Chem. 2012;287(47):39824-33.

[26] Bryant HE, Petermann E, Schultz N, Jemth AS, Loseva O, Loseva O, et al. PARP is activated at stalled forks to mediate Mre11-dependent replication restart and recombination. EMBO J. 2009;28(17):2601-15.

[27] Patel AG, Sarkaria JN, Kaufmann SH. Nonhomologous end joining drives poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor lethality in homologous recombination-deficient cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(8):3406-11.

[28] Jones P, Wilcoxen K, Rowley M, Toniatti C. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor for the Treatment of Tumors with Defective Homologous Recombination. J Med Chem. 2015;58(8):3302-14.

[29] Tutt A, Ashworth A. The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition. Trends Mol Med. 2002;8(12):571-6.

[30] Abkevich V, Timms KM, Hennessy BT, Potter J, Carey MS, Meyer LA, et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. Br J Cancer. 2012;107(10):1776-82.

[31] Telli ML, Timms KM, Reid J, Hennessy B, Mills GB, Jensen KC, et al. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2016;22(15):3764-73.

[32] Bailey SM, Meyne J, Chen DJ, Kurimasa A, Li GC, Lehnert BE, et al. DNA double-strand break repair proteins are required to cap the ends of mammalian chromosomes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(26):14899-904.

[33] Simbulan-Rosenthal CM, Haddad BR, Rosenthal DS, Weaver Z, Coleman A, Luo R, et al. Chromosomal aberrations in $PARP^{-/-}$ mice: Genome stabilization in immortalized cells by reintroduction of poly(ADP-ribose) polymerase cDNA. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(23):13191-6.

[34] Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, Moreno V, Baird RD, Miranda S, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet Oncol. 2013;14(9):882-92.

[35] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(8):852-61.

[36] Dantzer F, Mark M, Quenet D, Scherthan H, Huber A, Liebe B. Poly(ADP-ribose) polymerase-2 contributes to the fidelity of male meiosis I and spermiogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(40):14854-9.

[37] Celik-Ozenci C, Tasatargil A. Role of poly(ADP-ribose) polymerases in male reproduction. Spermatogenesis. 2013;3(2):e24194.