第 2 部　CTD の概要

一般名：オラパリブ

版番号：[redacted]

2.4　非臨床試験の概括評価
リムパーザ®錠

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.2　薬理試験 7
2.4.3　薬物動態試験 7
2.4.4　毒性試験 8
2.4.4.1　原薬中の不純物 8
2.4.4.2　毒性試験結果の要約 8
2.4.5　総括及び結論 9
2.4.5.1　毒性の考察 9
2.4.6　結論 10
2.4.7　参考文献一覧 11

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AML	Acute myeloid leukemia：急性骨髄性白血病
BRCA	Breast cancer susceptibility gene：乳癌感受性遺伝子
CNS	Central nervous system：中枢神経系
ER	Estrogen receptor：エストロゲン受容体
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮成長因子受容体 2
HRR	Homologous Recombination Repair：相同組換え修復
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
ICH	International Conference on Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
LC-MS/MS	Liquid chromaography-tandem mass spectrometry：液体クロマログラフィー・タンデム型質量分析
MAP	Managed Access Programme：マネージドアクセスプログラム
MDS	Myelodysplastic syndrome：骨髄異形成症候群
OS	Overall survival：全生存期間
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
pCR	pathological complete response：病理学的完全奏効
PDX	Patient derived xenograft：患者腫瘍組織移植
PgR	Progesterone receptor：プロゲステロン受容体
TNBC	Triple negative breast cancer：トリプルネガティブ乳癌

2.4.1　非臨床試験計画概略

オラパリブは現在、卵巣癌、膵癌、前立腺癌及び乳癌患者の治療を効能又は効果としている。本申請資料は、術前又は術後化学療法歴を有する *BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌の成人患者に対する術後薬物療法としてのオラパリブ単剤療法の適用を裏付ける目的で提出するものである。

非臨床試験で示されたエビデンスからは、*BRCA* 遺伝子変異存在下での PARP 阻害により合成致死が生じることに基づくと、病的な二対立遺伝子の *BRCA* 変異を有する腫瘍は腫瘍の種類や組織型を問わず、オラパリブに感受性を示すことが示唆される。概して、広範囲の腫瘍において *BRCA* 変異がみられ、g*BRCA*m 保有者は発がんリスクが高まっている点を考慮すると、多種多様な原発部位の癌を通じ、*BRCA* 変異は腫瘍形成を促進する役割を果たしていることが示唆される。

ごく最近、オラパリブの有効性について、一連の患者由来腫瘍細胞異種移植（PDX）モデルを用いた *in vivo* 試験を実施して検討した。これらの PDX モデルは、主に乳癌患者（ただし、他の癌患者も含まれる）から採取された腫瘍組織試料を移植して作製した。Cruz らによる公表データ（Cruz et al, 2018）と Castroviejo らによる公表データ（Castroviejo et al 2018）を総合すると、PARP 阻害剤に対する感受性は *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子の病的変異を認める乳癌及び卵巣癌のモデルにおいて最も高いことが明らかとなった。PARP 阻害剤に対する反応はまた、g*BRCA* 以外の遺伝子変異を有する HRR 異常モデル、例えば、*PALB2* 遺伝子の病的変異を有するモデルや、*BRCA* 遺伝子のプロモーター領域の高メチル化を有するモデルなどにおいても認められた（Castroviejo et al 2018）。

オラパリブは、進行癌を適応症とする最初の製造販売承認申請の一環として ICH S9 ガイドラインに準拠した非臨床試験パッケージに基づき、薬効薬理、副次的薬理、安全性薬理、薬物動態及び毒性を検討する包括的な *in vitro* 及び *in vivo* 試験パッケージを実施して評価を行った（初回の製造販売承認申請資料（2018 年 1 月 19 日承認）参照）。非臨床試験パッケージについては、早期の治療ライン、すなわち術後薬物療法を受ける患者集団への拡大を考慮し、ICH M3（R2）ガイドラインを参照し再考した。また、予定対象患者集団、すなわち高リスクの *BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性早期乳癌患者は再発リスクが高いという特性を考慮した簡易パッケージも提案している（「2.5 臨床に関する概括評価」参照）。なお、非臨床試験パッケージ全体及び ICH M3（R2）ガイドラインに準拠しない事項を下記に示し、それらの妥当性を説明した。

BRCA 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌に罹患した場合の平均余命：

癌抑制遺伝子である *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子の変異は、乳癌、卵巣癌及び対側乳癌のリスクが高いことに関連している。一般集団についてみると、*BRCA* 遺伝子変異保有者は乳癌を発症する相対的リスクが高い。*BRCA1* 遺伝子変異が存在すると、乳癌発症の生涯リスクは 60%～70%になるとされている（Antoniou et al 2003、Kuchenbaecker et al 2017）。一方、*BRCA2* 遺伝子の変異が関係する乳癌発症の生涯リスクは、女性で 40%～60%、男性で 5%～10%、卵巣癌発症の生涯リスクは 10%～20%である。

早期乳癌（I 期～III 期）とは、所属リンパ節転移の有無に関わらず乳房に病変が限定された癌で、遠隔転移を認めないものと定義される。残念ながら、乳房に限定された乳癌患者のほぼ 30%及びリンパ節転移を認める乳癌患者の約 75%で、最終的に再発が認められる（Rosen et al 1989）

TNBC の患者は一般に予後不良である。TNBC の基本的な臨床的特徴は、早期に再発が認められ、内臓及び／又は脳に転移する頻度が高いこと、並びに他の種類の乳癌と比較して再発時点から死亡するまでの期間が短いことである（Dent et al 2007）。標準的なアントラサイクリン系ータ

キサン系薬剤をベースとする化学療法を受けているにも関わらず、早期 TNBC 患者のかなりの割合（30%～40%）が、転移巣が形成されてそれらの癌により死亡する（Haffty et al 2006、Nielsen et al 2004、Tan et al 2008）。TNBC 患者に対して術前補助療法を施行しても、その後の手術時点で残存病変が存在した患者（non-pCR 症例）は依然として再発リスクが高く、予後不良である。TNBC に対する術前／術後補助化学療法を完了後、最初の数年以内に再発するリスクが高まり、ひとたび遠隔転移をきたすと、TNBC は重要臓器（肺や肝臓など）及び脳に転移する頻度が高く、最終的には OS 中央値が乳癌の他の亜型に比べて有意に短い（（Lin et al 2008、Bianchini et al 2016）。

ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性乳癌患者では、術前化学療法施行後に pCR を達成できなかった場合、non-pCR と判定された TNBC 患者と同様に、その長期予後は不良であることが組織学的グレードの高い（Grade 3）乳癌患者について報告されている（Cortazar et al 2014）。*BRCA2* 遺伝子変異を有する乳癌患者は ER 及び／又は PgR 陽性である傾向が強く（Mavaddat et al 2012）、また *BRCA2* 遺伝子変異陽性例は CNS 転移の発現頻度が有意に高かったとされている（Song et al 2020）。術後補助療法の適応例についてみると、腋窩リンパ節転移数が 4 個以上の患者は依然、再発リスクが最も高い（5 年無病生存率：約 73%）（Swain et al 2013）。

OlympiA 試験のデータから、g*BRCA* 遺伝子変異を有する高リスクの早期乳癌（TNBC 又は ER/PR 陽性乳癌）の患者で、最も多くみられる最初の再発事象のタイプは CNS 転移を含む遠隔転移による再発であることが確認されており（治験総括報告書 Table 14.2.1 参照）、その時点では治癒困難な乳癌になっていると考えられる。OlympiA 試験データからはまた、これらの g*BRCA* 遺伝子変異陽性の早期乳癌患者は遠隔転移による再発リスクが高く、根治目的の術前／術後化学療法、外科手術及び放射線療法が完了しているにも関わらず、無作為割付け後 1、2、3 及び 4 年目にプラセボ群の患者のそれぞれ 9.8%、16.1%、19.6%及び 22.9%は遠隔転移による再発が認められたことも確認されている（治験総括報告書 Table 14.2.13.4 参照）。

オラパリブの臨床的安全性：

2020 年 12 月 15 日時点において、オラパリブの臨床開発プログラムを通じて推定で約 17200 例の患者が本剤の投与を受けており、これにはアストラゼネカ社が治験依頼者である治験及びアストラゼネカ社とメルク社が共同の治験依頼者である治験（8348 例）、MAP（1880 例）、医師主導治験及び共同グループによる治験（6981 例）が含まれる。このうち、アストラゼネカ社が治験依頼者である治験とアストラゼネカ社ーメルク社が共同の治験依頼者である治験及び MAP では、卵巣癌、乳癌、膵臓癌、胃癌、前立腺癌をはじめ様々な固形癌の患者 10228 例（推定値）がオラパリブによる治療を受けている。これらの治験では、オラパリブは 5333 例に単剤療法として投与され、3015 例に化学療法若しくは他の抗癌剤との併用療法として投与された（単剤療法後に併用療法を逐次的に実施した試験を含む）。大規模な安全性データベースに基づくと、オラパリブの安全性及び忍容性プロファイルは十分に明らかにされている。

申請予定適応症の早期乳癌におけるオラパリブの安全性プロファイルは、オラパリブの開発プログラムを通じて認められている既知のプロファイルと同様であった（臨床的安全性の概要 2.7.4 項参照）。

非臨床試験パッケージ及び ICH M3（R2）ガイドラインに準拠しない事項：

LC-MS/MS 法で分析した結果、ヒト血漿中に存在する主代謝物のうち、定常状態において未変化体及び代謝物の曝露量の総和に占める割合が 10%超（未変化体及び代謝物の曝露量の総和の 15.8%）であったものは M18 のみであった。この代謝物は有効性にはほとんど寄与しておらず、ラット単回投与試験において雄ラットに[^{14}C]-オラパリブを投与したとき、M18 は総放射能の 7.9%に相当する量で血漿中に存在したことから、ヒトに特異的な代謝物ではないと考えられる。

ただし、非臨床安全性試験ではM18の血漿中濃度を測定しておらず、安全域を求めることはできなかった。しかしながら、非臨床安全性試験におけるM18の曝露量は、オラパリブ（未変化体）と同様にヒトでの曝露量よりも低い可能性が高いと考えられるため、ICH M3（R2）ガイドラインに準拠して追加の非臨床試験を実施する意義は乏しいと考える。オラパリブ及びM18については*in silico*にて変異原性を評価しており（rule-base及びQSARの両方）、いずれも陰性と予測された。更に、オラパリブは細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames試験）において変異原性を示さなかった。M18はオラパリブと構造的にきわめて類似しており、オラパリブのピペラジン環の開裂を伴う酸化により生成する代謝物（ピペラジン環の3位水酸化体）である。M18の構造式は、初回申請時に提出した薬物動態試験の概要文2.6.4.5.6項及び図1を参照のこと。更に、初回申請時における薬理試験の概要文2.6.2項に記載したように、M18の薬理試験の結果から、*in vitro*においてオラパリブはM18よりも約4～7倍薬理活性が強いことも明らかになっている。このようにM18は効力を裏付ける試験においてオラパリブよりも効力が低かったこと及びオラパリブと構造的に類似していることに基づくと、更なるリスクが生じる可能性はないと考えられる。更に、様々な癌腫及び治療期間を通して得られた豊富な臨床的安全性データを鑑み、また本申請における予定効能・効果が、再発リスクが高い*BRCA*遺伝子変異陽性HER2陰性の高リスク早期乳癌患者の術後薬物療法であることも考慮すると、M18の非臨床安全性試験を追加して実施する必要はないと考えられる。

オラパリブが全身毒性を誘発する可能性について、マウス及びラットを用いた単回経口及び静脈内投与毒性試験、GLP適用のマウスを用いた最長14日間並びにラット及びイヌを用いた最長6カ月間の反復経口投与毒性試験を実施して検討した。また、一連の*in vitro*及び*in vivo*遺伝毒性試験によりオラパリブの遺伝毒性を評価するとともに、ラットを用いた経口投与による雌雄受胎能及び胚・胎児発生に関する試験で生殖発生毒性を評価した。なお、主要な試験はGLPに準拠して実施した。PARPは哺乳類細胞に普遍的に発現することから、オラパリブの薬理作用による毒性及び化学物質関連毒性を評価する非臨床試験動物種として、げっ歯類及びイヌは適切であると考えられる。更にラット及び／又はイヌにオラパリブを経口投与したところ、ヒトで同定されているすべての主代謝物が両動物種においても検出された。このことからも、オラパリブのヒトへの使用を裏付けるための毒性試験にこれらの動物種を使用することの妥当性が追認される（初回の製造販売承認申請資料参照）。

これまでに得られている非臨床試験及び臨床試験データを考慮すると、術後薬物療法としてのオラパリブの使用を裏付けるためのがん原性試験を実施する必要はないと考えられる。オラパリブは突然変異を誘発しないが、その作用機序により染色体異常を誘発し、*in vitro*及び*in vivo*遺伝毒性試験では陽性の結果が示されている。毒性プロファイルはラット及びイヌを用いた最長6カ月間の反復投与試験で十分に評価されており、臨床試験で認められた有害事象プロファイルと概ね一致している。また、二次性悪性腫瘍及び骨髄異形成症候群（MDS）／急性骨髄性白血病（AML）をそれぞれ重要な潜在的リスク及び重要な特定されたリスクとしてオラパリブのリスク管理計画に記載している。これらのリスクについては、2014年以降に実施された殆どの臨床試験において、全生存期間に関する追跡調査期間中に発現した有害事象の報告を含む積極的な調査を行うこととしている。オラパリブの臨床開発プログラム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）において、オラパリブの投与を受けた患者における二次性悪性腫瘍及びMDS/AMLの推定総発症割合はそれぞれ0.74%（17209例中128例）及び0.55%（17209例中94例）と低かった。MDS/AMLとオラパリブとの因果関係の可能性を示唆する十分なエビデンスは存在するが、この結果は、主に化学療法による複数の前治療を受けた白金製剤感受性の再発卵巣癌患者におけるMDS/AMLの発症割合が高かったことによるものであった。これに対して、完了した試験及びグローバルの安全性データベースで認められた二次性悪性腫瘍を再評価したところ、オラパリブと二次性悪性腫瘍との因果関係を示唆するエビデンスは確認されず、このことはOlympiA試験データにより更に裏付けら

れている。すなわち、OlympiA 試験の主要解析の結果、新たな原発癌が認められたのは、オラパリブ群では 16 例（1.8%）で 17 件、プラセボ群では 30 例（3.3%）で 31 件であった。MDS/AML のリスクも低く、治療群間で同程度であり、OlimpiA 試験における発症例はオラパリブ群では 2 例（0.2%）、プラセボ群では 3 例（0.3%）であった。これらの事象は治療期間中又は 30 日間の追跡調査期間終了後に随時報告されたものであった。

安全性データベースに入力されている患者集団は、主に他の一般的ながんを発症するリスクが既に高い *BRCA* 遺伝子変異陽性の女性を中心として構成されている。更に、完了済みの比較試験において、オラパリブ群と対照薬群との間で明らかな不均衡も認められなかった。このプロファイルはヒトにおける遺伝毒性の可能性を示すものであるが、治験への組入れ対象として適格なすべての乳癌患者はアントラサイクリン系及び／又はタキサン系薬剤による前治療を受けており、再発後には遺伝毒性を示す化学療法による治療がさらに継続されることになると考えられる。したがって、このような化学療法による既治療の癌患者集団にオラパリブを投与しても、遺伝毒性学的負荷（genotoxic burden）が大きく変化することはないと考えられる。これらの非臨床試験及び臨床試験上の状況を考慮すると、がん原性試験を実施しても、すでに特定済みでオラパリブの添付文書に収載されているリスクに関する更なる情報が得られるわけでも、これらのリスクが変更されるわけではないため、がん原性試験実施の意義はないと考える。

雌性ラットを用いた生殖発生毒性試験において、オラパリブは治療有効曝露量以下の濃度で胚・胎児の死亡及び胎児奇形を誘発することが示された（初回の製造販売承認申請資料参照）。更に、*PARP1* 及び *PARP2* 遺伝子のダブルノックアウトマウスでも、胚死亡が誘発され、発生が阻害されることが確認されている（Menissier de Murcia et al 2003）。これらの所見はオラパリブの作用機序に一致するものであり、したがって、第二の動物種を用いた追加の生殖発生毒性試験実施は不必要であると考えられる。また、現行の生殖発生毒性試験データから、オラパリブの添付文書にすでに収載されているリスクに関する情報は十分得られていると考えられるため、げっ歯類を用いた出生前及び出生後の発生に関する試験も不必要であると考えられる。このことは ICH S5（R3）ガイドラインの要求一致している。

2.4.2　薬理試験

該当なし。

2.4.3　薬物動態試験

非臨床薬物動態試験は、薬理試験及び毒性試験で使用した動物種及び系統を用いて実施しており、これらの試験成績は初回申請時に既提出である。本承認申請では、ヒトにおける主代謝物（M18）について、ICH M3（R2）ガイドラインに準拠した追加の非臨床試験を実施する意義を考察する目的で、新たにヒトにおける定常状態での M18 の曝露量を評価した結果（解析報告書は第 5 部 3.2.3.1 項参照）を提出するとともに、その結果を踏まえオラパリブの代謝の特性を以下に要約する。

女性患者に[^{14}C]-オラパリブ 100 mg を単回経口投与したときに採取した血漿試料を放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー（Radio-HPLC）で分析したところ、血漿中にオラパリブ（未変化体）以外に 3 種の成分が定量可能な量で検出された。総放射能の AUC に占める各成分の割合は未変化体が 70%、M12 が 9.3%、M15 が 10.3%及び M18 が 13.7%であった。未変化体以外の成分は代謝物 M12（ピペラジン開環体の 3 位水酸化体）、M15（フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体）及び M18（ピペラジン環の 3 位水酸化体）と同定され、これらはすべて、第 I 相代謝による生成物であった。これらの代謝物を合成し、*in vitro* 試験によりその薬理活性（初回申請

時の薬理試験の概要文 2.6.2 項参照）及び血漿蛋白結合率（初回申請時の薬物動態試験の概要文 2.6.4.4.1.2 項参照）を検討した結果、これらの代謝物は有効性にはほとんど寄与しないと結論づけられた。

オラパリブの代謝の特性をより詳細に解析するため、D081DC00007 試験において、前立腺癌患者にオラパリブ錠 300 mg を 1 日 2 回約 4 週間反復投与して得られた血漿試料を LC-MS/MS 法により測定した濃度データを用いて、定常状態における M12、M15 及び M18 の曝露量を評価した。解析報告書を新たに提出する（第 5 部 3.2.3.1 項参照）。当該解析の結果、定常状態において未変化体及び代謝物の総和の 10%を超える代謝物は M18 のみであり、M18 の曝露量は未変化体及び代謝物の総和の 15.8%を占めた。定常状態における M12 及び M15 の曝露量は未変化体及び代謝物の総和のそれぞれ 8.5%及び 2.4%であり、主代謝物ではないと判断された。ヒトの血漿中に存在する主な代謝物はいずれも、[^{14}C]-オラパリブを単回投与した雄ラットの血漿中においても同程度存在していた（総放射能の AUC の 8%～12%、初回申請時の薬物動態試験の概要文 2.6.4 項 表 21 参照）。一方、雌ラットの血漿中に M12 及び M15 は検出されたものの定量下限未満であり、M18 は検出されなかった。このことから、ラットにおける代謝に性差が存在することが示された。なお、イヌに[^{14}C]-オラパリブを投与した試験において代謝物の定性的又は定量的同定は実施していない。

2.4.4 毒性試験

オラパリブの安全性について、単回及び反復投与一般毒性試験、生殖発生毒性試験、並びに *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験で得られた所見に基づいて評価した。これらの試験で得られた主な所見及び器官系別にみた所見の詳細については、初回の製造販売承認申請資料に記載した。ラット及びイヌを用いた主要な 1 カ月間及び 6 カ月間反復投与毒性試験、並びにラットを用いた生殖発生毒性試験では、臨床投与経路である経口投与によりオラパリブを投与した。また、本薬投与に起因した変化の回復性を検討するため、1 カ月間毒性試験では、投与期間終了後に 4 週間の回復期間を設ける被験動物を対照群及び被験薬群に追加した。また、がん原性試験の実施を検討していた際にその用量を設定するため、ラットを用いた最長 3 カ月間の用量設定毒性試験も実施した。これらの用量設定試験における投与量及び曝露量はラットを用いた主要な反復投与毒性試験で示された値よりも高値であった。更に、オラパリブの光毒性、並びに原薬中の不純物の安全性についても評価した（2.4.4.1 項参照）。

2.4.4.1 原薬中の不純物

オラパリブの原薬において規格設定されている全ての有機不純物の規格限度値は、毒性試験における安全性確認に基づいて設定されているか、又はオラパリブの最大一日投与量 600 mg に基づいて ICH Q3A ガイドラインで規定されている安全性確認が必要な閾値に準じて設定されている（[redacted]項参照）。原薬中に含まれる[redacted]は、[redacted]に従い、[redacted]により許容限度値未満に管理する予定である。また、オラパリブは細菌を用いる復帰突然変異試験で変異原性を示さないことが明らかにされており、[redacted]を[redacted]に基づき管理することは申請予定の効能・効果（術後薬物療法）にとって妥当であると考えられる。

2.4.4.2 毒性試験結果の要約

非臨床毒性試験では、懸念される所見は比較的少なかったが、これらの試験における曝露量は臨床有効用量であるオラパリブ 300 mg 1 日 2 回投与で達成される曝露量を概ね下回っていた。こ

れらの試験で認められた主な所見を以下に要約した（詳細は初回の製造販売承認申請資料を参照）。

ラット及びイヌを用いた最長 6 カ月間の反復経口投与毒性試験で示された主な毒性標的器官は骨髄であり、末梢血の血液学的検査パラメータの変化を伴っていた。この所見はオラパリブの薬効薬理作用に関連している可能性がある。なお、これらの変化はいずれも、オラパリブの投与の終了後に一定の休薬期間を設けることで、完全又は部分的に回復した。

遺伝毒性試験では、細菌を用いる復帰突然変異試験においてオラパリブは変異原性を示さなかったが、哺乳類細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験では染色体異常誘発作用が明らかになり、ラットにオラパリブを経口投与した骨髄小核試験では小核誘発作用が認められた。これらの所見は、オラパリブの薬効薬理作用によるゲノムの不安定化に起因する所見と考えられる。

ラットを用いた生殖発生毒性試験において、交配前の雄にオラパリブを経口投与しても、雄受胎能に有害な影響はみられなかった。雌ラットでは、受胎前及び受胎前後にオラパリブを投与しても受胎率に影響は認められなかったが、胚・胎児生存率は低下した。また、器官形成期にオラパリブを投与した場合は、母動物毒性を誘発しない投与量で、胚・胎児生存率への影響がみられ、胎児奇形の発現率も上昇した。これらの胚・胎児発生に対する影響は、オラパリブの薬効薬理作用に関連していると考えられる。

以上、結論として、オラパリブについて実施した非臨床安全性試験（単回投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた最長 6 カ月間の反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、並びにラットを用いた生殖発生毒性試験を含む）の結果は、術前又は術後化学療法歴を有する *BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌の成人患者に対する術後薬物療法としてのオラパリブの適用の妥当性を裏付けるものである。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 毒性の考察

これまでに実施したラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験並びに遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験プログラムにより、術前又は術後化学療法歴を有する *BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌の成人患者に術後薬物療法としてオラパリブを経口投与するときに留意すべき重要な所見が示されている（2.4.4.2 項参照）。

遺伝毒性試験では、細菌を用いる復帰突然変異試験においてオラパリブは変異原性を示さなかったが、哺乳類細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験では染色体異常誘発作用が明らかになり、ラットにオラパリブを経口投与した骨髄小核試験では小核誘発作用が認められた。この染色体異常誘発作用はオラパリブの薬効薬理作用によるゲノムの不安定化に起因するものであった。*PARP-1* と *p53* の両方を欠損させたマウスでは、*p53* ヌルマウスと比較して、小核形成が亢進されることが過去に報告されている（Cerrato et al 2016）。これらの結果を受け、二次性悪性腫瘍及び MDS/AML をそれぞれ重要な潜在的リスク及び重要な特定されたリスクとしてオラパリブの医薬品リスク管理計画に記載し、OS に関する追跡調査期間中に発現した有害事象の報告を依頼するなど、臨床開発期間中に積極的な調査を行うこととしている。オラパリブの臨床開発プログラム（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）において、オラパリブの投与を受けた患者における二次性悪性腫瘍及び MDS/AML の推定総発症割合はそれぞれ 0.74%（17209 例中 128 例例）及び 0.55%（17209 例中 94 例）と低かった。安全性データベースに入力されている患者集団は、主に *BRCA* 遺伝子変異を持つ女性で構成されており、他の一般的ながんを発症するリスクが高くなっている。完了済みの比較試験において、オラパリブ群と対照薬群との間で明らかな不均衡は認められなかった。この

プロファイルはヒトにおける遺伝毒性の可能性を示すものであるが、治験への組入れ対象として適格なすべての乳癌患者はアントラサイクリン系及び／又はタキサン系薬剤による前治療を受けており、再発後には遺伝毒性を示す化学療法による治療コースがさらに継続されることになると考えられる。したがって、このような化学療法既治療の癌患者集団にオラパリブを投与しても、遺伝毒性学的負荷（genotoxic burden）が大きく変化することはないと考えられる。

ラットを用いた生殖発生毒性試験において、オラパリブは雄受胎能への有害な影響を誘発しなかった。雌ラットでは、受胎前及び受胎前後にオラパリブを投与しても受胎率に影響は認められなかったが、胚・胎児生存率は低下した。器官形成期にオラパリブを投与した場合は、母動物毒性を誘発しない投与量で、胚・胎児の生存及び発生に問題となる影響が認められた。PARP-1 及び PARP-2 の発現及び機能的 DNA 損傷修復メカニズムは初期胚形成に不可欠であると考えられており（Menissier de Murcia et al 2003）、ラットで認められた胚・胎児生存率への影響はオラパリブの薬効薬理作用に関連していると考えられる。

これらの試験成績は、妊娠中にオラパリブを投与した場合、胚・胎児発生に有害な影響が生じる可能性があることを示している。したがって、十分な臨床情報が得られていない状況で、妊娠中又は妊娠を計画している女性にオラパリブを投与すべきではない（臨床的安全性の概要 2.7.4.8 項参照）。

LC-MS/MS 法で分析した結果、ヒト血漿中に存在する主代謝物のうち、定常状態において未変化体及び代謝物の曝露量の総和に占める割合が 10%超であったものは M18 のみであった。この代謝物は有効性にはほとんど寄与しておらず、ラット血漿中にも同程度の割合で M18 が存在することから、ヒトに特異的な代謝物ではないと考えられる。ただし、非臨床安全性試験では M18 の血漿中濃度を測定しておらず、安全域を求めることはできなかった。しかしながら、非臨床安全性試験における M18 の曝露量は、オラパリブ（未変化体）と同様にヒトでの曝露量よりも低いと予測され、ICH M3（R2）ガイドラインに準拠した追加の非臨床試験を実施する意義は乏しいと考える。様々な種類の腫瘍及び治療期間を通して得られた豊富な臨床的安全性データを考慮すると、代謝物に関する詳細な非臨床安全性試験を実施する必要はないと考えられる。

2.4.6　結論

これまでに得られている非臨床試験パッケージと様々な種類の腫瘍及び治療期間を通して得られた豊富な臨床的安全性データは、予定適応症の妥当性を十分に裏付けられると考える。

オラパリブの初回製造販売承認申請の一部として既に提出し審査を受けた非臨床試験パッケージ以外に、追加の非臨床試験を実施する必要はないと考えており、具体的には、がん原性試験、生殖発生毒性及び代謝物の安全性を検討するための追加の非臨床試験は必要ないと考える。これらのリスクは、現行の非臨床試験パッケージ及び豊富な臨床的安全性データにより十分評価されており、添付文書及び最新の医薬品リスク管理計画にすでに反映されおり、予定適応症である再発リスクが高い早期乳癌の患者集団の点からみて妥当であると考えられる。追加の非臨床試験を実施しても、ヒトへのリスク評価に変更が生じることはなく、その有用性は限定的であると考えられ、したがって、3R の原則（Replacement［代替法の利用］、Reduction［使用動物数の削減］、Refinement［実験動物数の苦痛軽減］）に沿ったものにならないと考える。

以上のことから、既存の本非臨床試験パッケージは、術前又は術後化学療法歴を有する *BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者に対する術後薬物療法としてのオラパリブの適用の妥当性を裏付けるものであると結論する。

2.4.7 参考文献一覧

Antoniou et al 2003

Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003;72(5):1117-30.

Bianchini et al 2016

Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13:674-90.

Castroviejo et al 2018

Castroviejo-Bermejo M, Cruz C, Llop-Guevara A, Gutiérrez-Enríquez S, Ducy M, Ibrahim YH, Gris-Oliver A, et al. A RAD51 assay feasible in routine tumor samples calls PARP inhibitor response beyond BRCA mutation. EMBO Mol Med. 2018 Dec;10(12):e9172.

Cerrato et al 2016

Cerrato A, Morra F and Celetti A. Use of poly ADP-ribose polymerase [PARP] inhibitors in cancer cells bearing DDR defects: the rationale for their inclusion in the clinic. Journal of experimental & clinical cancer research 2016; 35; 179.

Cortazar et al 2014

Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014; 384(9938): 164-72.

Cruz et al, 2018

Cruz C, Castroviejo-Bermejo M, Gutiérrez-Enríquez S, Llop-Guevara A, Ibrahim YH, Gris-Oliver A, et al. RAD51 foci as a functional biomarker of homologous recombination repair and PARP inhibitor resistance in germline BRCA-mutated breast cancer. Ann Oncol. 2018 May 1;29(5):1203-1210.

Dent et al 2007

Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res. 2007;13(15 Pt 1):4429-34.

Haffty et al 2006

Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2006; 24: 5652-7.

Kuchenbaecker et al 2017

Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA 2017;317(23):2402-16.

Lin et al 2008

Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. Cancer. 2008;113:2638–45.

Mavaddat et al 2012

Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21(1):134-47.

Menissier de Murcia et al 2003

Menissier de Murcia J, Ricoul M, Tartier L, Niedergang C, Huber A, Dantzer F, Schreiber V, Ame J-C, Dierich A, LeMeur M, Sabatier L, Chambon P and de Murcia G (2003). Functional interaction between PARP-1 and PARP-2 in chromosome stability and embryonic development in mouse. The EMBO Journal 22; 2255 -2263.

Nielsen et al 2004

Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res. 2004;10:5367-74.

Rosen et al 1989

Rosen PR, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. J Clin Oncol. 1989;7:355-66.

Song et al 2020

Song Y, Barry WT, Seah DS, Tung NM, Garber JE, Lin NU. Patterns of Recurrence and Metastasis in BRCA1/BRCA2-Associated Breast Cancers. Cancer. 2020; 126: 271-80.

Swain et al 2013

Swain SM, Tang G, Geyer CE Jr, Rastogi P, Atkins JN, Donnellan PP, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. J Clin Oncol. 2013;31(26):3197-204.

Tan et al 2008

Tan DSP, Marchiø C, Jones RL, Savage K, Smith IE, Dowsett M, et al. Triple negative breast cancer: Molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. Breast Cancer Res Treat. 2008;111:27-44.