目次

2.6.6 毒性試験の概要文 5
2.6.6.1 まとめ 5
2.6.6.2 単回投与毒性試験 7
2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 7
2.6.6.3.1 雌ラットを用いた探索的 7 日間経口投与忍容性試験 7
2.6.6.3.2 ラットにおける 1 ヵ月間経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験 8
2.6.6.3.3 ラットにおける 3 ヵ月間経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験 9
2.6.6.3.4 イヌを用いた探索的 9 日間漸増経口投与忍容性試験 10
2.6.6.3.5 イヌにおける 1 ヵ月間経口投与毒性試験及び 15 日間回復性試験 11
2.6.6.3.6 イヌにおける 3 ヵ月間経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験 12
2.6.6.4 遺伝毒性試験 13
2.6.6.4.1 微生物を用いた変異原性試験 13
2.6.6.4.2 染色体異常試験 14
2.6.6.4.3 in vivo 小核試験 15
2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 15
2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む） 16
2.6.6.7 局所刺激性試験 16
2.6.6.8 その他の毒性試験 16
2.6.6.8.1 光毒性試験 16
2.6.6.9 考察及び結論 17
2.6.6.10 図表 19
2.6.6.11 参考文献一覧 19

表

表 2.6.6.1-1 毒性試験プログラム 5
表 2.6.6.3-1 1 ヵ月間ラット毒性試験：Niraparib のトキシコキネティクスパラメータ（投与 4 週目の平均値） 9
表 2.6.6.3-2 3 ヵ月間ラット毒性試験:Niraparib のトキシコキネティクスパラメータ(平均値） 10
表 2.6.6.3-3 3 ヵ月間ラット毒性試験:M1 のトキシコキネティクスパラメータ(平均値) 10
表 2.6.6.3-4 9 日間イヌ毒性試験：Niraparib のトキシコキネティクスパラメータ（平均値） 11
表 2.6.6.3-5 1 ヵ月間イヌ毒性試験：Niraparib のトキシコキネティクスパラメータ（投与第 1 日及び 4 週目の平均値） 12

表 2.6.6.3-6　3 ヵ月間イヌ毒性試験 : Niraparib のトキシコキネティクスパラメータ （投与第 1 日及び 90 日目の平均値） 12
表 2.6.6.3-7　3 ヵ月間イヌ毒性試験 : M1 のトキシコキネティクスパラメータ （投与第 1 日及び 90 日目の平均値） 13
表 2.6.6.9-1　非臨床安全性試験用の動物種とヒトの niraparib 曝露量の比較 18

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
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析

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

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

Niraparib は、選択性の高いポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）-1/-2 阻害剤であり、プラチナ製剤を含む化学療法に奏効する成人のプラチナ感受性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者に対する維持療法として、トシル酸塩水和物を 1 日 1 回経口投与する。対象癌患者に対する 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。本プログラムは 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」の他、必要に応じて他のガイドラインにも従って実施した。全ての主要な毒性試験を医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）ガイドラインに従って実施した。投与経路は、臨床投与経路である経口投与を選択した。

全ての非臨床毒性試験の概要を表 2.6.6.1-1 に示す。

表 2.6.6.1-1　毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	GLP 適用	添付資料番号
反復投与毒性試験				
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
遺伝毒性試験				
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
その他の毒性試験				
in vitro 光毒性 phototoxicity	in vitro	3T3 細胞	GLP	4.2.3.7.7-1
in vivo 光毒性	経口	ラット	GLP	4.2.3.7.7-2

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において最長 3 ヵ月間の連日投与を行った。これらの一般毒性試験で得られた結果から、niraparib の標的器官は骨髄及び精巣であることが示された。骨髄抑制の影響は、動物種を通じて白血球系、赤血球系いずれに対しても認められた。また、ラットでは、白血球減少の結果として感染症及び敗血症も認められた。精巣に対する影響は、ラット及びイヌで精上皮細胞の減少として認められ、投与期間を 1 ヵ月から 3 ヵ月に延長しても増悪することはなかった。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 の薬理特性を反映していると考えられた。ラット及びイヌの両動物種において、これらの所見はいずれも回復性がみられた。以下に成績をまとめる。

ラットを用いた 7 日間忍容性試験（4.2.3.2-1）では、750 mg/kg/日群の全ての動物が 5 日目及び 6 日目に死亡又は安楽死に至った。血液学的変化として、100 mg/kg/日群では、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、重度の網状赤血球、軽度の血小板及び中等度の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/日群では、軽微な白血球減少のみが認められた。ラットを用いた 1 ヵ月間反復投与毒性試験（4.2.3.2-2）では、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造血細胞の大幅な減少に続発する敗血症が原因であると考えられた。さらに、50 mg/kg/日群で体重増加量及び摂餌量の減少、眼底蒼白、軽度から重度の赤血球及び白血球パラメータの減少、重度の網状赤血球の減少が雌雄に認められ、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/日群では、雄に尿量の増加が認められた以外は、投薬に起因した変化はみられなかった。ラットを用いた 3 ヵ月間試験（4.2.3.2-3）では、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）にかけて休薬した後に、20 mg/kg/日で投与を再開した。30 mg/kg/日群で雌に、また 30/20 mg/kg/日群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。30/20 mg/kg/日群で雄ラットに精上皮細胞の減少が認められた。3 ヵ月間試験での NOAEL は 10 mg/kg/日であった。

イヌを用いた 9 日間忍容性試験（4.2.3.2-4）では、投薬に起因した所見として、40.5 mg/kg/日群で、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、中等度の白血球及び好中球の減少並びに顕著な網状赤血球の減少が認められた。13.5 mg/kg/日群では、中等度の白血球及び好中球の減少並びに網状赤血球の中等度又は顕著な減少が認められた。また、4.5 mg/kg/日では網状赤血球の中等度な減少が認められた。最終投与（40.5 mg/kg/日）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。イヌを用いた 1 ヵ月間試験（4.2.3.2-5）では、15 mg/kg/日群で、試験 2 及び 4 週目に顕著な網状赤血球減少及び試験 4 週目に軽微な赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット減少がみられ、また、精上皮細胞の減少も認められた。イヌを用いた 28 日間回復期間を伴う 3 ヵ月間試験（4.2.3.2-6）では、同様の用量で同様の血液学的所見が認められた。12 mg/kg/日群で、末梢血中の赤血球数の減少及び骨髄の造血細胞の減少が認められた。12 mg/kg/日群で、雄に精巣の精上皮細胞の減少及び精巣上体の精子数減少が認められた。NOAEL は雌雄における骨髄及び赤血球パラメータの変化並びに雄の精巣所見に基づき雌雄ともに 4.5 mg/kg/日と考えられた。

代謝物 M1 の臨床での曝露量は、投与薬物に関連する総ての物質の曝露の 9.3%である。M1 はアミノ基のカルボン酸への加水分解によって産生する一次代謝物であり、薬理学的に不活性である。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（2.6.4）。イヌでは、反復投与後に M1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ が niraparib の $AUC_{0\text{-}24hr}$ の約 15 倍に達し（4.2.3.2-6）、ラットでは M1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は未変化体の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 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 塩酸塩を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）では、サルモネラ菌 TA98 株で陽性を示したが（4.2.3.3.1-1、非 GLP 試験）、市販製剤に用いるトシル酸塩では変異原性を示さないことを GLP を含む 3 回の繰り返し試験によって確認した（4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2）。Niraparib は、染色体異常試験（4.2.3.3.1-3）及び in vivo 小核試験（4.2.3.3.2-1）を含む哺乳類細胞を用いた試験系で遺伝毒性を示した。これらから、niraparib は染色体異常誘発性を示す

と考えられる。これは niraparib の DNA 修復阻害能や本クラスの他剤で得られている知見と一致している。

Niraparib の生殖発生毒性試験は実施しなかった。*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[1]。また、niraparib は染色体異常誘発性も示す。Niraparib の作用機序、ノックアウトマウス及び遺伝毒性データから、niraparib は胚・胎児毒性を示すと考えられる。

Niraparib には光毒性の懸念はないと考えられる。Niraparib は 312 nm に UV 吸収ピークを示し、吸光係数が 16314 $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$ であり、この吸光係数は光毒性の懸念がないとされる閾値（1000 $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$）を上回っていることから、光毒性試験を実施した（ICH S10 ガイダンス）。BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた in vitro 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。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。

以上、ラット及びイヌを用いた 3 ヵ月反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び光毒性試験を含む niraparib の包括的な毒性試験プログラムを実施した結果、がん患者を適応とする niraparib の製造販売承認申請が妥当であることが裏付けられた。

2.6.6.2 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（後述）。

2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

2.6.6.3.1 雌ラットを用いた探索的 7 日間経口投与忍容性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-1（参考）

雌ラットにおける niraparib の急性毒性を評価するため、非 GLP 経口投与毒性試験を実施した（4.2.3.2-1）。溶媒（脱イオン水中 0.5%メチルセルロース）又は niraparib を塩酸塩として 10、100 若しくは 750 mg/kg/日で投与する 4 群に Crl:CD(SD)ラットを 5 匹ずつ割り付けた。

750 mg/kg/日群の全ての動物が 5 日目及び 6 日目に投与と関連のある死亡又は安楽死（骨髄毒性による）に至った。投薬に起因した一般状態変化として、750 mg/kg/日群では 2 日目以降に、摂餌量減少、流延、自発運動減少、腹部膨満、粗剛な外観、糞による汚れ、尿による汚れ及び鼻又は口の周囲に赤色の分泌物が認められた。100 mg/kg/日群では 3 日目以降は流延、6 日目以降は体重の変化を伴わない摂餌量減少が認められた。血清生化学的変化として、100 mg/kg/日では 8 日目に極めて軽微なアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)減少及び極めて軽微又は軽微なアルカリホスファターゼ（ALP）増加が認められた。血液学的変化として、100 mg/kg/日群で、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、重度の網状赤血球減少及び軽微な血小板減少並びに中等度の白血球減少とそれに伴う白血球分画の変化が認められた。

投与と関連のある肉眼的及び病理組織学的変化として、750 mg/kg/日群では骨髄の造血細胞の減少、小腸の粘膜壊死、骨格筋の萎縮、脾臓のリンパ球減少、大腸の粘膜萎縮及び肉眼的検査でみられた胃の膨満に関連する変化と考えられる腺胃粘膜の腺拡張などが認められた。100 mg/kg/日群では骨髄の造血細胞の減少及び小腸の粘膜壊死が認められた。

10 mg/kg/日群では投与と関連のある変化として、軽微な好中球、好酸球、単球及びリンパ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($AUC_{0\text{-}24hr}$)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。

2.6.6.3.2 ラットにおける1ヵ月間経口投与毒性試験及び2週間回復性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-2（評価）

1ヵ月間反復投与毒性試験及び2週間回復性試験（GLP）において、Crl:CD(SD)ラット各群雌雄10例の4群に溶媒〔0.5% (w/v) メチルセルロース溶液〕又はniraparibを5、10及び50 mg/kg/日で1ヵ月間連日経口投与した。さらに雌雄各5例を各群にそれぞれ割り付け、1ヵ月投与後の2週間の休薬による回復性を評価した（4.2.3.2-2）。

10 mg/kg/日群の雄に軽微な尿量増加が認められたが、それ以外の全ての所見は50 mg/kg/日群のみに認められた。

16、17、20、22及び31日目に、50 mg/kg/日群のラット30匹中5匹に死亡が認められた。これらはいずれも雄であった。死亡前に自発運動減少、立毛、痙攣様運動、呼吸数増加、眼脂及び／又は鼻汁、鼻口部及び／又は耳介腫脹、流涎及び無形便が認められた。投与に起因した骨髄の造血細胞の減少及びリンパ系組織（胸腺、脾臓及びリンパ節）のリンパ球の減少に続発した細菌性敗血症が死因と考えられた。50 mg/kg/日群の死亡動物及び投薬期間終了時に剖検した動物では、投与に起因した所見として、絨毛萎縮を伴う又は伴わない、極めて軽微から軽微な小腸の陰窩における単細胞壊死、極めて軽微な肝臓の小葉中心性の肝細胞変性、極めて軽微な唾液腺の単細胞壊死、赤脾髄（脾臓）の細胞数の減少又は組織球症を伴う又は伴わない極めて軽微から顕著なリンパ系組織（胸腺、脾臓及びリンパ節）のリンパ球の減少、極めて軽微又は軽微な精巣の精上皮細胞の減少、軽微から顕著な骨髄の造血細胞の減少が認められた。敗血症に伴う病理組織学的変化（1つ以上の器官／組織中の敗血症性塞栓及び／又は敗血症性壊死）が50 mg/kg/日群の死亡雄のみに認められた。これら敗血症に伴う所見は、肉眼的にみられた心臓の癒着、心臓、肝臓、腎臓及び脾臓の灰白色化／病巣並びに皮膚の痂疲又は肥厚部位（鼻口部）に対応する変化であった。その他、敗血症に続発したと考えられる組織学的変化として脊髄の出血を伴う敗血症性髄膜炎及び肝臓の敗血症性塞栓を伴う肝細胞巣状壊死がみられた。

投与期間中、50 mg/kg/日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

群で、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。

50 mg/kg/日群では、その他に、副腎皮質肥大、クッパー細胞肥大、肝細胞空胞化及び卵巣の黄体数減少及び子宮の萎縮が認められた。

回復期間終了時の病理組織学的検査で 50 mg/kg/日群に認められた投与に起因した変化は、雌雄に認められた極めて軽微又は軽微な心臓の動脈中膜肥厚及び骨髄の造血細胞数の減少に対する代償性変化と考えられる極めて軽微から顕著な骨（大腿骨）中の骨梁量増加であり、2 週間の回復期間前にみられた変化は消失又は回復していた。

トキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6.3-1 に示す。試験 4 週目のラットにおける niraparib の全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）及び C_{max} に大きな性差は認められなかった。全ての用量群で、niraparib は速やかに吸収され、速やかに消失した。ただし、50 mg/kg/日群では、投与後 8 時間にわたり吸収が持続した。平均全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は、5～10 mg/kg/日で用量比以上の増加を示し、10～50 mg/kg/日ではほぼ用量に比例して増加した。平均 C_{max} 値は、3 つの用量群を通じてほぼ用量に比例していた。

表 2.6.6.3-1　1 ヵ月間ラット毒性試験：Niraparib のトキシコキネティクスパラメータ
（投与 4 週目の平均値）

	5 mg/kg/日		10 mg/kg/日		50 mg/kg/日	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	1550	1120	4670	3420	26500	23800
C_{max} (ng/mL)	419	234	758	736	2110	2370
T_{max} (hr)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	6.0

本試験の条件下での NOAEL は、雄は 5 mg/kg/日、雌は 10 mg/kg/日と判断されたが、雄の 10 mg/kg/日でみられた変化は軽微な尿量増加のみであり、それ以外の全ての毒性所見は 50 mg/kg/日群のみであった。

2.6.6.3.3 ラットにおける 3 ヵ月間経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-3（評価）

3 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（GLP）において、Crl:CD(SD)ラット各群雌雄 10 例の 4 群に、溶媒〔0.5% (w/v) メチルセルロース溶液〕又は niraparib を 5、10 及び 30 mg/kg/日で 3 ヵ月間連日経口投与した。さらに雌雄各 5 例を溶媒群及び niraparib の 30 mg/kg/日群に割り付け、3 ヵ月投与後の 28 日間の休薬による回復性を評価した（4.2.3.2-3）。

最初の 1 ヵ月目に、30 mg/kg/日群の雄に重度の貧血が認められた。この 30 mg/kg/日群の雄では、29～33 日目（計 5 日間）にかけて休薬し、34 日目に 20 mg/kg/日に減量して投与を再開した（以降は 30/20 mg/kg/日群とする）。

Niraparib をラットに 1 日 1 回最長 90 日間投与したところ、30/20 mg/kg/日で雄に、また 30 mg/kg/日で雌に投薬に起因する所見が認められた。これには雌の死亡（主群及びトキシコキネティクス群各 1 匹）及び雄の血液毒性（1 ヵ月投与後の顕著な赤血球数減少）が含まれた。雌の死因は、顕著な骨髄の造血細胞減少によるものと考えられた。30/20 mg/kg/日群の雄及び 30 mg/kg/日群の雌に認められた被験物質と関連のある病理組織学的所見は、1）極めて

軽微から顕著な骨髄の造血細胞の減少（雌雄）、2）精巣重量減少を伴う精上皮細胞の減少並びに精巣の変化に随伴した精巣上体の精子減少及び細胞残屑及び3）脾臓における極めて軽微から中等度のリンパ球の減少（雌雄）であった。極めて軽微な骨髄の造血細胞の減少が10 mg/kg/日群の雄1匹のみに認められた。主な血液学的所見としては、10 mg/kg/日群の雄で赤血球減少及び血小板増加が極めて軽微にみられ、30/20 mg/kg/日群の雄及び30 mg/kg/日群の雌で赤血球減少、白血球（好中球、リンパ球及び／又は単球）減少及び血小板増加が顕著にみられた。これらの所見は可逆的であり、28日間の回復期間終了時には、骨髄（雌雄）及び精巣では部分的に、脾臓（雌雄）では完全に回復していた。

Niraparibの血漿中濃度のトキシコキネティクス解析の結果、1日目及び90日目のniraparib及びM1のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$は、5から30 mg/kg/日の範囲で概ね用量に比例して増加した（表2.6.6.3-2及び表2.6.6.3-3）。しかし、1日目の雄では、niraparib及びM1の全身曝露量が用量比を上回って増加した。概ね、niraparibの全身曝露量に性差はなく、反復経口投与によるniraparibの蓄積はなかったが、1日目の5 mg/kg/日における雄のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$は同投与量での雌の値より低く、また、反復投与後に増加する傾向がみられた。M1については、1日目の5及び10 mg/kg/日では雄のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$は同投与量での雌の値より低く、1日目の30 mg/kg/日及び90日目の全投与量では雄のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$は同投与量での雌の値より高かった。また、反復経口投与によりM1の曝露量が増加した。

表2.6.6.3-2　3ヵ月間ラット毒性試験:Niraparibのトキシコキネティクスパラメータ（平均値）

Niraparib投与量（mg/kg/日）	C_{max}（ng/mL）				$AUC_{0\text{-}24hr}$（ng·hr/mL）			
	1日目		90日目		1日目		90日目	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
5	89.7	259	235	364	1100	2020	3030	3170
10	399	484	530	417	4100	4700	6830	3920
30/20[a]	1430	1240	1320	1920	16600	17700	15800	20500

a 雄ラットの用量は34日目以降、20 mg/kg/日に減量

表2.6.6.3-3　3ヵ月間ラット毒性試験：M1のトキシコキネティクスパラメータ（平均値）

Niraparib投与量（mg/kg/日）	C_{max}（ng/mL）				$AUC_{0\text{-}24hr}$（ng·hr/mL）			
	1日目		90日目		1日目		90日目	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
5	3.26	6.14	14.8	8.00	38.1	58.9	218	103
10	9.02	14.6	26.0	17.4	122	131	303	256
30/20[a]	34.9	21.6	66.6	63.5	499	306	877	1040

a 雄の用量は34日目以降、20 mg/kg/日に減量

本試験の条件下でのNOAELは雌雄ともに10 mg/kg/日とした。この用量での90日目における niraparibの平均血漿中C_{max}は雄が530 ng/mL、雌が417 ng/mL、平均血漿中$AUC_{0\text{-}24hr}$は雄が6830 ng·hr/mL、雌が3920 ng·hr/mLであった。

2.6.6.3.4 イヌを用いた探索的9日間漸増経口投与忍容性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-4（参考）

短期投与した時のniraparibの毒性を評価するため、イヌを用いた非GLP経口投与毒性試験を実施した（4.2.3.2-4）。雌イヌ2匹に、niraparib（塩酸塩）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。投与と関連のある所見として、40.5 mg/kg/日群では、嘔吐、軽微な体重減少、極めて軽微又は軽微な赤血球減少とそれに対応する極めて軽微な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。中等度又は顕著な網状赤血球減少は4.5 mg/kg/日以上で認められ、中等度の白血球及び好中球減少は13.5 mg/kg/日以上で認められた。

病理組織学的には、骨髄の造血細胞の減少が認められ、これらは血液学的所見と関連していると考えられた。トキシコキネティクスパラメータを表2.6.6.3-4に示す。イヌにおける連続3日間投与における1日最大耐量及び致死量は>40.5 mg/kg/日であった。

表2.6.6.3-4　9日間イヌ毒性試験：Niraparibのトキシコキネティクスパラメータ（平均値）

	4.5 mg/kg/日	13.5 mg/kg/日	40.5 mg/kg/日
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	702	2640	9010
C_{max} (ng/mL)	180	555	1540
T_{max} (hr)	1.0	1.0	2.5

2.6.6.3.5 イヌにおける1ヵ月間経口投与毒性試験及び15日間回復性試験

：添付資料番号4.2.3.2-5（評価）

Niraparibの毒性及びトキシコキネティクスプロファイルを検討するため、1ヵ月間反復投与毒性試験及び15日間回復性試験（GLP）において、ビーグル犬各群雌雄3例の4群に溶媒〔0.5% (w/v) メチルセルロース溶液〕又はniraparibを3、6及び15 mg/kg/日で、1日1回、1ヵ月間強制経口投与した。さらに雌雄各2例を各群にそれぞれ割り付け、1ヵ月投与後の15日間の休薬による回復性を評価した（4.2.3.2-5）。

投与と関連のある心電図所見は認められなかった。血液学的検査において雌雄とも15 mg/kg/日群にのみ投与と関連のある変化が認められた。これらの変化は、第2及び4週目に認められた顕著な網状赤血球の減少（雌58%～87%、雄47%～80%）、並びに第4週目のみに認められた軽微な赤血球数（15%）、ヘモグロビン濃度（15%）及びヘマトクリット値（17%）の減少であった。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、投薬期間終了時の15 mg/kg/日群、並びに回復期間終了時の6 mg/kg/日及び15 mg/kg/日群に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、病理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ため、可逆性を示すと考えられた。以上より、本試験の条件下でのNOAELは雄が3 mg/kg/日、雌が6 mg/kg/日と判断した。

トキシコキネティクスパラメータを表2.6.6.3-5に示す。

表 2.6.6.3-5　1ヵ月間イヌ毒性試験：Niraparib のトキシコキネティクスパラメータ（投与第 1 日及び 4 週目の平均値）

Niraparib 投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (ng/mL)				AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)			
	1 日目		4 週目		1 日目		4 週目	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
3	73.0	75.5	91.5	73.9	461	493	515	490
6	157	173	179	209	1000	947	1140	1180
15	410	435	557	445	2360	2170	2920	2660

2.6.6.3.6 イヌにおける 3 ヵ月間経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-6（評価）

イヌにおける 3 ヵ月間経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（GLP）において、ビーグル犬各群雌雄 4 例の 4 群に溶媒〔0.5% (w/v) メチルセルロース溶液〕又は niraparib を 1.5、4.5 及び 12 mg/kg/日で、1 日 1 回、3 ヵ月間経口投与した。さらに雌雄各 2 例を溶媒群及び niraparib の 12 mg/kg/日群に割り付け、3 ヵ月投与後の 28 日間の休薬による回復性を評価した（4.2.3.2-6）。

Niraparib のイヌへの 90 日間の経口投与によって 12 mg/kg/日群のみに niraparib 投与と関連のある所見が認められた。中等度から顕著な精巣の精上皮細胞の減少が認められ、それに伴い、軽微から顕著な精巣上体の精子数の減少が認められた。軽微な骨髄の造血細胞の減少とそれに関連する極めて軽微な赤血球前駆細胞の減少（骨髄塗抹分析）、極めて軽微又は軽微な赤血球数の減少（雌雄）及び網状赤血球数の減少（雄）がみられた。上述のいずれの所見も、28 日間の回復期間後に回復していた。投与と関連のある心電図所見は認められなかった。

Niraparib の血漿中曝露量のトキシコキネティクス解析の結果、1 日目及び 90 日目の niraparib 及び M1 の C_{max} 及び程度 AUC_{0-24hr} は、1.5 から 12 mg/kg/日の範囲で概ね用量に比例して増加した（表 2.6.6.3-6 及び表 2.6.6.3-7）。概ね、niraparib 及び M1 の全身曝露量に性差はなく、また初回投与後と反復投与後の値に大きな差異はみられなかった。

表 2.6.6.3-6　3 ヵ月間イヌ毒性試験：Niraparib のトキシコキネティクスパラメータ（投与第 1 日及び 90 日目の平均値）

Niraparib 投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (ng/mL)				AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)			
	1 日目		90 日目		1 日目		90 日目	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1.5	31.5	38.3	33.3	34.3	234	274	261	285
4.5	101	137	111	94.2	721	918	855	857
12	378	361	276	246	2690	2580	2410	2180

表 2.6.6.3-7　3 ヵ月間イヌ毒性試験：M1 のトキシコキネティクスパラメータ
（投与第 1 日及び 90 日目の平均値）

Niraparib 投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (ng/mL)				$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)			
	1 日目		90 日目		1 日目		90 日目	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1.5	265	281	296	249	3740	3920	3920	3620
4.5	846	1050	838	841	12100	14400	12800	11900
12	3140	3010	2230	2600	44100	39100	33300	37200

本試験の条件下での NOAEL は雌雄における骨髄及び赤血球パラメータの変化並びに雄の精巣所見に基づき雌雄ともに 4.5 mg/kg/日であった。これらの用量での 90 日目における niraparib 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。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

Niraparib はその作用機序から予想されたとおり哺乳類細胞を用いた試験で染色体異常誘発性を示した[4][5]。細菌を用いた変異原性試験では、niraparib 塩酸塩はサルモネラ菌 TA98 株で陽性を示したが、市販製剤に用いる niraparib トシル酸塩水和物は陰性であった。

2.6.6.4.1 微生物を用いた変異原性試験

市販予定製剤は niraparib トシル酸塩水和物を使用する。Niraparib 塩酸塩は微生物を用いた 2 つの変異原性試験（非 GLP Ames 試験）（4.2.3.3.1-1 の [redacted] 試験及び [redacted] 試験）で陽性であった。Niraparib 塩酸塩は Ames 試験で陽性を示したが、市販予定製剤（トシル酸塩水和物）は GLP を含む 3 回の Ames 試験（4.2.3.3.1-1 の [redacted] 試験並びに [redacted] 試験及び 4.2.3.3.1-2）で陰性であったため、変異原性の懸念はないと考えられる。

2.6.6.4.1.1 Niraparib の細菌復帰突然変異試験（非 GLP）

：添付資料番号 4.2.3.3.1-1（参考）

微生物を用いた 2 つの変異原性試験（[redacted] 試験及び [redacted] 試験）において、ネズミチフス菌（TA1535、TA97a、TA98 及び TA100）及び大腸菌（WP2 uvrA pKM101）を用いて、niraparib 塩酸塩を評価した。フェノバルビタール及び β-ナフトフラボンを投与したラットから作製した肝ミクロソーム酵素活性化系（S9）の存在下及び非存在下で試験を実施した。[redacted] 試験では、S9 非存在下で、1000 μg/plate において TA98 株の復帰変異コロニー数が対照群と比べて 5 倍になった。これらの結果を確認するため、[redacted] 試験において、TA98 株のみを用いた変異原性試験を再度実施した。[redacted] 試験の結果から、niraparib 塩酸塩処理で、復帰変異コロニー数が S9 存在下では、2000 μg/plate で 2.6 倍、S9 非存在下では、600～2000 μg/plate で 3.1～7.2 倍になることが確認された。

一方、微生物を用いた 2 つの変異原性試験（[redacted] 試験及び [redacted] 試験）において、市販製剤に使用する niraparib トシル酸塩水和物を同様に評価した。[redacted] 試験では、S9 存在下及び非存在下で、最終濃度を 30、100、300、1000、3000 及び 6000 μg/plate として検討したところ、niraparib トシル酸塩水和物は陰性であった。次に [redacted] 試験にお

いて、TA98 株のみを用いて変異原性試験を再度実施したところ、niraparib トシル酸塩水和物処理で、対照群と比べて復帰変異コロニー数が増加しないことが確認された。Niraparib トシル酸塩水和物の結果は陰性とみなされた。

2.6.6.4.1.2 Niraparib の細菌復帰突然変異試験（GLP）

：添付資料番号 4.2.3.3.1-2（評価）

ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに大腸菌 WP2 uvrA を用い、Aroclor1254 誘導ラット肝 S9 存在下及び非存在下で、niraparib トシル酸塩水和物の微生物を用いた変異原性試験（GLP）を実施した（4.2.3.3.1-2）。本試験はプレート法を用いて、2 実験を実施した。実験 1 は予備試験で、変異原性試験の用量範囲設定のために実施した。実験 2 は変異原性試験で、被験物質の変異原性を評価した。予備試験で検討した最大用量は 5000 μg/plate であった。検討した投与量は、6.67、10.0、33.3、66.7、100、333、667、1000、3333 及び 5000 μg/plate であった。

いずれの投与量でも沈殿は認められなかった。667、1000 又は 3333 μg/plate から弱い生育阻害が認められた。この所見に基づき、変異原性試験の最大用量は 5000 μg/plate とした。変異原性試験での投与量は 5、15、50、150、500、1500 及び 5000 μg/plate であった。S9 活性化の有無によらず、試験株のいずれも変異原性反応及び沈殿は認められなかった。1500 又は 5000 μg/plate では生育阻害が認められた。

今回の微生物を用いた変異原性試験の条件下で、niraparib トシル酸塩水和物は変異原性を示さないと結論付けた。

2.6.6.4.2 染色体異常試験

Niraparib は、以下に詳述するように、染色体異常誘発性を示した。

2.6.6.4.2.1 チャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary : CHO）細胞を用いた in vitro 哺乳類染色体異常試験（GLP）

：添付資料番号 4.2.3.3.1-3（評価）

本 GLP 試験では、チャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary：CHO）細胞を用いて、S9 存在下及び非存在下で niraparib トシル酸塩水和物の染色体異常誘発性を評価した。溶媒にはジメチルスルホキシド（dimethylsulfoxide：DMSO）を用いた（4.2.3.3.1-3）。

予備試験では 0.032～320 μg/mL（本試験の上限濃度である 1 mmol/L まで）の濃度を検討した。S9 非存在下では 9.6 μg/mL 以上、S9 存在下では 96 μg/mL 以上の濃度で 4 時間後に細胞傷害が認められた（溶媒と比較して細胞増殖指数が 50%以上減少）。また 20 時間処理では 3.2 μg/mL 以上の濃度で細胞傷害が認められた。これらの結果から、染色体異常試験での濃度は 0.5～15 μg/mL（S9 非存在下、4 時間）、5～80 μg/mL（S9 存在下、4 時間）及び 0.25～8 μg/mL（S9 非存在下、20 時間）に設定した。

染色体異常試験では、S9 非存在下 4 時間処理条件の 15 μg/mL、S9 存在下 4 時間処理条件の 45 μg/mL 以上、S9 非存在下 20 時間処理条件の 3 μg/mL 以上で、細胞毒性（50%±5%減少）が認められた。顕微鏡観察の濃度は、S9 非存在下 4 時間処理条件が 5、10 及び 15 μg/mL、S9 存在下 4 時間処理要件が 10、30 及び 45 μg/mL、S9 非存在下 20 時間処理条件が 1、2 及び

3 μg/mL と設定した。S9 存在下及び非存在下の条件において、統計学的に有意かつ濃度依存的な構造異常の増加が認められた（p≤0.01；Fisher の正確確率検定及び p≤0.05；Cochran-Armitage 検定）。一方、S9 存在下及び非存在下のいずれにおいても、有意又は濃度依存的な数的異常の増加は認められなかった（p>0.05；Fisher の正確確率検定及び Cochran-Armitage 検定）。

これらの結果から、niraparib は S9 存在下及び非存在下で、染色体の構造異常誘発性は陽性、数的異常誘発性は陰性であることが示された。

2.6.6.4.3 in vivo 小核試験

2.6.6.4.3.1 1 ヵ月間経口投与毒性試験で得られたラット骨髄中の小核試験

：添付資料番号 4.2.3.3.2-1（評価）

本 GLP 試験では、niraparib トシル酸塩水和物を 1 ヵ月間反復経口投与した毒性試験（4.2.3.2-2）で得られた雌雄ラット骨髄中の多染性赤血球を用いて小核誘発性を検討した（4.2.3.3.2-1）。試験デザイン及び結果については 1 ヵ月間試験の項で詳述した。すなわち、毒性試験開始時週齢が約 5 週間の雌雄 Crl:CD(SD)ラットに、niraparib の 5、10 又は 50 mg/kg/日又は溶媒（0.5%メチルセルロース）を強制経口投与した（各群雌雄 15 例、うち各群雌雄 5 例は回復性評価用）。50 mg/kg/日群で投与に起因した一般状態の変化及び死亡が認められ、投与期間中に 15 例中 4 例が死亡した。最終投与翌日にラットを安楽死させ、骨髄細胞を採取した。安楽死後に採取した骨髄細胞から標本を作製し、アクリジンオレンジで染色した。50 mg/kg/日群の生存雄ラットの標本は著しい骨髄抑制のため評価不能であった。マイトマイシン C を投与した雄ラットの陽性対照標本も含めてコード化した標本を評価した。溶媒対照群の雌雄各 10 匹、陽性対照群の低用量及び高用量の雄 5 匹、及び 50 mg/kg/日（雄は評価せず）を除く niraparib 投与群の各群雌雄各 5 匹のコード化標本について、1 匹当たり 2,000 個の多染性赤血球（polychromatic erythrocyte：PCE）について小核を有する PCE（MN-PCE）の有無を評価した。1 匹当たり 1000 個の赤血球について PCE と成熟正染性赤血球（normochromatic erythrocyte：NCE）の比率も記録した。

小核試験での投与量は雌が 5、10 及び 50 mg/kg/日、雄が 5 及び 10 mg/kg/日であった。雄では 10 mg/kg/日（1000 個当たりの MN-PCE：対照 2.2 個に対し 5.1 個）、雌では 10 mg/kg/日（1000 個当たりの MN-PCE：対照 1.6 個に対し 5.5 個）及び 50 mg/kg/日（1000 個当たりの MN-PCE は 35.2 個）で、統計学的に有意な MN-PCE の増加が認められた。雌雄ともに、MN-PCE の出現頻度が用量依存的に増加する傾向が認められた。また、10 mg/kg/日群の雄並びに 10 及び 50 mg/kg/日群の雌では、小核を有する PCE（micronucleated PCE：MN-PCE）の出現頻度は、溶媒対照の背景値範囲（MN-PCE 1.0～3.5 個）外であった。骨髄中 PCE の比率に対して、niraparib は明らかな影響を及ぼさなかった。本試験の結果から、niraparib が遺伝毒性を示すことが明らかになった。

2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

Niraparib のがん原性試験は実施していない。予定患者集団に対する製造販売承認申請にこれらの試験成績は必須ではなく、ICH S9 ガイダンスに従って、実施しなかった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む）

生殖発生毒性試験は実施していない。その作用機序から、niraparib は胚・胎児毒性を示すことが予想される。Niraparib は強力な PARP-1 及び PARP-2 の阻害剤である。マウスにおいて、PARP-2 のホモ接合性欠失は胚死亡を引き起こさないが、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[1]。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-胎児毒性を示すと考えられるため、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。また ICH S9 ガイダンスに従い、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は実施しなかった。なお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の可逆的な減少が認められたが、雌の生殖器系に変化は認められなかった。

2.6.6.7 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。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 光毒性試験

2.6.6.8.1.1 BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞における niraparib のニュートラルレッド取込み光毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.7.7-1（評価）

本 GLP 試験では、niraparib トシル酸塩水和物に曝露された BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞について、紫外線照射した場合としなかった場合の生存率を比較し、niraparib の光毒性を評価した（4.2.3.7.7-1）。プロメタジンを陽性対照として用いた。

溶解度評価の結果、1%DMSO／Ca^{2+}及び Mg^{2+}イオン添加ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水（Dulbecco's phosphate buffered saline：DPBS）（pH 7.0～7.3）中での niraparib の溶解限界は 100 µg/mL であった。用量設定における IC_{50}値は UVR なしが 45.244 µg/mL、UVR ありが 0.755 µg/mL であった。確定試験では細胞を Schott WG 320 フィルター付きキセノンアークランプソーラーシミュレーターからの紫外線 A 波（UVA）5 J/cm^2及び紫外線 B 波（UVB）19 mJ/cm^2に曝露した。Niraparib 曝露群における光毒性係数（Photo-Irritation Factor：PIF）は OECD ガイドラインにおいて光毒性ありと解釈される 5 よりも高かった。

OECD ガイドラインの推奨する光照射群における細胞生存率及び OD_{540}基準並びに試験実施施設のプロメタジン添加後の光照射及び非照射両群における細胞生存率の基準を満たしていたことから、本試験の妥当性が示された。

本 in vitro 光毒性試験では、UV が niraparib による細胞傷害を増強させることが示され、niraparib の光毒性が示唆された。しかし、niraparib の作用機序から、細胞傷害の増強は、UV 光照射による DNA 損傷の存在下での DNA 修復を niraparib が阻害することが原因であり、UV 光照射によって niraparib が活性化され光毒性を示したことが原因ではないことが考えら

れる。Niraparib の光毒性の特性をより明確に評価するため、GLP in vivo 光毒性試験を実施した（4.2.3.7.7-2）。

2.6.6.8.1.2 有色ラットを用いた反復投与光毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.7.7-2（評価）

本 GLP 試験の目的は、雌 Crl:LE（Long Evans）有色ラットに niraparib をトシル酸塩水和物として 1 日 1 回連続 3 日間経口投与した後、キセノンランプから UVB、UVA 及び可視光を照射したときの眼及び皮膚に対する niraparib の光毒性を検討することであった(4.2.3.7.7-2)。8-メトキシソラレン（8-methoxypsoralen：8-MOP）を陽性対照薬として用いた。本試験で評価したパラメータは、一般状態観察、皮膚反応、体重、体重変化、眼科所見及び眼の病理組織学的所見であった。

Niraparib を雌ラットに 100 mg/kg/日までの用量で 3 日間連続投与し、最終投与から約 2 時間後に 1 回光照射したとき、白色及び黒色部位における皮膚反応並びに眼における眼科学的又は病理組織学的変化は認められなかった。一方、8-MOP 群では皮膚及び眼に光毒性の徴候（皮膚の紅斑及び浮腫並びに眼の角膜浮腫）が認められ、本試験の妥当性が示された。臨床所見としては、光照射なしで niraparib 100 mg/kg/日を投与したラット 1 匹に軽度の脱水が認められた。Niraparib 50 mg/kg 及び 100 mg/kg/日（光照射あり又はなし）群では投与期間中、体重増加量の減少及び体重減少が認められ、動物が十分な量の niraparib に曝露されていたことが示された。

以上、niraparib を 100 mg/kg/日までの用量で 3 日間経口投与し、最終投与の約 2 時間後に 1 回光照射しても、皮膚又は眼に対する光毒性は認められなかった。

2.6.6.9 考察及び結論

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、イヌ及びラット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。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。なお、Niraparib は遺伝毒性を示したこと、また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・胎児毒性が生じ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。

反復投与毒性試験でみられた niraparib による毒性変化は、niraparib の薬理作用に起因するものと考えられ、用量依存性を示し、また、動物種間及び試験間で結果の一貫性及び再現性が認められた。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みられ、ラットでは投薬に起因した死亡（又は安楽死）が認められた。ラットでは、骨髄抑制及びリンパ組織におけるリンパ球減少の結果として感染症及び敗血症が認められた。ラットでは 7 日後に一過性の血小板数減少が認められたが、より長期のラット試験では、niraparib の投与で血小板の増加傾向もみられ、適応が生じたことが示唆された。イヌでは、血小板数は比較的安定していた。また、niraparib により精子形成能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[2][3]。ほぼ全ての変化が可逆的であり、回復期間終了時には、1 ヵ月間ラット試験で認められた極めて軽微又は軽微な心臓の動脈中膜肥厚及び骨の

骨梁量の増加がみられたものの、回復期間前にみられた変化は部分的又は完全に回復した。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、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。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。実際に、3ヵ月間イヌ試験では4週間回復期間終了時には、精巣病変の回復性が確認された。なお、niraparibの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ことが考えられる。

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2.6.6.9-1に示す。

表2.6.6.9-1　非臨床安全性試験用の動物種とヒトのniraparib曝露量の比較

動物種	試験期間	添付資料番号	用量（mg/kg/日）	曝露量	
				C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24hr}$（ng·hr/mL）
ラット	3ヵ月間	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ヵ月間	4.2.3.2-6	NOAEL M/F = 4.5/4.5 HD 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日目に20 mg/kg/日に減量。
d M = 20 mg/kg/日；F = 30 mg/kg/日
e 臨床試験 Niraparib-1001。

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$AUC_{0\text{-}24hr}$がniraparibの$AUC_{0\text{-}24hr}$の約15倍に達し（4.2.3.2-6）、イヌにおけるM1の$AUC_{0\text{-}24hr}$はヒトにおける曝露量と同等であった。ラットではM1の$AUC_{0\text{-}24hr}$は未変化体の$AUC_{0\text{-}24hr}$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塩酸塩はAmes試験で陽性を示したが、niraparibトシル酸塩水和物は変異原性を示さなかった。一方、Niraparibは哺乳類細胞で染色体異常誘発能を示したが、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[4][5]。

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、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。NiraparibはPARP阻害剤であるが、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[1]。

また、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可能性が考えられた。この in vitro スクリーニング試験は偽陽性率が高いことも知られている（ICH S10 ガイダンス）。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た。

以上、卵巣癌患者に対する 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。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におけるリンパ球減少の結果として感染症及び敗血症が認められた。また精巣も niraparib の標的器官であったが、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ことが考えられた。

2.6.6.10 図表

本文中に記載した。

2.6.6.11 参考文献一覧

[1] Menissier de Murcia J, Ricoul M, et al. Functional interaction between PARP-1 and PARP- 2 in chromosome stability and embryonic development in mouse. The EMBO journal. 2003;22(9):2255-2263.

[2] Dantzer F, Manuel M et al. Poly (ADP-ribose) polymerase-2 contributes to the fidelity of male meiosis I and spermiogenesis. PNAS, 2006; 103 (40): 14854-14859.

[3] Celik-Ozenki C and Tasatargil A. Role of poly(ADP-ribose) polymerases in male reproduction. Spermatogenesis, 2013; 3 (1): e24194.

[4] Bailey S, Meyne J et al. DNA double-strand break repair proteins are required to cap the ends of mammalian chromosomes. PNAS, 1999; 96 (26): 14899-14904.

[5] Simbulan-Rosenthal CM, Haddad BR et al. Chromosomal aberrations in PARP-/-mice: genome stabilization in immortalized cells by reintroduction of poly(ADP-ribose) polymerase cDNA. PNAS, 1999; 96 (23): 13191-13196.

目次

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表 4
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 5
2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧 8
2.6.7.5 単回投与毒性試験 9
2.6.7.6 反復投与毒性試験：用量設定試験 10
2.6.7.7 反復投与毒性試験 12
2.6.7.8 in vitro 遺伝毒性試験 25
2.6.7.9 in vivo 遺伝毒性試験 32
2.6.7.10 がん原性試験 33
2.6.7.11 生殖発生毒性試験 34
2.6.7.12 局所刺激性試験 35
2.6.7.13 その他の毒性試験 36

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

毒性試験の一覧表　　被験物質：Niraparib

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日 [a]）	GLP 適用	実施施設	添付資料番号	区分
反復投与毒性試験	Rat/Crl:CD(SD)	Oral	7 days	0, 10, 100, 750 (NOAEL was not determined)	Non-GLP	Merck Research Laboratories	4.2.3.2-1	参考
反復投与毒性試験	Rat/Crl:CD(SD)	Oral	28 or 29 days	0, 5[1], 10[2], 50	GLP	[redacted]	4.2.3.2-2	評価
反復投与毒性試験	Rat/Crl:CD(SD)	Oral	90 days	0, 5, 10, 30	GLP	[redacted]	4.2.3.2-3	評価
反復投与毒性試験	Dog/beagle	Oral	3 days/dose	4.5, 13.5, 40.5 (NOAEL was not determined)	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.2-4	参考
反復投与毒性試験	Dog/beagle	Oral	28 or 29 days	0, 3[1], 6[2], 15	GLP	Merck Research Laboratories	4.2.3.2-5	評価
反復投与毒性試験	Dog/beagle	Oral	90 days	0, 1.5, 4.5, 12	GLP	[redacted]	4.2.3.2-6	評価
遺伝毒性試験	S. typhimurium, E. coli	In vitro	NA	0, and 30 to 6000 µg/plate	Non-GLP	Merck Research Laboratories	4.2.3.3.1-1	参考
遺伝毒性試験	S. typhimurium, E. coli	In vitro	NA	0, and 5 to 5000 µg/plate	GLP	[redacted]	4.2.3.3.1-2	評価
遺伝毒性試験	CHO cells	In vitro	NA	4 hours (+S9): 0, and 5 to 80 µg/mL 4 hours (-S9): 0,and 0.5 to 15 µg/mL 20 hours (-S9): 0, and 0.25 to 8 µg/mL	GLP	[redacted]	4.2.3.3.1-3	評価

NA：該当せず

a. 下線は反復投与毒性試験における無毒性量（NOAEL）を表す（1. 雄、2. 雌）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

毒性試験の一覧表

被験物質：Niraparib

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	実施施設	添付資料番号	区分
遺伝毒性試験	Rat/Crl:CD(SD)	Oral	Done in conjunction with 1-month oral toxicity study 4.2.3.2-2	0, 5, 10, 50	GLP	Merck Research Laboratories	4.2.3.3.2-1	評価
光毒性試験	BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	In vitro	NA	0.100 to 5.62 µg/mL	GLP	[redacted]	4.2.3.7.7-1	評価
光毒性試験	Crl:LE (Long-Evans) pigmented rat	Oral	3 days	0, and 10 to 100	GLP	[redacted]	4.2.3.7.7-2	評価

NA：該当せず

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表

トキシコキネティクス試験の一覧表　　被験物質：Niraparib

試験の種類	試験系	投与方法	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	試験番号	添付資料番号	区分
7-Day repeat-dose study	Rat/Crl:CD(SD)	Oral	0, 10, 100, 750	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.2-1	参考
1-Month repeat-dose study	Rat/Crl:CD(SD)	Oral	0, 5, 10, 50	GLP	[redacted]	4.2.3.2-2	評価
3-Month repeat-dose study	Rat/Crl:CD(SD)	Oral	0, 5, 10, 30	GLP	[redacted]	4.2.3.2-3	評価
9-Day rising dose study	Dog/beagle	Oral	4.5, 13.5, 40.5	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.2-4	参考
1-Month repeat-dose study	Dog/beagle	Oral	0, 3, 6, 15	GLP	[redacted]	4.2.3.2-5	評価
3-Month repeat-dose study	Dog/beagle	Oral	0, 1.5 , 4.5, 12	GLP	[redacted]	4.2.3.2-6	評価

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表

トキシコキネティクス試験成績の一覧　　被験物質：Niraparib

Niraparib の定常状態での C_{max}（ng/mL）

	ラット		イヌ		ヒト
1 日投与量(mg/kg)	雄	雌	雄	雌	女性
			Niraparib C_{max} (ng/mL)		
3.9[a]					1180
1.5			33.3 (3-month study)	34.3 (3-month study)	
3			91.5 (1-month study)	73.9 (1-month study)	
4.5			111 (3-month study)	180 (9-day study)	
				94.2 (3-month study)	
5	419 (1-month study)	234 (1-month study)			
	235 (3-month study)	364 (3-month study)			
6			179 (1-month study)	209 (1-month study)	
10	758 (1-month study)	350 (7-day study)			
	530 (3-month study)	736 (1-month study)			
		417 (3-month study)			
12			276 (3-month study)	246 (3-month study)	
13.5				555 (9-day study)	
15			557 (1-month study)	445 (1-month study)	
30/20	1320 (3-month study)	1920 (3-month study)			
40.5				1540 (9-day study)	
50	2110 (1-month study)	2370 (1-month study)			
100		3100 (7-day study)			

a.　1 日投与量は 300 mg/man（体重 77 kg）の換算値

C_{max} = maximum observed plasma concentration.

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（続き）

トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）　　被験物質：Niraparib

Niraparib の定常状態での AUC_{24}（ng·hr/mL）

	ラット		イヌ		ヒト
1 日投与量(mg/kg)	雄	雌	雄	雌	女性
			Niraparib $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)		
3.9[a]					19750
1.5			261 (3-month study)	285 (3-month study)	
3			515 (1-month study)	490 (1-month study)	
4.5			855 (3-month study)	702 (9-day study)	
				857 (3-month study)	
5	1550 (1-month study)	1120 (1-month study)			
	3030 (3-month study)	3170 (3-month study)			
6			1140 (1-month study)	1180 (1-month study)	
10	4670 (1-month study)	2300 (7-day study)			
	6830 (3-month study)	3420 (1-month study)			
		3920 (3-month study)			
12			2410 (3-month study)	2180 (3-month study)	
13.5				2640 (9-day study)	
15			2920 (1-month study)	2660 (1-month study)	
30/20	15800 (3-month study)	20500 (3-month study)			
40.5				9010 (9-day study)	
50	26500 (1-month study)	23800 (1-month study)			
100		42430 (7-day study)			

a.　1 日投与量は 300 mg/man（体重 77 kg）の換算値

$AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours.

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（続き）

トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）　　被験物質：Niraparib

M1 の定常状態での C_{max}（ng/mL）及び AUC_{24}（ng·hr/mL）

	ラット		イヌ		ヒト
1 日投与量(mg/kg)	雄	雌	雄	雌	女性
			M1 C_{max} (ng/mL)		
3.9[a]					1280
1.5			296 (3-month study)	249 (3-month study)	
4.5			838 (3-month study)	841 (3-month study)	
5	14.8 (3-month study)	8.0 (3-month study)			
10	26.0 (3-month study)	17.4 (3-month study)			
12			2230 (3-month study)	2600 (3-month study)	
30/20	66.6 (3-month study)	63.5 (3-month study)			
			M1 $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)		
3.9[a]					25130
1.5			3920 (3-month study)	3620 (3-month study)	
4.5			12800 (3-month study)	11900 (3-month study)	
5	218 (3-month study)	103 (3-month study)			
10	303 (3-month study)	256 (3-month study)			
12			33300 (3-month study)	37200 (3-month study)	
30/20	877 (3-month study)	1040 (3-month study)			

a.　1 日投与量は 300 mg/man（体重 77 kg）の換算値

C_{max} = maximum observed plasma concentration, AUC_{24} = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours

2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧

使用ロット

被験物質：Niraparib

ロット番号	純度 (%)	規格設定された不純物 (%)							添付資料番号	試験の種類
		Related impurities (Achiral)					Chiral Impurity	Water Content		
		Impurity A	Impurity B	Impurity E	Individual Unspecified impurity	Total Impurities (Achiral)				
		NMT0.24	NMT0.15	NMT0.15	NMT0.10	NMT0.50	NMT0.20	2.9-4.5		
[redacted]	99.3	0.24	0.08	NT	ND	0.32	0.05	3.2	4.2.3.2-2 4.2.3.2-5 4.2.3.3.1-1 4.2.3.3.2-1	One-month rat One-month dog Bacterial mutation in vivo micronucleus test
[redacted]	100.8	0.05	0.06	NT	NT	0.11	0.10	3.5	4.2.3.2-3 4.2.3.2-6	Three-month rat Three-month dog
[redacted]	100.4	<0.05	0.05	<0.05	0.05	0.10	0.07	3.3	4.2.3.3.1-2 4.2.3.3.1-3 4.2.3.7.7-1 4.2.3.7.7-2	Bacterial mutation Chromosome aberration in vitro phototoxicity in vivo phototoxicity
[redacted]	99.5	<0.05	0.06	<0.05	ND	0.06	0.10	3.1	4.2.3.3.1-2	Bacterial mutation

NMT = Not more than, NT = Not tested, ND = Not detected.

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当なし

2.6.7.6 反復投与毒性試験：用量設定試験

重要な試験以外の試験　　被験物質：Niraparib

動物種/系統 投薬開始時齢	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	添付資料番号
Rat/Crl:CD(SD)	Oral	7 days	0, 10, 100, 750	5 F/group	The approximate lethal dose in rats was considered to be 750 mg/kg/day in this study because treatment-related mortality or early sacrifice (attributed to bone marrow toxicity) occurred in all rats on Days 5 or 6 at 750 mg/kg/day. Treatment-related physical signs included decreased food consumption, salivation, decreased activity, distended abdomen, unkempt appearance, fecal staining, urine staining, and red discharge from the nose or mouth were observed beginning on Days 2 - 6 at 750 mg/kg/day. Salivation and decreased food consumption were observed at 100 mg/kg/day beginning on Day 3 and 6, respectively. Serum biochemical changes included a very slight decrease in aspartate aminotransferase and a very slight to slight increase in alkaline phosphatase at 100 mg/kg/day. Hematology changes included slight to moderate decrease in erythroid parameters (RBC, HGB, HCT), severe decrease in reticulocytes, slight decrease in platelets and moderate decrease in leukocytes with corresponding changes in differential count at 100 mg/kg/day and a slight decrease in neutrophils, eosinophils, monocytes, and lymphocytes at 10 mg/kg/day. Treatment-related histomorphologic changes included decreased amount of hematopoietic tissue of the bone marrow, necrosis of the mucosa of the small intestine, atrophy of skeletal muscle, depletion of the lymphoid tissue of the spleen, atrophy of the mucosa of the large intestine, and glandular dilation of the glandular mucosa of the stomach, which correlated with distension of the stomach at gross examination at 750 mg/kg/day. Decreased amount of hematopoietic tissue of the bone marrow and necrosis of the mucosa of the small intestine were also observed at 100 mg/kg/day.	4.2.3.2-1

2.6.7.6 反復投与毒性試験：用量設定試験（続き）

重要な試験以外の試験（続き）　　被験物質：Niraparib

動物種/系統 投薬開始時齢	投与方法 （溶媒/投与形態）	投与期間	投与量 （mg/kg/日）	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	添付資料番号
Dog/beagle	Oral	Dose escalating; 3 days/dose level for 9 days total	4.5, 13.5, 40.5	2 F	**Lethal dose: >40.5 mg/kg/day** **Antemortem findings** **Physical signs:** emesis at 40.5 mg/kg/day **Body weights:** loss at 40.5 mg/kg/day **Hematology:** decreases of RBC, HGB, and HCT at 40.5 mg/kg/day decreases of reticulocytes at 4.5, 13.5 and 40.5 mg/kg/day, leukocytes and neutrophils at 13.5 and 40.5 mg/kg/day **Postmortem findings** **Histomorphology:** Decreased amount of hematopoietic tissues in bone marrow	4.2.3.2-4

F = Female, HCT = Hematocrit value, HGB = Hemoglobin concentration, RBC = Red blood cell

2.6.7.7 反復投与毒性試験

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

報告書の題名：MK-4827: One-Month Oral Toxicity Study in Rats with a Two-Week Recovery Period　　被験物質：Niraparib

動物種/系統：Rat/Crl:CD(SD)　　投与期間：1 ヵ月　　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：5 週齢　　休薬期間：2 週間　　CTD における記載箇所：　　添付資料番号　4.2.3.2-2

初回投与年月日：20[redacted] 年 8 月 28 日　　投与方法：Oral

溶媒/投与形態：0.5% (w/v) MC　　GLP 適用：適

特記事項：無し

無毒性量：5 mg/kg/日（雄）、10 mg/kg/日（雌）（ただし、雄の 10 mg/kg/日でみられた変化は軽微な尿量増加のみ）

Dosing period									
Daily Dose (mg/kg/day)		0 (Control)		5		10		50	
Number of animals		M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
Toxicokinetics									
Niraparib C_{max} (ng/mL)	Week 4	ND	ND	419	234	758	736	2110	2370
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	Week 4	ND	ND	1550	1120	4670	3420	26500	23800
Noteworthy Findings									
Mortality		0	0	0	0	0	0	4[a]	0
Body weight (g)[b]		272.6	178.7	-	-	-	-	-23%	-5%
Food consumption[c]									
A decrease and/or excess food wastage		0	0	0	0	0	0	14[d]	8[e]
Ophthalmic examinations[c]									
Pale fundus		0	0	NE	NE	0	0	11	15
Hematology (Study Weeks 2)[b]									
Red blood cells (10^6/mm^3)		6.49	6.57	-	-	-	-	-22%*	-16%*
Hemoglobin (g/dL)		14.5	14.2	-	-	-	-	-21%*	-15%*
Hematocrit (%)		39.9	38.9	-	-	-	-	-23%*	-16%*
Reticulocytes (10^9/L)		329.0	258.9	-	-	-	-	-98%*	-93%*
Platelet (10^3/mm^3)		1288	1301	-	-	-	-	-	+22%*

-: No noteworthy findings, * $p<0.05$, ND: not determined, NE: not examined

a. Only the animals found dead showed clinical abnormalities such as decreased activities, piloerection, convulsion-like activity, increased respiration rate, discharge from eye and/or nose, swollen muzzle and/or ear pinna, salivation, and unformed feces 1 day to 1 week prior to mortality (Study Weeks 3 to 5). b. For control, group means are shown. For treated groups, % difference from controls in both directions is shown. Statistical difference is based on the actual value. c. The number of affected animals, d. Observed in Study Weeks 2 to 5, e. Observed in Study Weeks 2 to 4,

2.6.7.7A 反復投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (control)		5		10		50	
Number of animals	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
Hematology (Study Weeks 2)[a] (continued)								
Leucocytes (10^3/mm^3)	12.72	10.32	-	-	-	-	-53%*	-46%*
Neutrophils (10^3/mm^3)	1.92	1.30	-	-	-	-	-77%*	-71%*
Lymphocytes (10^3/mm^3)	10.43	8.75	-	-	-	-	-48%*	-41%*
Monocytes (10^3/mm^3)	0.19	0.14	-	-	-	-	-100%*	-100%*
Hematology (Study Weeks 4)[a]								
Red blood cells (10^6/mm^3)	7.27	7.29	-	-	-	-	-52%*	-44%*
Hemoglobin (g/dL)	15.5	15.5	-	-	-	-	-51%*	-43%*
Hematocrit (%)	42.4	42.0	-	-	-	-	-54%*	-44%*
Reticulocytes (10^9/L)	226.9	189.8	-	-	-	-	-96%*	-
Platelet (10^3/mm^3)	1227	1223	-	-	-	-	+125%*	+123%*
Leucocytes (10^3/mm^3)	12.01	11.21	-	-	-	-	-52%*	-35%*
Neutrophils (10^3/mm^3)	1.40	1.15	-	-	-	-	-67%*	-59%*
Lymphocytes (10^3/mm^3)	10.18	9.73	-	-	-	-	-48%*	-30%*
Monocytes (10^3/mm^3)	0.30	0.24	-	-	-	-	-93%*	-96%*
Anisocytes	-	-	-	-	-	-	P	P
Poikilocytes	-	-	-	-	-	-	-	P
Serum biochemistry (Study Weeks 2)[a]								
Urea nitrogen	10	12	-	-	-	-	+40%*	+25%*
Alanine aminotransferase	27	28	-	-	-	-	-33%*	-25%*
Alkaline phosphatase	230	236	-	-	-	-	+35%	-
Serum biochemistry (Study Weeks 4)[a]								
Globulin	2.3	2.2	-	-	-	-	-9%*	-9%*
Alanine aminotransferase	28	28	-	-	-	-	-36%*	-14%*
Potassium	5.0	4.9	-	-	-	-	+8%*	+10%*
Urinalysis (Study Week 4)[a]								
Urine volume (mL)	14	13	-	-	+57%	-	+57%*	+69%

-: No noteworthy findings, * $p<0.05$, ND: not determined, P: present

a. For control, group means are shown. For test article-treated groups, % difference from controls in both directions is shown. Statistical difference is based on the actual value.

2.6.7.7A 反復投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (control)		5		10		50	
Number of animals	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
Organ weight[a]								
Heart (g) - absolute	1.03	0.75	-	-	-	-	+32%*	+23%*
Adrenal glands (g) - absolute	0.0465	0.0560	-	-	-	-	+12%	-
Thymus (g) - absolute	0.50	0.46	-	-	-	-	-68%*	-41%*
Ovary (g) - absolute	NA	0.0740	NA	-	NA	-	NA	-44%*
Prostate (g) - absolute	0.34	NA	-	NA	-	NA	-62%*	NA
Number of animals necropsied (dosing period)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Gross pathology[c]								
Heart: adhesion and gray-white discoloration	0	0	0	0	0	0	1	0
Liver: gray-white focus	0	0	0	0	0	0	1	0
Kidney: gray-white focus	0	0	0	0	0	0	1	0
Spleen: gray-white foci	0	0	0	0	0	0	2	0
Thymus: decreased size	0	0	0	0	0	0	3	0
Muzzle skin: thickened area, discoloration, and scab	0	0	0	0	0	0	1	0
Histopathology[bc]								
Heart								
Myocardial degeneration	0	0	NE	NE	0	NE	1	0
Small intestine								
Single cell necrosis of crypt	0	0	NE	NE	0	0	9	8
Villous atrophy	0	0	NE	NE	0	0	1	0
Liver								
Centrilobular degeneration	0	0	NE	NE	0	0	3	4
Necrosis[d]	0	0	NE	NE	0	0	1	0
Kupffer cell hypertrophy	0	0	NE	NE	0	0	2	0
Hepatocellular vacuolation	0	0	NE	NE	0	0	1	0

-: No noteworthy findings, * $p<0.05$, NA: not accplicable, NE: not examined

a. For control, group means are shown. For test article-treated groups, % difference from controls in both directions is shown. Statistical difference is based on the actual value. b. The number of affected animals. c. Including 1 male which died 3 days after the end of last dosing (recovery period) since its death was considered to be an extension of the dosing period (ie. 10/sex/group for 0, 5, and 10 mg/kg/day and 11/sex/group for 50 mg/kg/day). d. Coagulative hepatic necrosis with bacterial colonies.

2.6.7.7A 反復投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (control)		5		10		50	
Number of animals	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
Histopathology[ab]								
Salivary gland								
Single cell necrosis	0	0	NE	NE	0	NE	1	0
Spleen								
Red pulp depletion	0	0	NE	NE	0	NE	3	0
Lymphoid tissue depletion	0	0	NE	NE	0	NE	6	0
Histiocytosis	0	0	NE	NE	0	NE	5	0
Thymus								
Lymphoid depletion	0	0	NE	NE	0	0	11	2
Lymph node								
Lymphoid depletion	0	0	NE	NE	0	NE	6	0
Histiocytosis	0	0	NE	NE	0	NE	3	0
Bone marrow								
Depletion	0	0	NE	NE	0	0	11	8
Testis								
Decreased spermatogenic epithelium	0	NA	NE	NA	0	NA	4	NA
Ovary								
Decreased number of corpus luteum	NA	0	NA	NE	NA	0	NA	2
Uterus								
Decreased size	NA	0	NA	NE	NA	0	NA	2
Adrenal gland								
Hypertrophy of cortex	0	0	NE	NE	0	NE	6	0
Congestion	0	0	NE	NE	0	NE	1	0
Spinal cord								
Hemorrhage[c]	0	0	NE	NE	0	NE	1	0
Multiple organs/tissues								
Septicemia[d]	0	0	NE	NE	0	NE	5	0

NA: not acceplicable, NE: not examined

a. The number of affected animals. b. Including 1 male which died 3 days after the end of last dosing (recovery period) since its death was considered to be an extension of the dosing period (ie. 10/sex/group for 0, 5, and 10 mg/kg/day and 11/sex/group for 50 mg/kg/day). c. Hemorrhage with septic (bacterial colonies) meningeal inflammation. d. Septic emboli with or without associated necrosis in 1 or more organs.

2.6.7.7A 反復投与毒性試験（続き）

Recovery period								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (control)		5		10		50	
Number of animals	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Mortality	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
Hematology (end of recovery period)[b]								
Red blood cells (10^6/mm^3)	7.84	7.73	-	-	-	-	-40%*	-29%*
Hemoglobin (g/dL)	15.7	15.6	-	-	-	-	-27%*	-16%*
Hematocrit (%)	46.5	45.2	-	-	-	-	-15%*	-8%*
Mean corpuscular volume (fL)	59.2	58.5	-	-	-	-	+43%*	+31%*
Reticulocytes (10^9/L)	128.2	134.1	-	-	-	-	+631%*	+372%*
Platelet (10^3/mm^3)	1187	1134	-	-	-	-	+208%*	+91%
Anisocytes	-	-	-	-	-	-	P	P
NRBC and howell-Jolly bodies	-	-	-	-	-	-	P	P
Serum biochemistry (end of recovery period)[b]								
Glucose (mg/dL)	167	178	-	-	-	-	-25%*	-
Globulin (g/dL)	2.3	2.2	-	-	-	-	-	-9%*
Aspartate aminotransferase (IU/L)	92	91	-	-	-	-	+52%*	-
Phosphorus (mg/dL)	7.5	6.8	-	-	-	-	+35%*	-
Potassium (mmol/L)	4.9	4.7	-	-	-	-	+35%*	-
Urinalysis (end of recovery period)[b]								
Urine volume (mL)	12	16	-	-	-	-	+133%	-
Organ weight (end of recovery period)[b]								
Heart (g) - absolute	1.05	0.76	-	-	-	-	+17%*	+17%
Spleen (g) - absolute	0.60	0.48	-	-	-	-	+77%*	+31%
Testis (g) - absolute	3.14	NA	-	NA	-	NA	-40%*	NA

-: No noteworthy findings, * $p<0.05$, NA: not applicable, P: present

a. One male died of septicemia 3 days after the last dose during the recovery period, showed similar clinical signs and similar histomorphologic changes which were observed in rats dying before the interim necropsy. b. For control, group means are shown. For test article-treated groups, % difference from controls in both directions is shown. Statistical difference is based on the actual value.

2.6.7.7A 反復投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (control)		5		10		50	
Number of animals	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Histopathology[ab]								
Heart								
Hypertrophy of artery	0	0	NE	NE	NE	NE	2	2
Liver								
Increased extramedullary hematopoiesis	0	0	NE	NE	NE	NE	3	1
Bone								
Increased trabecula	0	0	NE	NE	NE	NE	3	1
Spleen								
Increased extramedullary hematopoiesis	0	0	NE	NE	NE	NE	4	5
Testis								
Decreased spermatogenic epithelium	0	NA	NE	NA	0	NA	5	NA

NA: not applicable, NE: not examined

a. The number of affected animals. b. One male which died 3 days after the last dose during recovery period was not included since its death was considered to be an extension of the dosing period (ie. 5/sex/group for 0, 5, or 10 mg/kg/day and 4/sex/group for 50 mg/kg/day).

2.6.7.7B 反復投与毒性試験

報告書の題名：Niraparib: A 90-Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats with a 28-Day Recovery Period　　被験物質：Niraparib

動物種/系統：Rat/Crl:CD(SD)　　投与期間：90 日　　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：9 週齢　　休薬期間：28 日　　CTD における記載箇所：　　添付資料番号　4.2.3.2-3

初回投与年月日：20[redacted] 年 2 月 6 日　　投与方法：Oral

溶媒/投与形態：0.5% (w/v) MC　　GLP 適用：適

特記事項：無し

無毒性量：10 mg/kg/日

Dosing period										
Daily Dose (mg/kg/day)			0 (Control)		5		10		30/20[a]	
Number of animals			M: 15	F: 15	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15
Toxicokinetics										
Niraparib	C_{max} (ng/mL)	Day 1	ND	ND	89.7	259	399	484	1430	1240
		Day 90	ND	ND	235	364	530	417	1320	1920
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	Day 1	ND	ND	1110	2020	4100	4700	16600	17700
		Day 90	ND	ND	3030	3170	6830	3920	15800	20500
M1	C_{max} (ng/mL)	Day 1	ND	ND	3.26	6.14	9.02	14.6	34.9	21.6
		Day 90	ND	ND	14.8	8.00	26.0	17.4	66.6	63.5
	$AUC_{0,24hr}$ (ng·hr/mL)	Day 1	ND	ND	38.1	58.9	122	131	499	306
		Day 90	ND	ND	218	103	303	256	877	1040
Noteworthy Findings										
Sacrificed Moribund			0	0	0	0	0	0	0	1
Body weight (%[a])			572	320	+13%**	-	-	-	-9%*	-9%**
Body weght gains			277	113	+22%**	-	-	-	-18%**	-26%**
Food consumption (g/rat/day)			26	21	-	-	-	-	-8 ~ -15%[c]	-6 ~ -16%[c]
Clinical signs										
Pallor whole body Week 5			0	0	0	0	0	0	10	0

-: No noteworthy findings, * p<0.05, ** p<0.01, ND: not determined

a. Males received 30 mg/kg/day from Days 1 to 28 and 20 mg/kg/day from Day 34 to 90. Females received 30 mg/kg/day for all 90 days. For control, group means are shown. For treated groups, % difference from controls in both directions is shown. Statistical difference is based on the actual value. c. For control, group mean in Week 13 is shown. For group 4, statistically significant decrease was noted in the first 4 weeks in males and in the 7 out of the first 8 weeks in females.

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (control)		5		10		30/20[a]	
Number of animals	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15
Hematology (Month 1)[a]								
Hemoglobin (g/dL)	16.3	16.0	NE	NE	NE	NE	-47%**	-19%**
Hematocrit (%)	44.7	42.9	NE	NE	NE	NE	-48%**	-17%**
Red blood cells (10^6/μL)	7.95	7.84	NE	NE	NE	NE	-49%**	-24%**
Reticulocytes (10^9/μL)	197.0	164.1	NE	NE	NE	NE	-61%**	-36%**
Platelets (10^3/μL)	918	960	NE	NE	NE	NE	+180%**	+49%**
White blood cells (10^3/μL)[b]	10.17	7.60	NE	NE	NE	NE	-49%**	-
Hematology (end of dosing period)[a]								
Hemoglobin (g/dL)	15.0	14.6	-	-	-	-	-33%**	-24%**
Hematocrit (%)	44.2	42.9	-	-	-	-	-33%**	-24%**
Red blood cells (10^6/μL)	8.15	7.61	-	-	-11%**	-	-49%**	-41%**
Platelets (10^3/μL)	950	920	-	-	+24%**	-	+110%**	+116%**
White blood cells (10^3/μL)[b]	9.89	6.57	-	-	-	-	-51%**	-28%*
Organ weight[a]								
Testes (g)- absolute	3.41	NA	-	NA	-	NA	-26%**	NA
Epididymes (g)- absolute	1.56	NA	-	NA	-	NA	-19%**	NA
Histopathology[c]								
Femoral bone marrow depletion	0	0	0	0	1	0	8	3
Sternal bone marrow depletion	0	0	0	0	0	0	5	3
Testes (germ cell depletion)	0	NA	0	NA	0	NA	9	NA
Epididymes (reduced sperm)	1	NA	0	NA	0	NA	6	NA
Epididymes (cell debris)	1	NA	0	NA	0	NA	5	NA
Spleen (red pulp depletion)	0	0	0	0	0	0	7	2

-: No noteworthy findings, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, NA: not applicable, ND: not determined, NE: not examined

a. For control, group means are shown. For test article-treated groups, % difference from controls in both directions is shown. Statistical difference is based on the actual value. b. The results of some subtypes of whole blood cells, although statistically significant, were not listed. See clinical pathology report for more details. c. The number of affected animals. 10/sex/group examined except that 11 females (10 terminal and 1 unscheduled) in Group 4.

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（続き）

Recovery period								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (control)		5		10		30/20[a]	
Number of animals	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5
Hematology (End of recovery period)[a]								
Red blood cells ($10^6/\mu L$)	8.35	7.54	NE	NE	NE	NE	-9%*	-11%*
Organ weight[a]								
Testes (g)- absolute	3.69	NA	NE	NA	NE	NA	-25%**	NA
Epididymes (g)- absolute	1.61	NA	NE	NA	NE	NA	-20%**	NA
Histopathology[b]								
Femoral bone marrow depletion	0	0	NE	NE	NE	NE	2	0
Sternal bone marrow depletion	0	0	NE	NE	NE	NE	2	0
Testes (germ cell depletion)	0	NA	NE	NA	NE	NA	5	NA
Epididymes (reduced sperm)	0	NA	NE	NA	NE	NA	2	NA
Epididymes (cell debris)	0	NA	NE	NA	NE	NA	4	NA
Spleen (red pulp depletion)	0	0	NE	NE	NE	NE	1	0

-: No noteworthy findings, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, NA: not applicable, ND: not determined, NE: not examined

a. For control, group means are shown. For test article-treated groups, % difference from controls in both directions is shown. Statistical difference is based on the actual value. b. The number of affected animals.

2.6.7.7C 反復投与毒性試験

報告書の題名：MK-4827: One-Month Oral Toxicity Study in Dogs with a 15-Day Recovery Period

被験物質：Niraparib

動物種/系統：Dog/beagle
試験開始週齢：27～39 週齢
初回投与年月日：20[redacted] 年 8 月 27 日

投与期間：1 ヵ月
休薬期間：15 日
投与方法：Oral
溶媒/投与形態：0.5% (w/v) MC

試験番号：[redacted]-[redacted]
添付資料番号：4.2.3.2-5
GLP 適用：適

特記事項：無し
無毒性量：3 mg/kg/日（雄）、6 mg/kg/日（雌）

Dosing period									
Daily Dose (mg/kg/day)			0 (Control)		3		6		15	
Number of animals			M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Toxicokinetics										
Niraparib	C_{max} (ng/mL)	Day 1	ND	ND	73.0	75.5	157	173	410	435
		Week 4	ND	ND	91.5	73.9	179	209	557	445
	$AUC_{0,24hr}$ (ng·hr/L)	Day 1	ND	ND	461	493	1000	947	2360	2170
		Week 4	ND	ND	515	490	1140	1180	2920	2660
Noteworthy Findings										
Mortality			0	0	0	0	0	0	0	0
Hematology (Study Weeks 2)[a]										
Reticulocytes (10^9/L)			74.7	96.4	-	-	-	-	-80%	-87%
Hematology (Study Weeks 4)[a]										
Red blood cells (10^6/mm^3)			6.46	6.51	-	-	-	-	-15%	-15%
Hemoglobin (g/dL)			15.4	15.3	-	-	-	-	-15%	-16%
Hematocrit (%)			45.5	45.7	-	-	-	-	-16%	-18%
Reticulocytes (10^9/L)			65.3	92.6	-	-	-	-	-47%	-58%
Number of animals necropsied (dosing period)			M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Histopathology[b]										
Testis										
Decreased spermatogenic epithelium			0	NA	NE	NA	0	NA	1	NA

-: No noteworthy findings, NA: not applicable, ND: not determined, NE: not examined

a. For control, group means are shown. For test article-treated groups, % difference from controls in both directions is shown. b. The number of affected animals.

2.6.7.7C 反復投与毒性試験（続き）

Recovery period								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (control)		3		6		15	
Number of animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Mortality	0	0	0	0	0	0	0	0
Histopathology[a]								
Testis								
Decreased spermatogenic epithelium	0	NA	0	NA	1	NA	2	NA

NA: not applicable, NE: not examined

a. The number of affected animals.

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

報告書の題名：Niraparib: A 90 Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Dogs with a 28- Day Recovery Period　　被験物質：Niraparib

動物種/系統：Dog/beagle　　投与期間：90 日　　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：9 ヵ月　　休薬期間：28 日　　添付資料番号：4.2.3.2-6

初回投与年月日：20[redacted] 年 2 月 8 日　　投与方法：Oral

溶媒/投与形態：0.5% (w/v) MC　　GLP 適用：適

特記事項：無し

無毒性量：4.5 mg/kg/日

Dosing period										
Daily Dose (mg/kg/day)			0 (Control)		1.5		4.5		12	
Number of animals			M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6
Toxicokinetics										
Niraparib	C_{max} (ng/mL)	Day 1	ND	ND	31.5	38.3	101	137	378	361
		Day 90	ND	ND	33.3	34.3	111	94.2	276	246
	$AUC_{0.24hr}$	Day 1	ND	ND	234	274	721	918	2690	2580
	(ng·hr/mL)	Day 90	ND	ND	261	285	855	857	2410	2180
M1	C_{max} (ng/mL)	Day 1	ND	ND	265	281	846	1050	3140	3010
		Day 90	ND	ND	296	249	838	841	2230	2600
	$AUC_{0.24hr}$	Day 1	ND	ND	3740	2920	12100	14400	44100	39100
	(ng·hr/mL)	Day 90	ND	ND	3920	3620	12800	11900	33300	37200
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund			0	0	0	0	0	0	0	0
Hematology (end of dosing period)										
Hemoglobin (g/dL)			13.8	14.6	-	-	-	-	-22%***	-23%***
Hematocrit (%)			40.4	42.7	-	-	-	-	-19%***	-19%**
Red blood cells (10^6/μL)			5.83	6.21	-	-	-	-	-21%***	-22%**
Reticulocytes (10^9/μL)			54.7	31.6	-	-	-	-	-37%*	-

-: No noteworthy findings, * - p<0.05; ** - p<0.01; *** - p<0.001, ND: not determined

2.6.7.7D 反復投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (control)		1.5		4.5		12	
Number of animals	M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6
Histopathology[a]								
Testes (hyposperamatogenesis)								
Minimal	1	NA	1	NA	1	NA	0	NA
Slight	1	NA	2	NA	2	NA	0	NA
Moderate	1	NA	0	NA	0	NA	3	NA
Marked	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Epididymides (reduced sperm)								
Slight	1	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Moderate	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA
Marked	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Bone marrow (hypocellularity)								
Slight	0	0	0	0	0	0	2	1

-: No noteworthy findings, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, NA: not applicable, ND: not determined

a. The number of affected animals. 4/sex/group for necropsy and histopathology evaluation at the end of dosing period.

2.6.7.8 in vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8A in vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名：MK-4827 Microbial Mutagenesis Assay

被験物質：Niraparib

試験の種類：Reverse mutation in bacterial cells

独立して実施した試験数：4

試験番号：[redacted]

菌株：*Salmonella typhimurium*: TA1535, TA97a, TA98, and TA100. *Escherichia coli*: WP2 *uvr*A pKM101

プレート数：3

添付資料番号：4.2.3.3.1-1

代謝活性化系：phenobarbital and beta-naphthoflavone induced rat liver S-9

分析細胞数/培養：NA

GLP 適用：非適

溶媒：
Distilled water ([redacted])
DMSO ([redacted] and [redacted])

被験物質：
Distilled water ([redacted])
DMSO ([redacted] and [redacted])

陽性対照：
DMSO, Distilled water

処理年月：
[redacted]: July 10, 20[redacted] to July 12, 20[redacted]
[redacted]: Jan 8, 20[redacted] to Jan 10, 20[redacted]
[redacted]: Jan 16, 20[redacted] to Jan 18, 20[redacted]
[redacted]: Jan 16, 20[redacted] to Jan 18, 20[redacted]

処理：Incubation for approximately 48 hours at 37°C

細胞毒性：Reduction in bacterial lawn at ≥3000 and ≥1000 µg/plate for [redacted] and [redacted], respectively. For [redacted] and [redacted], the reduction in bacterial lawn was at ≥2000 µg/plate.

遺伝毒性：Positive in TA98 without metabolic activation only for HCl salt ([redacted]); tosylate salt monohydrate ([redacted]) was not mutagenic under these experimental conditions.

[redacted] (lot [redacted])[a]

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数（平均値 ± SD）				
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	WP2 *urv*A pKM101
Without Activation	Niraparib	0	26.0 ± 8.1	172.9 ± 22.9	42.9 ± 6.5	163.7 ± 22.9	139.3 ± 14.7
		30	28.0 ± 12.8	174 ± 15.7	38.7 ± 6.0	188.7 ± 1.5	126.3 ± 13.4
		100	24.3 ± 6.1	190.0 ± 19.1	38.7 ± 5.7	175.7 ± 11.7	135.3 ± 17.0
		300	23.3 ± 3.1	203.3 ± 23.4	67.7 ±5 .5	163.7 ± 38.5	144.0 ± 16.4
		1000	21.0 ± 13.9	178.0^ ±49.7	215.7 ± 18.0	174.7^ ± 7.0	107.7 ± 23.6
		3000	I	I	I	I	I
		6000	I	I	I	I	I
	DMSO	100 µL	21.3 ± 6.4	173.6 ± 12.2	40.2 ± 8.0	143.8 ± 13.5	127.6 ± 10.5

a. HCL salt

Salmonella typhimurium/E. coli genotypes: TA100 his G46 (base substitution) ΔuvrB rfa pKM101 (R factor), TA1535 his G46 (base substitution) ΔuvrB rfa, TA97a his D6610 (frameshift) ΔuvrB rfa pKM101 (R factor), TA98 his D3052 (frameshift) ΔuvrB rfa pKM101 (R factor), WP2 uvrA pKM101 (trp') ΔuvrA pKM101 (R factor).

DMSO = Dimethyl sulfoxide, I = Inhibition of background lawn on minimal plate, SD = Standard deviation, ^ = Slight inhibition of background lawn

2.6.7.8A in vitro 遺伝毒性試験（続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数（平均値 ± SD）				
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	WP2 *urv*A pKM101
	2AA	1.0	24.0 ± 8.9	210.0 ± 24.6	64.7 ± 9.1	168.7 ± 16.3	
		2.0	41.7 ± 6.7	265.0 ± 15.7	73.7 ± 5.8	202.0 ± 23.8	130.7 ± 9.7
		5.0					146 ± 6.6
	ICR-191	1.5		1493.0 ± 445.3			
	Sodium azide	0.75	575 ± 10.8			844.0 ± 5.6	
	2NF	1.0			338.3 ± 16.6		
	4NQO	1.0					631.0 ± 45.3
With Activation	Niraparib	0	24.9 ± 6.7	250.6 ± 21.0	52.3 ± 8.6	171.1 ± 20.3	146.2 ± 9.2
		30	29.3 ± 10.7	268.7 ± 9.5	50.7 ± 9.6	164.3 ± 3.8	161.7 ± 29.7
		100	26.7 ± 3.5	285.7 ± 8.1	60.3 ± 9.7	186.3 ± 12.9	142.0 ± 10.1
		300	22.3 ± 7.5	261.7 ± 7.5	59.3 ± 10.1	177.3 ± 26.1	151.0 ± 10.6
		1000	25.7^ ± 4.6	185.3^ ±34.3	98.0^ ±14.0	162.0 ± 22.1	123.3 ± 15.0
		3000	I	I	I	I	I
		6000	I	I	I	I	I
	DMSO	100 µL	25.2 ± 3.3	236.8 ± 15.9	50.3 ± 8.7	175.8 ± 11.5	144.2 ± 20.7
	2AA	1.0	117.7 ± 9.3	693.7 ± 12.7	501.3 ± 54.0	703.3 ± 64.7	
		2.0	221.3 ± 16.2	1352 ± 59.0	1250.3 ± 127.2	1554 ± 93.2	386.3 ± 32.1
		5.0					1044.3 ± 91.1

[redacted]-[redacted] (lot [redacted])[a]

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数（平均値 ± SD）				
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	WP2 *urv*A pKM101
Without Activation	Niraparib	0			37.6 ± 8.0		
		300			55.7 ± 15.3		
		600			116.7 ± 20.8		
		1000			197.0 ± 24.5		

a. HCL salt

A = 2-Aminoanthracene, 2NF = 2-Nitrofluorene, 4NQO = 4-Nitroquinoline-N-oxide, DMSO = Dimethyl sulfoxide, I = Inhibition of background lawn on minimal plate, SD = Standard deviation, ^ = Slight inhibition of background lawn

2.6.7.8A in vitro 遺伝毒性試験（続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数（平均値 ± SD）				
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	WP2 *urv*A pKM101
		2000			272.0 ± 28.2		
		3000			I		
	2AA	1.0			40.7 ± 12.9		
		2.0			41.3 ± 4.0		
	2NF	1.0			559.3 ± 353.1		
With Activation	Niraparib	0			49.8 ± 11.6		
		300			58.0 ± 14.7		
		600			71.3 ± 7.1		
		1000			97.0 ± 32.9		
		2000			127.0 ± 19.7		
		3000			53.0^ ±21.3		
	2AA	1.0			518.3 ± 30.6		
		2.0			1062.0 ± 17.1		
[redacted]-[redacted] (lot [redacted])[b]							
代謝活性化	被験物質†	用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数（平均値 ± SD）				
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	WP2 *urv*A pKM101
Without Activation	Niraparib	0	17.8 ± 3.3	167.9 ± 18.8	47.3 ± 6.3	152.8 ± 20.4	111.3 ± 15.5
		30	18.0 ± 6.2	167.7 ± 20.4	42.0 ± 7.2	155.3 ± 33.6	113.3 ± 14.7
		100	19.7 ± 6.4	167.3 ± 20.0	46.3 ± 3.5	142.0 ± 9.5	108.0 ± 4.4
		300	20.0 ± 7.0	183.3 ± 15.0	37.7 ± 6.1	166.3 ± 18.0	107.7 ± 12.7
		1000	14.3 ± 3.1	152.7 ± 7.2	50.3 ± 9.5	151.7 ± 14.6	87.7 ± 7.0
		3000	I	I	I	I	I
		6000	I	I	I	I	I

b. Tosylate salt monohydrate

2AA = 2-Aminoanthracene, 2NF = 2-Nitrofluorene, I = Inhibition of background lawn on minimal plate, SD = Standard deviation, ^ = Slight inhibition of background lawn, † = Sodium azide was dissolved in water; all other compounds, in DMSO

2.6.7.8A in vitro 遺伝毒性試験（続き）

[redacted]-[redacted] (lot [redacted])[b]

代謝活性化	被験物質†	用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数（平均値 ± SD）				
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	WP2 *urv*A pKM101
	2AA	1.0	22.7 ± 6.1	190.7 ± 29.0	50.3 ± 10.5	161.3 ± 12.7	
		2.0	21.7 ± 5.1	189.0 ± 27.5	48.7 ± 9.0	175 ± 11.8	94.3 ± 15.0
		5.0					101.7 ± 2.5
	Distilled Water	100 µL	12.7 ± 6.7	171.0 ± 18.3	49.0 ± 2.6	168 ± 8.0	108.7 ± 34.0
代謝活性化	被験物質†	用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数（増加倍率）				
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	WP2 *urv*A pKM101
Without Activation	Sodium Azide	0.75	35.8	1.1	1.0	3.9	1.0
	ICR-191	1.5	1.0	10.4	2.7	1.7	1.2
	2-Nitrofluorene	1.0	1.2	1.8	6.7	3.4	0.8
	4NQO	1.0	3.0	3.9	12.2	9.6	5.7
代謝活性化	被験物質†	用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数（平均値 ± SD）				
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	WP2 *urv*A pKM101
With Activation	Niraparib	0	13.7 ± 4.8	231.0 ± 20.5	51.2 ± 9.0	159.3 ± 19.3	107.1 ± 12.3
		30	18.0 ± 1.7	244.3 ± 21.9	50.7 ± 13.6	172.7 ± 9.0	101.7 ± 10.8
		100	15.7 ± 6.5	233.3 ± 11.5	65.7 ± 10.8	160.7 ± 18.3	117.0 ± 10.4
		300	16.3 ± 4.0	241.3 ± 14.6	68.3 ± 7.6	173.7 ± 33.3	102.0 ± 9.6
		1000	19.0 ± 5.2	248.0 ± 31.4	63.3 ± 5.9	153.3 ± 9.1	95.7 ± 1.2
		3000	I	I	24.0!^ ±2.8	I	I
		6000	I	I	I	I	I
	2AA	1.0	86.0 ± 17.5	569.7 ± 53.6	433.0 ± 75.5	677.0 ± 47.8	
		2.0	174.3 ± 19.0	1088.3 ± 46.3	969.0 ± 56.5	1238.0 ± 73.4	280.0 ± 18.1
		5.0					783.3 ± 51.8

b. Tosylate salt monohydrate

2AA = 2-Aminoanthracene, 2NF = 2-Nitrofluorene, 4NQO = 4-Nitroquinoline-N-oxide, I = Inhibition of background lawn on minimal plate, SD = Standard deviation, ^ = Slight inhibition of background lawn, ! = Not all plates used to calculate mean, † = Sodium azide was dissolved in water; all other compounds, in DMSO

2.6.7.8A in vitro 遺伝毒性試験（続き）

[redacted]-[redacted] (lot [redacted])[b]							
代謝活性化	被験物質†	用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数（平均値 ± SD）				
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	WP2 *urv*A pKM101
Without Activation	Niraparib	0			36.3 ± 6.3		
		300			44.0 ± 6.6		
		600			48.3 ± 15.2		
		1000			55.0 ± 17.6		
		2000			49.0^ ± 6.6		
		3000			I		
	2AA	1.0			45.7 ± 2.3		
		2.0			44.0 ± 8.7		
	Distilled Water	100 µL			44.7 ± 12.3		
代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数（増加倍率）				
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	WP2 *urv*A pKM101
Without Activation	Sodium Azide	0.75			0.9		
	ICR-191	1.5			4.0		
	2-Nitrofluorene	1.0			13.5		
	4NQO	1.0			18.1		
代謝活性化	被験物質†	用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数（平均値 ± SD）				
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	WP2 *urv*A pKM101
With Activation	Niraparib	0			48.7 ± 13.3		
		300			47.3 ± 4.5		
		600			50.7 ± 4.0		
		1000			55.0 ± 10.6		
		2000			32.0 ± 7.0		
		3000			18.0^ ± 8.9		
	2AA	1.0			574.3 ± 26.3		
		2.0			1102.7 ± 91.9		

b. Tosylate salt monohydrate

2AA = 2-Aminoanthracene, 4NQO = 4-Nitroquinoline-N-oxide, I = Inhibition of background lawn on minimal plate, SD = Standard deviation, ^ = Slight inhibition of background lawn, † = Sodium azide was dissolved in water; all other compounds, in DMSO

2.6.7.8B in vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名：Bacterial Reverse Mutation Assay with Niraparib

被験物質：Niraparib

試験の種類：Reverse mutation in bacterial cells
菌株：*S. typhimurium, E. coli*
代謝活性化系：Aroclor1254-induced rat liver S9
媒体：DMSO
処理：Plate incorporation
独立して実施した試験数：2
プレート数：3
分析細胞数/培養：3.3 to 6.9 $_{x}$ 10^{8} cells per plate
陽性対照：DMSO, except sterile water for sodium azide
試験番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.3.3.1-2
GLP 適用：適
処理年月：20[redacted]年 6 月 17 日

細胞毒性：Toxicity was observed beginning at 1500 or at 5000 µg per plate.
遺伝毒性：陰性

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数（平均値 ± SD）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *urv*A
Without Activation	DMSO	50.0 µL/plate	14 ± 2	94 ± 10	15 ± 4	8 ± 3	21 ± 7
	Niraparib	5.00	21 ± 5	88 ± 8	18 ± 3	7 ± 6	30 ± 11
		15.0	11 ± 3	102 ± 2	12 ± 3	8 ± 1	20 ± 8
		50.0	16 ± 2	84 ± 7	17 ± 2	7 ± 2	26 ± 7
		150	12 ± 3	91 ± 1	13 ± 5	6 ± 1	18 ± 5
		500	12 ± 2	73 ± 9	14 ± 3	6 ± 1	23 ± 4
		1500	4 ± 4	0 ± 0	0 ± 0	2 ± 1	15 ± 2
		5000	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	
	2NF	1.0	178 ± 7				
	SA	1.0		670 ± 62	567 ± 14		
	9AAD	75				593 ± 179	
	MMS	1000					363 ± 13
With Activation	DMSO	50.0 µL/plate	20± 2	105 ± 4	14 ± 5	6 ± 1	23 ± 9
	Niraparib	5.00	19 ± 3	97 ± 20	10 ± 1	6 ± 3	30 ± 6
		15.0	17 ± 3	142 ± 6	15 ± 3	8 ± 1	24 ± 1
		50.0	23 ± 9	121 ± 25	16 ± 5	6 ± 2	24 ± 2
		150	20 ± 2	111 ± 16	10 ± 4	9 ± 2	26 ± 9
		500	27 ± 8	130 ± 2	12 ± 4	8 ± 2	18 ± 2
		1500	23 ± 4	0 ± 0	7 ± 2	7 ± 1	15 ± 5
		5000	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
	2AA	1.0	880 ± 124		157 ± 10		
	2AA	2.0		661 ± 33		35 ± 10	
	2AA	15					476 ± 72

Key to Positive Controls, SA = sodium azide, 9AAD = 9-Aminoacridine, 2AA = 2-aminoanthracene, 2NF = 2-nitrofluorene, MMS = methyl methanesulfonate

2.6.7.8C in vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名：In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Assay in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells　　被験物質：Niraparib

試験の種類：Chromosome aberrations　　独立して実施した試験数：1　　試験番号：[redacted]

細胞種：Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells　　プレート数：2　　添付資料番号：4.2.3.3.1-3

代謝活性化系：Aroclor1254-induced rat liver S9　　分析細胞数/培養：Niraparib: ≥75 for structural, 150 for numerical; Positive controls: 75 for structural, 150 for numerical　　GLP 適用：適

媒体：　　被験物質: DMSO　　陽性対照：Water（MMC, CP）　　処理年月：20[redacted]年 6 月 18 日（本試験）

処理：20 hr without S9; 4 hr with 16 hr recovery period with and without S9

細胞毒性：Cytotoxicity (50 ± 5% reduction in cell growth index relative to the vehicle control), was observed at 15 µg/mL in the non-activated 4-hour exposure group, at concentrations ≥45 µg/mL in the S9-activated 4-hour exposure group, and at concentrations ≥3 µg/mL in the non-activated 20-hour exposure group.

遺伝毒性：Niraparib was positive for the induction of structural and negative for the induction of numerical chromosome aberrations in the presence and absence of the exogenous metabolic activation system.

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate)	細胞毒性 [a] (% of Control)	染色体異常細胞		一細胞当たりの染色体異常 [b, d] (平均 ± SD)	倍数体細胞 (平均 %) [e]
				構造異常（平均 %）[b]	倍数性（平均 %）[c]		
20-hr Continuous	DMSO	NA	NA	0.7	0.3	0.007 ± 0.082	0.3
Treatment	Niraparib	1	12	11.3**	1.3	0.127 ± 0.389	1.3
Without	Niraparib	2	38	28.7**	1.0	0.320 ± 0.559	1.0
Activation	Niraparib	3	54	30.7**	0.7	0.447 ± 0.782	0.7
	MMC	0.1	29	26.0**	1.0	0.340 ± 0.674	1.0
4-hr Treatment	DMSO	NA	NA	1.0	0.7	0.010 ± 0.100	0.7
With 16 hr Recovery	Niraparib	5	23	21.3**	0.7	0.280 ± 0.696	0.7
Without	Niraparib	10	31	20.7**	1.3	0.353 ± 0.935	1.3
Activation	Niraparib	15	51	26.7**	1.3	0.387 ± 0.749	1.3
4-hr Treatment	DMSO	NA	NA	2.0	1.0	0.020 ± 0.140	1.0
With 16 hr Recovery	Niraparib	10	10	3.0	2.0	0.030 ± 0.171	2.0
With	Niraparib	30	35	13.3**	1.3	0.180 ± 0.506	1.3
Activation	Niraparib	45	53	28.0**	2.0	0.360 ± 0.658	2.0
	CP	5	54	38.0**	0.7	0.540 ± 0.783	0.7

DMSO: Dimethyl sulfoxide; MMC: Mitomycin C; CP: Cyclophosphamide; NA: Not Applicable; SD: Standard Deviation, Fisher's Exact Test: * p≤0.05; ** p ≤0.01.

a. Based on cell growth inhibition relative to solvent control,　b. Does not include cells with only gaps,　c. Includes polyploid and endore duplicated cells,　d. Severely damaged cells counted as 10 aberrations,　e. Does not include endore duplicated cell

2.6.7.9 in vivo 遺伝毒性試験

報告書の題名：Assay for Micronucleus Induction in Rat Bone Marrow From a 1-Month Oral Toxicity Study　　被験物質：Niraparib

試験の種類：bone marrow micronuclei　　投与計画：daily for 1-month　　試験番号：[redacted]-[redacted]
動物種/系統：Rat/Crl:CD(SD)　　計測時間：One day after final dose　　添付資料番号 4.2.3.3.2-1
週齢：5 Weeks　　投与方法：Oral　　GLP 適用：適
評価した細胞：polychromatic erythrocytes　　溶媒/投与形態：0.5% (w/v) MC　　投与年月：20[redacted] 年 8 月
分析細胞数/動物：2000 per rat (except for the 50 mg/kg/day dose group, where males were not scored)
特記事項：None
毒性/細胞毒性：Toxicity and exposure data are described in 2.6.7.7A. Clinical signs and treatment related mortality were observed at the high dose (50 mg/kg/day), where 4 of 15 males died during the dosing phase. Slides from surviving high-dose males were not scorable due to marked bone marrow suppression.
遺伝毒性：The study was positive. There were significant increases in levels of MN-PCE in males at 10 mg/kg/day and in females at 10 and 50 mg/kg/day.

		Females				Males			
Treatment Dose (mg/kg/day)	Sacrifice Time (hr)	Total PCE	Total MN- PCE	MN-PCE per 1000 PCE (±SE)[a]	% PCE (±SE)[a,b]	Total PCE	Total MN- PCE	MN-PCE per 1000 PCE (±SE)[a]	% PCE (±SE)[a,b]
0.5% MC									
5 mL/kg/day	24	20,000	31	1.6 ± 0.4	56.6 ± 2.6	20,000	44	2.2 ± 0.4	55.8 ± 2.3
Niraparib									
5	24	10,000	23	2.3 ± 0.7	60.6 ± 2.3	10,000	25	2.5 ± 0.7	55.4 ± 4.9
10	24	10,000	55	5.5 ± 0.9*	62.2 ± 3.0	10,000	51	5.1 ± 1.4*	54.9 ± 1.6
50	24	10,000	352	35.2 ± 9.3**	58.8 ± 3.6	N/Ac	N/A[c]	N/A[c]	N/A[c]
Mitomycin C									
0.6 mg/kg	24	N/A	N/A	N/A	N/A	10,000	71	7.1 ± 1.6	57.4 ± 5.9
1.6 mg/kg	24	N/A	N/A	N/A	N/A	10,000	393	39.3 ± 7.1	59.1 ± 5.9

a. Group mean ± standard error
b. PCE as a percent of 1000 total erythrocytes
c. Not scored due to marked suppression of bone marrow

* Statically significant p≤0.05 compared to the relevant control group using a pair-wise comparison with Dunnett's adjustment for multiple comparisons (females only)
** Statically significant p≤0.01 compared to the relevant control group using a pair-wise comparison with Dunnett's adjustment for multiple comparisons (females only)
Mitomycin C-treated animals are from an exploratory study and were dosed once and harvested approximately 24 hours later. Vehicle and test-article treated animals are dosed daily for the duration of the study and sampled one day after the last treatment.
Data shown are from 5 animals per treated group per sex and 10 animals per vehicle control group per sex, except for Mitomycin-C dosed animals, where 5 males per dose group were scored.
0.5% MC=0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water, MN-PCE=Micronucleated PCE, N/A=not applicable, PCE=Polychromatic erythrocytes

2.6.7.10 がん原性試験

該当なし

2.6.7.11 生殖発生毒性試験

該当なし

2.6.7.12 局所刺激性試験

該当なし

2.6.7.13 その他の毒性試験

被験物質：Niraparib

試験の種類	試験系	処理または投与経路	処理時間または投与期間	投与量	特記すべき所見	添付資料番号
Phototoxicity	BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	In vitro	2 hours	0.100 - 5.62 µg/mL	The solubility limit of niraparib in 1% dimethylsulfoxide (DMSO)/Dulbecco's phosphate buffer saline supplemented with Ca^{2+} and Mg^{2+} ions (DPBS) at a pH of 7.0 - 7.3 was determined to be 100 µg/mL. Based on a photoirritancy factor (PIF)>5 and mean photo effect (MPE)>0.15, niraparib was considered to have phototoxic potential. All OECD guideline-recommended cell survival and OD540 criteria and Testing Facility promethazine cytotoxicity and phototoxicity criteria were met, indicating that the assays were valid.	4.2.3.7.7-1
Phototoxicity	Crl:LE (Long-Evans) pigmented rat	Oral	3 days	0, and 10 - 100 mg/kg/day	There was no evidence of cutaneous or ocular phototoxicity after a three-day oral (gavage) administration of niraparib at doses as high as 100 mg/kg/day, following a single exposure to UVR approximately 2 hours after the final dose administration. Mild dehydration was observed in one rat administered 100 mg/kg/day niraparib without UVR exposure. During the dosing period, a reduction in body weight gain and body weight loss was observed at 50 and 100 mg/kg/day (with and without UVR exposure).	4.2.3.7.7-2