

市販直後調査

2024 年 4 月～2024 年 10 月

2024 年 4 月改訂（第 2 版）

日本標準商品分類番号

874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／ポリアデノシン 5' ニリン酸リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤
タラゾパリプトシル酸塩カプセルターゼナ[®] カプセル 0.1mgターゼナ[®] カプセル 0.25mgターゼナ[®] カプセル 1mgTALZENNA[®] capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ターゼナカプセル0.1mg：1カプセル中タラゾパリブとして0.1mg （タラゾパリプトシル酸塩0.145mg） ターゼナカプセル0.25mg：1カプセル中タラゾパリブとして0.25mg （タラゾパリプトシル酸塩0.363mg） ターゼナカプセル1mg：1カプセル中タラゾパリブとして1mg （タラゾパリプトシル酸塩1.453mg）
一般名	和名：タラゾパリプトシル酸塩（JAN） 洋名：Talazoparib Tosilate（JAN）、talazoparib（r-INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年1月18日 薬価基準収載年月日：2024年4月17日 販売開始年月日：2024年4月23日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp/

本 IF は 2024 年 1 月作成の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	17
VI. 薬効薬理に関する項目	56
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	56
2. 薬理作用	56
VII. 薬物動態に関する項目	64
1. 血中濃度の推移	64
2. 薬物速度論的パラメータ	67
3. 母集団（ポピュレーション）解析	67
4. 吸収	68
5. 分布	68

6. 代謝	70
7. 排泄	70
8. トランスポーターに関する情報	70
9. 透析等による除去率	70
10. 特定の背景を有する患者	71
11. その他	71
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	72
1. 警告内容とその理由	72
2. 禁忌内容とその理由	72
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	72
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	72
5. 重要な基本的注意とその理由	72
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	72
7. 相互作用	74
8. 副作用	75
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	82
10. 過量投与	82
11. 適用上の注意	82
12. その他の注意	82
IX. 非臨床試験に関する項目	83
1. 薬理試験	83
2. 毒性試験	83
X. 管理的事項に関する項目	88
1. 規制区分	88
2. 有効期間	88
3. 包装状態での貯法	88
4. 取扱い上の注意	88
5. 患者向け資材	88
6. 同一成分・同効薬	89
7. 国際誕生年月日	89
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	89
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	89
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	89
11. 再審査期間	89
12. 投薬期間制限に関する情報	89
13. 各種コード	90
14. 保険給付上の注意	90
XI. 文献	91
1. 引用文献	91
2. その他の参考文献	92
XII. 参考資料	93
1. 主な外国での発売状況	93
2. 海外における臨床支援情報	99
XIII. 備考	102
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	102
2. その他の関連資料	102

[略語一覧]

略語	英語	日本語
ACC	activity concentration at cut-off	活性濃度のカットオフ値
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン除去療法
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AR	androgen receptor	アンドロゲン受容体
ARSI	androgen receptor signalling inhibitor	新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₂₄	area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 hr	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau}	area under the plasma concentration-time curve over dosing interval tau	投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form	簡易疼痛調査用紙（縮小版）
BRCA	breast cancer susceptibility gene	乳癌感受性遺伝子
BSEP	bile salt export pump	－
C _b /C _p	ratio of drug concentration in blood/plasma	血液／血漿中濃度比
CBR24	clinical benefit rate at 24 weeks (CR, PR, or stable disease lasting ≥ 24 weeks)	24 週時の臨床的有用率（CR、PR 又は安定が 24 週以上持続した患者の割合）
CC3	cleaved caspase 3	切断型カスパーゼ 3
CI	confidence interval	信頼区間
CL _{cr}	creatinine clearance	クレアチニークリアランス
CL/F	apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C _{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete response	完全奏効
CRPC	castration-resistant prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CTC	circulating tumor cells	血中循環腫瘍細胞
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
C _{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CV%	percent coefficient of variation	%変動係数
CYP	cytochrome P450	－
DC	disease control	病勢コントロール
DDR	DNA damage response	DNA 損傷応答
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	duration of response	奏効期間
dsDNA	double-stranded DNA	二本鎖 DNA
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
ENZ	enzalutamide	エンザルタミド
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	－

略語	英語	日本語
EORTC QLQ-BR23	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Breast Cancer Module	－
EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of Life Cancer Questionnaire 30	－
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Scale	－
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GALT	gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
gBRCA	germline BRCA mutation	生殖細胞系乳癌感受性遺伝子
γ H2AX	H2A histone family, member X, gamma subunit	H2A ヒストンファミリーmember X, γ サブユニット
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2
HR	hazard ratio	ハザード比
HRR	homologous recombination repair	相同組換え修復
IC ₅₀	50% inhibitive concentration	50%阻害濃度
IC ₉₀	90% inhibitive concentration	90%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IRF	independent radiology facility	独立画像中央判定機関
ITT	intent-to-treat	－
k _a	first-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
K _p	partition coefficient	分配係数
MATE	multidrug and toxin extrusion	－
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer	転移性去勢抵抗性前立腺癌
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	－
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
M:E	myeloid:erythroid	顆粒球系／赤芽球系
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MLH1	MutL protein homolog 1	MutL ホモログ 1
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NHT	novel hormonal therapy	新規ホルモン療法
OAT	organic anion transporter	－
OATP	organic anion transporting polypeptide	－
OCT	organic cation transporter	－
OR	objective response	客観的奏効
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PALB2	partner and localizer of breast cancer 2	－
PARP	poly ADP-ribose polymerase	ポリ（アデノシン二リン酸-リボース）ポリメラーゼ
PBO	placebo	プラセボ
PCT	physician's choice of treatment	治験責任医師が選択した治療薬
PCWG3	Prostate Cancer Working Group (bone disease)	－
PD	progressive disease	疾患進行
PDX	patient-derived xenograft	患者由来異種移植片
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間

略語	英語	日本語
PFS2	PFS on next line therapy	次の治療に移行した後の PFS
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PgR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcomes	患者報告アウトカム
PSA	prostate specific antigen	前立腺特異抗原
QD	once daily	1 日 1 回
QoL	quality of life	生活の質
QT	time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave in the electrocardiogram	－
QTc	corrected QT interval	心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QTc using Bazett's correction formula	Bazett 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QTc using Fridericia's correction formula	Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RECIST v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version 1.1
RP2D	recommended phase 2 dose	第Ⅱ相臨床推奨用量
rPFS	radiographic progression-free survival	画像上の無増悪生存期間
SCLC	small cell lung cancer	小細胞肺癌
SD	stable disease	安定
ssDNA	single-stranded DNA	一本鎖 DNA
$t_{1/2}$	terminal phase half-life	終末相の消失半減期
T/C%	percent ratio between the mean tumor volume of the treated group and the mean tumor volume of the control group	投与群と対照群の腫瘍体積比
TFS	tumor-free survival	試験終了時に完全退縮が認められた動物の割合
TGI	tumor growth inhibition	腫瘍増殖抑制
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
TNKS	tankyrase	タンキラーゼ
TS	tumor stabilization	腫瘍サイズが投与前値より少なくとも 3 回連続で腫瘍サイズが一定であった動物数
TTR	Time-to-tumor response	奏効までの期間
TZN	Talzenna (talazoparib)	ターゼナ (タラゾパリブ)
UGT	uridine 5' diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン 5' ニリン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V_{ss}/F	apparent steady-state volume of distribution	定常状態における見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ターゼナ（一般名：タラゾパリブトシル酸塩、以下タラゾパリブ）は、ポリアデノシン 5' ニリン酸リボースポリメラーゼ（PARP）触媒活性の阻害と PARP トラッピングの二つの機序によって細胞傷害作用を示す PARP 阻害薬である。

PARP は、DNA 修復などの様々な細胞内プロセスを調節する酵素であり、特に DNA の一本鎖切断の修復を担う塩基除去修復経路に関与している。PARP 阻害薬の存在下では、DNA 損傷細胞内の一本鎖 DNA 切断は修復されず、二本鎖 DNA 切断が誘発される。正常な相同組換え修復（HRR）経路を有する細胞では、二本鎖 DNA 切断は HRR により修復されるが、*BRCA1* や *BRCA2* といった HRR 遺伝子が欠損した細胞では、相同組換えによる損傷 DNA の修復が起こらず、細胞周期停止及びアポトーシスに至る^{1, 2)}。さらに、PARP 阻害薬は、PARP タンパク質複合体の DNA 上への結合を持続させ（PARP トラッピング）、DNA 修復、複製及び転写の阻害により、二本鎖 DNA 切断及び細胞傷害性をもたらす^{3, 4)}。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

本邦では、2022 年の前立腺癌の罹患数は約 96400 人と推定され、これは男性の癌種の中で第 1 位であった。また、前立腺癌は 2022 年の男性の癌による死亡原因の第 6 位であり、約 13300 人が前立腺癌で死亡したと推定されている⁵⁾。治療早期ではほとんどの患者がアンドロゲン除去（去勢）に感受性を持つ去勢感受性前立腺癌であるが、前立腺癌のおよそ 10～20% は 5 年以内に去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に進行すると報告されている⁶⁾。CRPC はテストステロン値が去勢レベルにもかかわらず腫瘍が進行する状態と定義され⁷⁾、治癒が困難な進行癌であると考えられている。

転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）は生存期間中央値が約 3 年という報告^{a)}がある⁸⁾。また、*BRCA* 遺伝子変異を有する前立腺癌患者は、変異がない患者に比べて予後不良であることが知られている⁹⁾。近年、様々な治療薬が登場し、mCRPC 治療は発展を続けているものの¹⁰⁾、依然として大きなアンメットメディカルニーズがあり、予後の改善が必要とされている。

このような中、PARP 阻害薬とエンザルタミドの非臨床試験の報告^{11, 12)}に基づき、mCRPC 患者に対してタラゾパリブとエンザルタミドの併用投与の有効性、安全性を検討する国際共同第Ⅲ相試験（TALAPRO-2 試験）が実施された。

タラゾパリブは、海外では TALAPRO-2 試験の結果を基に、米国では 2023 年 6 月に「HRR 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」を適応症として、EU では 2024 年 1 月に「化学療法が臨床上適応とならない転移性去勢抵抗性前立腺癌」を適応症として承認された。本邦でも、TALAPRO-2 試験を基にタラゾパリブの製造販売承認申請を行った。承認取得に際し、HRR 関連遺伝子変異に依存しない作用機序が非臨床試験等により裏付けられていると判断することは困難とされ、TALAPRO-2 試験での *BRCA* 遺伝子変異陽性集団、*BRCA* 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性集団及び HRR 関連遺伝子変異陰性集団の試験成績を踏まえ、*BRCA* 遺伝子変異陽性集団において一定の有効性が期待できると判断され、2024 年 1 月 18 日に「*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」の効能又は効果で承認を取得した。

a) 去勢抵抗性となるまでの期間が 0～6 ヶ月の患者における mCRPC 発症からの生存期間中央値

〈がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつヒト上皮増殖因子受容体 2 (HER2) 陰性の手術不能又は再発乳癌〉

本邦では、2022 年の乳癌の罹患数は約 94300 人と推定され、これは女性の癌種の中で第 1 位であった。また、乳癌は 2022 年の女性の癌による死亡原因の第 4 位であり、約 15600 人が乳癌で死亡したと推定されている⁵⁾。

乳癌の予後及び予測因子としては、ホルモン受容体及び HER2 の発現がよく知られており¹³⁾、エストロゲン受容体 (ER) 陰性、プロゲステロン受容体 (PgR) 陰性、HER2 陰性のトリプルネガティブ乳癌 (TNBC) は予後が不良である¹⁴⁾。また、乳癌は生物学的に多様で遺伝的に不均一な疾患であり^{15、16)}、すべての乳癌の約 2.7% に *BRCA1*、約 1.5% に *BRCA2* 遺伝子変異が認められている¹⁷⁾。

BRCA 遺伝子変異はホルモン受容体及び HER2 の有無を問わず認められ、一般的に *BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子変異を有する患者は散発性乳癌患者と転帰が類似している。しかし、より低年齢であることが多いため¹⁸⁾、特に生殖細胞系 *BRCA* (g*BRCA*) 遺伝子変異を有する患者でアンメットメディカルニーズが高いと考えられている。

一方、DNA の不安定性が *BRCA* 遺伝子変異乳癌細胞の脆弱性を引き起こすことがわかっており、この脆弱性を標的にした PARP 阻害薬などによる治療は、有効な治療選択肢となる可能性が示唆されている^{19、20)}。

このような中、がん化学療法歴のある g*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、タラゾパリブの海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA 試験) が実施された。

タラゾパリブは海外では EMBRACA 試験の結果を基に、米国では 2018 年、EU では 2019 年に「g*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性の局所進行又は転移乳癌」を適応症として承認され、2023 年 8 月時点で承認国は 80 以上の国又は地域に及んでいる。本邦では EMBRACA 試験に加え、がん化学療法歴のある g*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌を有する日本人患者を対象とした国内第Ⅰ相試験 (C3441030 試験) の結果を基にタラゾパリブの製造販売承認申請を行い、2024 年 1 月 18 日に「がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」の効能又は効果で承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) タラゾパリブは、PARP 触媒活性阻害と PARP トラッピングの二つの機序により細胞傷害作用を示す、1 日 1 回経口投与の PARP 阻害薬である。

(「Ⅵ-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

- (2) *BRCA* 遺伝子変異を有する mCRPC 患者において有効性が認められた (サブグループ解析^{a)})。

mCRPC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (TALAPRO-2 試験) の HRR 遺伝子変異の有無を問わない集団 (全体集団、コホート 1) において、盲検下独立中央評価 (BICR) 判定による画像上の無増悪生存期間 (rPFS) (主要評価項目、検証の解析結果) のタラゾパリブ+エンザルタミド群とプラセボ+エンザルタミド群のハザード比は 0.627 (95%CI: 0.506, 0.777) であり、タラゾパリブ+エンザルタミド群で統計学的に有意な延長が認められ ($p < 0.0001$ 、片側層別 log-rank 検定)、プラセボ+エンザルタミド群に対するタラゾパリブ+エンザルタミド群の優越性が検証された。

また、HRR 遺伝子変異陽性集団 (コホート 1+2) において、BICR 判定による rPFS (主要評価項目) のタラゾパリブ+エンザルタミド群とプラセボ+エンザルタミド群のハザード比は 0.447 (95%CI: 0.328, 0.610) であり、タラゾパリブ+エンザルタミド群で統計学的に有意な延長が認められ ($p < 0.0001$ 、片側層別 log-rank 検定)、プラセボ+エンザルタミド群に対するタラゾパリブ+エンザルタミド群の優越性が検証された。

さらに、遺伝子変異有無別の BICR 判定による rPFS (主要評価項目) のタラゾパリブ+エンザルタミド群とプラセボ+エンザルタミド群のハザード比は *BRCA* 遺伝子変異陽性集団 (コホート 1) で 0.266 (95%CI: 0.128, 0.555)、*BRCA* 遺伝子以外の HRR 遺伝子変異陽性集団 (コホート 1) で 0.722 (95%CI: 0.456, 1.143) 及び HRR 遺伝子変異陰性集団 (コホート 1) で 0.719 (95%CI: 0.550, 0.941) であった。

a) 事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

(「Ⅴ-5. (4) 有効性検証試験」の項参照)

- (3) がん化学療法歴のある gBRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者において有効性が認められた。

手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（EMBRACA 試験）において、独立画像中央判定機関（IRF）判定による無増悪生存期間（PFS）（主要評価項目、検証的解析結果）のタラゾパリブ群と治験責任医師が選択した治療薬（PCT）群のハザード比は 0.542（95%CI：0.413, 0.711）であり、タラゾパリブ群で統計学的に有意な延長が認められ（ $p < 0.0001$ 、両側層別 log-rank 検定）、PCT 群に対するタラゾパリブ群の優越性が検証された。

（「V-5. (4) 有効性検証試験」の項参照）

- (4) 重大な副作用として、骨髄抑制（貧血、好中球減少、血小板減少、白血球減少、リンパ球減少、赤血球減少、汎血球減少等）、間質性肺疾患、血栓塞栓症（肺塞栓症、血栓症、深部静脈血栓症等）があらわれることがある。

主な副作用（10%以上）として、食欲減退、悪心、脱毛症、疲労・無力症が報告されている。

（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I-6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料（適正使用ガイド） ・患者向け資料（ターゼナを服用される方へ） （「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	・薬価基準の一部改正に伴う留意事項について （令和 6 年 4 月 16 日 保医発 0416 第 21 号） （「X-14. 保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

（令和 6 年 3 月提出）

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・骨髄抑制 ・間質性肺疾患 ・血栓塞栓症	・二次性悪性腫瘍 ・胚・胎児毒性 ・腎機能障害患者への投与	該当なし
1. 2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要
通常 医薬品安全性監視活動		通常 リスク最小化活動
追加 医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対する特定使用成績調査 ・がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する特定使用成績調査		追加 リスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材の作成と提供
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
該当なし		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ターゼナカプセル 0.1mg
ターゼナカプセル 0.25mg
ターゼナカプセル 1mg

(2) 洋名

TALZENNA capsules 0.1mg
TALZENNA capsules 0.25mg
TALZENNA capsules 1mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

タラゾパリプトシル酸塩（JAN）

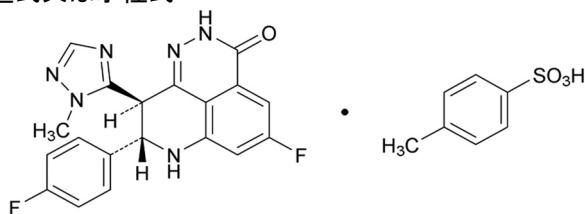
(2) 洋名（命名法）

Talazoparib Tosilate（JAN）
talazoparib（r-INN）

(3) ステム（stem）

ポリアデノシン 5' -二リン酸-リボースポリメラーゼ阻害剤：-parib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₁₄F₂N₆O • C₇H₈O₃S
分子量：552.55

5. 化学名（命名法）又は本質

(8*S*, 9*R*)-5-Fluoro-8-(4-fluorophenyl)-9-(1-methyl-1*H*-1, 2, 4-triazol-5-yl)-2, 7, 8, 9-tetrahydro-3*H*-pyrido[4, 3, 2-*de*]phthalazin-3-one mono (4-methylbenzenesulfonate)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

研究所コード番号：PF-06944076-15（トシル酸塩）、PF-06944076（遊離塩基）

治験成分記号：BMN673、MDV3800、LT-00673

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄色の固体である。

(2) 溶解性

ジメチルスルホキシド及び *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、2-プロパノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：326℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=1.24

(6) 分配係数

分配係数（logP）：1.6（1-オクタノール／水）

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+63.00° [ジメチルホルムアミド／アセトン（50：50）混合液（1.5g/100mL）]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	二重 LDPE 袋、 アルミ袋、HDPE ドラム	60 ヶ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6 ヶ月	規格内
光安定性試験	キセノンランプ	密閉した石英バ イアル	総照度：120 万 lx・hr、 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m ²	含量及び類縁物質に 関して変化し、光に対 して感受性を示した。

測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

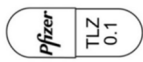
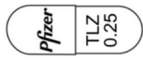
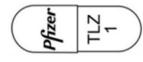
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形 (mm)	色調等
ターゼナカプセル 0.1mg	 14.3×5.3	キャップ：白色 ボディ：白色 4号硬カプセル
ターゼナカプセル 0.25mg	 14.3×5.3	キャップ：帯黄白色 ボディ：白色 4号硬カプセル
ターゼナカプセル 1mg	 14.3×5.3	キャップ：淡赤色 ボディ：白色 4号硬カプセル

(3) 識別コード

ターゼナカプセル 0.1mg : TLZ 0.1

ターゼナカプセル 0.25mg : TLZ 0.25

ターゼナカプセル 1mg : TLZ 1

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ターゼナカプセル 0.1mg	ターゼナカプセル 0.25mg	ターゼナカプセル 1mg
有効成分	1カプセル中 タラゾパリブとして0.1mg (タラゾパリブトシル酸塩 0.145mg)	1カプセル中 タラゾパリブとして0.25mg (タラゾパリブトシル酸塩 0.363mg)	1カプセル中 タラゾパリブとして1mg (タラゾパリブトシル酸塩 1.453mg)
添加剤	ケイ酸処理結晶セルロース (カプセル本体) ヒプロメ ロース、酸化チタン	ケイ酸処理結晶セルロース (カプセル本体) ヒプロメ ロース、酸化チタン、黄色 三二酸化鉄	ケイ酸処理結晶セルロース (カプセル本体) ヒプロメ ロース、酸化チタン、三二 酸化鉄、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

分解生成物及び工程由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ブリスター包装	24 ヶ月（継続中）	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内
光安定性試験	曝光	無包装 ^{a)}	総照度：120 万 lx・hr、 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m ²	0.1mg：分解生成物の増加が認められた
		ブリスター包装		0.25mg/1mg：規格内

測定項目：性状（外観）、含量、純度（分解生成物）、溶出性、水分等

a) 対照：遮光した試料

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

試験法：日局一般試験法溶出試験（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈ターゼナカプセル 0.1mg〉

10 カプセル [10 カプセル (ブリスター) ×1]

〈ターゼナカプセル 0.25mg〉

10 カプセル [10 カプセル (ブリスター) ×1]

〈ターゼナカプセル 1mg〉

10 カプセル [10 カプセル (ブリスター) ×1]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ブリスター包装：ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデン、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

〈ターゼナカプセル 0.1mg〉

○*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

〈ターゼナカプセル 0.25mg〉

○*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

○がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

〈ターゼナカプセル 1mg〉

○がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

＜解説＞

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）を対象として実施した国際共同第Ⅲ相試験（TALAPRO-2 試験）のパート2のタラゾパリブとエンザルタミドの併用投与の有効性及びに安全性を中心に評価し、効能又は効果を設定した。

相同組換え修復（HRR）に直接又は間接的に関与する HRR 遺伝子の変異の有無を問わない mCRPC 男性患者を対象とした TALAPRO-2 試験の主要評価項目である盲検下独立中央評価（BICR）判定による画像上の無増悪生存期間（rPFS）において、タラゾパリブ+エンザルタミド群はプラセボ+エンザルタミド群に対し、ハザード比は 0.627（95%CI：0.506, 0.777）で、統計学的に有意な rPFS の延長が認められた（ $p < 0.0001$ 、片側層別 log-rank 検定）。rPFS の中央値は、タラゾパリブ+エンザルタミド群では未達（95%CI：27.5, 未達）、プラセボ+エンザルタミド群では 21.9（95%CI：16.6, 25.1）ヵ月であった。また、HRR 遺伝子変異陽性集団（コホート1+2）において、BICR 判定による rPFS（主要評価項目）のタラゾパリブ+エンザルタミド群とプラセボ+エンザルタミド群のハザード比は 0.447（95%CI：0.328, 0.610）であり、タラゾパリブ+エンザルタミド群で統計学的に有意な延長が認められ（ $p < 0.0001$ 、片側層別 log-rank 検定）、プラセボ+エンザルタミド群に対するタラゾパリブ+エンザルタミド群の優越性が検証された。さらに、*BRCA* 遺伝子変異陽性集団、*BRCA* 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性集団及び HRR 関連遺伝子変異陰性集団のそれぞれの集団における rPFS のハザード比は 0.266（95%CI：0.128, 0.555）、0.722（95%CI：0.456, 1.143）及び 0.719（95%CI：0.550, 0.941）であった。TALAPRO-2 試験の日本人集団（116 例）では、rPFS におけるハザード比は 0.887（95%CI：0.450, 1.751）であり、rPFS の中央値はタラゾパリブ+エンザルタミド群（95%CI：27.9, 未達）及びプラセボ+エンザルタミド群（95%CI：24.9, 未達）ともに未達であった。日本人集団においてもタラゾパリブ+エンザルタミド群で良好な結果を示した。

以上のとおり、タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与は *BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に対して臨床的に意義のある有効性を示したことから、承認審査の過程において効能又は効果は以下の記載となった。

「*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」

TALAPRO-2 試験の審査過程の概要

主要目的である、HRR 遺伝子変異の有無を問わない患者（全体集団、コホート1）及び HRR 遺伝子変異陽性集団（コホート1+2）における rPFS のタラゾパリブとエンザルタミド併用投与のプラセボとエンザルタミド併用投与に対する優越性は検証された。

一方、医薬品医療機器総合機構からは以下の理由から遺伝子変異の状況別における検討の必要性が示された。

- ・HRR 遺伝子変異陽性と陰性の患者間でタラゾパリブとエンザルタミド併用投与による前立腺癌の増殖抑制の主要な作用機序が異なっているため、HRR 遺伝子変異に依存しない作用機序が非臨床試験等により裏付けられていると判断するのは困難
- ・HRR 遺伝子変異陽性患者について、*BRCA* 以外の遺伝子においては個々の因子の相同組換え修復機能への寄与の程度は不明

以上より、タラゾパリブとエンザルタミド併用投与の有効性については、全体集団の結果に加え、*BRCA* 遺伝子変異陽性集団、*BRCA* 以外の *HRR* 遺伝子変異陽性集団、*HRR* 遺伝子変異陰性集団の解析結果も医薬品医療機器総合機構により検討された。その結果、*BRCA* 遺伝子変異陽性集団に対してのみ、タラゾパリブとエンザルタミド併用の有効性が期待できると判断され、効能又は効果が「*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」と設定された。

承認審査の過程については、審査報告書を参照すること。

〈がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌〉

gBRCA 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌に対して、海外で実施した無作為化第Ⅲ相試験（C3441009 試験）、及び C3441030 試験（国内第Ⅰ相試験）の拡大パート] から得られた有効性、並びに安全性を中心に評価し、効能又は効果を設定した。

gBRCA 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性であり、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及び（又は）タキサン系抗悪性腫瘍剤（禁忌でない場合）による治療歴を有する手術不能又は再発乳癌患者を対象とした C3441009 試験の主要評価項目である IRF 判定による無増悪生存期間（PFS）において、タラゾパリブ群は治験責任医師が選択した治療薬（PCT）（カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン又はビノレレビン）群に対し、ハザード比 0.542（95%CI：0.413, 0.711）で、統計学的に有意な PFS の延長が認められた（ $p < 0.0001$ 、両側層別 log-rank 検定）。PFS の中央値は PCT 群で 5.6（95%CI：4.2, 6.7）ヵ月、タラゾパリブ群で 8.6（95%CI：7.2, 9.3）ヵ月であった。

国内第Ⅰ相試験である C3441030 試験の拡大パートにおいて、タラゾパリブ投与は、*gBRCA* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌を有する日本人患者において、客観的奏効（治験責任医師判定）が確定した患者は 19 例中 11 例 [57.9%（90%CI：36.8, 77.0）] で、確定 ORR の両側 90%CI の下限は事前に規定した 18.4%（C3441009 試験において PCT 群で観察された ORR）を上回った。このことから、タラゾパリブ単剤療法は、*gBRCA* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌を有する日本人患者において臨床的に意味のある抗腫瘍効果を示した。

以上のとおり、C3441009 試験及び C3441030 試験においてがん化学療法歴のある *gBRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌患者においてタラゾパリブの有効性が示されたことから、承認審査の過程において効能又は効果は以下の記載となった。

「がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌」

承認審査の過程については、審査報告書を参照すること。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

- 5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、BRCA 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉

- 5.3 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 5.4 本剤の投与は、以下のいずれかに該当する患者を対象とすること。
- ・アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者
 - ・アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤のいずれかを含む化学療法歴があり、他方に適応のない患者
- 5.5 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

＜解説＞

〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

- 5.1 本剤の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していないため設定した。
- 5.2 類薬の添付文書を参考に設定した。

〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉

- 5.3 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していないため設定した。
- 5.4 臨床試験の結果に基づき設定した。
- 5.5 CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）と類薬の添付文書を参考に設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量		
	効能又は効果	用法及び用量
ターゼナカプセル 0.1mg ターゼナカプセル 0.25mg	<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌	エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
ターゼナカプセル 0.25mg ターゼナカプセル 1mg	がん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<解説>

V-3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

主要試験である国際共同第Ⅲ相試験（TALAPRO-2 試験）の結果より、タラゾパリブ 0.5mg 1 日 1 回とエンザルタミド 160mg 1 日 1 回併用投与の用法及び用量は、去勢抵抗性前立腺癌患者の画像上の無増悪生存期間（rPFS）を延長し、有効であることが示された。また、TALAPRO-2 試験の安全性データから、タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与で認められた安全性プロファイルは、タラゾパリブ及びエンザルタミド単剤投与時に認められる既知の安全性プロファイルと一致しており、有害事象は概して管理可能であった。日本人における安全性プロファイルは全体集団と同様であった。TALAPRO-2 試験及びこれまでに実施した臨床試験の結果に基づき、本剤の用法及び用量を「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

（「V-5. (4) 有効性検証試験」の項参照）

〈がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉

主要試験である海外第Ⅲ相試験（C3441009 試験）及び国内第Ⅰ相試験（C3441030 試験）拡大パートの結果より、タラゾパリブ 1mg 1 日 1 回の用法及び用量は、*gBRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者の PFS を延長かつ ORR を改善し、有効であることが示された。また、*gBRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象としたタラゾパリブ 1mg 1 日 1 回投与の忍容性は良好であり、タラゾパリブと関連のある有害事象は休薬、減量及び（又は）標準的な支持療法で管理可能であることが示された。これらの試験及びこれまでに実施した臨床試験の結果に基づき、本剤の用法及び用量を「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

（「V-5. (3) 用量反応探索試験、(4) 有効性検証試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 7.3 中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30mL/min/1.73m²以上 60mL/min/1.73m²未満）では、本剤 1 日 1 回 0.35mg を開始用量とすること。[9.2.2、16.6.2 参照]
- 7.4 0.1mg カプセルと 0.25mg カプセルの生物学的同等性は示されていないため、0.5mg を投与する際に 0.1mg カプセルを使用しないこと。
- 7.5 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

減量の目安

通常投与量	1 日 1 回 0.5mg
1 段階減量	1 日 1 回 0.35mg
2 段階減量	1 日 1 回 0.25mg
3 段階減量	1 日 1 回 0.1mg
4 段階減量	投与中止

副作用に対する休薬及び減量基準

副作用	程度*	処置
貧血	ヘモグロビン値が 8g/dL 未満	ヘモグロビン値が 9g/dL 以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本剤の投与を再開できる。
血小板減少	血小板数が 50,000/ μ L 未満	- 初発の場合、血小板数が 50,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本剤の投与を再開できる。 - 再発した場合、血小板数が 75,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本剤の投与を再開できる。
好中球減少	好中球数が 1,000/ μ L 未満	好中球数が 1,500/ μ L 以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本剤の投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3 又は Grade 4	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本剤の投与を再開できる。

* : Grade は NCI-CTCAE ver. 4. 03 に準じる。

〈がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌〉

- 7.6 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.7 中等度の腎機能障害のある患者（*eGFR* 30mL/min/1.73m² 以上 60mL/min/1.73m² 未満）では、本剤 1 日 1 回 0.75mg を開始用量とすること。〔9.2.2、16.6.2 参照〕
- 7.8 1mg カプセルと 0.25mg カプセルの生物学的同等性は示されていないため、1mg を投与する際に 0.25mg カプセルを使用しないこと。
- 7.9 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

減量の目安

通常投与量	1 日 1 回 1mg
1 段階減量	1 日 1 回 0.75mg
2 段階減量	1 日 1 回 0.5mg
3 段階減量	1 日 1 回 0.25mg
4 段階減量	投与中止

副作用に対する休薬及び減量基準

副作用	程度*	処置
貧血	ヘモグロビン値が 8g/dL 未満	ヘモグロビン値が 9g/dL 以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本剤の投与を再開できる。
血小板減少	血小板数が 50,000/ μ L 未満	血小板数が 75,000/ μ L 以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本剤の投与を再開できる。
好中球減少	好中球数が 1,000/ μ L 未満	好中球数が 1,500/ μ L 以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本剤の投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3 又は Grade 4	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本剤の投与を再開できる。

* : Grade は NCI-CTCAE ver. 4.03 に準じる。

＜解説＞

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

- 7.1-7.4 CCDS 及び類薬を参考に設定した。
- 7.5 臨床試験の用量調節基準に基づき、CCDS、USPI（米国添付文書）を参考に設定した。
- 〈がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌〉
- 7.6-7.8 CCDS 及び類薬を参考に設定した。
- 7.9 臨床試験の用量調節基準に基づき、CCDS、USPI を参考に設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉（評価資料）

	日本人	外国人
第Ⅰ相試験	日本人進行固形癌患者を対象とした 第Ⅰ相試験（C3441030 試験） 用量漸増パート gBRCA 遺伝子変異を有する日本人進行乳癌患者を対象とした第Ⅰ相試験 （C3441030 試験） 拡大パート	進行固形癌患者を対象とした 第Ⅰ相 First in Human 試験 （C3441007 試験）
第Ⅱ相試験		HRR 遺伝子変異を有する NHT の投与歴がある mCRPC 患者を対象とした 第Ⅱ相試験 （C3441006 試験）
第Ⅲ相試験	CRPC に対する治療歴がない mCRPC 患者を対象とした第Ⅲ相試験 （TALAPRO-2 試験）	

太枠：主要試験

〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉（評価資料）

	日本人	外国人
第Ⅰ相試験	日本人進行固形癌患者を対象とした 第Ⅰ相試験（C3441030 試験） 用量漸増パート gBRCA 遺伝子変異を有する日本人進行乳癌患者を対象とした第Ⅰ相試験 （C3441030 試験） 拡大パート	進行固形癌患者を対象とした 第Ⅰ相 First in Human 試験 （C3441007 試験）
第Ⅱ相試験		gBRCA 遺伝子変異を有する進行乳癌患者を対象とした第Ⅱ相試験 （C3441008 試験）
第Ⅲ相試験		gBRCA 遺伝子変異を有する進行乳癌患者を対象とした第Ⅲ相試験 （C3441009 試験）

太枠：主要試験

評価資料

開発相 治験番号 実施国	試験の目的	試験デザイン	対象 参加者数／ 投与例数	用法及び用量	投与期間
前立腺癌患者を対象とした臨床試験					
第Ⅱ相 TALAPRO-1 (C3441006、 MDV3800-06) 海外 14 カ国 ^{a)}	有効性、安全性 薬物動態	非盲検、非対照、 多施設共同	転移性去勢抵抗 性前立腺癌患者 128 例/127 例	タラゾパリブ 1mg/日（開始用量） 経口投与	反復投与
第Ⅲ相 TALAPRO-2 (C3441021) 国際共同 26 カ国 ^{b)}	有効性、安全性 薬物動態	パート 1 非盲検、非無作 為化 パート 2 二重盲検、無作 為化	転移性去勢抵抗 性前立腺癌患者 パート 1 19 例/19 例 パート 2 参加者数:1035 例 コホート 1 : 投与例数:805 例 （日本人 116 例） コホート 2 : 投与例数:230 例 （日本人 15 例）	パート 1 タラゾパリブ 1mg/日＋ エンザルタミド 160mg/日 タラゾパリブ 0.5mg/日＋ エンザルタミド 160mg/日 経口投与 パート 2 タラゾパリブ 0.5mg/日（開始用 量）＋ エンザルタミド 160mg/日 経口投与	反復投与

a) オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、韓国、オランダ、ポーランド、スペイン、英国、米国

b) アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、中国、チェコ、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、韓国、ニュージーランド、ノルウェー、ペルー、ポーランド、ポルトガル、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、英国、米国

評価資料（つづき）

開発相 治験番号 実施国	試験の目的	試験デザイン	対象 参加者数／ 投与例数	用法及び用量	投与期間
乳癌患者を対象とした臨床試験					
第Ⅱ相 ABRAZO (C3441008、 673-201) 海外 5 カ国 ^{c)}	有効性、安全性 薬物動態	非盲検、2 期、2 コホート	gBRCA 変異陽性 HER2 陰性早期乳 癌患者 コホート 1： 49 例/48 例 コホート 2： 35 例/35 例	タラゾパリブ 1mg/日 経口投与	反復投与 1 サイクル 21 日間
第Ⅲ相 EMBRACA (C3441009、 673-301) 海外 16 カ国 ^{d)}	有効性、安全性 薬物動態	非盲検、無作為 化、並行群間、2 群、多施設共同	gBRCA 変異陽性 進行乳癌患者 ^{e)} タラゾパリブ群： 287 例/286 例 PCT 群： 144 例/126 例	タラゾパリブ 1mg/日 経口投与	反復投与 1 サイクル 21 日間
固形癌又は乳癌患者を対象とした臨床試験					
第Ⅰ相 C3441030 日本	安全性、有効性 薬物動態	用量漸増パート 逐次的コホート、 非盲検 拡大パート 非盲検、多施設 共同	用量漸増パート 進行性固形癌患者 9 例/9 例 拡大パート gBRCA 変異陽性 進行乳癌患者 19 例/19 例	用量漸増パート タラゾパリブ 0.75mg/日、1mg/日 経口投与 拡大パート タラゾパリブ 1mg/日（中等度の腎 機能障害を有する患 者では 0.75mg/日） 経口投与	反復投与 1 サイクル 28 日間
第Ⅰ相 C3441007 (PRP-001) 米国、英国	安全性、 薬物動態	単群、非盲検 3 パート ^{f)} 用量漸増パート 拡大パート 継続投与パート	進行又は再発固 形癌患者 用量漸増パート 39 例/39 例 拡大パート 74 例/71 例	用量漸増パート タラゾパリブ 0.025～1.1mg/日 (9 用量) 経口投与 拡大パート タラゾパリブ 1mg/日 経口投与	反復投与 1 サイクル 28 日間

gBRCA：生殖細胞系乳癌感受性遺伝子、PCT：治験責任医師が選択した治療薬（カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、ビンoreレルビンのいずれか単剤）

c) フランス、ドイツ、スペイン、英国、米国

d) 米国、ベルギー、フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、ポーランド、スペイン、英国、イスラエル、ロシア、ウクライナ、ブラジル、韓国、オーストラリア、台湾

e) 参加者数（ITT 集団：無作為割付されたすべての患者）は、タラゾパリブ群 287 例、PCT 群 144 例である。

f) 用量漸増パート及び拡大パートの結果を提示した。

参考資料

開発相 治験番号 実施国	試験の目的	試験デザイン	対象 参加者数/ 投与例数	用法及び用量	投与期間
固形癌又は乳癌患者を対象とした臨床試験					
第Ⅰ相 C3441001 (MDV3800-01) 米国、カナダ	腎機能障害を有する患者の薬物動態、安全性	非盲検、非無作為化、多施設共同	進行固形癌患者 34 例/34 例	タラゾパリブ 0.5mg/日 経口投与	22 日間
第Ⅰ相 C3441002 (MDV3800-02) 米国	肝機能障害を有する患者の薬物動態、安全性	非盲検、非無作為化、多施設共同	進行固形癌患者 38 例/38 例	タラゾパリブ 0.5mg/日 経口投与	22 日間
第Ⅰ相 C3441003 (MDV3800-03) ハンガリー	主要消失経路の検討、代謝物の同定	非盲検	進行固形癌患者 6 例/6 例	¹⁴ C-標識タラゾパリブ 1mg 経口投与	単回投与
第Ⅰ相 C3441004 (MDV3800-04) 海外 4 カ国 ^{g)}	P-gp 阻害薬（イトラコナゾール）及び P-gp 誘導薬（リファンピシン）との薬物相互作用、安全性	非盲検、2 群、固定順序	進行固形癌患者 A 群:19 例/19 例 B 群:17 例/17 例	A 群 タラゾパリブ 0.5mg イトラコナゾール 100mg 経口投与 B 群 タラゾパリブ 1mg リファンピシン 600mg 経口投与	単回投与 2 回
第Ⅰ相 C3441005 (MDV3800-14) 米国	心再分極に及ぼす影響	非盲検	進行固形癌患者 38 例/37 例	タラゾパリブ 1mg/日 経口投与	22 日間
第Ⅱ相 C3441020 (NEOTALA) 米国	有効性、安全性 薬物動態	単群、非盲検、非無作為化、多施設共同	gBRCA 変異陽性 HER2 陰性早期乳癌患者 61 例/61 例	タラゾパリブ 1mg/日 術前補助療法 経口投与	24 週間
第Ⅱ相 C3441010 (MDV3800-13) 海外 9 カ国 ^{h)}	安全性	単群、非盲検、多施設共同、継続投与	タラゾパリブの投与を受けた進行固形癌患者 120 例/118 例	タラゾパリブ 最大 1mg/日 経口投与	反復投与

P-gp：P-糖蛋白質、gBRCA：生殖細胞系乳癌感受性遺伝子

g) ロシア、ハンガリー、ポーランド、モルドバ

h) カナダ、フランス、ドイツ、ハンガリー、モルドバ、ポーランド、ロシア、英国、米国

参考資料（つづき）

開発相 治験番号 実施国	試験の目的	試験デザイン	対象 参加者数/ 投与例数	用法及び用量	投与期間
血液がん患者又は健康成人を対象とした臨床試験					
第Ⅰ相 C3441023 (673-103) 米国	食事の影響、安全性	2 投与期、2 投与 順序、クロスオー バー	健康成人 18 例/18 例	タラゾパリブ 0.5mg/日 経口投与	単回投与
第Ⅰ相 C3441022 (PRP-002) 米国、英国	MTD、安全性	非盲検	進行血液学的悪 性疾患患者 アーム 1: AML、MDS 25 例/25 例 アーム 2: CLL、MCL 8 例/8 例	アーム 1 タラゾパリブ 0.1、0.2、0.3、0.45、 0.9、1.35、2.0mg/日 経口投与 アーム 2 タラゾパリブ 0.1、0.9mg/日 経口投与	反復投与 1 サイクル 21 日間

MTD：最大耐量、AML：急性骨髄性白血病、MDS：骨髄異形成症候群、CLL：慢性リンパ性白血病、MCL：マンツル細胞リンパ腫

(2) 臨床薬理試験

1) 健康成人を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験（C3441023 試験）²¹⁾

外国人健康成人男性 18 例にタラゾパリブ 0.5mg を食後及び空腹時に単回経口投与したときの忍容性は良好であった。有害事象 1 件（頭痛、食後投与）が治験薬と関連があると判断された。タラゾパリブを食後及び空腹時投与したときの有害事象の発現頻度は、空腹時投与で 18 例中 3 例（16.7%）に 3 件、食後投与で 18 例中 4 例（22.2%）に 5 件の有害事象が認められた。Grade 2（中等度）の有害事象は 1 件（歯痛、食後投与）であり、治験薬との因果関係は否定された。有害事象はすべて治験完了前に回復した。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 心臓の再分極に及ぼす影響²²⁾

（外国人データ）

心臓の再分極に対するタラゾパリブの影響を評価するために、C3441005 試験の進行固形癌患者 37 例に、タラゾパリブ 1mg 1 日 1 回投与したときの PK データと時間を一致させた ECG データを用いて、QTcF 及び QTcB（3 回繰り返し測定した平均値）のベースラインからの変化量に対応するタラゾパリブ濃度との関係性を評価した結果、タラゾパリブは心拍数及び QTc に濃度依存的な影響を及ぼさないことが示された。心電図解析対象集団では、QTcF 又は QTcB のベースライン後の平均最大値が 500msec を超えた患者や、時間を一致させて測定した QTcF 又は QTcB のベースラインからの延長が 60msec を超えた患者はいなかった。また、時間を一致させたベースラインからの平均変化量の片側 95%CI の上限は、心電図解析対象集団のすべての時点で QTcF 及び QTcB とともに 12msec 未満であった。さらに、定常状態時のタラゾパリブ C_{max} の平均値（17.2ng/mL）において、QTcF のベースラインからの変化量の推定値は 2.44msec（片側 95%CI の上限：4.64msec）で、QTcB のベースラインからの変化量の推定値は 2.09msec（片側 95%CI の上限：4.59msec）であった。これらの解析結果から、タラゾパリブ 1mg 1 日 1 回投与では、タラゾパリブは QTc 延長に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(3) 用量反応探索試験

〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

海外第Ⅱ相試験 (TALAPRO-1 試験: C3441006 試験、MDV3800-06) ²³⁾

目的	HRR 遺伝子変異 [*] を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) 男性患者を対象として、タラゾパリブの有効性及び安全性を評価する。 ※HRR 遺伝子変異は、 <i>ATM</i> 、 <i>ATR</i> 、 <i>BRCA1</i> 、 <i>BRCA2</i> 、 <i>CHEK2</i> 、 <i>FANCA</i> 、 <i>MLH1</i> 、 <i>MRE11A</i> 、 <i>NBN</i> 、 <i>PALB2</i> 及び <i>RAD51C</i> 遺伝子のうち一つ以上の変異があるものと定義した。
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験
対象	新規ホルモン療法 (NHT) 歴及びタキサン系化学療法歴のある mCRPC 男性患者 127 例 HRR 遺伝子変異及び測定可能病変を有する集団 (HRR 遺伝子変異を有する mCRPC 患者で、RECIST v1.1 に基づく測定可能な軟部組織病変を有する) は 127 例中 104 例であった。
主な登録基準	HRR 遺伝子変異を有する mCRPC 患者で、タキサン系化学療法歴があり、少なくとも 1 種類の新規ホルモン療法 (NHT) にて疾患進行が認められた成人男性
試験方法	タラゾパリブは 1mg を 1 日 1 回経口投与した。スクリーニング時に中等度の腎機能障害が認められた患者 [中央検査機関による推算糸球体濾過量 (eGFR) が 30 ~ 59mL/min/1.73m ²] は開始用量及び最大用量を 0.75mg 1 日 1 回とした。
評価項目	有効性 主要評価項目 奏効率 (ORR) : 新ガイドライン第 1.1 版 (RECIST v1.1) に基づく盲検下独立中央評価 (BICR) により、軟部組織病変の最良総合効果で完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) が認められた患者の割合とした。骨病変が進行していないエビデンスは Prostate Cancer Working Group (PCWG) 3 基準に基づき確認した。 安全性 副次評価項目 有害事象、身体所見、バイタルサイン及び臨床検査値
解析方法	ORR は 2 値の比率を、Clopper-Pearson 法を用いた両側正確 95%信頼区間 (CI) とともに示した。

結果

有効性

主要評価項目

●客観的奏効率 (ORR)

BICR 判定による奏効例は HRR 遺伝子変異及び測定可能病変を有する 104 例中 31 例で、ORR は 29.8% (95%CI : 21.2, 39.6) であった。奏効例の内訳は確定 CR が 7 例 (6.7%)、確定 PR が 24 例 (23.1%) であった。

安全性

副次評価項目

●有害事象

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は 78.7% (100/127 例) であり、主な事象 (発現頻度 20%以上) は、貧血 42.5% (54/127 例) 及び悪心 22.8% (29/127 例) であった。Grade 3 の治験薬と関連がある有害事象は 36.2%に認められ、主な事象 (発現頻度) は貧血 (28.3%) 及び好中球数減少 (7.1%) であった。Grade 4 の有害事象は 3.1%に認められ、いずれも血小板数減少で治験薬と関連があると判断された。

治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現頻度は 8.7% (11/127 例) であり、主な事象は貧血 3.9% (5/127 例) 及び血小板数減少 1.6% (2/127 例) であった。

投与中止に至った有害事象 (因果関係を問わない) の発現頻度は 11.8% (15/127 例) であり、2 例以上に認められた事象は背部痛及び血小板数減少 (各 1.6%) であった。

治験薬投与と関連のある死亡例の報告はなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

● バイタルサイン、臨床検査及びその他の検査

拡張期血圧がベースラインから 20mmHg 以上上昇した患者の割合は 12.0% (15/125 例) で、心拍数が 120bpm 超かつベースラインから 30bpm 超増加した患者の割合は 0.8% (1/125 例) であり、臨床的に重要である可能性がある と判断された。

血液学的検査でベースライン後に検査値が Grade 3 又は Grade 4 にグレードシフトした主な検査項目及び患者の割合は、貧血で 19.4% (24/124 例)、リンパ球数減少で 16.1% (20/124 例) であった。

血液生化学的検査でベースライン後に検査値が Grade 3 又は Grade 4 にグレードシフトした主な検査項目及び患者の割合 (5%以上) は、アルカリホスファターゼ増加 7.2% (9/125 例) 及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 6.0% (3/50 例) であった。

ALT 値又は AST 値が基準値上限 (ULN) の 3 倍以上増加した患者の割合は 1.6% (2/125 例) であり、ALT 値が ULN の 3 倍以上となった患者が 1 例、AST 値が ULN の 3 倍以上となった患者が 1 例であった。Hy's Law^{a)} が疑われた患者はいなかった。

a) Hy's Law は以下のように定義した。

1. AST 又は ALT が ULN の 3 倍以上に増加 (ベースラインの ALT/AST が ULN の 3 倍超の場合は ULN の 5 倍超に増加)
2. 総ビリルビンが ULN の 2 倍超又は国際標準比 (INR) の 1.5 倍超に増加
3. ALP 値が ULN の 2 倍に達しない
4. 上記の臨床検査値異常を説明できる他の原因がない場合には、以下の原因が含まれるがこれらに限定されない。
 - ・肝胆道系疾患
 - ・ウイルス性肝炎 (例: 肝炎 A/B/C/D/E、エプスタイン・バーウイルス、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、水痘、トキソプラズマ症、パルボウイルス)
 - ・うっ血性心不全、低血圧、又は虚血を引き起こす肝低酸素症の原因を問わない。
 - ・ハーブ、栄養補助食品、植物、キノコ等の肝毒性物質、薬剤又は肝毒素類への曝露
 - ・アルコール性肝炎
 - ・非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)
 - ・自己免疫性肝炎
 - ・ウィルソン病・ヘモクロマトーシス
 - ・A1 アンチトリプシン欠乏症

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

〈がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉

①海外第 I 相試験（C3441007 試験、PRP-001）²⁴⁾

目的	進行又は再発固形癌患者を対象としてタラゾパリブを用量漸増投与した際の安全性、忍容性及び予備の有効性を評価する。
試験デザイン	非盲検
対象	DNA 修復欠損を有する進行又は再発固形癌患者 110 例 用量漸増パート：39 例 拡大パート：71 例
主な登録基準	組織学的又は細胞学的に確認された切除不能な局所進行又は転移性固形癌を有し、標準治療がないか又は標準治療が無効であった 18 歳以上の患者のうち、固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン第 1.1 版（RECIST v1.1）に従って測定可能な腫瘍を有するか、糖鎖抗原 125（CA-125）（卵巣癌）、前立腺特異抗原（PSA）（前立腺癌）又は糖鎖抗原 19-9（CA 19-9）（膵癌）が高値であり、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータス（PS）が 1 以下で、文書による同意が得られ、経口薬の服用が可能な患者を本試験に適格とした。妊娠可能な女性においては、スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性であり、かつ治験薬の最終投与 30 日後まで避妊することに同意した患者を適格とした。 拡大パートには、 <i>BRCA</i> 病的変異（pathogenic mutation/deleterious mutation）を有する乳癌又は卵巣癌患者、生殖細胞系又は体細胞系 <i>BRCA</i> 病的変異又は <i>ATM</i> の体細胞変異を有する前立腺癌患者、 <i>BRCA</i> 病的変異又は <i>PALB2</i> 病的変異を有する膵癌患者、小細胞肺癌（SCLC）患者又はユーイング肉腫患者など、腫瘍特異的な基準を満たす患者を組み入れた。 <i>BRCA</i> 変異を有する患者では、DNA 修復欠損が確認されていることとした。
主な除外基準	中枢神経系転移の治療が不十分である患者、骨髄又は幹細胞移植のために高用量の化学療法の治療歴を有している患者、吸収に影響を及ぼす外科的処置歴、消化管疾患、活動性消化性潰瘍疾患を有する患者。また、拡大パートでは、PARP 阻害薬による前治療を受けた患者
試験方法	用量漸増パート 標準的な用量漸増デザインを用いて、タラゾパリブ 0.025 から 1.1mg/日（9 用量）の用量範囲で用量漸増し、最大耐量（MTD）を決定した。MTD は、用量制限毒性（DLT）の発現が 6 例中 1 例以下であった最高用量と定義した。 拡大パート 用量漸増パートで MTD が確定した後に、第 II 相臨床推奨用量（RP2D）でタラゾパリブを Cycle 1 の第 1 日から 1 日 1 回投与し、28 日間のサイクルで反復投与した。
評価項目	安全性 主要評価項目 最大耐量（MTD） 副次評価項目 第 II 相臨床推奨用量（RP2D）、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン 等 有効性 副次評価項目 客観的確定奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS） 等

結果

安全性

主要評価項目

●最大耐量（MTD）

用量漸増パートにおいて、タラゾパリブ 1.1mg/日の投与で 6 例中 2 例に血小板減少症が発現し、DLT とみなされた。したがって、1mg/日を MTD 及び RP2D と判断した。血小板減少症は、0.90mg/日群の 1 例にも認められた。

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

副次評価項目

●有害事象

治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は 77.3% (85/110 例) であり、主な事象は疲労 (32.7%)、悪心 (30.0%)、貧血 (28.2%)、脱毛症 (22.7%) 及び血小板減少症 (20.0%) であった。

治験薬と関連がある重篤な有害事象は、タラゾパリブ 0.90mg/日又は 1mg/日の投与を受けた 4 例に発現し、その内訳は、SCLC 患者 2 例 (トランスアミナーゼ上昇及び嘔吐)、卵巣癌患者 1 例 (詳細不明の貧血) 及びユーイング肉腫患者 1 例 (血小板減少症) であった。

治験期間中、8 例 (7.3%) が有害事象により死亡したが、治験薬と関連があると判断された死亡は認められなかった。また、有害事象により治験薬の投与を中止した患者は認められなかった。

●バイタルサイン、心電図、臨床検査及びその他の検査

血液学的毒性は Grade 3 及び Grade 4 がそれぞれ 45 例 (40.9%) 及び 10 例 (9.1%) に発現した。6 例に基準値上限 (ULN) の 3 倍以上の AST、ALT 又はその両方の増加が認められ、同時にビリルビンが ULN の 2 倍超であったことから、重度薬物性肝障害の可能性 (Hy's law)^{a)} が示唆された。これら患者のうち 5 例は多発性転移性肝病変又は脾病変を有していた。

バイタルサインにはベースラインからの変化に明らかな傾向は認められなかった。

得られているデータは限定的であるが、QT 間隔に対するタラゾパリブの明らかな影響は認められなかった。

a) 「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項 海外第 II 相試験 (TALAPRO-1 試験) 参照

有効性

副次評価項目

評価可能な乳癌患者 (14 例) において、RECIST v1.1 による客観的確定奏効率 (ORR) [(完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)] は 50.0% (CR : 1 例、PR : 6 例) であった。有害な *gBRCA1* 変異を有する患者の ORR は 5 例中 2 例、有害な *gBRCA2* 変異を有する患者の ORR は 9 例中 5 例であった。また、ORR は TNBC 患者では 7 例中 2 例、非 TNBC 患者では 7 例中 5 例であった。無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 8.0 (95%CI : 6.2, 12.4) カ月であり、奏効期間 (DOR) の中央値は 7.4 (四分位範囲 : 6.4, 14.7) カ月であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

②国内第 I 相試験 (C3441030 試験) 25)、26)、27)

目的	用量漸増パート 日本人固形癌患者に対し、タラゾパリブを用量漸増投与した際の安全性及び忍容性を評価し、第 II 相臨床推奨用量 (RP2D) / スケジュールの選定を行う。 拡大パート がん化学療法歴のある gBRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌を有する日本人患者におけるタラゾパリブの有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	非無作為化、非盲検、多施設共同試験
対象	用量漸増パート 標準治療によって効果が得られなかった、あるいは標準治療がない進行固形癌成人患者 9 例 拡大パート がん化学療法歴のある gBRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者 19 例
主な登録基準	用量漸増パート 20 歳以上の女性又は男性、経口投与が可能、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status が 0 又は 1、適切な骨髓機能、腎機能及び肝機能を有する、組織学的又は細胞学的に局所進行又は転移性固形癌と診断された、標準治療で効果が得られなかった又は標準治療がない。 拡大パート 20 歳以上の女性又は男性、経口投与が可能、ECOG performance status が 2 以下、適切な臓器機能を有する、組織学的又は細胞学的に乳癌と診断された (根治的放射線療法又は手術が適応とならない局所進行乳癌又は転移乳癌)、Myriad Genetics 社の BRCAAnalysis CDx 検査により有害な (疑い含む) 又は病的な gBRCA1 もしくは gBRCA2 の変異が特定された、局所進行又は転移乳癌に対して施行された化学療法を含む前治療が 3 レジメン以下、医学的に禁忌な場合を除き術前補助療法又は術後補助療法で、あるいは局所進行又は転移疾患に対して、タキサン又はアントラサイクリンによる治療歴を有する、RECIST v1.1 に基づく測定可能病変を有する。
主な除外基準	用量漸増パート ステロイドの投与が必要な既知の症候性脳転移を有する、治験薬初回投与前 4 週間以内に大きな外科的処置、全身抗がん療法又は放射線療法の治療歴を有する、治験薬初回投与前 2 週間以内に骨病変による痛みのために緩和的放射線療法を受けた、過去に造血幹細胞移植を必要とする高用量化学療法を受けた、過去に骨髓の 25% を超える領域に放射線照射を受けた。 拡大パート 術前及び術後補助化学療法の治療歴がない、一次治療の対象となる局所進行又は転移乳癌患者 (ただし、治験責任医師がタラゾパリブなどの PARP 阻害薬による治療が患者にとって最善であると判断した場合を除く)、PARP 阻害薬 (iniparib を除く) による治療歴がある、局所進行又は転移乳癌に対して施行されたプラチナ製剤投与中に客観的な疾患進行が認められた、治験薬投与開始前 14 日以内に細胞傷害性化学療法、放射線療法、抗ホルモン療法又はその他の標的抗がん療法を受けた、HER2 陽性乳癌を有する、活動性炎症性乳癌 [Tumor, node, metastasis (TNM) 分類が T4d である] を有する。
試験方法	タラゾパリブ 1mg を 1 日 1 回経口投与した。中等度の腎機能障害 (eGFR : 30 ~ 59mL/min/1.73m²) を有する患者では、開始用量は 0.75mg とした。疾患進行、忍容できない毒性又は同意撤回までタラゾパリブの投与を継続することとした。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

評価項目	用量漸増パート 安全性 主要評価項目 Cycle 1における用量制限毒性（DLT） 副次評価項目 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン 等 拡大パート 有効性 主要評価項目 治験責任医師判定による確定客観的奏効（確定 OR）：治験責任医師の画像評価（RECIST v1.1）で確定完全奏効（CR）又は確定部分奏効（PR）と判定された患者 副次評価項目 ・盲検下独立中央評価（BICR）判定による確定 OR：BICR の画像評価（RECIST v1.1）で CR 又は PR と判定された患者 ・確定病勢コントロール（確定 DC）：BICR の画像評価（RECIST v1.1）で CR、PR、安定（SD）及び Non-CR/Non-PD と判定された患者 ・治験責任医師判定による奏効までの期間（TTR）：初回投与日から治験責任医師判定による確定 OR が最初に記録された日までの期間 ・治験責任医師判定による無増悪生存期間（PFS）：初回投与日から治験責任医師の画像評価（RECIST v1.1）で疾患進行（PD）又は死亡のどちらかが最初に確認されるまでの期間 ・全生存期間（OS）：初回投与日から原因を問わない死亡までの期間 安全性 副次評価項目 有害事象、バイタルサイン、身体所見、臨床検査値 等
解析方法	用量漸増パート タラゾパリブの投与を受けた 9 例全例が、安全性解析対象集団に含まれた。 Cycle 1 の用量制限毒性（DLT）は、estimand 複合^{a)} ストラテジーを用いて評価した。DLT（血液学的毒性、非血液学的毒性、肝毒性及び一般毒性）の発現例数とその割合を用量別及び全体で示した。 a) 本臨床試験の主要 estimand であり、服薬遵守と効果の両方を考慮し、主要目的又は主要評価項目に沿って定義した。これには 4 つの構成要素（対象集団、変数、中間事象及び集団レベルの変数の要約）を設定した。 拡大パート タラゾパリブの投与を受けた 19 例全例が、最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団に含まれた。 有効性 有効性の解析は FAS を対象として実施した。 主要評価項目である治験責任医師判定による確定 OR、副次評価項目である BICR 判定による確定 OR 及び確定 DC それぞれについて、患者数及びその割合（確定 ORR 及び確定病勢コントロール率）及び両側 90%CI を示した。効果は 1 回目の画像評価から 4 週間以上の間隔をあけた 2 回目の画像評価で確定した。両側 90%CI は正確信頼区間法を用いて算出した。確定 ORR の両側 90%CI の下限値が 18.4%を上回る場合、タラゾパリブは日本人患者において臨床的に意義のある抗腫瘍効果が示されることとした。 CR 又は PR が確定した患者を対象として副次評価項目である治験責任医師判定による TTR の中央値及び範囲を算出した。

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

解析方法 (つづき)	副次評価項目である治験責任医師判定による PFS、及び OS については、イベント発現例数と打ち切り例数及びその割合を示した。PFS 及び OS の生存時間曲線、中央値、6 ヶ月及び 12 ヶ月時点の無増悪生存率、12 ヶ月時点の全生存率を Kaplan-Meier 法を用いて推定し、PFS 中央値の 95%CI 及び OS 中央値の 90%CI を Brookmeyer-Crowley 法、特定の時点における無増悪生存率の 95%CI 及び全生存率の 90%CI を Greenwood の公式により算出した。 安全性 安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象として実施した。 すべての有害事象を、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) version 23.1 を用いてコード化した。毒性 Grade は NCI CTCAE v4.03 に従って判定した。
---------------	--

結果

用量漸増パート

安全性

主要評価項目

●Cycle 1 における用量制限毒性 (DLT)

組み入れた 9 例 [タラゾパリブ 0.75mg/日 (3 例) 又は 1mg/日 (6 例)] に DLT は認められなかった。したがって、進行固形癌を有する日本人成人患者におけるタラゾパリブ単剤投与の第 II 相臨床推奨用量 (RP2D) は 1mg を 1 日 1 回とした。

副次評価項目

●有害事象

有害事象は 9 例全例に認められ、有害事象の発現件数は 29 件で、このうち 11 件 (5 例) は治験薬と関連があると判断された。治験薬と関連のある主な有害事象 (発現例数 2 例以上) は好中球減少症、口内炎及び血小板減少症であった。Grade 3 の有害事象が 3 例に認められ、その内訳は貧血 1 例、遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍 1 例、白血球数減少及び好中球数減少 (2 件) 1 例であった。このうち、1 例 [白血球数減少及び好中球数減少 (2 件)] は治験薬と関連があると判断された。Grade 4 又は Grade 5 の有害事象は認められなかった。

タラゾパリブ 0.75mg/日を投与した 1 例に Grade 3 の重篤な有害事象として、遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

タラゾパリブと関連があると判断された有害事象により 2 例 (22.2%) がタラゾパリブを休薬し、1 例 (11.1%) が減量したが、投与を中止した患者及び治験を中止した患者はいなかった。

拡大パート (2021 年 1 月 11 日カットオフ時点の集計)

有効性

主要評価項目

●治験責任医師判定による確定客観的奏効 (確定 OR)

OR が確定した患者は 19 例中 11 例で、確定 ORR は 57.9% (90%CI^{a)}: 36.8, 77.0) であり、両側 90%CI の下限が 18.4%を上回った。

a) 正確信頼区間法

副次評価項目

●BICR 判定による確定客観的奏効 (確定 OR) 及び確定病勢コントロール (確定 DC)

OR が確定した患者は 19 例中 10 例で、ORR は 52.6% (90%CI^{a)}: 32.0, 72.6) であった。DC が確定した患者は 19 例中 17 例で、病勢コントロール率は 89.5% (90%CI^{a)}: 70.4, 98.1) であった。

a) 正確信頼区間法

●治験責任医師判定による奏効までの期間 (TTR)

OR (治験責任医師判定) が確定した患者 (11 例) の TTR の中央値は 2.63 (範囲: 1.2~9.4) ヶ月であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

● 治験責任医師判定による無増悪生存期間 (PFS)

PFS イベントは 19 例中 12 例 (63.2%) に認められ、打ち切りは 7 例 (36.8%) であった (イベントなしで継続中)。PFS の中央値^{a)} は 7.2 (95%CI^{b)} : 4.1, 未達) ヲ月であり、6 ヲ月時点及び 12 ヲ月時点の無増悪生存率^{a)} はそれぞれ 56.8% (95%CI^{c)} : 31.7, 75.7) 及び 28.4% (95%CI^{c)} : 9.3, 51.4) であった。

- a) Kaplan-Meier 法
- b) Brookmeyer-Crowley 法
- c) Greenwood の公式

● 全生存期間 (OS)

死亡例は 19 例中 2 例 (10.5%) であり、17 例 (89.5%) は生存により打ち切りとなった。OS の中央値^{a)} は未達 (90%CI^{b)} : 未達, 未達) であり、12 ヲ月時点の全生存率^{a)} は 84.7% (90%CI^{c)} : 57.5, 95.1) であった。

- a) Kaplan-Meier 法
- b) Brookmeyer-Crowley 法
- c) Greenwood の公式

安全性

副次評価項目

● 有害事象

治験薬と関連がある有害事象は 19 例全例に認められ、発現件数は 94 件であった。治験薬と関連がある主な有害事象は、貧血 (68.4%)、好中球減少症 (63.2%)、白血球減少症 (42.1%)、脱毛症 (31.6%)、口内炎 (31.6%)、血小板減少症 (31.6%)、倦怠感 (26.3%) 等であった。Grade 3 の有害事象が 11 例に認められ、その内訳は貧血 9 例、好中球数減少 4 例、白血球数減少 2 例及び胆石症 1 例であった。胆石症 1 例を除き、10 例に認められた Grade 3 の有害事象は治験薬と関連があると判断された。Grade 4 又は Grade 5 の有害事象は認められなかった。安全性報告期間終了後の死亡例が 2 例報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象により投与を中止した患者は認められなかった。

● バイタルサイン、臨床検査及びその他の検査

臨床的に意味のあるバイタルサインの異常変動及び体重変動は認められなかった。

ベースラインから Grade が 2 以上増加した血液学的検査値異常は、白血球数低値 (57.9%)、好中球数低値 (52.6%)、ヘモグロビン低値 (47.4%)、リンパ球数低値 (10.5%) 及び血小板数低値 (5.3%) であった。ベースライン後に認められた Grade 3 又は Grade 4 の血液学的検査値異常は、ヘモグロビン低値 (47.4%)、好中球数低値 (21.1%)、白血球数低値及びリンパ球数低値 (各 10.5%) であった。

ベースラインから Grade が 2 以上増加した血液生化学検査値異常は、低リン血症 (10.5%) 及び ALT 増加 (5.3%) であった。ベースライン後に認められた Grade 3 又は Grade 4 の血液生化学検査値異常はなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

③海外第Ⅱ相試験（ABRAZO 試験：C3441008 試験、673-201）²⁸⁾

目的	がん化学療法歴のある gBRCA 変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者におけるタラゾパリブの有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	非盲検、無作為化、2 期、2 コホート
対象	がん化学療法歴のある gBRCA 変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者 83 例 コホート 1：48 例 コホート 2：35 例
主な登録基準	コホート共通 ・18 歳以上で、根治的放射線療法又は外科的治療に適さない局所進行乳癌あるいは転移性疾患を有する患者 ・有害又は有害と疑われる、あるいは病的な生殖細胞系 BRCA1 又は BRCA2 変異が認められている患者 ・RECIST v1.1 に基づく測定可能病変を有し、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンス・ステータスが 1 以下で、治験実施計画書で規定した適切な臓器機能を有していること コホート 1：転移性疾患に対する前治療においてプラチナ製剤を含むレジメンにより完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が得られ、プラチナ製剤の最終投与から 8 週を超えた後に疾患進行が認められた患者。プラチナ製剤を含む前治療が 2 レジメン以上ある患者は、直近のレジメンによって奏効が認められていることとした。 コホート 2：転移性疾患に対する前治療において細胞傷害性化学療法が 3 レジメン以上あり、プラチナ製剤を含むレジメンがない患者。プラチナ製剤を用いたアジュバント又はネオアジュバント療法による前治療は、その最終投与から 6 ヶ月を超えた後に最初の疾患再発が認められた場合に限り許容することとした。
主な除外基準	HER2 陽性乳癌（HER2 標的療法に耐性を示さない場合）、活動性の炎症性乳癌、前回の画像検査以降に進行した、又は副腎皮質ステロイドを必要とする治療が不十分な CNS 転移、軟膜癌又は悪性疾患（治癒した BRCA 関連癌、上皮内癌又は非黒色腫皮膚癌、又は 5 年以上前に治療し再発のないものを除く）、あるいは PARP 阻害薬による治療歴を有する患者
試験方法	タラゾパリブ 1mg を 1 日 1 回、1 サイクル 21 日間で経口投与し、サイクル間に休薬期間を設けなかったが、毒性から回復させるために次のサイクルの延期を可能とした。治験依頼者及び治験責任医師の判断により、毒性に対する用量調節を可能とした。
評価項目	有効性 主要評価項目 独立画像中央判定機関（IRF）の判定による客観的奏効率（ORR）：RECIST v1.1 に基づく完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）である患者の割合 副次評価項目 ・IRF 判定による 24 週時の臨床的有用率（CBR24）：RECIST v1.1 に基づき IRF 判定により CR、PR 又は 24 週間以上持続する安定を示した患者の割合 ・IRF 判定による奏効期間（DOR）：最初に OR が認められた日から疾患進行、又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間 ・治験責任医師判定による無増悪生存期間（PFS）：初回投与日から疾患進行を判定した時点又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間 ・全生存期間（OS）：治験薬が最初に投与された時点から原因を問わない死亡までの期間 安全性 副次評価項目 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン 等

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

解析方法	以下の集団を対象として、要約統計量を用いて評価した。 • Intent-to-treat (ITT) 集団：タラゾパリブの投与を受けなかった患者を含むすべての登録例 • 安全性集団：タラゾパリブの投与を1回以上受けたすべての患者 • 腫瘍評価可能集団：安全性集団のうち、ベースライン時に腫瘍評価を受け、ベースライン後に腫瘍評価を1回以上受けた患者又はベースライン後の最初の腫瘍画像検査前に治験を中止した患者。許容期間は+1週間（治験終了日－初回投与日+1日が49日以下）。有効性の解析は腫瘍評価可能集団を対象とした。 有効性 主要評価項目 盲検下でのIRF判定によるORRとは、データカットオフ日時点でRECIST v1.1に基づく奏効（CR又はPR）が認められた患者の割合と定義し、奏効を確定することとした。IRFによる奏効の評価に基づいて、解析を行った。ORRの主要解析は、最後の患者が治験薬の初回投与後18週間以内に奏効が認められるか確認した後に実施した。点推定値及び正確2項分布の両側95%CIを算出した。 副次評価項目 • CBR24は、RECIST v1.1に基づきIRF判定によりCR、PR又は24週間以上持続する安定を示した患者の割合と定義し、奏効（CR又はPR）を確定することとした。腫瘍評価可能集団に含まれるすべての患者について、CBR24をコホート別に要約した。 • DORは、最初にORが認められた日から、RECIST v1.1に基づきIRFにより判定された疾患進行、又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。DORは、IRF判定によりOR（最初のORから28日以上後に確定）が得られた腫瘍評価可能集団の患者を対象として、コホート別に要約した。 • PFSは、治験薬が最初に投与された時点からデータカットオフ日以前にRECIST v1.1に基づき治験責任医師が疾患進行を判定した時点又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。治験責任医師判定のPFSは、ITT集団について要約した。 • OSは治験薬が最初に投与された時点から原因を問わない死亡までの期間と定義した。OSの解析は、ITT集団についてコホート別実施した。Kaplan-Meier法を用いて各コホートのOSの中央値及びその95%CIを推定した。 安全性 安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象として実施した。 すべての有害事象を、ICH国際医薬用語集（MedDRA）version 18.0に従い、器官別大分類及び基本語に分類した。毒性GradeはCTCAE v4.03に従って判定した。
------	--

結果

有効性

主要評価項目

●独立画像中央判定機関の判定（IRF）による客観的奏効率（ORR）

IRF判定による腫瘍評価可能例におけるORRは、コホート1で20.8%（10/48例）（95%CI:10.47, 34.99）、コホート2で37.1%（13/35例）（95%CI:21.47, 55.08）であった。コホート1の最良総合効果については、完全奏効（CR）が4.2%、部分奏効（PR）が16.7%、安定が37.5%、疾患進行が37.5%、評価不能が4.2%であった。コホート2では、患者の最良総合効果として確定CRは認められず、PRが37.1%、安定が51.4%、疾患進行が11.4%であった。

副次評価項目

●24週時の臨床的有用率（CBR24）

独立画像中央判定機関（IRF）の判定によるCBR24は、コホート1で27.1%（95%CI:15.28, 41.85）、コホート2で45.7%（95%CI:28.83, 63.35）であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして1日1回1mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

●奏効期間（DOR）

独立画像中央判定機関（IRF）の判定による DOR の中央値は、コホート 1 で 5.8（95%CI：2.8, 未達）ヵ月、コホート 2 で 3.8（95%CI：2.8, 10.1）ヵ月であった。

●無増悪生存期間（PFS）

治験責任医師判定による PFS の中央値は、コホート 1 で 4.0（95%CI：2.8, 5.4）ヵ月、コホート 2 で 5.6（95%CI：5.5, 7.8）ヵ月であった。各コホートのフォローアップ期間の中央値は 13.7 ヲ月であった（Kaplan-Meier 法の逆推定値に基づく）。

●全生存期間（OS）

データカットオフ日時点（2017 年 4 月 7 日）において、コホート 1 では 73.5%（36/49 例）、コホート 2 では 62.9%（22/35 例）の患者に OS のイベントが発現していた。OS の中央値は、コホート 1 で 12.7（95%CI：9.6, 15.8）ヵ月、コホート 2 で 14.7（95%CI：11.0, 24.4）ヵ月であった。

安全性

副次評価項目

●有害事象

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、95.2%（79/83 例）で、治験薬と関連がある Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、57.8%（48/83 例）であった。主な治験薬と関連がある有害事象は、貧血 41 例、疲労 28 例、血小板減少症 26 例、悪心 23 例及び好中球減少症 20 例であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現頻度は、12.0%（10/83 例）で、貧血が 5 例、血小板減少症が 3 例、血小板数減少が 2 例に認められた。治験薬と関連がある投与中止に至った有害事象は、3 例（コホート 1 で 2 例：貧血及び ALT 増加、コホート 2 で 1 例：AST 増加／血中アルカリホスファターゼ増加）に報告された。治験薬と関連のある死亡は認められなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（TALAPRO-2 試験：C3441021 試験）^{29)、30)、31)}

BRCA 遺伝子変異陽性集団以外の集団には効能又は効果の範囲外の症例を含むが、承認の経緯を示すために結果を紹介する。

TALAPRO-2 試験の審査経緯

主要目的である、相同組換え修復（HRR）遺伝子変異の有無を問わない患者（全体集団、コホート 1）及び HRR 遺伝子変異陽性集団（コホート 1+2）における rPFS のタラゾパリブとエンザルタミド併用投与のプラセボとエンザルタミド併用投与に対する優越性は検証された。

一方、機構^{a)}からは以下の理由より遺伝子変異の状況別における検討の必要性が示された。

- ・HRR 遺伝子変異陽性と陰性の患者間でタラゾパリブとエンザルタミド併用投与による前立腺癌の増殖抑制の主要な作用機序が異なっているため、HRR 遺伝子変異に依存しない作用機序が非臨床試験等により裏付けられていると判断するのは困難
- ・HRR 遺伝子変異陽性患者について、BRCA 以外の遺伝子においては個々の因子の相同組換え修復機能への寄与の程度は不明

以上より、タラゾパリブとエンザルタミド併用投与の有効性については、全体集団の結果に加え、BRCA 遺伝子変異陽性集団、BRCA 以外の HRR 遺伝子変異陽性集団、HRR 遺伝子変異陰性集団の解析結果も機構により検討された。その結果、BRCA 遺伝子変異陽性集団に対してのみ、タラゾパリブとエンザルタミド併用の有効性が期待できると判断され、効能又は効果が「BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」と設定された。

a) 医薬品医療機器総合機構

目的	パート 1 パート 2 におけるタラゾパリブの開始用量を決定するために、タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。 パート 2 HRR 遺伝子変異*の有無を問わない患者及び HRR 遺伝子変異を有する患者を対象として、タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与の有効性及び安全性を評価する。 ※HRR 遺伝子変異は、ATM、ATR、BRCA1、BRCA2、CDK12、CHEK2、FANCA、MLH1、MRE11A、NBN、PALB2 及び RAD51C 遺伝子のうち一つ以上の変異があるものと定義した。
試験デザイン	パート 1：非無作為化、非盲検 パート 2：無作為化、二重盲検*、プラセボ対照試験 *エンザルタミドは非盲検で投与した。
対象	CRPC に対して、アンドロゲン除去療法（ADT）及び第 1 世代抗アンドロゲン薬を除く全身抗悪性腫瘍療法歴がない mCRPC 患者 パート 1：19 例 パート 2：コホート 1（HRR 遺伝子変異の有無を問わない患者）805 例（日本人 116 例） コホート 2（HRR 遺伝子変異を有する患者）230 例（日本人 15 例）

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

主な登録基準	・アンドロゲン除去療法（ADT）及び第一世代抗アンドロゲン薬を除き、CRPC と診断された後に全身抗腫瘍療法が開始されていない無症候性又は軽症の症候性（BPI-SF の質問 3 スコアが 4 未満）の成人男性 mCRPC 患者 ・登録時に内科的又は外科的に去勢しており、以下の 3 つの基準のうち 1 つ以上に該当する疾患進行が認められる患者 －PSA 進行：過去 12 ヶ月以内に起点となる測定値（1 回目の測定値）より 7 日以上の間隔をあけた直近の PSA において少なくとも 2 回連続で上昇が認められる場合に PSA の進行と定義する。3 回目に測定した PSA 値が 2 回目の測定値を越えない場合、PSA の 4 回目の測定を行い、2 回目の測定値を超える必要がある。3 回目（又は 4 回目）の PSA 値は、無作為割付け前 4 週間以内に測定する必要がある。無作為割付け前に測定した 3 回目（又は 4 回目）の PSA 値は、PSA の進行のみによって条件を満たす場合、1 μ g/L 以上でなければならない。 －RECIST 1.1 によって定義される軟部組織病変の進行 －全身骨スキャンによって新たな転移性骨病変が 2 つ以上認められる PCWG3 によって定義される骨病変の進行
主な除外基準	パート 1 スクリーニング時に中等度の腎機能障害（MDRD 式により算出した eGFR が 30～59mL/min/1.73m²）を有する患者
試験方法	パート 1 開始用量としてタラゾパリブ 0.5mg 又は 1mg とエンザルタミド 160mg を 1 日 1 回併用投与した。すべてのタラゾパリブ 1mg＋エンザルタミド群において、タラゾパリブを 1mg から 0.5mg に減量した。 パート 2 無作為化前にウェブ自動応答システム（IWRS）に記録された以下の層別因子によって層別化した。 ・新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬（ARSI）又はタキサン系化学療法による前治療の有無 ・HRR 遺伝子変異の有無（変異あり、変異なし／不明）（全体集団のみ） タラゾパリブ＋エンザルタミド群はタラゾパリブ 0.5mg とエンザルタミド 160mg を、プラセボ＋エンザルタミド群はプラセボとエンザルタミド 160mg を 1 日 1 回併用投与した。タラゾパリブは発現した有害事象に応じて 0.35mg に減量し、さらに減量が必要な場合は 0.25mg 又は 0.1mg まで減量した。また、中等度腎機能障害（eGFR：30～59mL/min/1.73m²）を有する患者ではタラゾパリブの開始用量を 0.35mg/日とした。

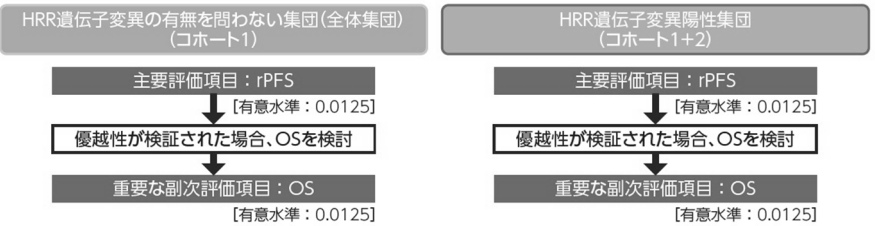
注）本剤の承認された用法及び用量は、〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

試験方法 (つづき)	パート1 及びパート2 画像診断上の疾患進行と判定されるまで、有害事象による投与中止まで、患者が投与中止を決定するまで、又は死亡まで治験薬（エンザルタミドを含む）の投与を継続することとした。 サブグループ化^{a)} コホート1 HRR遺伝子変異の有無を問わない HRR遺伝子変異なし又は不明^{b)} 636例 HRR遺伝子変異あり^{b)} 169例 HRR遺伝子変異あり 230例 コホート2 HRR遺伝子変異あり 無作為化 1:1 ターゼナ+エンザルタミド群 402例 プラセボ+エンザルタミド群 403例 ターゼナ+エンザルタミド群 200例 プラセボ+エンザルタミド群 199例 無作為化 1:1 HRR遺伝子変異の有無を問わない集団 (全体集団) サブグループ化^{a)} ・BRCA遺伝子変異陽性集団 ・BRCA以外のHRR遺伝子変異陽性集団 ・HRR遺伝子変異陰性集団 HRR遺伝子変異陽性集団 サブグループ化^{a)} ・BRCA遺伝子変異陽性集団 ・BRCA以外のHRR遺伝子変異陽性集団 a) ADT 及び第1世代抗アンドロゲン薬を除く。 b) 無作為化前の検査結果に基づき分類 c) 無作為化前の検査又は無作為化前に採取した血漿検体による再検査結果に基づき分類 なお、両側精巣摘除術を受けていない患者は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト又はアンタゴニストによる去勢治療が継続された。						
評価項目	パート1 主要評価項目 標的安全性事象の発現 標的安全性事象の定義 <table border="1"> <tr> <td>血液毒性</td><td> タラゾパリブに関連していると考えられる以下の有害事象 - Grade 4 の貧血 - Grade 4 の血小板減少症 - Grade 4 の好中球減少症（好中球絶対数$<500/\mu\text{L}$又は$<0.5\times 10^9/\text{L}$） - 臨床的に意義のある出血を伴う Grade 3 の血小板減少症 7日以上休薬している際の Grade 3 の好中球減少症又は Grade 3 の血小板減少症 - 発熱性好中球減少症（好中球絶対数$<1000/\mu\text{L}$で38.3°Cを超える体温、又は38°Cを超える体温が1時間以上持続した場合と定義） - 好中球減少性感染症（好中球絶対数$<1000/\mu\text{L}$又は$<1.0\times 10^9/\text{L}$） </td></tr> <tr> <td>非血液毒性</td><td> 以下を除く、タラゾパリブに関連していると考えられる Grade≥ 3 の有害事象 - 臨床的に意義がないと考えられる Grade≥ 3 の臨床検査値異常 - 臨床的に意義がないと考えられる Grade≥ 3 の有害事象 72時間以内に医学的介入に効果を示した Grade≥ 3 の吐き気又は嘔吐 72時間以内に Grade≤ 2 まで医学的に管理できる Grade≥ 3 の下痢 7日以内に Grade≤ 2 まで改善した Grade≥ 3 の疲労 </td></tr> <tr> <td>肝毒性</td><td> タラゾパリブに関連していると考えられる以下の有害事象 - ALT 又は AST$>3\times$ 基準値上限（ULN）（ベースラインの ALT 又は AST$\leq 3\times$ ULN の場合） - ALT 又は AST$>5\times$ ULN（ALT 又は AST 異常が肝疾患の症状や徴候を伴う場合はより低い閾値を考慮する必要がある）、かつベースラインより2倍上昇 - ALT 又は AST$\geq 3\times$ ULN 及び総ビリルビン$>2\times$ ULN - 総ビリルビン$>5\times$ ULN </td></tr> </table>	血液毒性	タラゾパリブに関連していると考えられる以下の有害事象 - Grade 4 の貧血 - Grade 4 の血小板減少症 - Grade 4 の好中球減少症（好中球絶対数$<500/\mu\text{L}$又は$<0.5\times 10^9/\text{L}$） - 臨床的に意義のある出血を伴う Grade 3 の血小板減少症 7日以上休薬している際の Grade 3 の好中球減少症又は Grade 3 の血小板減少症 - 発熱性好中球減少症（好中球絶対数$<1000/\mu\text{L}$で38.3°Cを超える体温、又は38°Cを超える体温が1時間以上持続した場合と定義） - 好中球減少性感染症（好中球絶対数$<1000/\mu\text{L}$又は$<1.0\times 10^9/\text{L}$）	非血液毒性	以下を除く、タラゾパリブに関連していると考えられる Grade≥ 3 の有害事象 - 臨床的に意義がないと考えられる Grade≥ 3 の臨床検査値異常 - 臨床的に意義がないと考えられる Grade≥ 3 の有害事象 72時間以内に医学的介入に効果を示した Grade≥ 3 の吐き気又は嘔吐 72時間以内に Grade≤ 2 まで医学的に管理できる Grade≥ 3 の下痢 7日以内に Grade≤ 2 まで改善した Grade≥ 3 の疲労	肝毒性	タラゾパリブに関連していると考えられる以下の有害事象 - ALT 又は AST$>3\times$ 基準値上限（ULN）（ベースラインの ALT 又は AST$\leq 3\times$ ULN の場合） - ALT 又は AST$>5\times$ ULN（ALT 又は AST 異常が肝疾患の症状や徴候を伴う場合はより低い閾値を考慮する必要がある）、かつベースラインより2倍上昇 - ALT 又は AST$\geq 3\times$ ULN 及び総ビリルビン$>2\times$ ULN - 総ビリルビン$>5\times$ ULN
血液毒性	タラゾパリブに関連していると考えられる以下の有害事象 - Grade 4 の貧血 - Grade 4 の血小板減少症 - Grade 4 の好中球減少症（好中球絶対数$<500/\mu\text{L}$又は$<0.5\times 10^9/\text{L}$） - 臨床的に意義のある出血を伴う Grade 3 の血小板減少症 7日以上休薬している際の Grade 3 の好中球減少症又は Grade 3 の血小板減少症 - 発熱性好中球減少症（好中球絶対数$<1000/\mu\text{L}$で38.3°Cを超える体温、又は38°Cを超える体温が1時間以上持続した場合と定義） - 好中球減少性感染症（好中球絶対数$<1000/\mu\text{L}$又は$<1.0\times 10^9/\text{L}$）						
非血液毒性	以下を除く、タラゾパリブに関連していると考えられる Grade≥ 3 の有害事象 - 臨床的に意義がないと考えられる Grade≥ 3 の臨床検査値異常 - 臨床的に意義がないと考えられる Grade≥ 3 の有害事象 72時間以内に医学的介入に効果を示した Grade≥ 3 の吐き気又は嘔吐 72時間以内に Grade≤ 2 まで医学的に管理できる Grade≥ 3 の下痢 7日以内に Grade≤ 2 まで改善した Grade≥ 3 の疲労						
肝毒性	タラゾパリブに関連していると考えられる以下の有害事象 - ALT 又は AST$>3\times$ 基準値上限（ULN）（ベースラインの ALT 又は AST$\leq 3\times$ ULN の場合） - ALT 又は AST$>5\times$ ULN（ALT 又は AST 異常が肝疾患の症状や徴候を伴う場合はより低い閾値を考慮する必要がある）、かつベースラインより2倍上昇 - ALT 又は AST$\geq 3\times$ ULN 及び総ビリルビン$>2\times$ ULN - 総ビリルビン$>5\times$ ULN						

注）本剤の承認された用法及び用量は、「〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして1日1回0.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

評価項目 (つづき)	パート 2 有効性 主要評価項目 盲検下独立中央評価 (BICR) に基づく画像上の無増悪生存期間 (rPFS) : 無作為化日から、RECIST v1.1 (軟部組織病変) 又は PCWG3 (骨病変) に基づいた画像上の進行、死亡のどちらかが最初に確認されるまでの期間 重要な副次評価項目 全生存期間 (OS) : 無作為化日から原因を問わない死亡までの期間 その他の副次評価項目 - 測定可能な軟部組織病変における BICR 評価に基づく客観的奏効率 (ORR) : RECIST v1.1 に基づき、ベースライン時に測定可能な軟部組織病変を有する患者において客観的奏効 (確定した骨病変の進行を伴わない軟部組織の CR 又は PR) が認められた患者の割合 - 測定可能な軟部組織病変における BICR 評価に基づく奏効期間 (DOR) : 最初に軟部組織病変の奏効が認められた日から、RECIST v1.1 (軟部組織病変) 又は PCWG3 (骨病変) に基づいた最初の進行、又は新しい抗腫瘍療法の開始までの期間 - 前立腺特異抗原 (PSA) 奏効: PSA 値がベースラインから 50%以上低下した患者の割合 - PSA の進行までの期間: 無作為化日から最初の PSA 進行までの期間 - 細胞傷害性化学療法の開始までの期間: 無作為化日から細胞傷害性化学療法が最初に施行されるまでの期間 - 抗腫瘍療法の開始までの期間: 無作為化日からフォローアップ抗腫瘍療法が最初に施行されるまでの期間 - 治験責任医師判定による PFS (PFS2) : 無作為化日から前立腺癌における次の抗腫瘍治療に対する疾患進行 (PSA の進行、画像上の進行、臨床上的進行) まで、又は原因を問わない死亡まで (いずれか早い時点) の期間 安全性 その他の副次評価項目 有害事象、バイタルサイン及び臨床検査値 等
解析方法	パート 1 安全性解析対象集団: 治験薬 (タラゾパリブ又はエンザルタミド) の投与を 1 回以上受けたすべての患者 パート 2 - 有効性解析対象集団: 治験薬が投与されたか否かにかかわらず、パート 2 において二重盲検の治験薬投与に無作為に割り付けられたすべての治験参加者 [ITT (intent-to-treat) 集団] - 安全性解析対象集団: 治験薬 (タラゾパリブ又はエンザルタミド) の投与を 1 回以上受けたすべての患者 HRR 遺伝子変異の有無を問わない集団である全体集団はコホート 1 に組み入れられた患者とし、HRR 遺伝子変異陽性集団はコホート 1 及びコホート 2 に組み入れられた HRR 遺伝子変異を有する患者とした。 イベント発現までの期間の評価項目については、Kaplan-Meier 法を用いて要約し、中央値及び四分位点の 95%CI は Brookmeyer-Crowley 法に基づき算出した。ハザード比及びその両側 95%CI は、無作為化時の層別因子で層別化した層別 Cox 比例ハザードモデル、コホート 1 のサブグループでは非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

解析方法 (つづき)	全体集団及び HRR 遺伝子変異陽性集団では無作為化時の層別因子で層別化した片側層別 log-rank 検定を用いて群間比較した。 試験全体の第 1 種の過誤確率を 0.025 に抑えるため、全体集団及び HRR 遺伝子変異陽性集団における有意水準をそれぞれ 0.0125 とし、主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析にはゲートキーピング法を用いた(下図) (有意水準は後述参照)。 ORR 及び PSA 奏効率の各群の 95%CI は正確信頼区間法、群間差及びその 95%CI は無作為化時の層別因子で層別化した層別 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 法に基づき算出した。 なお、全体集団及び HRR 遺伝子変異陽性集団における主要評価項目及び重要な副次評価項目以外は多重性の調整を行わなかった。<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性集団、<i>BRCA</i> 以外の HRR 遺伝子変異陽性集団、HRR 遺伝子変異陰性集団のサブグループ解析 (rPFS、OS、ORR、DOR、PSA 奏効、PSA の進行までの期間、細胞傷害性化学療法開始までの期間、抗腫瘍療法の開始までの期間、PFS2) は事前に計画されていなかったが審査資料として提出された。 全体集団の OS 及び HRR 遺伝子変異陽性集団の rPFS、OS は中間解析を計画しており、Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) の α 消費関数を用いて有意水準を設定した。全体集団では rPFS の最終解析 (有意水準: 0.0125) で有意性が認められたため、OS は 2 回目の中間解析 (有意水準: 0.003) の結果を紹介する。また、HRR 遺伝子変異陽性集団では rPFS の中間解析 (有意水準: 0.0076) で有意性が認められたため、OS の中間解析 (有意水準: 0.0009) の結果を紹介する。全体集団 (2 回目の中間解析) 及び HRR 遺伝子変異陽性集団 (1 回目の中間解析) の OS は有意性が認められていないため、計画されたイベント発現数が得られ次第最終解析が実施される予定である。 ●ゲートキーピング法  <pre> graph TD subgraph Overall [HRR遺伝子変異の有無を問わない集団(全体集団) (コホート1)] A1[主要評価項目: rPFS] -- "[有意水準: 0.0125]" --> B1[優越性が検証された場合、OSを検討] B1 -- "[有意水準: 0.0125]" --> C1[重要な副次評価項目: OS] end subgraph HRR [HRR遺伝子変異陽性集団 (コホート1+2)] A2[主要評価項目: rPFS] -- "[有意水準: 0.0125]" --> B2[優越性が検証された場合、OSを検討] B2 -- "[有意水準: 0.0009]" --> C2[重要な副次評価項目: OS] end </pre>
-----------------------	--

データカットオフ日は全体集団は 2022 年 8 月 16 日 (OS のみ 2023 年 3 月 28 日)、HRR 遺伝子変異陽性集団は 2022 年 10 月 3 日とした。

結果

パート 1

安全性

主要評価項目

●標的安全性事象の発現

本試験において、標的安全性事象の発現は認められなかった。

●有害事象

治験薬と関連がある有害事象は 19 例全例に認められ、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は 14 例 (73.7%) に認められた。死亡に至った有害事象は 1 例 (Grade 5 の壊死性肺炎) に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象は 3 例 (タラゾパリブ 1mg/日+エンザルタミド群では貧血・憩室炎・感染症 1 例及び Grade 5 の壊死性肺炎 1 例、タラゾパリブ 0.5mg/日+エンザルタミド群では貧血 1 例) に認められた。タラゾパリブの投与中止に至った有害事象は 9 例 (47.4%) に認められ、内訳は貧血 6 例、好中球数減少、血小板数減少、肺塞栓症及び白血球数減少各 1 例であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

● バイタルサイン、臨床検査及びその他の検査

臨床的に意味のあるバイタルサインの異常変動及び体重変動は認められなかった。

いずれの投与群も、血液学的検査パラメータ又は血液生化学検査パラメータのベースライン後の Grade 4 への変動は認められなかった。タラゾパリブ 1mg/日群での血液学的検査パラメータ（貧血、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少）において、ベースライン後に Grade 3 への変動が認められた。Hy's Law^{a)} の基準を満たした患者はいなかった。

a) 「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項 海外第Ⅱ相試験（TALAPRO-1 試験）参照

パート 2

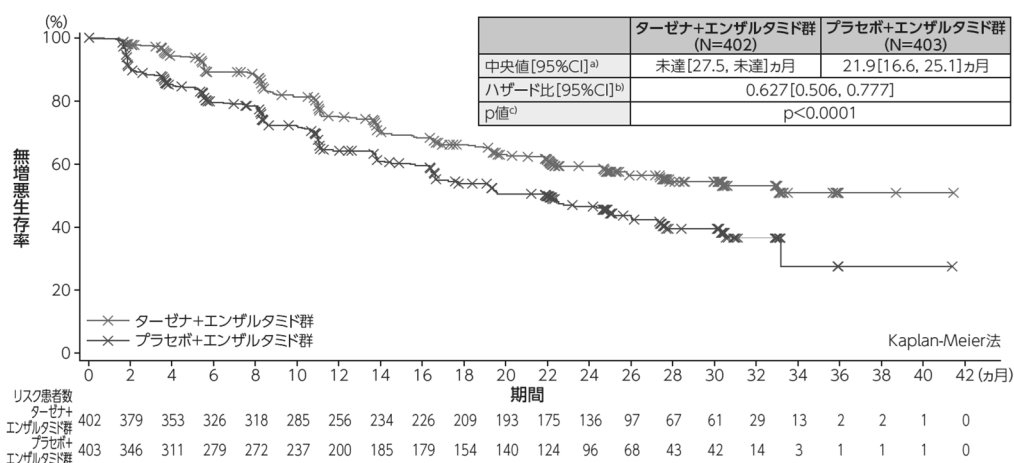
有効性

主要評価項目

● 盲検下独立中央評価（BICR）に基づく画像上の無増悪生存期間（rPFS）

・ 全体集団（コホート 1）[検証的解析結果]

rPFS の中央値は、タラゾパリブ+エンザルタミド群で未達（95%CI：27.5，未達）ヵ月、プラセボ+エンザルタミド群で 21.9（95%CI：16.6，25.1）ヵ月であった。ハザード比は 0.627（95%CI：0.506，0.777）であり、タラゾパリブ+エンザルタミド群で統計学的に有意な rPFS の延長が認められ（ $p < 0.0001$ 、片側層別 log-rank 検定）、プラセボ+エンザルタミド群に対するタラゾパリブ+エンザルタミド群の優越性が検証された。



a) Brookmeyer-Crowley 法

b) 層別 Cox 比例ハザードモデル（層別因子：ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無及び HRR 遺伝子変異の有無）

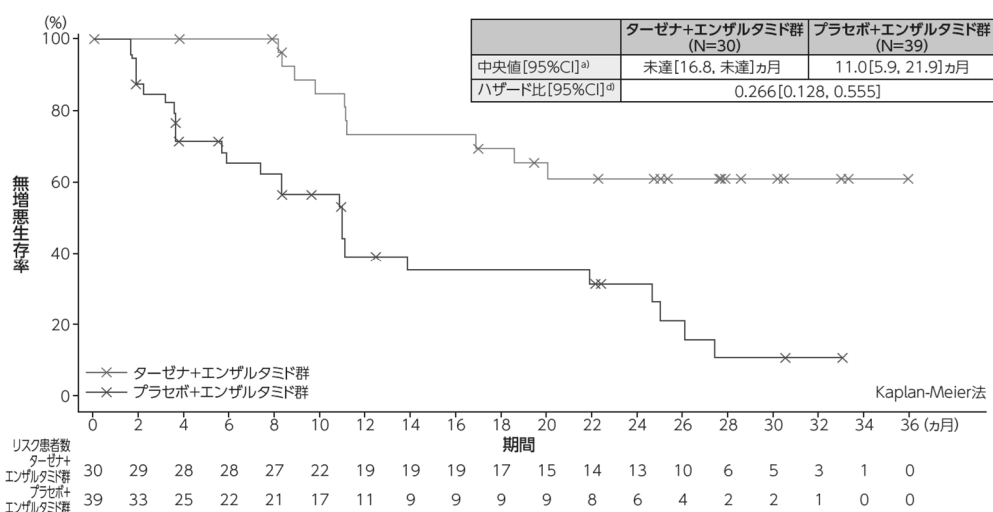
c) 片側層別 log-rank 検定（層別因子：ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無及び HRR 遺伝子変異の有無、有意水準：0.0125）

日本人集団（116 例）では、rPFS の中央値はタラゾパリブ+エンザルタミド群で未達（95%CI：27.9，未達）ヵ月及びプラセボ+エンザルタミド群で未達（95%CI：24.9，未達）ヵ月であった [ハザード比 0.887（95%CI：0.450，1.751）]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

・ *BRCA* 遺伝子変異陽性集団（コホート 1）＜サブグループ解析＞※

rPFS の中央値はタラゾパリブ+エンザルタミド群で未達（95%CI：16.8，未達）ヵ月、プラセボ+エンザルタミド群で 11.0（95%CI：5.9，21.9）ヵ月であった。ハザード比は 0.266（95%CI：0.128，0.555）であった。



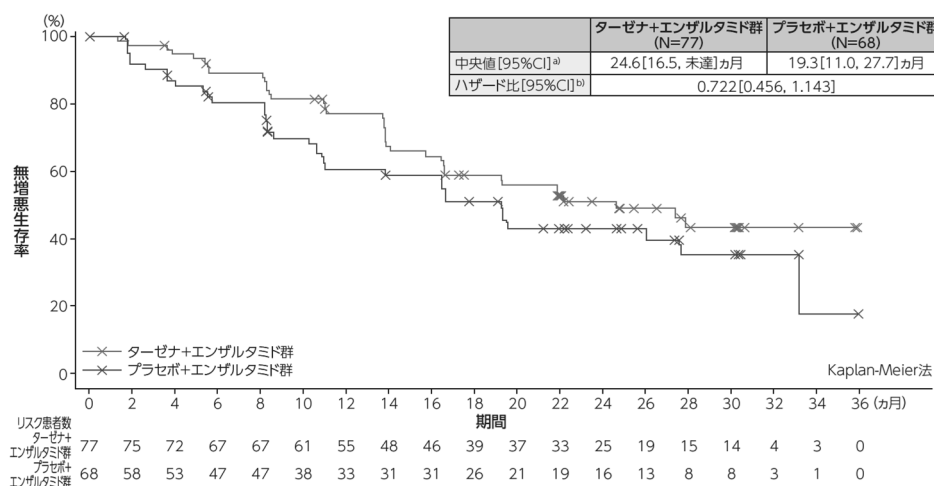
a) Brookmeyer-Crowley 法

d) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

・ *BRCA* 以外の HRR 遺伝子変異陽性集団（コホート 1）＜サブグループ解析＞※

rPFS の中央値はタラゾパリブ+エンザルタミド群で 24.6（95%CI：16.5，未達）ヵ月、プラセボ+エンザルタミド群で 19.3（95%CI：11.0，27.7）ヵ月であった。ハザード比は 0.722（95%CI：0.456，1.143）であった。



a) Brookmeyer-Crowley 法

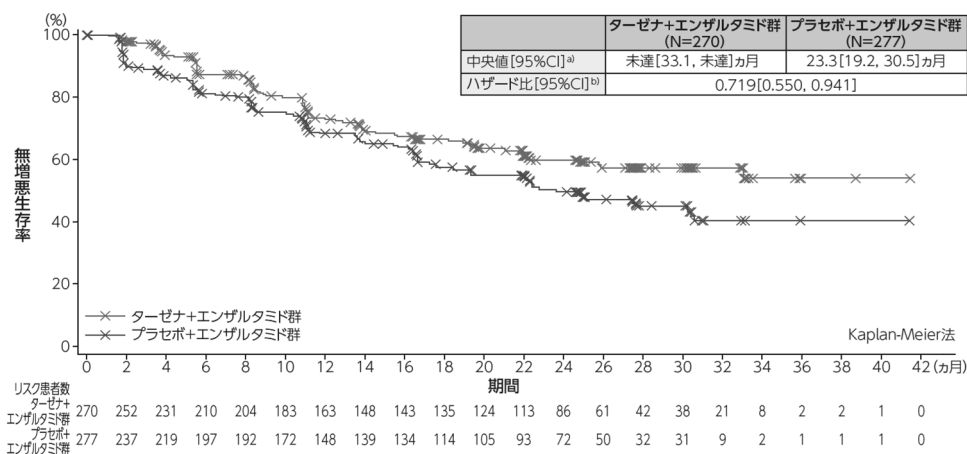
b) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

・HRR 遺伝子変異陰性集団（コホート 1）＜サブグループ解析＞※

rPFS の中央値はタラゾパリブ+エンザルタミド群で未達（95%CI：33.1，未達）ヵ月、プラセボ+エンザルタミド群で 23.3（95%CI：19.2，30.5）ヵ月であった。ハザード比は 0.719（95%CI：0.550，0.941）であった。

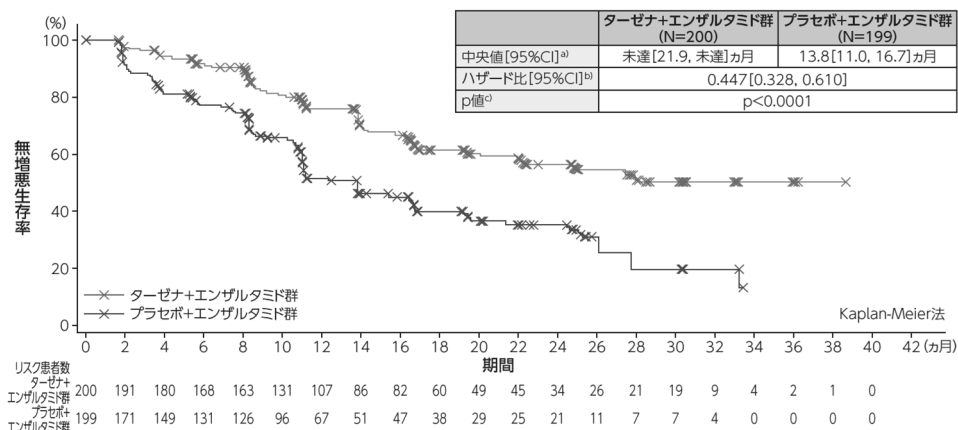


- a) Brookmeyer-Crowley 法
b) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

・HRR 遺伝子変異陽性集団（コホート 1+2）[検証的解析結果]

rPFS の中央値は、タラゾパリブ+エンザルタミド群で未達（95%CI：21.9，未達）ヵ月、プラセボ+エンザルタミド群で 13.8（95%CI：11.0，16.7）ヵ月であり、ハザード比は 0.447（95%CI：0.328，0.610）であり、タラゾパリブ+エンザルタミド群で統計学的に有意な rPFS の延長が認められ（ $p < 0.0001$ 、片側層別 log-rank 検定）、プラセボ+エンザルタミド群に対するタラゾパリブ+エンザルタミド群の優越性が検証された。

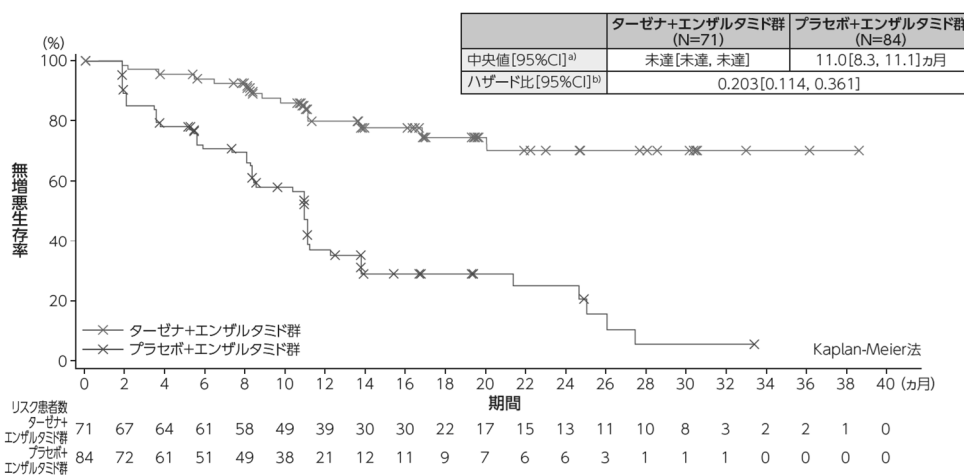


- a) Brookmeyer-Crowley 法
b) 層別 Cox 比例ハザードモデル（層別因子：ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無）
c) 片側層別 log-rank 検定（層別因子：ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無、有意水準：0.0076）

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

・ *BRCA* 遺伝子変異陽性集団（コホート 1+2）＜サブグループ解析＞※

rPFS の中央値は、タラゾパリブ+エンザルタミド群で未達（95%CI：未達，未達）、プラセボ+エンザルタミド群で 11.0（95%CI：8.3，11.1）ヵ月であり、ハザード比は 0.203（95%CI：0.114，0.361）であった。

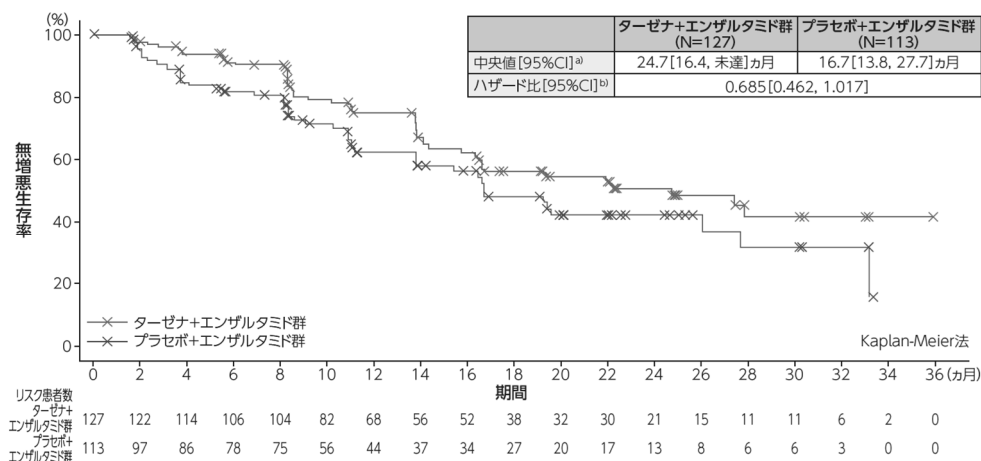


- a) Brookmeyer-Crowley 法
b) 層別 Cox 比例ハザードモデル（層別因子：ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無）

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

・ *BRCA* 以外の HRR 遺伝子変異陽性集団（コホート 1+2）＜サブグループ解析＞※

rPFS の中央値はタラゾパリブ+エンザルタミド群で 24.7（95%CI：16.4，未達）ヵ月、プラセボ+エンザルタミド群で 16.7（95%CI：13.8，27.7）ヵ月であった。ハザード比は 0.685（95%CI：0.462，1.017）であった。



- a) Brookmeyer-Crowley 法
b) 層別 Cox 比例ハザードモデル（層別因子：ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無）

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

重要な副次評価項目

●全生存期間（OS）：中間解析

・全体集団（コホート 1）[検証的解析結果]

全体集団の 2 回目の中間解析では、最終解析に必要な 438 件のイベントの 75%である 330 件の死亡を対象とした。中央値はタラゾパリブ+エンザルタミド群（402 例）で未達（95%CI^{a)} : 37.3, 未達）ヵ月、プラセボ+エンザルタミド群（403 例）では 38.2（95%CI^{a)} : 34.1, 43.1）ヵ月であった。ハザード比^{b)} は 0.837（95%CI : 0.674, 1.040）であった（ $p=0.0537$ 、片側層別 log-rank 検定^{c)}）。

a) Brookmeyer-Crowley 法

b) 層別 Cox 比例ハザードモデル（層別因子：ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無及び HRR 遺伝子変異の有無）

c) 片側層別 log-rank 検定（層別因子：ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無及び HRR 遺伝子変異の有無、有意水準：0.003）

・BRCA 遺伝子変異陽性集団（コホート 1）＜サブグループ解析＞※

OS の中央値はタラゾパリブ+エンザルタミド群（30 例）で 41.9（95%CI^{a)} : 24.4, 未達）ヵ月、プラセボ+エンザルタミド群（39 例）で 26.1（95%CI^{a)} : 15.2, 未達）ヵ月であった。ハザード比^{b)} は 0.612（95%CI : 0.306, 1.223）であった。

a) Brookmeyer-Crowley 法

b) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

・BRCA 以外の HRR 遺伝子変異陽性集団（コホート 1）＜サブグループ解析＞※

OS の中央値はタラゾパリブ+エンザルタミド群（77 例）で未達（95%CI^{a)} : 34.5, 未達）ヵ月、プラセボ+エンザルタミド群（68 例）で 38.2（95%CI^{a)} : 30.2, 未達）ヵ月であった。ハザード比^{b)} は 0.730（95%CI : 0.436, 1.223）であった。

a) Brookmeyer-Crowley 法

b) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

・HRR 遺伝子変異陰性集団（コホート 1）＜サブグループ解析＞※

OS の中央値はタラゾパリブ+エンザルタミド群（270 例）で未達（95%CI^{a)} : 33.0, 未達）ヵ月、プラセボ+エンザルタミド群（277 例）で 38.7（95%CI^{a)} : 35.0, 未達）ヵ月であった。ハザード比^{b)} は 0.980（95%CI : 0.753, 1.276）であった。

a) Brookmeyer-Crowley 法

b) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

・HRR 遺伝子変異陽性集団（コホート 1+2）[検証的解析結果]

HRR 遺伝子変異陽性集団の 1 回目の中間解析では、最終解析に必要な 173 件のイベントの 55%である 96 件の死亡を対象とした。中央値はタラゾパリブ+エンザルタミド群（200 例）で未達（95%CI^{a)} : 36.4, 未達）ヵ月、プラセボ+エンザルタミド群（199 例）で 33.7（95%CI^{a)} : 27.6, 未達）ヵ月であった。ハザード比^{b)} は 0.687（95%CI : 0.458, 1.031）であった（ $p=0.0338$ 、片側層別 log-rank 検定^{c)}）。

a) Brookmeyer-Crowley 法

b) 層別 Cox 比例ハザードモデル（層別因子：ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無）

c) 片側層別 log-rank 検定（層別因子：ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無、有意水準：0.0009）

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

・ *BRCA* 遺伝子変異陽性集団（コホート 1+2）＜サブグループ解析＞※

OS の中央値はタラゾパリブ+エンザルタミド群（71 例）で未達（95%CI^{a)}：29.8，未達）ヵ月、プラセボ+エンザルタミド群（84 例）で未達（95%CI^{a)}：24.5，未達）ヵ月であった。ハザード比^{b)}は 0.613（95%CI：0.306，1.230）であった。

a) Brookmeyer-Crowley 法

b) 層別 Cox 比例ハザードモデル（層別因子：ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無）

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

・ *BRCA* 以外の HRR 遺伝子変異陽性集団（コホート 1+2）＜サブグループ解析＞※

OS の中央値はタラゾパリブ+エンザルタミド群（127 例）で 36.4（95%CI^{a)}：36.4，未達）ヵ月、プラセボ+エンザルタミド群（113 例）で 33.7（95%CI^{a)}：27.6，未達）ヵ月であった。ハザード比^{b)}は 0.664（95%CI：0.399，1.105）であった。

a) Brookmeyer-Crowley 法

b) 層別 Cox 比例ハザードモデル（層別因子：ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無）

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

その他の副次評価項目（効能又は効果の範囲内である「*BRCA* 遺伝子変異陽性集団」の結果を記載する）

●測定可能な軟部組織病変における BICR 評価に基づく客観的奏効率（ORR）

・ *BRCA* 遺伝子変異陽性集団（コホート 1）＜サブグループ解析＞※

ORR は、タラゾパリブ+エンザルタミド群で 84.6%（11/13 例）（95%CI^{a)}：54.6，98.1）、プラセボ+エンザルタミド群で 31.3%（5/16 例）（95%CI^{a)}：11.0，58.7）で、群間差は 53.4%（95%CI^{b)}：23.4，83.4）であった。

a) 正確信頼区間法

b) 層別 CMH 法（層別因子：ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無）

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

・ *BRCA* 遺伝子変異陽性集団（コホート 1+2）＜サブグループ解析＞※

ORR は、タラゾパリブ+エンザルタミド群で 81.5%（22/27 例）（95%CI^{a)}：61.9，93.7）、プラセボ+エンザルタミド群で 33.3%（11/33 例）（95%CI^{a)}：18.0，51.8）で、群間差は 48.1%（95%CI^{b)}：26.4，69.9）であった。

a) 正確信頼区間法

b) 層別 CMH 法（層別因子：ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無）

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

●測定可能な軟部組織病変における BICR 評価に基づく奏効期間（DOR）

・ *BRCA* 遺伝子変異陽性集団（コホート 1）＜サブグループ解析＞※

DOR の中央値は、タラゾパリブ+エンザルタミド群で未達（95%CI^{a)}：4.6，未達）ヵ月、プラセボ+エンザルタミド群で 22.8（95%CI^{a)}：6.6，25.8）ヵ月であった。

a) Brookmeyer-Crowley 法

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

・ *BRCA* 遺伝子変異陽性集団（コホート 1+2）＜サブグループ解析＞※

DOR の中央値は、タラゾパリブ+エンザルタミド群（22 例）で未達（95%CI^{a)}：15.2，未達）ヵ月、プラセボ+エンザルタミド群（11 例）で 19.7（95%CI^{a)}：6.3，25.8）ヵ月であった。

a) Brookmeyer-Crowley 法

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

●前立腺特異抗原 (PSA) 奏効

・ *BRCA* 遺伝子変異陽性集団 (コホート 1+2) <サブグループ解析>※

PSA 奏効は、タラゾパリブ+エンザルタミド群 (71 例) で 88.6%、プラセボ+エンザルタミド群 (84 例) で 54.8%に認められ、群間差は 33.8% (95%CI^{a)}: 20.8, 46.8) であった。

a) 層別 CMH 法 (層別因子: ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無)

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

●PSA の進行までの期間

・ *BRCA* 遺伝子変異陽性集団 (コホート 1+2) <サブグループ解析>※

PSA の進行までの期間の中央値は、タラゾパリブ+エンザルタミド群 (71 例) で未達 (95%CI^{a)}: 26.8, 未達) ヲ月、プラセボ+エンザルタミド群 (84 例) で 9.2 (95%CI^{a)}: 7.4, 11.1) ヲ月であり、ハザード比^{b)} は 0.195 (95%CI: 0.104, 0.364) であった。

a) Brookmeyer-Crowley 法

b) 層別 Cox 比例ハザードモデル (層別因子: ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無)

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

●細胞傷害性化学療法の開始までの期間

・ *BRCA* 遺伝子変異陽性集団 (コホート 1+2) <サブグループ解析>※

細胞傷害性化学療法開始までの期間の中央値は、タラゾパリブ+エンザルタミド群 (71 例) で未達 (95%CI^{a)}: 未達, 未達)、プラセボ+エンザルタミド群 (84 例) で 17.6 (95%CI^{a)}: 14.6, 未達) ヲ月であり、ハザード比^{b)} は 0.263 (95%CI: 0.134, 0.517) であった。

a) Brookmeyer-Crowley 法

b) 層別 Cox 比例ハザードモデル (層別因子: ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無)

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

●抗腫瘍療法の開始までの期間

・ *BRCA* 遺伝子変異を有する集団 (コホート 1+2) <サブグループ解析>※

抗腫瘍療法開始までの期間の中央値は、タラゾパリブ+エンザルタミド群 (71 例) で未達 (95%CI^{a)}: 未達, 未達)、プラセボ+エンザルタミド群 (84 例) で 14.6 (95%CI^{a)}: 12.1, 17.6) ヲ月であり、ハザード比^{b)} は 0.207 (95%CI: 0.110, 0.391) であった。

a) Brookmeyer-Crowley 法

b) 層別 Cox 比例ハザードモデル (層別因子: ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無)

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

●治験責任医師判定による PFS (PFS2)

・ *BRCA* 遺伝子変異を有する集団 (コホート 1+2) <サブグループ解析>※

治験責任医師判定による PFS2 の中央値は、タラゾパリブ+エンザルタミド群 (71 例) で未達 (95%CI^{a)}: 29.8, 未達) ヲ月、プラセボ+エンザルタミド群 (84 例) で 26.1 (95%CI^{a)}: 17.7, 未達) ヲ月であり、ハザード比^{b)} は、0.426 (95%CI: 0.217, 0.833) であった。

a) Brookmeyer-Crowley 法

b) 層別 Cox 比例ハザードモデル (層別因子: ARSI/タキサン系化学療法による前治療の有無)

※事前に計画されていなかったが、審査資料として提出された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

安全性（2022年8月16日カットオフ時点の集計）

その他の副次評価項目

●有害事象

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度はタラゾパリブ+エンザルタミド群で 89.7% (357/398 例)、プラセボ+エンザルタミド群で 69.6% (279/401 例) で認められ、主な事象は貧血 (62.1%)、好中球数減少 (34.2%)、疲労 (30.4%)、血小板数減少 (22.4%)、白血球数減少 (20.6%) 等であった。認められた治験薬と関連がある Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現頻度は、タラゾパリブ+エンザルタミド群で 234 例 (58.8%)、プラセボ+エンザルタミド群で 69 例 (17.2%) に認められた。死亡に至った有害事象はタラゾパリブ+エンザルタミド群で 13 例 (3.3%)、プラセボ+エンザルタミド群で 18 例 (4.5%) に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現頻度は、タラゾパリブ+エンザルタミド群で 19.6% (78/398 例)、プラセボ+エンザルタミド群で 3.0% (12/401 例) であり、発現頻度 2% 以上の治験薬と関連がある重篤な有害事象は、タラゾパリブ+エンザルタミド群では貧血 (12.6%) のみが認められ、プラセボ+エンザルタミド群では認められなかった。タラゾパリブの投与中止に至った有害事象は 39 例 (9.8%) に認められ、主な事象 (発現頻度 3% 以上) は貧血 (21 例、5.3%)、好中球数減少 (12 例、3.0%) であった。

日本人集団において、治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、タラゾパリブ+エンザルタミド群で 96.7% (58/60 例)、プラセボ+エンザルタミド群で 57.1% (32/56 例) に認められた。治験薬と関連がある Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現頻度は、タラゾパリブ+エンザルタミド群で 45 例 (75.0%)、プラセボ+エンザルタミド群で 10 例 (17.9%) に認められた。死亡に至った有害事象はタラゾパリブ+エンザルタミド群で 2 例 (3.3%) に認められ、プラセボ+エンザルタミド群では認められなかった。治験薬と関連がある重篤な有害事象はタラゾパリブ+エンザルタミド群で 7 例 (11.7%)、プラセボ+エンザルタミド群で 1 例 (1.8%) に認められた。タラゾパリブの投与中止に至った有害事象は 11 例 (18.3%) に認められた。

●バイタルサイン、臨床検査及びその他の検査

臨床的に意味のあるバイタルサインの異常変動及び体重変動は認められなかった。

血液学的検査パラメータでは、ベースライン時に Grade 2 以下で、ベースライン後に Grade 3 に変化した頻度はタラゾパリブ群の方がプラセボ群よりも多く、Grade 4 に変化した頻度は両群で同程度であった。

血液生化学的検査パラメータでは、ベースライン時に Grade 2 以下で、ベースライン後に Grade 3 に変化した頻度は両群で同程度であり、Grade 4 に変化した頻度はプラセボ群の方がタラゾパリブ群よりも多かった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

〈がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉

海外第Ⅲ相試験（EMBRACA 試験：C3441009 試験、673-301）^{32)、33)}

目的	がん化学療法歴のある <i>gBRCA</i> 変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者におけるタラゾパリブの有効性及び安全性を治験責任医師が選択した治療薬 (PCT) と比較する。
試験デザイン	無作為化、非盲検、並行群間、多施設共同
対象	がん化学療法歴のある <i>gBRCA</i> 変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者 431 例 タラゾパリブ群：287 例、PCT 群：144 例
主な登録基準	18 歳以上で文書による同意が得られ、組織学的又は細胞学的に、生殖細胞系 <i>BRCA1</i> もしくは <i>BRCA2</i> の病的変異を有する又はその疑いがある病理性変異を有する乳癌と診断された患者で、局所進行又は転移乳癌に対して細胞傷害性化学療法歴（3 レジメン以下）があり、根治的放射線療法又は手術が適切な治療でない局所進行乳癌又は単剤細胞傷害性化学療法が適切な治療となる転移乳癌を有する患者。また、術前又は術後補助療法としてタキサン及び（又は）アントラサイクリンの投与歴を有し、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンス・ステータス (PS) は 2 以下とした。妊娠可能な女性患者はスクリーニング時に血清妊娠検査結果が陰性であり、治験治療薬最終投与後 45 日間の避妊に同意することとした。
主な除外基準	HER2 陽性乳癌患者、CNS 転移（ベースラインのコンピュータ断層撮影又は磁気共鳴画像法によって適切に治療されていることが確認された場合は除く）を有する又は活動性軟膜疾患を有する患者、PARP 阻害薬（iniparib を除く）の投与歴を有する患者、プラチナ製剤による化学療法中に疾患進行が認められた患者。無作為割り付け前 14 日以内に細胞傷害性化学療法、放射線療法、抗ホルモン療法又はその他の標的抗癌治療を受けている患者。術後補助化学療法歴がなく、一次治療の対象となる局所進行又は転移乳癌患者（治験責任医師が治験実施計画書に規定された化学療法を投与可能と判断した患者を除く）。
試験方法	無作為化前に以下の層別因子によって層別化した。 ・前治療における細胞傷害性化学療法レジメン数（0 又は 1～3 レジメン） ・直近の生検結果に基づくトリプルネガティブ乳癌（TNBC：ER 陰性、PgR 陰性、HER2 陰性）の有無 ・中枢神経系（CNS）転移歴の有無 タラゾパリブ群はタラゾパリブ 1mg を 1 日 1 回経口投与した。PCT 群はカペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン又はビノレルビンのいずれかを推奨用法用量又は治験実施施設のガイドラインに従って単剤投与した。治療薬の投与は、独立画像中央判定機関（IRF）による画像評価（RECIST v1.1）で疾患進行（PD）と判定されるまで継続することとした。毒性が認められた場合、治験責任医師の判断で治験実施計画書のガイドラインに従って用量調節を行った。 <pre> graph LR A["がん化学療法歴のある gBRCA遺伝子変異陽性かつ HER2陰性の手術不能又は 再発乳癌患者 431例"] -- "2:1 無作為化" --> B["ターゼナ群 (N=287) ターゼナ1mg1日1回経口投与 1サイクル21日間"] A -- "2:1 無作為化" --> C["PCT群 (N=144) 化学療法 1サイクル21日間"] </pre>

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

評価項目	有効性 主要評価項目 無増悪生存期間（PFS）：無作為割付日から IRF の画像評価（RECIST v1.1）で疾患進行（PD）と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い時点までの期間 重要な副次評価項目 ・全生存期間（OS）：治験薬の初回投与日から原因を問わない死亡までの期間 その他の副次評価項目 ・治験責任医師判定による客観的奏効率（ORR）：治験責任医師の画像評価（RECIST v1.1）で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定された患者の割合 探索的評価項目 患者報告アウトカム（PRO） ・EORTC-QLQ-C30 の全般的健康状態・QoL、機能尺度及び EORTC-QLQ-BR23 の機能尺度の臨床的に意味のある悪化までの期間： 無作為化から、ベースラインから 10 ポイント以上減少し、その後も継続して 10 ポイント以上減少した最初の時点までの期間 ・EORTC-QLQ-C30 及び EORTC-QLQ-BR23 の症状尺度の臨床的に意味のある悪化までの期間： 無作為化から、ベースラインから 10 ポイント以上増加し、その後も継続して 10 ポイント以上増加した最初の時点までの期間 安全性 その他の副次評価項目 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン 等
解析方法	有効性 主要解析対象集団は、ITT 集団（無作為割り付けされたすべての患者）とした。 第 1 種の過誤を抑えるため、主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析にはゲートキーピング法を用いた。主要評価項目である IRF 判定による PFS は両側層別 log-rank 検定（有意水準：0.05）を用いて比較し、統計学的な有意差が認められた場合にタラゾパリブ群の PCT 群に対する優越性が検証されることとした。 主要評価項目について有意な結果が得られた場合、重要な副次評価項目である OS の検証的解析を実施し、最終解析では約 321 件の死亡が認められた時点で両側層別 log-rank 検定（有意水準：0.0499）により解析することとした。PFS 及び OS の生存時間曲線及び中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、95%CI を Brookmeyer-Crowley 法により算出した。また、投与群を共変量とした層別 Cox 回帰モデルによりハザード比及びその 95%CI を推定した。主要評価項目の IRF 判定による PFS の事前に規定したサブグループ解析（年齢、人種、地域、ECOG PS、gBRCA 遺伝子変異の種類、ホルモン受容体の状態、CNS 転移歴、測定可能病変、内臓疾患、プラチナ製剤による化学療法の前治療歴、乳癌の最初の診断から進行乳癌の最初の診断までの期間、前治療における細胞傷害性化学療法レジメン数）でも、投与群を共変量とした層別 Cox 回帰モデルによりハザード比及びその 95%CI を推定した。 その他の副次評価項目である治験責任医師判定による ORR は、測定可能病変を有する ITT 集団を対象として実施し、効果の確定（少なくとも 4 週経過した後に実施する画像評価）は不要とした。ORR の点推定値、群間差、及びそれぞれの 95%CI を示した。95%CI は正確信頼区間法を用いて算出した。群間比較には層別 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定（有意水準：0.05）を用い、オッズ比及びその 95%CI を示した。

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

解析方法 (つづき)	探索的評価項目である患者報告アウトカムは、EORTC-QLQ-C30 及び EORTC-QLQ-BR23 について、複数項目のスコアは項目の半分以上が所定の時点で評価された場合に算出した。全般的健康状態・QoL、機能尺度及び症状尺度のベースラインからの変化量について、治療、時点、時点ごとの治療、ベースライン値を共変量とした最尤法に基づく経時的反復測定混合モデル法を用いて推定平均値、群間差及びそれぞれの 95%CI を推定し、投与群間で比較した（有意水準：未設定）。また、全般的健康状態・QoL、機能尺度及び症状尺度の臨床的に意味のある悪化までの期間の生存時間曲線及び中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、95%CI を Brookmeyer-Crowley 法により算出した。投与群を共変量とした層別 Cox 回帰モデルによりハザード比及びその 95%CI を推定した。群間比較には両側層別 log-rank 検定（有意水準：0.05）を用いた。 なお、その他の副次評価項目及び探索的評価項目は多重性の調整を行わなかった。有効性の解析の層別因子は、いずれも、無作為化時と同じ因子を用いた。 安全性 安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とし、実際に投与を受けた投与群別に要約した。
---------------	--

データカットオフ日は 2017 年 9 月 15 日（OS のみ 2019 年 9 月 30 日）とした。

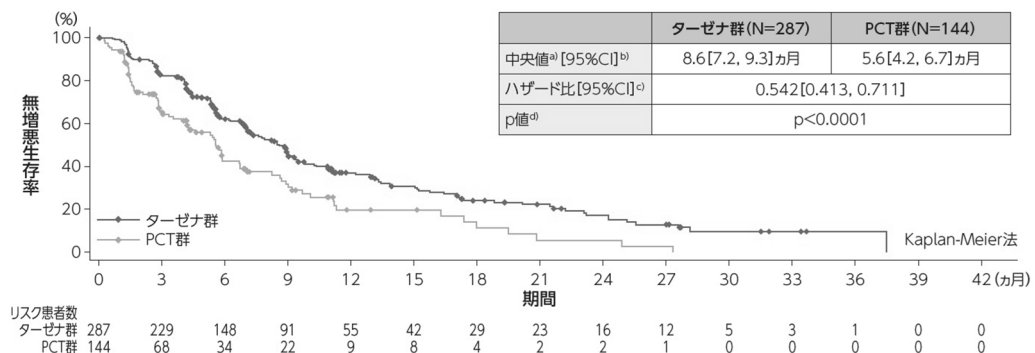
結果

有効性

主要評価項目

● IRF 判定による無増悪生存期間（PFS） [検証的解析結果]

PFS の中央値は、タラゾパリブ群で 8.6（95%CI：7.2, 9.3）ヵ月、PCT 群で 5.6（95%CI：4.2, 6.7）ヵ月であった。ハザード比は 0.542（95%CI：0.413, 0.711）であり、タラゾパリブ群で統計的に有意な PFS の延長が認められ（ $p < 0.0001$ 、両側層別 log-rank 検定）、PCT 群に対するタラゾパリブ群の優越性が検証された。



a) Kaplan-Meier 法

b) Brookmeyer-Crowley 法

c) 投与群を共変量とした層別 Cox 回帰モデル（層別因子：前治療における細胞傷害性化学療法レジメン数（0 又は 1～3 レジメン）／直近の生検結果に基づく TNBC の有無／CNS 転移歴の有無）

d) 両側層別 log-rank 検定（層別因子：前治療における細胞傷害性化学療法レジメン数（0 又は 1～3 レジメン）／直近の生検結果に基づく TNBC の有無／CNS 転移歴の有無、有意水準：0.05）

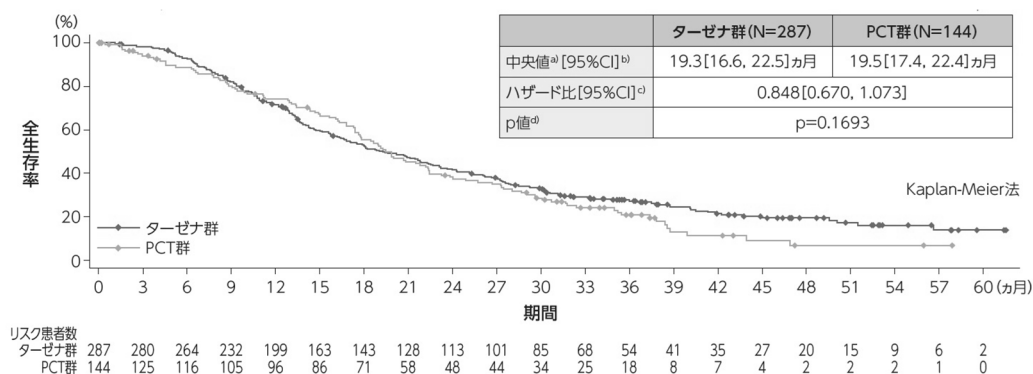
注）本剤の承認された用法及び用量は、〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

重要な副次評価項目

●全生存期間（OS）〔検証的解析結果〕

OS の最終解析では、タラゾパリブ群の 75.3% 及び PCT 群の 75.0% が死亡し、計 324 件のイベントが報告された。タラゾパリブ群 19.5%（56 例）及び PCT 群 13.2%（19 例）が治験薬投与中又は長期追跡調査中であった。

OS の中央値はタラゾパリブ群（287 例）で 19.3（95%CI：16.6, 22.5）ヵ月、PCT 群（144 例）で 19.5（95%CI：17.4, 22.4）ヵ月であった。ハザード比は 0.848（95%CI：0.670, 1.073）であり、有意差が認められなかった（ $p=0.1693$ 、両側層別 log-rank 検定）。



a) Kaplan-Meier 法

b) Brookmeyer-Crowley 法

c) 投与群を共変量とした層別 Cox 回帰モデル（層別因子：前治療における細胞傷害性化学療法レジメン数（0 又は 1～3 レジメン）／直近の生検結果に基づく TNBC の有無／CNS 転移歴の有無）

d) 両側層別 log-rank 検定（層別因子：前治療における細胞傷害性化学療法レジメン数（0 又は 1～3 レジメン）／直近の生検結果に基づく TNBC の有無／CNS 転移歴の有無、有意水準：0.0499）

その他の副次評価項目

●治験責任医師判定による客観的奏効率（ORR）

ORR のオッズ比は 4.99（95%CI：2.93, 8.83）であり、タラゾパリブ群で統計学的に有意な差が認められた（ $p<0.0001$ 、層別 CMH 検定^{a)}）。

a) 層別 CMH 検定（層別因子：前治療における細胞傷害性化学療法レジメン数（0 又は 1～3 レジメン）／直近の生検結果に基づく TNBC の有無／CNS 転移歴の有無、有意水準：0.05）

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

探索的評価項目（参考情報）

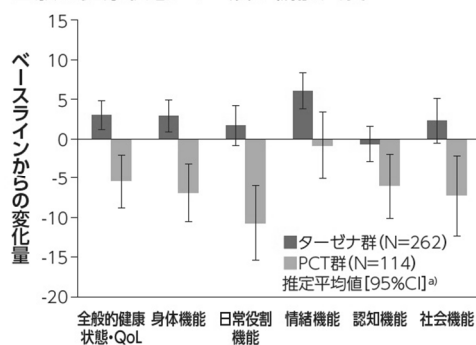
●患者報告アウトカム（PRO）

・EORTC-QLQ-C30

a) ベースラインからの変化量

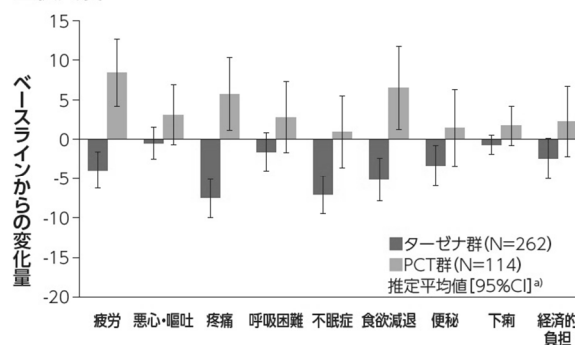
全般的健康状態・QoL、機能尺度及び症状尺度のベースラインからの変化量は以下のとおりであった。

全般的健康状態・QoL及び機能尺度



変化量が正のときベースラインからの改善を示す。

症状尺度



変化量が負のときベースラインからの改善を示す。

全般的健康状態・QoL、機能尺度

	ベースラインからの変化量、推定平均値 [95%CI] ^{a)}		群間差 [95%CI]、p 値 ^{a)}
	タラゾパリブ群 (262 例)	PCT 群 (114 例)	
全般的健康状態・QoL	3.0 [1.2, 4.8]	-5.4 [-8.8, -2.0]	8.4 [4.6, 12.3]、p<0.0001
身体機能	2.9 [0.9, 4.9]	-6.9 [-10.5, -3.2]	9.8 [5.6, 13.9]、p<0.0001
日常役割機能	1.7 [-0.8, 4.2]	-10.7 [-15.4, -6.0]	12.4 [7.1, 17.7]、p<0.0001
情緒機能	6.1 [3.8, 8.4]	-0.8 [-5.1, 3.4]	6.9 [2.0, 11.8]、p=0.0053
認知機能	-0.6 [-2.8, 1.6]	-6.0 [-10.1, -1.9]	5.4 [0.8, 10.0]、p=0.0225
社会機能	2.3 [-0.5, 5.1]	-7.2 [-12.4, -2.1]	9.6 [3.7, 15.4]、p=0.0014

症状尺度

	ベースラインからの変化量、推定平均値 [95%CI] ^{a)}		群間差 [95%CI]、p 値 ^{a)}
	タラゾパリブ群 (262 例)	PCT 群 (114 例)	
疲労	-3.9 [-6.2, -1.6]	8.4 [4.2, 12.7]	-12.3 [-17.2, -7.5]、p<0.0001
悪心・嘔吐	-0.5 [-2.5, 1.5]	3.1 [-0.7, 6.9]	-3.6 [-8.0, 0.7]、p=0.0988
疼痛	-7.5 [-10.0, -5.1]	5.7 [1.1, 10.3]	-13.3 [-18.5, -8.1]、p<0.0001
呼吸困難	-1.6 [-4.0, 0.8]	2.8 [-1.7, 7.3]	-4.4 [-9.5, 0.7]、p=0.0941
不眠症	-7.1 [-9.5, -4.7]	0.9 [-3.6, 5.5]	-8.0 [-13.2, -2.9]、p=0.0023
食欲減退	-5.1 [-7.9, -2.4]	6.5 [1.2, 11.8]	-11.7 [-17.6, -5.7]、p<0.0001
便秘	-3.3 [-5.9, -0.8]	1.4 [-3.4, 6.3]	-4.8 [-10.2, 0.7]、p=0.0883
下痢	-0.7 [-1.9, 0.5]	1.7 [-0.8, 4.2]	-2.4 [-5.2, 0.3]、p=0.0852
経済的負担	-2.4 [-5.0, 0.1]	2.2 [-2.2, 6.7]	-4.7 [-9.8, 0.5]、p=0.0757

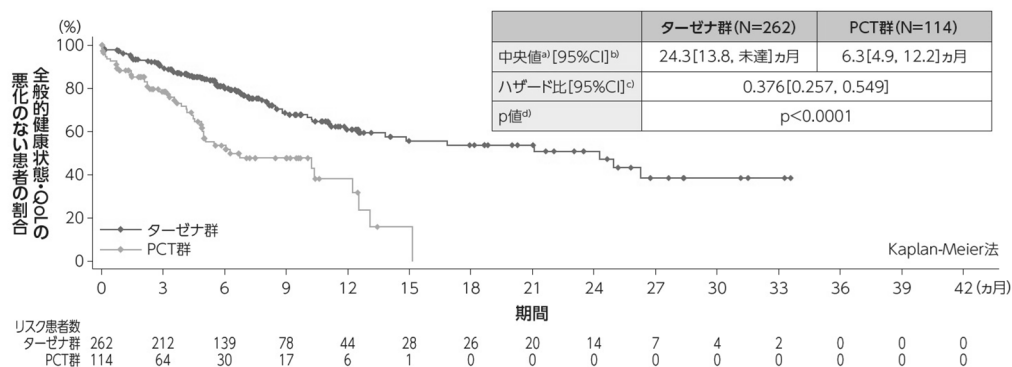
a) 治療、時点、時点ごとの治療、ベースライン値を共変量とした最尤法に基づく経時的反復測定混合モデル法 (有意水準：未設定)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

b) 臨床的に意味のある悪化までの期間

全般的健康状態・QoL

全般的健康状態・QoL の臨床的に意味のある悪化までの期間の中央値は、タラゾパリブ群で 24.3 (95%CI 13.8, 未達) カ月、PCT 群で 6.3 (95%CI : 4.9, 12.2) カ月であった。ハザード比は 0.376 (95%CI : 0.257, 0.549) であった (p<0.0001、両側層別 log-rank 検定)。



機能尺度

	中央値 ^{a)} [95%CI] ^{b)} (カ月)		ハザード比 [95%CI] ^{c)} 、p 値 ^{d)}
	タラゾパリブ群 (262 例)	PCT 群 (114 例)	
身体機能	28.4 [22.7, 未達]	7.6 [5.6, 12.2]	0.307 [0.203, 0.463]、p<0.0001
日常役割機能	20.5 [16.2, 28.1]	5.6 [4.9, 9.7]	0.364 [0.254, 0.522]、p<0.0001
情緒機能	31.5 [20.5, 未達]	9.5 [6.3, 12.2]	0.241 [0.154, 0.377]、p<0.0001
認知機能	25.6 [16.9, 未達]	7.9 [5.2, 10.3]	0.387 [0.259, 0.577]、p<0.0001
社会機能	17.3 [12.6, 32.2]	7.5 [5.0, 13.4]	0.432 [0.297, 0.628]、p<0.0001

症状尺度

	中央値 ^{a)} [95%CI] ^{b)} (カ月)		ハザード比 [95%CI] ^{c)} 、p 値 ^{d)}
	タラゾパリブ群 (262 例)	PCT 群 (114 例)	
疲労	17.1 [10.5, 27.1]	7.1 [4.3, 9.6]	0.396 [0.279, 0.562]、p<0.0001
悪心・嘔吐	未達 [24.2, 未達]	9.9 [6.2, 15.1]	0.415 [0.267, 0.644]、p<0.0001
疼痛	22.7 [16.9, 未達]	7.5 [5.8, 11.1]	0.337 [0.225, 0.504]、p<0.0001
呼吸困難	29.1 [19.4, 未達]	11.2 [6.4, 13.4]	0.432 [0.271, 0.689]、p=0.0003
不眠症	21.8 [18.3, 未達]	9.0 [5.9, 15.1]	0.299 [0.192, 0.466]、p<0.0001
食欲減退	未達 [19.4, 未達]	9.0 [6.7, 未達]	0.321 [0.211, 0.486]、p<0.0001
便秘	32.6 [22.8, 未達]	10.6 [7.5, 未達]	0.463 [0.288, 0.744]、p=0.0011
下痢	未達 [32.9, 未達]	12.2 [9.4, 未達]	0.506 [0.278, 0.922]、p=0.0236
経済的負担	31.5 [28.4, 未達]	15.1 [10.1, 15.1]	0.447 [0.271, 0.736]、p=0.0012

a) Kaplan-Meier 法

b) Brookmeyer-Crowley 法

c) 投与群を共変量とした層別 Cox 回帰モデル (層別因子: 前治療における細胞傷害性化学療法レジメン数 (0 又は 1~3 レジメン) / 直近の生検結果に基づく TNBC の有無 / CNS 転移歴の有無)

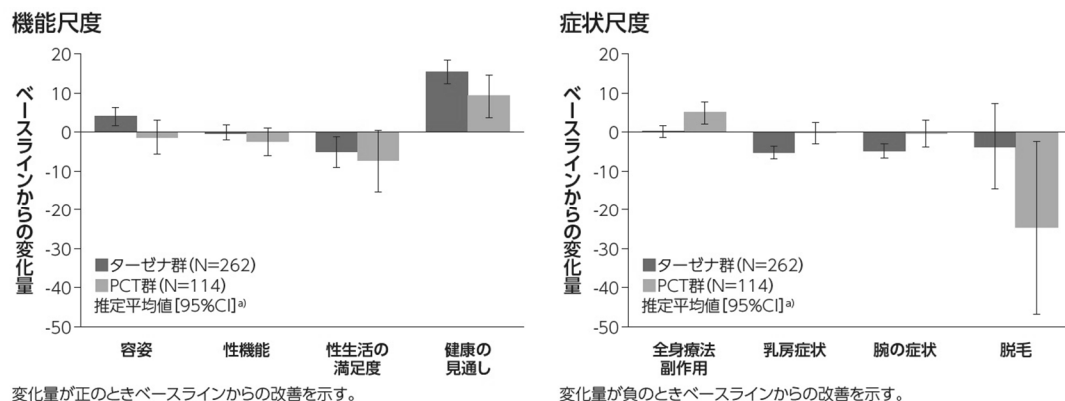
d) 両側層別 log-rank 検定 (層別因子: 前治療における細胞傷害性化学療法レジメン数 (0 又は 1~3 レジメン) / 直近の生検結果に基づく TNBC の有無 / CNS 転移歴の有無、有意水準: 0.05)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

・EORTC-QLQ-BR23

a) ベースラインからの変化量

機能尺度及び症状尺度のベースラインからの変化量は以下のとおりであった。



機能尺度

	ベースラインからの変化量、推定平均値 [95%CI] ^{a)}		群間差 [95%CI]、p 値 ^{a)}
	タラゾパリブ群 (262 例)	PCT 群 (114 例)	
容姿	3.9 [1.6, 6.3]	-1.3 [-5.5, 3.0]	5.2 [0.4, 10.1]、p=0.0346
性機能	-0.2 [-2.1, 1.8]	-2.5 [-6.1, 1.0]	2.4 [-1.7, 6.4]、p=0.2508
性生活の満足度	-5.2 [-9.2, -1.2]	-7.5 [-15.4, 0.4]	2.3 [-6.6, 11.2]、p=0.6108
健康の見通し	15.3 [12.3, 18.3]	9.1 [3.7, 14.5]	6.1 [0.0, 12.3]、p=0.0510

症状尺度

	ベースラインからの変化量、推定平均値 [95%CI] ^{a)}		群間差 [95%CI]、p 値 ^{a)}
	タラゾパリブ群 (262 例)	PCT 群 (114 例)	
全身療法副作用	0.2 [-1.3, 1.8]	5.1 [2.2, 7.9]	-4.8 [-8.1, -1.6]、p=0.0033
乳房症状	-5.1 [-6.7, -3.5]	-0.1 [-2.9, 2.6]	-5.0 [-8.1, -1.8]、p=0.0022
腕の症状	-4.6 [-6.5, -2.8]	-0.3 [-3.7, 3.2]	-4.4 [-8.4, -0.4]、p=0.0299
脱毛	-3.6 [-14.5, 7.4]	-24.5 [-46.9, -2.2]	21.0 [-3.9, 45.8]、p=0.0976

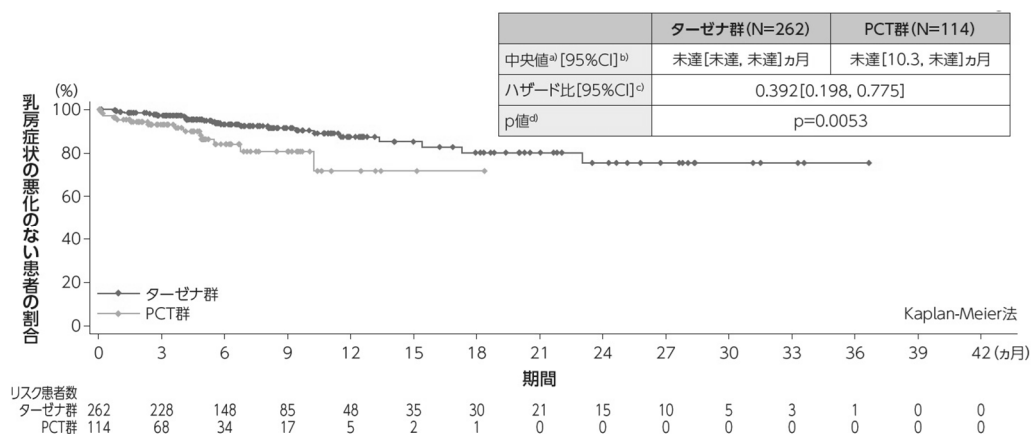
a) 治療、時点、時点ごとの治療、ベースライン値を共変量とした最尤法に基づく経時的反復測定混合モデル法 (有意水準：未設定)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

b) 臨床的に意味のある悪化までの期間

乳房症状（症状尺度）

乳房症状の臨床的に意味のある悪化までの期間の中央値は両群とも未達であった。ハザード比は 0.392（95%CI：0.198, 0.775）であった（ $p=0.0053$ 、両側層別 log-rank 検定）。



機能尺度

	中央値 ^{a)} [95%CI] ^{b)} (カ月)		ハザード比 [95%CI] ^{c)} 、p 値 ^{d)}
	タラゾパリブ群 (262 例)	PCT 群 (114 例)	
容姿	32.2 [32.2, 未達]	11.1 [8.4, 未達]	0.364 [0.224, 0.593]、 $p<0.0001$
性機能	30.5 [30.4, 未達]	未達 [未達, 未達]	0.704 [0.388, 1.277]、 $p=0.2457$
性生活の満足度	未達 [未達, 未達]	未達 [未達, 未達]	0.783 [0.246, 2.494]、 $p=0.6779$
健康の見通し	未達 [未達, 未達]	未達 [8.4, 未達]	0.544 [0.316, 0.934]、 $p=0.0252$

症状尺度（乳房症状を除く）

	中央値 ^{a)} [95%CI] ^{b)} (カ月)		ハザード比 [95%CI] ^{c)} 、p 値 ^{d)}
	タラゾパリブ群 (262 例)	PCT 群 (114 例)	
全身療法副作用	24.6 [18.7, 未達]	7.9 [6.2, 10.3]	0.334 [0.218, 0.511]、 $p<0.0001$
腕の症状	未達 [17.3, 未達]	13.2 [7.2, 未達]	0.460 [0.290, 0.730]、 $p=0.0008$
脱毛	12.6 [8.1, 未達]	未達 [4.5, 未達]	0.577 [0.176, 1.890]、 $p=0.3588$

a) Kaplan-Meier 法

b) Brookmeyer-Crowley 法

c) 投与群を共変量とした層別 Cox 回帰モデル（層別因子：前治療における細胞傷害性化学療法レジメン数（0 又は 1～3 レジメン）／直近の生検結果に基づく TNBC の有無／CNS 転移歴の有無）

d) 両側層別 log-rank 検定（層別因子：前治療における細胞傷害性化学療法レジメン数（0 又は 1～3 レジメン）／直近の生検結果に基づく TNBC の有無／CNS 転移歴の有無、有意水準：0.05）

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

安全性

●有害事象（2021年3月5日カットオフ時点の集計）

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、タラゾパリブ群及び PCT 群でそれぞれ 89.5%（256/286 例）及び 88.9%（112/126 例）であり、タラゾパリブ群における主な事象（発現頻度 20%以上）は、貧血（49.3%）、疲労（39.5%）、悪心（36.7%）、好中球減少症（25.5%）及び脱毛症（24.8%）であった。治験薬と関連がある Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は、タラゾパリブ群で 167 例（58.4%）、PCT 群で 62 例（49.2%）に認められた。

治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現頻度はタラゾパリブ群及び PCT 群でそれぞれ 10.8%（31/286 例）及び 8.7%（11/126 例）であった。タラゾパリブ群で認められた主な事象は、貧血 16 例、血小板数減少及び好中球減少症が各 3 例、発熱及び血小板減少症が各 2 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、タラゾパリブ群及び PCT 群でそれぞれ 7.7%（22/286 例）及び 9.5%（12/126 例）であった。タラゾパリブ群で 2 例以上に認められた事象は貧血 3 例（1.0%）、中枢神経系転移 2 例（0.7%）であった。

死亡に至った有害事象はタラゾパリブ群 6 例（2.1%）、PCT 群 4 例（3.2%）に報告され、このうち 2 例〔タラゾパリブ群：静脈閉塞性肝疾患 1 例、PCT 群：敗血症 1 例（PCT としてカペシタビン投与）〕では治験責任医師が治験薬と関連があると判断した。さらに、タラゾパリブ群で 2 例に死亡に至った有害事象として急性骨髄性白血病（AML）（いずれも治験薬最終投与後 30 日を経過してから発現）が報告され、治験責任医師は治験薬と関連があると判断した。

●バイタルサイン、臨床検査及びその他の検査

バイタルサイン異常の発現頻度は、収縮期血圧上昇（タラゾパリブ群 0.6%、PCT 群 1.6%、以下同順）、収縮期血圧低下（2.8%、1.6%）、拡張期血圧低下（5.2%、5.6%）、拡張期血圧の 20mmHg 以上の上昇（13.6%、10.3%）、心拍数異常（2.8%、1.6%、上昇：2.1%、1.6%、低下：0.7%、0.0%）であり、10%超の体重減少の発現頻度は、タラゾパリブ群で 8.0%、PCT 群で 10.3%であった。

ベースラインから Grade が 2 以上増加した血液生化学検査値異常は、ALT 高値（タラゾパリブ群 2.8%、PCT 群 4.0%、以下同順）、ALP 高値（2.8%、0.0%）、AST 高値（2.8%、4.0%）、ビリルビン高値（2.4%、2.4%）及びクレアチニン高値（0.3%、0.0%）であった。ベースライン後に認められた Grade 3 又は Grade 4 の血液生化学検査値異常は、ALT 高値（タラゾパリブ群 1.7%、PCT 群 2.4%、以下同順）、ALP 高値（2.1%、1.6%）、AST 高値（2.4%、3.2%）、ビリルビン高値（1.4%、0.8%）であった。

ベースラインから Grade が 2 以上増加した血液学的検査値異常は、好中球数低値（タラゾパリブ群 52.4%、PCT 群 58.7%、以下同順）、白血球数低値（51.0%、46.8%）、ヘモグロビン低値（46.5%、10.3%）、リンパ球数低値（28.0%、16.7%）及び血小板数低値（25.9%、4.0%）であった。ベースライン後に認められた Grade 3 又は Grade 4 の血液学的検査値異常は、ヘモグロビン低値（タラゾパリブ群 40.2%、PCT 群 6.3%、以下同順）、好中球数低値（22.7%、38.1%）、リンパ球数低値（18.9%、8.7%）、血小板数低値（15.4%、1.6%）及び白血球数低値（15.0%、24.6%）であった。いずれの投与群でも Grade 4 のヘモグロビン低値は認められなかった。Grade 3 又は Grade 4 の血液学的検査値異常のうち、タラゾパリブ群の方が PCT 群よりも発現頻度が 5%以上高い事象は、ヘモグロビン低値、リンパ球数低値及び血小板数低値であり、一方で PCT 群の方がタラゾパリブ群よりも発現頻度が 5%以上高い事象は、白血球数低値及び好中球数低値であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① *BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対する特定使用成績調査

目的	製造販売後の使用実態下における <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に対する本剤による副作用発現状況を確認する。
実施計画案	- 実施期間： 調査期間：2024 年 9 月～2029 年 2 月 登録期間：2024 年 9 月～2028 年 2 月（ただし、予定登録症例数に達した時点で登録を終了する。） - 目標症例数：安全性解析対象症例として 104 例 - 実施方法：中央登録方式 - 観察期間：52 週
安全性検討事項	骨髄抑制、間質性肺疾患、血栓塞栓症、二次性悪性腫瘍

② がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する特定使用成績調査

目的	製造販売後の使用実態下におけるがん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本剤による副作用発現状況を確認する。
実施計画案	- 実施期間： 調査期間：2024 年 9 月～2031 年 3 月 登録期間：2024 年 9 月～2030 年 3 月（ただし、予定登録症例数に達した時点で登録を終了する。） - 目標症例数：安全性解析対象症例として 37 例 - 実施方法：中央登録方式 - 観察期間：52 週
安全性検討事項	骨髄抑制、間質性肺疾患、血栓塞栓症、二次性悪性腫瘍

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ポリアデノシン 5'-ニリン酸-リボースポリメラーゼ阻害剤

オラパリブ、ニラパリブ

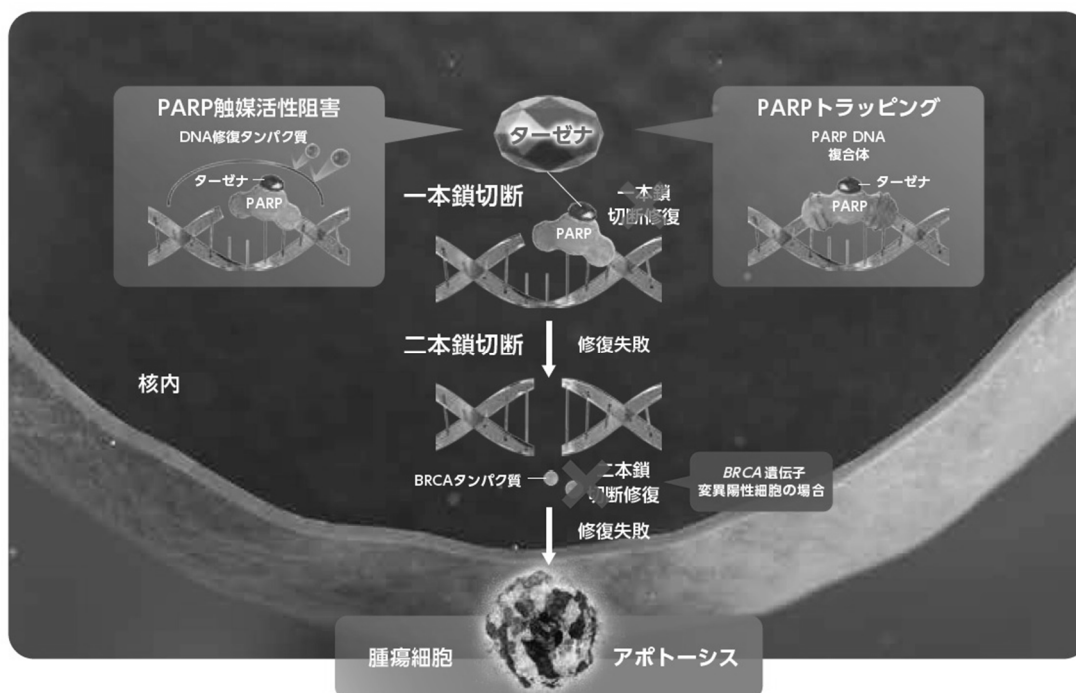
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

PARP は一本鎖 DNA 切断部位に結合し、DNA の修復に重要な役割を果たす酵素である。何らかの原因でこの一本鎖切断修復が行われない場合、二本鎖 DNA 切断へと移行するが、通常は *BRCA* タンパク質などによる相同組換え修復によって修復される。

タラゾパリブは PARP 触媒活性阻害と PARP トラッピングの二つの機序により細胞傷害作用を示す。PARP の触媒活性そのものを阻害して DNA 修復タンパク質による修復を阻害するとともに、結合した PARP を DNA 損傷部位から解離しにくくし、DNA の修復・複製・転写を阻害する¹⁻⁴⁾。*BRCA* 遺伝子変異を有する腫瘍細胞では、相同組換えによる損傷 DNA の修復が起こらないため、タラゾパリブの PARP 阻害作用により腫瘍細胞死を誘導すると考えられる²⁾。



mCRPC 患者に対するタラゾパリブとエンザルタミド併用の考え方

mCRPC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（TALAPRO-2 試験）は、非臨床試験に基づく以下の 2 点が期待され、タラゾパリブとエンザルタミド併用投与が計画・実施された。

- PARP 阻害薬による阻害活性で、アンドロゲン受容体（AR）シグナル伝達が抑制される¹¹⁾
- エンザルタミドの AR シグナル伝達経路阻害により HRR 遺伝子の発現が抑制され、PARP 阻害薬の感受性に影響をもたらす¹²⁾

本内容は非臨床データに基づく報告であり、タラゾパリブとエンザルタミドの併用による臨床効果を示すものではない。
BRCA 遺伝子変異陽性集団、BRCA 以外の HRR 遺伝子変異陽性集団、HRR 遺伝子変異陰性集団が機構^{a)}により検討されたが、BRCA 遺伝子変異陽性集団に対してのみ、タラゾパリブとエンザルタミド併用の有効性が期待できると判断された。

a) 医薬品医療機器総合機構

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 試験

① PARP に対するタラゾパリブの選択性及び阻害能³⁴⁾

タラゾパリブは 10nmol/L 未満の IC₅₀ 値で PARP1 (IC₅₀ 値: 0.7nmol/L)、PARP2 (IC₅₀ 値: 0.3nmol/L) 及び PARP-5b (IC₅₀ 値: 4.7nmol/L) を、25nmol/L 未満の IC₅₀ 値で PARP3 及び PARP-5a を阻害したが、検討した残りの分子に対する阻害能は弱いと認められなかった。

酵素アッセイにおける PARP 阻害の選択性

PARP 酵素	タラゾパリブ (IC ₅₀ : nmol/L)
PARP1	0.7
PARP2	0.3
PARP3	22.0
PARP-5a	13.5
PARP-5b	4.7
PARP6	574
PARP8	225
PARP11	517
PARP12	9600
PARP7、PARP10、PARP14、PARP15	>10000

種々の PARP 阻害薬の PARP に対する IC₅₀ 値は、11 濃度で duplicate にて測定し、全 22 点のデータから濃度反応曲線を作成して算出した (n=1)。

②DNA 修復経路に関連する遺伝子の欠損を有する細胞株に対するタラゾパリブの増殖抑制作用³⁴⁾

DNA 修復経路に関連する遺伝子の欠損を有するヒト癌細胞株を用いて、タラゾパリブの細胞増殖抑制作用を評価した。*BRCA* 変異を有する CAPAN-1 細胞株、MX-1 細胞株、MDA-MB-468 細胞株、LNCaP 細胞株及び HCT-116 細胞株に対してタラゾパリブは細胞増殖抑制作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 5.0、0.3、3.7、4.3 及び 10.6nmol/L であった。タラゾパリブは *PTEN* 変異を有する PC-3 細胞株に対しても高い細胞増殖抑制作用を示し、IC₅₀ 値は 4.4nmol/L であった。一方、DNA 修復関連の変異が報告されていない他の癌細胞株 (LoVo 細胞株、MDA-MB-231 細胞株及び A549 細胞株) におけるタラゾパリブの IC₅₀ 値は極めて高かった (250~1000nmol/L 超)。なお、ヒト正常胎児肺由来 MRC-5 細胞株に対するタラゾパリブの IC₅₀ 値 (n=1) は 306.0nmol/L であった。

ヒト癌細胞株に対するタラゾパリブの増殖抑制作用

細胞株	由来	HRR 関連遺伝子変異	IC ₅₀ (nmol/L)
CAPAN-1	膀胱癌	<i>BRCA2/ATM/FANCA</i>	5.0
MX-1	乳癌	<i>BRCA1</i>	0.3
MDA-MB-468	乳癌	<i>BRCA2/FANCA/PTEN</i>	3.7
LNCaP	前立腺癌	<i>BRCA2/ATM/ATR/CHEK2/FANCA/MLH1/PTEN</i>	4.3
PC-3	前立腺癌	<i>PTEN</i>	4.4
HCT-116	大腸癌	<i>BRCA2/ATM/CDK12/CHEK2/FANCA/MLH1</i>	10.6
MDA-MB-231	乳癌	—	261.8
LoVo	大腸癌		257.7
A549	腺癌		>1000

0.128、0.64、3.2、16、80、400、2000 及び 10000nmol/L の濃度範囲において triplicate で測定した。GraphPad Prism 5 ソフトウェアを用いて濃度反応曲線を作成し、IC₅₀ 値を算出した (n=1)。

—：該当なし

③前立腺癌細胞株に対するタラゾパリブの増殖抑制作用³⁴⁾

異なる特性を有する 5 種のヒト前立腺癌細胞株を用いて、タラゾパリブの増殖抑制作用を評価した結果、5 種の細胞株のうち 4 種で臨床曝露量のタラゾパリブ濃度範囲で増殖抑制作用が認められ、IC₅₀ 値は 10nmol/L 未満であった。

ヒト前立腺癌細胞株に対するタラゾパリブの増殖抑制作用

細胞株	由来	AR 発現	HRR 関連遺伝子変異	IC ₅₀ (nmol/L)
LNCaP	前立腺癌	陽性	<i>BRCA2/ATM/ATR/CHEK2/FANCA/MLH1/PTEN</i> ^{a) b)}	<4.1
C4-2	前立腺癌	陽性	<i>BRCA2/ATM</i> ^{a)}	<4.1
PC-3	前立腺癌	陽性	<i>PTEN</i> ^{c)}	7.3
VCaP	前立腺癌	陽性	—	268.5
22RV1	前立腺癌	陽性	<i>BRCA2/ATM/PALB2/NBN</i> ^{a) b)}	6.6

4.1、12、37、111、333、1000 及び 3000nmol/L の濃度範囲において triplicate で測定した。

GraphPad Prism 5 ソフトウェアを用いて濃度反応曲線を作成し、IC₅₀ 値を算出した (n=1)。

—：該当なし

a) COSMIC database

b) Feiersinger GE, et al. 2018³⁵⁾

c) Mendes-Pereira AM, et al. 2009³⁶⁾

④PARP トラッピングに対するタラゾパリブの作用³⁷⁾

ssDNA 切断を誘発する DNA アルキル化剤であるメチルメタンスルホン酸 (MMS) の存在下で、4 種類のヒト乳癌由来細胞株 (MDA-MB-436、JIMT1、HCC1954 及び HCC1143) に対して、ヒトにおける非結合型 C_{av} 及び PAR 化阻害に対する IC_{90} 値を含む濃度範囲でタラゾパリブを処理した時の PARP トラッピング活性を評価した。2 種類の *BRCA1* 変異陽性細胞株 (MDA-MB-436 細胞株及び HCC1954 細胞株) に対するタラゾパリブの PARP トラッピング活性の上昇比は、それぞれ 36 倍及び 12 倍であった。また、*BRCA* 野生型の JIMT1 及び HCC1143 細胞株をタラゾパリブで処理したとき、PARP トラッピング活性はそれぞれ 45 倍及び 46 倍上昇した。本試験において、タラゾパリブは乳癌細胞株に対する PARP トラッピング活性を上昇させた。また、タラゾパリブの増殖抑制作用と PARP トラッピング活性に対し *BRCA1* 変異陽性細胞株においては関連すると考えられたが、*BRCA* 野生型細胞株では関連は見られなかった。

乳癌細胞株にタラゾパリブと 0.01%MMS を添加したときの増殖抑制作用、PAR 化阻害濃度及び PARP トラッピング活性の上昇比

乳癌細胞株	タラゾパリブ+0.01%MMS				
	増殖抑制作用 (nmol/L)		PAR 化 (nmol/L)		PAR 化阻害濃度 (IC ₉₀ 値) での PARP トラッ ピング活性の上昇比 ^{b)}
	IC ₅₀ (n=1)	IC ₉₀ (n=1)	IC ₅₀ ^{a)} (n=3)	IC ₉₀ ^{a)} (n=3)	
MDA-MB-436	1	16	15±6	104±44	36 倍
HCC1954	32	677	6±4	89±33	12 倍
JIMT1	34	180	9±3	61±16	45 倍
HCC1143	119	2298	9±1	75±26	46 倍

a) 平均値±標準偏差

b) PAR 化阻害濃度付近での PARP トラッピング活性の上昇比は、ヒストン H3 で補正し、実薬群のトラッピング活性を無処置対照群のトラッピング活性で除して算出した。

⑤ヒト前立腺癌細胞株 DU145 の DNA 損傷応答に対するタラゾパリブの作用³⁴⁾

ヒト前立腺癌細胞株 DU145 細胞の DNA 損傷応答 (DDR) に対するタラゾパリブの作用について、二本鎖 (ds) DNA 切断 (γ H2AX)、細胞周期分布 (ヨウ化プロピジウム染色)、アポトーシスのシグナル伝達カスケード (CC3) 及び細胞増殖 (細胞増殖の変化率を対照群と比較) を指標として評価した。タラゾパリブは、臨床的に意味のある曝露量、並びに無作用量及び最大作用を示す濃度 (培地中のタラゾパリブの最終濃度: $2.4 \times 10^{-6} \sim 20.0 \mu\text{mol/L}$) で処理し、ssDNA 切断などの DNA 損傷を誘発するために、DNA アルキル化剤であるテモゾロミドを臨床曝露量未満 ($43 \mu\text{mol/L}$) 又は臨床曝露量 ($128 \mu\text{mol/L}$) の濃度で添加し、濃度反応曲線を用いてタラゾパリブの最小有効濃度である活性濃度のカットオフ値 (ACC 値) を算出した。ACC 値は、濃度反応曲線において溶媒対照よりも統計学的に高値となるタラゾパリブの最低濃度であり、バックグラウンド値より、その中央絶対偏差の 3 倍高い値とした。

dsDNA 切断、S 期細胞の蓄積、アポトーシス及び細胞増殖を指標としたタラゾパリブの作用は、テモゾロミドでの併用処理により増強した。概して、より高濃度でのテモゾロミドの併用処理により、タラゾパリブはより低濃度で反応を示した。

添加 24 時間後の ACC 値

評価項目	タラゾパリブ		
	テモゾロミド 0 μ mol/L	テモゾロミド 43 μ mol/L	テモゾロミド 128 μ mol/L
dsDNA 切断 ^{a)}	0.87	0.002	0.0005
S 期特異的 dsDNA 切断 ^{a)}	0.20	0.008	0.0003
S 期細胞の蓄積 ^{b)}	2.5	0.02	0.002
早期アポトーシス ^{c)}	3.74	0.009	0.0016
細胞増殖抑制 ^{d)}	0.0005	0.0022	0.0004

各評価項目の値は、濃度反応曲線において溶媒対照の値よりも高値となるタラゾパリブの最低濃度 (ACC 値：活性濃度のカットオフ値) を示す。各値は n=1 のデータを示す。

a) γ H2AX を検出する Alexa647 標識抗体の蛍光シグナルを測定した。

b) 溶媒対照と比較して 2 倍以上増加した最低濃度を示す。

c) 切断型カスパーゼ 3 (CC3) を検出する Alexa488 標識抗体の蛍光シグナルを測定した。

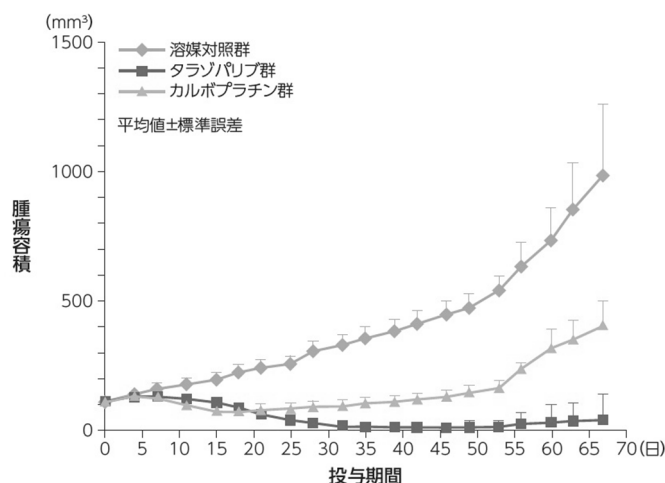
d) 溶媒対照に対する細胞数の割合を測定した。

2) *in vivo* 試験

① 乳癌異種移植モデルにおけるタラゾパリブ又はカルボプラチンの抗腫瘍活性の比較³⁸⁾

BR-05-0028 乳癌細胞を雌 BALB/c スードマウスに異種移植した乳癌 PDX モデルを用いて、タラゾパリブとカルボプラチンの抗腫瘍活性を比較した。

カルボプラチンは溶媒対照群に対して有意な腫瘍増殖抑制作用を示さなかったが (TGI : 67%、 $p=0.178$ 、一元配置分散分析、有意水準 : 0.05)、タラゾパリブは溶媒対照群に対して有意な腫瘍抑制作用を示した (TGI : 108%、 $p=0.031$ 、一元配置分散分析、有意水準 : 0.05)。



乳癌異種移植モデルにおけるタラゾパリブ及びカルボプラチン投与時の腫瘍容積の推移

試験方法

試験 67 日まで溶媒又はタラゾパリブを 0.3mg/kg の用量で 1 日 1 回経口投与し、カルボプラチンを 30mg/kg の用量で週 1 回腹腔内投与した。

平均値 + 標準誤差 (雌 7/群)

②乳癌 PDX モデルを用いたタラゾパリブの抗腫瘍活性³⁸⁾

乳癌を異種移植した雌 BALB/c ノードマウス (8 又は 10/群) に対して、溶媒又はタラゾパリブを 0.07mg/kg もしくは 0.15mg/kg を投与した。細胞増殖抑制 (TGI) は投与群と対照群の平均腫瘍体積比 (T/C%) を用いて評価し、腫瘍退縮作用も評価した。TS は、腫瘍サイズが投与前値より少なくとも 3 回連続で腫瘍サイズが一定であった動物数と定義した。部分退縮及び完全退縮は、腫瘍サイズが投与前値より 3 回以上連続で 30%以上及び 80%以上縮小した動物数とそれぞれ定義した。TFS は、試験終了時に完全退縮が認められた動物の割合と定義した。

i) T168 異種移植モデルにおけるタラゾパリブの抗腫瘍活性

雌 BALB/c ノードマウスに *BRCA1* 変異陽性 T168 細胞を異種移植したモデル (腫瘍サイズ: 62.5 ~ 288.0mm³) に、溶媒あるいはタラゾパリブ 0.07mg/kg 又は 0.15mg/kg を試験 1~33 日に 1 日 2 回経口投与し、試験最終日の試験 34 日に 1 日 1 回投与した。

タラゾパリブ 0.07mg/kg 及び 0.15mg/kg 投与群では、統計学的に有意な腫瘍増殖の抑制が認められ、TFS はいずれも 100%であった。タラゾパリブの抗腫瘍効果は用量依存的であり、腫瘍体積はタラゾパリブ 0.07mg/kg 投与群と比べて 0.15mg/kg 投与群で統計学的に有意に縮小した (試験 14 日: $p < 0.001$)。

T168 異種移植モデルに対するタラゾパリブの抗腫瘍活性

細胞モデル	<i>BRCA</i>	n/群	タラゾパリブ (mg/kg)	腫瘍増殖抑制 (T/C%) 溶媒対照群に対する 統計学的有意性	TFS (%)
T168	<i>BRCA1</i> 変異	10	0.07	T/C%=1.26%、試験 18 日 $p < 0.001^a$ 、試験 14 日	100
		10	0.15	T/C%=0.39%、試験 18 日 $p < 0.001^a$ 、試験 11 日	100

a) Mann-Whitney 検定 (有意水準: 0.05)

ii) HBCx-10 異種移植モデルにおけるタラゾパリブの抗腫瘍活性

雌 BALB/c ノードマウスに *BRCA2* 変異陽性 HBCx-10 細胞を異種移植したモデル (腫瘍サイズ: 62.5 ~ 196.0mm³) に、溶媒あるいはタラゾパリブ 0.07mg/kg 又は 0.15mg/kg を試験 1~34 日に 1 日 2 回経口投与し、試験最終日の試験 35 日に 1 日 1 回投与した。

タラゾパリブ 0.07mg/kg 及び 0.15mg/kg 投与群では、統計学的に有意な腫瘍増殖の抑制が認められた。タラゾパリブの抗腫瘍効果は用量依存的であり、腫瘍体積はタラゾパリブ 0.07mg/kg 投与群と比べて 0.15mg/kg 投与群で統計学的に有意に縮小した (試験 17~35 日: $p < 0.001$)。

HBCx-10 異種移植モデルに対するタラゾパリブの抗腫瘍活性

細胞モデル	<i>BRCA</i>	n/群	タラゾパリブ (mg/kg)	腫瘍増殖抑制 (T/C%) 溶媒対照群に対する 統計学的有意性	TFS (%)
HBCx-10	<i>BRCA2</i> 変異	10	0.07	T/C%=34.27%、試験 24 日 $p < 0.001^a$ 、試験 24~28 日	0
		10	0.15	T/C%=3.48%、試験 24 日 $p < 0.001^a$ 、試験 14~28 日	60

a) Mann-Whitney 検定 (有意水準: 0.05)

iii) HBCx-6 異種移植モデルにおけるタラゾパリブの抗腫瘍活性

雌 BALB/c スードマウスに *BRCA1/2* 野生型 HBCx-6 細胞を異種移植したモデル（腫瘍サイズ：75.0～126.0mm³）に、溶媒あるいはタラゾパリブ 0.07mg/kg 又は 0.15mg/kg を試験 1～34 日に 1 日 2 回経口投与し、試験最終日の試験 35 日に 1 日 1 回投与した。

タラゾパリブ 0.07mg/kg 及び 0.15mg/kg 投与群では、統計学的に有意な腫瘍増殖の抑制が認められた。タラゾパリブの抗腫瘍効果は用量依存的であり、腫瘍体積はタラゾパリブ 0.07mg/kg 投与群と比べて 0.15mg/kg 投与群で統計学的に有意に縮小した（試験 14 日：p<0.001、試験 17/20 日：p<0.01、試験 24 日：p<0.001）。

HBCx-6 異種移植モデルに対するタラゾパリブの抗腫瘍活性

細胞モデル	<i>BRCA</i>	n/群	タラゾパリブ (mg/kg)	腫瘍増殖抑制 (T/C%) 溶媒対照群に対する 統計学的有意性	TFS (%)
HBCx-6	<i>BRCA1/2</i> 野生型	10	0.07	T/C%=1.63%、試験 35 日 p<0.001 ^{a)} 、試験 17～35 日	20
		10	0.15	T/C%=0.32%、試験 35 日 p<0.001 ^{a)} 、試験 14～35 日	80

a) Mann-Whitney 検定（有意水準：0.05）

iv) HBCx-12B 異種移植モデルにおけるタラゾパリブの抗腫瘍活性

雌 BALB/c スードマウスに *BRCA1/2* 野生型 HBCx-12B 細胞を異種移植したモデル（腫瘍サイズ：62.5～196.0mm³）に、溶媒あるいはタラゾパリブ 0.07mg/kg 又は 0.15mg/kg を試験 1～34 日に 1 日 2 回経口投与し、試験最終日の試験 35 日に 1 日 1 回投与した。

タラゾパリブ 0.07mg/kg 及び 0.15mg/kg 投与群では、統計学的に有意な腫瘍増殖の抑制が認められた。

HBCx-12B 異種移植モデルに対するタラゾパリブの抗腫瘍活性

細胞モデル	<i>BRCA</i>	n/群	タラゾパリブ (mg/kg)	腫瘍増殖抑制 (T/C%) 溶媒対照群に対する 統計学的有意性
HBCx-12B	<i>BRCA1/2</i> 野生型	8	0.07	T/C%=44.4%、試験 31 日 p<0.05 ^{a)} 、試験 28～35 日
		8	0.15	T/C%=26.6%、試験 31 日 p<0.01 ^{a)} 、試験 28～35 日

a) Mann-Whitney 検定（有意水準：0.05）

v) HBCx-9 異種移植モデルにおけるタラゾパリブの抗腫瘍活性

雌 BALB/c ノードマウスに *BRCA1/2* 野生型 HBCx-9 細胞を異種移植したモデル（腫瘍サイズ：62.5～196.0mm³）に、溶媒あるいはタラゾパリブ 0.07mg/kg 又は 0.15mg/kg を試験 1～34 日に 1 日 2 回経口投与し、試験最終日の試験 35 日に 1 日 1 回投与した。

タラゾパリブ 0.07mg/kg では、抗腫瘍効果が認められたが、有意な作用ではなかった。0.15mg/kg 投与群では、統計学的に有意な抗腫瘍効果が認められた。タラゾパリブの抗腫瘍効果は用量依存的であり、タラゾパリブ 0.07mg/kg 投与群及び 0.15mg/kg 投与群の TS は 10% 及び 60% であった。また、腫瘍体積はタラゾパリブ 0.07mg/kg 投与群と比較して 0.15mg/kg 投与群で統計学的に有意に縮小した（試験 18 日～32 日：p<0.05）。

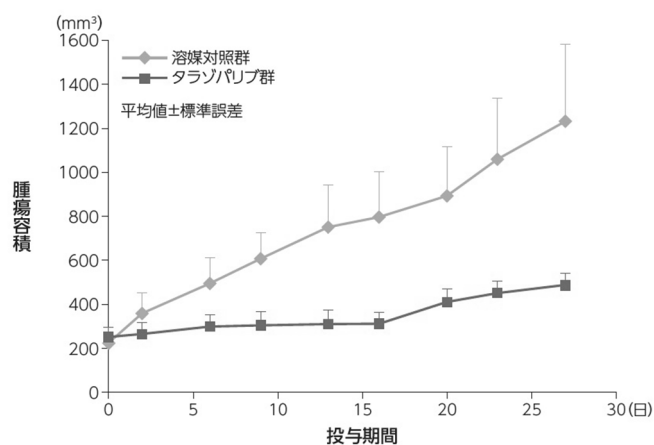
HBCx-9 異種移植モデルに対するタラゾパリブの抗腫瘍活性

細胞モデル	BRCA	n/群	タラゾパリブ (mg/kg)	腫瘍増殖抑制 (T/C%) 溶媒対照群に対する 統計学的有意性	TS (%)
HBCx-9	<i>BRCA1/2</i> 野生型	10	0.07	T/C%=73.8%、試験 25 日	10
		10	0.15	T/C%=46.25%、試験 25 日 p<0.01 ^{a)} 、試験 18 日	60

a) Mann-Whitney 検定（有意水準：0.05）

③前立腺癌異種移植モデルにおけるタラゾパリブの抗腫瘍活性³⁸⁾

雄 BALB/c ノードマウスに LNCaP 細胞を異種移植したモデル（腫瘍サイズ：217～221mm³）に対するタラゾパリブの抗腫瘍活性を評価した結果、タラゾパリブを投与したマウスでは、溶媒対照群と比較して腫瘍増殖抑制が認められた。



前立腺癌異種移植モデルにおけるタラゾパリブ投与時の腫瘍容積の推移

試験方法

溶媒又はタラゾパリブを 0.15mg/kg の用量で 1 日 2 回 28 日間経口投与した。

平均値±標準誤差（雄 6/群）

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

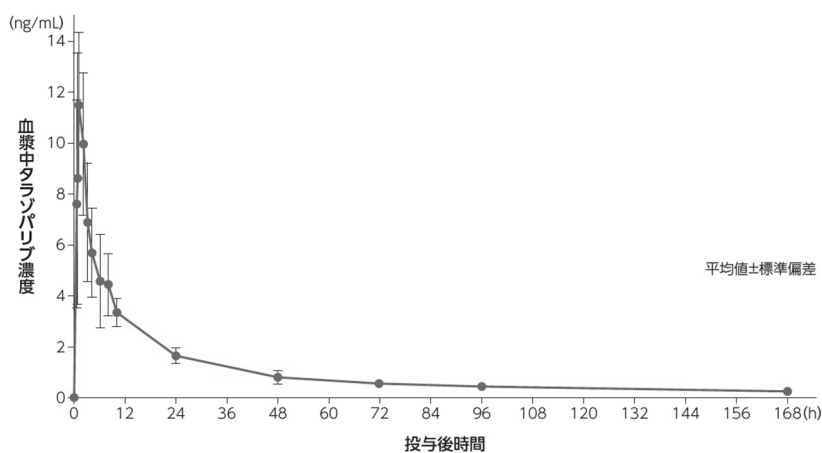
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与³⁹⁾

日本人進行固形癌患者 6 例に本剤 1mg を単回経口投与したときのタラゾパリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。



単回投与時の血漿中濃度推移

単回投与時の薬物動態パラメータ

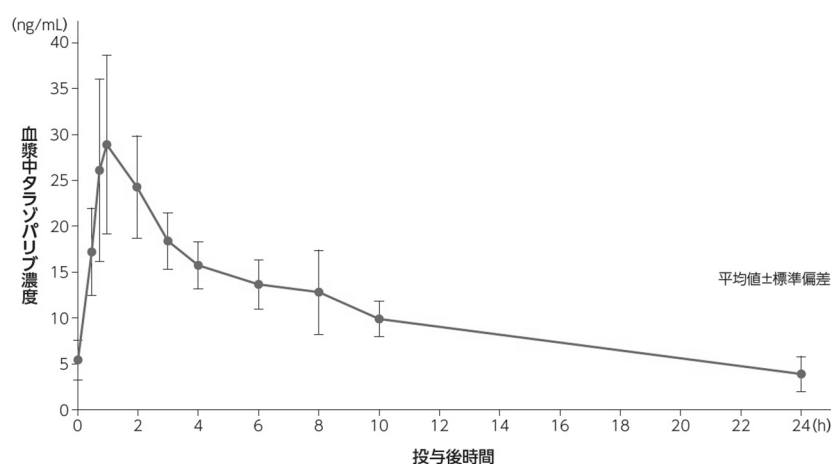
投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
1	6	13.78 (26)	199.7 (9)	0.967 (0.467, 1.98)	50.7±10.1

C_{max} 及び AUC_{inf} は幾何平均値 (幾何変動係数%)、 T_{max} は中央値 (最小値, 最大値)、 $t_{1/2}$ は算術平均値±標準偏差
 AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ は 4 例

2) 反復投与³⁹⁾

日本人進行固形癌患者 6 例に本剤 1mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの第 22 日目におけるタラゾパリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。投与 22 日目におけるタラゾパリブの累積係数は 2.9 であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。



反復投与時の血漿中濃度推移

反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	T_{max} (h)
1	6	32.84 (14)	244.7 (21)	1.03 (0.733, 1.92)

T_{max} は中央値（最小値，最大値）、それ以外は幾何平均値（幾何変動係数%）

（外国人データ）

去勢抵抗性前立腺癌患者 5 例にエンザルタミド 160mg との併用で、本剤 0.5mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 9 週間目におけるタラゾパリブの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁴⁰⁾。

反復投与時の薬物動態パラメータ（外国人データ）

投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	T_{max} (h)
0.5	5	8.74 (25)	133.9 (22)	1.95 (1.0, 4.0)

T_{max} は中央値（最小値，最大値）、それ以外は幾何平均値（幾何変動係数%）

(3) 中毒域

該当資料なし

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

(外国人データ)⁴¹⁾

健康成人男性 18 例に本剤 0.5mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるタラゾパリブの $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比は、それぞれ 0.539 及び 0.976 であった。

2) 併用薬の影響

①エンザルタミド

(外国人データ)

転移性去勢抵抗性前立腺癌患者 218 例に本剤 0.5mg 1 日 1 回 (反復投与) をエンザルタミド 160mg 1 日 1 回 (反復投与) と併用投与したときの定常状態時のタラゾパリブのトラフ濃度 [幾何平均値 (幾何 CV%)] は 3.29~3.68ng/mL (45~48%) であり、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異を有する局所進行又は転移乳癌患者 175 例に本剤 1mg 1 日 1 回単剤で反復投与したときの定常状態時のトラフ濃度 [3.53ng/mL (61%)] とほぼ同程度であった⁴⁰⁾、⁴²⁾。一方、タラゾパリブはエンザルタミド及び代謝物 (N-脱メチル体) の薬物動態に影響を及ぼさなかった⁴⁰⁾。

②イトラコナゾール

(外国人データ)⁴³⁾

進行固形癌患者 19 例にイトラコナゾール (P-gp 阻害薬) 100mg を 1 日 2 回反復経口投与し、本剤 0.5mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のタラゾパリブの $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比は、それぞれ 1.40 及び 1.56 であった。また、母集団薬物動態解析の結果、併用により P-gp の基質薬となる薬剤の曝露量を 2 倍以上増加させるような P-gp 阻害薬と本剤を併用投与した場合、単独投与と比較してタラゾパリブの曝露量は約 45%増加することが示された。

③リファンピシン

(外国人データ)⁴⁴⁾

進行固形癌患者 17 例にリファンピシン 600mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 1mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のタラゾパリブの $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比は、それぞれ 1.37 及び 1.02 であった。

④制酸薬⁴⁵⁾

母集団薬物動態解析の結果、プロトンポンプ阻害薬、 H_2 受容体拮抗薬などの制酸薬又は他の制酸薬を併用投与した場合、タラゾパリブの吸収に大きな影響を及ぼさないことが示された。

(「VIII-7. 相互作用」の項参照)

3) 薬物相互作用

(*in vitro*)⁴⁶⁾

ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、タラゾパリブは、検討した最高濃度である $10 \mu\text{mol/L}$ まで CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5、並びに UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15 を阻害しなかった。また、ヒト肝細胞を用いた検討では、タラゾパリブは、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導して臨床的に意義のある薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、〈がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

一次吸収を含む 2-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析の結果、タラゾパリブの一次吸収速度定数 (k_a) は 0.991/h と推定された。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

母集団薬物動態解析の結果、タラゾパリブの見かけの経口クリアランス (CL/F) は 6.45L/h と推定された。

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析の結果、タラゾパリブの定常状態時の分布容積 (V_{ss}/F) は 420L と推定された。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法⁴⁵⁾

一次吸収を含む 2-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析

(2) パラメータ変動要因⁴⁷⁾

臨床試験 4 試験（C3441007 試験、C3441022 試験、C3441008 試験及び C3441009 試験）の進行癌患者 490 例から得られた 6207 データを用いて、タラゾパリブの母集団薬物動態解析を実施した。年齢、性別及び体重はタラゾパリブの曝露量に重要な影響を及ぼさなかった。アジア人患者の CL/F は非アジア人患者より 23.7%高いことが示された。アジア人という人種の影響は臨床的に重要ではないと考えられ、アジア人に対する用量調節は不要である。

エンザルタミドとタラゾパリブを併用投与したとき、年齢、体重、アジア人種及び軽度肝機能障害はタラゾパリブの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。エンザルタミド 160mg 1 日 1 回とタラゾパリブ 0.5mg 1 日 1 回を併用投与したときのタラゾパリブの C_{trough} は、日本人、日本人以外のアジア人（韓国人及び中国人）及び非アジア人の mCRPC 患者間で同様の値であることが示された。

C3441001 試験結果及びポピュレーション PK 解析の結果から、タラゾパリブ単剤投与時の軽度（eGFR：60～89mL/min/1.73m²）腎機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。中等度（eGFR：30～59mL/min/1.73m²）腎機能障害を有する患者では本剤を減量する必要がある、タラゾパリブの推奨用量は 0.75mg 1 日 1 回である。また、エンザルタミドと併用する際、軽度腎機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。エンザルタミドと併用する際、中等度腎機能障害を有する患者に対するタラゾパリブの推奨用量は 0.35mg 1 日 1 回である。

注）本剤の承認された用法及び用量は、〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

(外国人データ)⁴⁸⁾

タラゾパリブの絶対的バイオアベイラビリティを評価した臨床試験は実施していない。しかしながら、進行固形癌女性患者 6 例に ¹⁴C-タラゾパリブ 1mg を液剤で単回経口投与したとき、タラゾパリブは少なくとも 68.7% (尿中に回収された総放射能の割合) 吸収されたことから、ヒトの絶対的バイオアベイラビリティは少なくとも 54.6% (尿中で回収されたタラゾパリブの未変化体) と推定される。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考> (マウス)⁴⁹⁾

FVB/NTac 野生型マウス及び Mdr1a/b Bcrp トリプルノックアウトマウスにタラゾパリブ 0.5mg/kg を単回経口投与し、タラゾパリブの脳組織への分布を評価した結果、Mdr1a/b Bcrp トリプルノックアウトマウスの血漿中及び脳内でのタラゾパリブの曝露量 (AUC₂₄) は野生型マウスのそれぞれ 1.9 倍及び 15 倍であった。脳組織と血液間の分配係数 ($K_p = AUC_{\text{brain}} / AUC_{\text{plasma}}$) は、Mdr1a/b Bcrp トリプルノックアウトマウスで 0.225、野生型マウスで 0.0294 であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> (ラット)⁵⁰⁾

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、発生毒性として胎児死亡及び催奇形性が認められたことから、タラゾパリブ又はその代謝物が胎盤を通過する可能性が考えられた。

(「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(「VIII-6. (6) 授乳婦」の項参照)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> (ラット、*in vitro*)

ラットの組織分布⁵¹⁾

Sprague Dawley ラット (アルビノ) 及び Long Evans ラット (有色) に 3mg/kg (100 μ Ci/kg) の 14 C-タラゾパリブを経口投与し、それぞれ投与後 48 時間及び 168 時間までのタラゾパリブの組織分布を定量全身オートラジオグラフィーで評価した。

Sprague Dawley ラットでは、投与後 1 時間に C_{max} に達し、投与後 12 時間まで 14 C-タラゾパリブ由来放射能が検出された。 14 C-タラゾパリブ由来放射能は広範な組織に分布し、投与後 24 時間までの組織内濃度は血漿中濃度の約 0.1 倍～14 倍であった。消化管以外では、肝臓、腎臓、腎臓髄質、腎臓皮質及び副腎で高い放射能濃度が認められた。投与後 48 時間までに、放射能は大部分の組織から完全に消失した。

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

血球移行性⁵²⁾

ラット、イヌ及びヒトに 14 C-タラゾパリブを経口投与した後に採血した全血を用いて、 C_b/C_p を指標としてタラゾパリブの血球移行性について評価した結果、ラット、イヌ及びヒトの C_b/C_p はそれぞれ 0.572、0.924 及び 1.05 であった。

(6) 血漿蛋白結合率⁵³⁾

(*in vitro*)

タラゾパリブはヒト血漿中蛋白質に中等度に結合する。平衡透析法を用いて測定したヒト血漿中のタラゾパリブの平均タンパク結合率は、0.01～1 μ mol/L の濃度範囲で約 74% (ヒト血漿中の平均非結合型分率は 0.260) であり、濃度依存性は認められなかった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒト肝細胞及び肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験から、タラゾパリブの肝代謝はごくわずかであることが示唆された。

(外国人データ)⁵⁴⁾

進行固形癌患者 6 例に ¹⁴C-タラゾパリブ 1mg を単回経口投与したとき、血漿中では未変化体のみが検出された。尿中又は糞便中に回収された代謝物のうち、投与量の 10%を上回る代謝物は認められなかった。ヒトで確認されたタラゾパリブの代謝経路は、モノ酸化、脱水素化、モノ-デスフルオロ-タラゾパリブのシステイン抱合及びグルクロン酸抱合である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄部位及び排泄率

(外国人データ)⁵⁵⁾

進行固形癌患者 6 例に ¹⁴C-タラゾパリブ 1mg を単回経口投与したとき、投与 504 時間後までに排出された総放射能は、尿中及び糞便中でそれぞれ 68.7%及び 19.7%であった。また、未変化体は尿中に 54.6%、糞便中に 13.6%が排出された。

8. トランスポーターに関する情報

(*in vitro*)

タラゾパリブは P-gp 及び BCRP の基質となる⁵⁶⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害を有する患者

(外国人データ)⁵⁷⁾

本剤 0.5mg を単回経口投与したとき、肝機能正常患者（7 例）に対する①軽度（8 例）、②中等度（5 例）及び③重度（13 例）の肝機能障害患者^{注)}での非結合形タラゾパリブの C_{max} 及び AUC_{24} の幾何平均値の比は、それぞれ①0.946 及び 1.18、②0.922 及び 1.08、並びに③0.844 及び 1.18 であった。また、肝機能障害を有する患者を含む 490 例（うち 118 例が軽度肝機能障害（総ビリルビン $\leq$ ULN かつ AST $>$ ULN、又は総ビリルビン $>$ 1.0 $\sim$ 1.5 $\times$ ULN かつ AST は規定なし）を有する患者）の患者から得られたデータを用いた母集団薬物動態解析において、軽度肝機能障害はタラゾパリブの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。さらに、タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与を受けた転移性去勢抵抗性前立腺癌患者 412 例（うち 40 例は軽度肝機能障害を有する患者）から得られたデータを用いた母集団薬物動態解析の結果から、軽度肝機能障害はタラゾパリブの薬物動態に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。

注) NCI-ODWG (National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group) 基準による分類

(2) 腎機能障害を有する患者

(外国人データ)⁵⁸⁾

本剤 0.5mg を 22 日間反復経口投与したとき、腎機能正常患者 ($eGFR \geq 90$ mL/min/1.73m²、6 例) に対する、①軽度 ($eGFR$: 60 $\sim$ 89 mL/min/1.73m²、7 例)、②中等度 ($eGFR$: 30 $\sim$ 59 mL/min/1.73m²、8 例) 及び③重度 ($eGFR$: 15 $\sim$ 29 mL/min/1.73m²、7 例) の腎機能障害患者での非結合形タラゾパリブの C_{max} 及び AUC_{24} の幾何平均値の比は、それぞれ①1.17 及び 1.19、②1.28 及び 1.39、並びに③2.06 及び 2.87 であった。また、軽度腎機能障害 ($eGFR$: 60 $\sim$ 89 mL/min/1.73m²) 132 例、中等度腎機能障害 ($eGFR$: 30 $\sim$ 59 mL/min/1.73m²) 33 例、重度腎機能障害 ($eGFR$: $<$ 30 mL/min/1.73m²) を有する患者 1 例を含む 490 例の患者から得られたデータを用いた母集団薬物動態解析の結果から、軽度及び中等度腎機能障害を有する患者におけるタラゾパリブの CL/F は、正常な腎機能 ($eGFR \geq 90$ mL/min/1.73m²) の患者と比較して、それぞれ 14.4% 及び 37.1% 低下した。重度腎機能障害については、1 例と十分なデータが得られていなかったため、この母集団薬物動態解析ではタラゾパリブの CL/F に及ぼす重度腎機能障害の影響を推定できなかった。以上より、軽度の腎機能障害を有する患者では用量調整は必要ない。中等度腎機能障害を有する患者では本剤を減量する必要がある。なお、血液透析が必要な患者を対象とした試験は実施されていない。さらに、タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与を受けた転移性去勢抵抗性前立腺癌患者 412 例（うち 152 例が軽度腎機能障害を有する患者、72 例が中等度腎機能障害を有する患者、2 例が重度腎機能障害を有する患者）から得られたデータを用いた母集団薬物動態解析の結果から、軽度、中等度及び重度腎機能障害を有する患者のタラゾパリブの CL/F は、正常な腎機能の患者と比較して、それぞれ 8.0%、27.1% 及び 46.7% 低下した。

(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-6. (2) 腎機能障害患者」の項参照)

11. その他

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉では、「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉では、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

<解説>

抗がん剤を使用する際の全般的な注意喚起を行った。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

一般的な注意喚起として記載した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1 参照]

<解説>

CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満）のある患者

可能な限り投与を避けること。やむを得ず投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2 参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害（eGFR が 30mL/min/1.73m² 以上 60mL/min/1.73m² 未満）のある患者

本剤の開始用量を減量すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.3、7.7、16.6.2 参照]

<解説>

9.2.1、9.2.2 臨床試験の結果に基づき設定した。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 7 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.2 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヶ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.2 参照]

<解説>

9.4.1、9.4.2 非臨床試験の結果に基づき設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラットを用いた動物実験において、臨床曝露量（AUC）を下回る用量で胚・胎児死亡、催奇形性（眼部隆起の扁平化、小眼球、胸骨分節の分離及び頸椎椎弓の癒合）及び骨格変異が認められている⁵⁹⁾。[9.4.1、9.6 参照]

<解説>

非臨床試験の結果を参考に新記載要領の基準に基づき設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁中への移行は不明であるが、本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある⁶⁰⁾。
[9.5、15.2.2 参照]

<解説>

非臨床試験の結果に基づき設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

臨床試験の対象患者の情報に基づき、CCDS を参考に設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は P-糖タンパク (P-gp) の基質である。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-gp 阻害薬 イトラコナゾール クラリスロマイシン ラパチニブ 等 [16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤の P-gp 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

<解説>

in vitro 非臨床試験の結果、薬物相互作用試験の結果、CCDS、SmPC（欧州添付文書）及び USPI を参考に設定した。

薬剤名は、CCDS に記載された薬剤のうち日本で市販されている薬剤を選択した。

8. 副作用

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
--

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 骨髄抑制 貧血（57.3%）、好中球減少（35.0%）、血小板減少（24.6%）、白血球減少（20.3%）、リンパ球減少（7.8%）、赤血球減少（1.6%）、汎血球減少（0.3%）等があらわれることがある。[8. 参照]
11.1.2 間質性肺疾患（0.4%）
11.1.3 血栓塞栓症 肺塞栓症（0.6%）、血栓症（0.1%）、深部静脈血栓症（頻度不明）等の血栓塞栓症があらわれることがある。

<解説>

CCDS 及び類薬の添付文書を参考に、骨髄抑制、間質性肺疾患及び血栓塞栓症のリスクを最小化し管理するための対策として設定した。

TALAPRO-2 試験（カットオフ日 2022 年 8 月 16 日）、C3441009 試験（カットオフ日 2021 年 3 月 5 日）及び C3441030 試験（拡大パート；カットオフ日 2021 年 1 月 11 日）の併合解析結果に基づき記載した。

なお、上記の臨床試験で発現がない事象は頻度不明として記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症		感染症(上気道、尿路、眼、口腔、下気道、皮膚、膣)	敗血症、敗血症性ショック、結膜炎、副鼻腔炎、上咽頭炎、肺炎、菌血症、ウイルス感染、真菌感染(カンジダ症)
血液及びリンパ系障害		血中エリスロポエチン増加	網状赤血球増加、ヘモグロビン増加、白血球増加、ビタミン B12 欠乏性貧血
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カルシウム血症、ビタミン B12 減少、ビタミン B12 欠乏	脱水、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低アルブミン血症、低リン血症
精神障害		不眠症	うつ病、不安、睡眠障害、易刺激性、落ち着きのなさ
神経系障害		頭痛、浮動性めまい、味覚障害(味覚不全、味覚消失、味覚減退)、傾眠、錯感覚、記憶障害、注意力障害、末梢性ニューロパチー	失神、失神寸前の状態、嗜眠、感覚鈍麻、振戦、下肢静止不能症候群、健忘、認知障害
眼障害		眼球乾燥症	眼痛、眼そう痒症、流涙増加、視力障害(霧視)
耳及び迷路障害		回転性めまい	耳鳴
心臓障害			心不全、心筋梗塞、不整脈(頻脈、洞性頻脈、心電図 QT 延長)、心房細動、動悸
血管障害		出血(鼻出血、点状出血、網膜出血、眼出血、歯肉出血、直腸出血、肛門出血)、ほてり、高血圧	高血圧クリーゼ、潮紅、低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	労作性呼吸困難、口腔咽頭痛、鼻閉、鼻乾燥
胃腸障害	悪心 (24.5%)	口内炎、口内乾燥、嘔吐、腹痛、消化不良、胃食道逆流性疾患、胃炎、便秘、下痢	イレウス、口唇炎、歯周病(歯周炎)、嚥下障害、腹部膨満、鼓腸、血便、痔核
肝胆道系障害		肝機能障害(ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、γ-GTP 増加)	

	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症	発疹、皮疹、皮膚乾燥、爪の障害（爪変色、爪色素沈着、爪破損、爪床障害）、皮膚障害（皮膚色素過剰、皮膚変色、皮膚亀裂、皮膚萎縮、皮膚感作、皮膚反応）	睫毛眉毛脱落症、そう痒症、皮膚疼痛、多汗症、寝汗
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格系胸痛、背部痛、四肢痛、関節痛、筋肉痛、筋力低下、筋痙縮	頸部痛、脊椎痛、骨痛、弾発指、筋骨格硬直、骨粗鬆症、骨減少症
腎及び尿路障害			腎不全、血尿、排尿困難、腎機能障害（血中クレアチニン増加、急性腎障害、糸球体濾過率減少）
生殖系及び乳房障害			女性化乳房、乳房痛（乳房圧痛）、外陰腔乾燥
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労・無力症（43.8%）	発熱、倦怠感、浮腫（全身性浮腫、表在性浮腫（末梢性浮腫、末梢腫脹、顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩浮腫、口唇浮腫））、粘膜の炎症	胸痛、非心臓性胸痛、胸部不快感、悪寒、インフルエンザ様疾患、歩行障害、全身健康状態悪化
その他		体重減少、転倒、骨折（肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、頸椎骨折、上腕骨骨折、腰椎骨折、仙骨骨折、病的骨折）	体重増加、ALP 増加、LDH 増加

<解説>

TALAPRO-2 試験（カットオフ日 2022 年 8 月 16 日）、C3441009 試験（カットオフ日 2021 年 3 月 5 日）及び C3441030 試験（カットオフ日 2021 年 1 月 11 日）の併合解析結果において、2 例以上（0.3%以上）に発現した副作用を記載した。

敗血症、敗血症性ショック、心不全、高血圧クリーゼ、及びイレウスは、TALAPRO-2 試験において 1 例（0.1%）に認められたが、事象の重篤度を考慮して記載した。

なお、発現頻度が 20%以上の副作用には、事象名の後に発現頻度を記載した。

◆副作用頻度一覧表等

TALAPRO-2 試験（カットオフ日 2022 年 8 月 16 日）、C3441009 試験（カットオフ日 2021 年 3 月 5 日）及び C3441030 試験（カットオフ日 2021 年 1 月 11 日）で認められた副作用頻度一覧表

器官分類 集計用語	TALAPRO-2 試験、 C3441009 試験及び C3441030 試験 (703 例)	
	例数	頻度 (%)
副作用発現例数	632	89.9
胃腸障害	291	41.4
悪心	172	24.5
下痢	58	8.3
嘔吐	53	7.5
便秘	49	7.0
腹痛	45	6.4
口内炎	29	4.1
消化不良	24	3.4
口内乾燥	17	2.4
胃食道逆流性疾患	11	1.6
胃炎	7	1.0
鼓腸	6	0.9
血便	3	0.4
腹部膨満	3	0.4
嚥下障害	3	0.4
口唇炎	2	0.3
歯周病（歯周炎）	2	0.3
痔核	2	0.3
イレウス	1	0.1
メレナ	1	0.1
胃腸障害	1	0.1
口腔粘膜水疱形成	1	0.1
歯肉痛	1	0.1
消化器痛	1	0.1
食道炎	1	0.1
心窩部不快感	1	0.1
舌痛	1	0.1
舌不快感	1	0.1
腹部ヘルニア	1	0.1
一般・全身障害および 投与部位の状態	353	50.2
疲労・無力症	308	43.8
倦怠感	28	4.0
浮腫（全身性浮腫、表 在性浮腫（顔面浮腫、 顔面腫脹、口唇浮腫、 眼窩浮腫、末梢性浮 腫、末梢腫脹））	25	3.6
粘膜の炎症	13	1.8
発熱	7	1.0
歩行障害	6	0.9
インフルエンザ様疾患	3	0.4

器官分類 集計用語	TALAPRO-2 試験、 C3441009 試験及び C3441030 試験 (703 例)	
	例数	頻度 (%)
悪寒	3	0.4
胸部不快感	3	0.4
非心臓性胸痛	3	0.4
胸痛	2	0.3
全身健康状態悪化	2	0.3
びくびく感	1	0.1
異常感	1	0.1
粘膜潰瘍	1	0.1
冷感	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	144	20.5
脱毛症	102	14.5
発疹	13	1.8
皮膚乾燥	12	1.7
爪の障害（爪色素沈 着、爪変色、爪破損、 爪床障害）	11	1.6
皮疹	7	1.0
皮膚障害（皮膚色素過 剰、皮膚変色、皮膚亀 裂、皮膚萎縮、皮膚感 作、皮膚反応）	7	1.0
そう痒症	6	0.9
寝汗	3	0.4
多汗症	3	0.4
皮膚疼痛	2	0.3
睫毛眉毛脱落症	2	0.3
ざ瘡	1	0.1
光線過敏性反応	1	0.1
好中球性皮膚症	1	0.1
紅斑	1	0.1
湿疹	1	0.1
手掌・足底発赤知覚不 全症候群	1	0.1
皮膚炎	1	0.1
眉毛下垂	1	0.1
裂毛	1	0.1
蕁麻疹	1	0.1
神経系障害	177	25.2
味覚障害（味覚消失、 味覚不全、味覚減退、 味覚錯誤）	48	6.8
頭痛	46	6.5
浮動性めまい	45	6.4

器官分類 集計用語	TALAPRO-2 試験、 C3441009 試験及び C3441030 試験 (703 例)	
	例数	頻度 (%)
記憶障害	12	1.7
末梢性ニューロパチー	12	1.7
傾眠	8	1.1
錯感覚	8	1.1
注意力障害	8	1.1
下肢静止不能症候群	6	0.9
感覚鈍麻	6	0.9
健忘	6	0.9
認知症	5	0.7
嗜眠	5	0.7
失神	3	0.4
失神寸前の状態	3	0.4
振戦	3	0.4
異常感覚	1	0.1
一過性脳虚血発作	1	0.1
過眠症	1	0.1
坐骨神経痛	1	0.1
神経毒性	1	0.1
声帯麻痺	1	0.1
多発ニューロパチー	1	0.1
平衡障害	1	0.1
片頭痛	1	0.1
嗅覚錯誤	1	0.1
代謝および栄養障害	166	23.6
食欲減退	113	16.1
高血糖	10	1.4
低マグネシウム血症	10	1.4
ビタミンB12 減少	9	1.3
低ナトリウム血症	9	1.3
ビタミンB12 欠乏	7	1.0
低カルシウム血症	7	1.0
高コレステロール血症	5	0.7
高トリグリセリド血症	5	0.7
脱水	5	0.7
高カリウム血症	4	0.6
低カリウム血症	4	0.6
低アルブミン血症	3	0.4
高カルシウム血症	2	0.3
高脂血症	2	0.3
低リン血症	2	0.3
アシドーシス	1	0.1
アミラーゼ増加	1	0.1
血中リン減少	1	0.1
高マグネシウム血症	1	0.1
高リン血症	1	0.1
高尿酸血症	1	0.1
体液貯留	1	0.1

器官分類 集計用語	TALAPRO-2 試験、 C3441009 試験及び C3441030 試験 (703 例)	
	例数	頻度 (%)
低クロール血症	1	0.1
乳酸アシドーシス	1	0.1
葉酸欠乏	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	76	10.8
関節痛	20	2.8
筋肉痛	12	1.7
背部痛	12	1.7
筋力低下	8	1.1
筋痙縮	8	1.1
四肢痛	8	1.1
筋骨格系胸痛	7	1.0
筋骨格硬直	4	0.6
骨粗鬆症	4	0.6
骨痛	4	0.6
頸部痛	2	0.3
骨減少症	2	0.3
脊椎痛	2	0.3
弾発指	2	0.3
顎痛	1	0.1
関節炎	1	0.1
関節周囲炎	1	0.1
関節障害	1	0.1
狭窄性腱鞘炎	1	0.1
筋緊張	1	0.1
筋拘縮	1	0.1
筋骨格痛	1	0.1
骨炎	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	57	8.1
呼吸困難	32	4.6
咳嗽	9	1.3
口腔咽頭痛	6	0.9
鼻閉	5	0.7
鼻乾燥	3	0.4
労作性呼吸困難	3	0.4
しゃっくり	1	0.1
咽喉絞扼感	1	0.1
気管支痙攣	1	0.1
急性呼吸不全	1	0.1
胸水	1	0.1
上気道咳症候群 or 咳嗽	1	0.1
発声障害	1	0.1
感染症および寄生虫症	34	4.8
感染症 (眼、上気道、下気道、口腔、皮膚、尿路、膣)	12	1.7
ウイルス感染	4	0.6

器官分類 集計用語	TALAPRO-2 試験、 C3441009 試験及び C3441030 試験 (703 例)	
	例数	頻度 (%)
上咽頭炎	4	0.6
真菌感染 (カンジダ症)	4	0.6
結膜炎	3	0.4
菌血症	2	0.3
肺炎	2	0.3
副鼻腔炎	2	0.3
せつ	1	0.1
気管支炎	1	0.1
爪囲炎	1	0.1
乳腺炎	1	0.1
敗血症	1	0.1
敗血症性ショック	1	0.1
麦粒腫	1	0.1
蜂巣炎	1	0.1
血管障害	87	12.4
ほてり	42	6.0
高血圧	22	3.1
出血 (眼出血、網膜出血、 鼻出血、歯肉出血、点状出 血、直腸出血、肛門出血)	17	2.4
低血圧	5	0.7
潮紅	2	0.3
高血圧クリーゼ	1	0.1
眼障害	17	2.4
眼球乾燥症	8	1.1
流涙増加	5	0.7
眼痛	3	0.4
眼そう痒症	2	0.3
視力障害 (霧視)	2	0.3
眼の異物感	1	0.1
眼瞼炎	1	0.1
精神障害	32	4.6
不眠症	15	2.1
うつ病	5	0.7
不安	5	0.7
易刺激性	2	0.3
睡眠障害	2	0.3
落ち着きのなさ	2	0.3
リビドー減退	1	0.1
気力低下	1	0.1
激越	1	0.1
情動障害	1	0.1
抑うつ気分	1	0.1
譫妄	1	0.1

器官分類 集計用語	TALAPRO-2 試験、 C3441009 試験及び C3441030 試験 (703 例)	
	例数	頻度 (%)
肝胆道系障害	28	4.0
肝機能障害 (AST 増加、 ALT 増加、 γ -GTP 増加、 血中ビリルビン増加)	25	3.6
肝機能異常	1	0.1
肝臓痛	1	0.1
急性胆嚢炎	1	0.1
脂肪肝	1	0.1
腎および尿路障害	14	2.0
血尿	3	0.4
腎機能障害 (急性腎障 害、糸球体濾過率減少、 血中クレアチニン増加)	3	0.4
腎不全	2	0.3
排尿困難	2	0.3
血中尿素増加	1	0.1
腎症	1	0.1
尿意切迫	1	0.1
尿失禁	1	0.1
慢性腎臓病	1	0.1
耳および迷路障害	13	1.8
回転性めまい	10	1.4
耳鳴	4	0.6
心臓障害	17	2.4
不整脈 (頻脈、洞性頻 脈、心電図 QT 延長)	4	0.6
心筋梗塞	3	0.4
心房細動	2	0.3
動悸	2	0.3
冠動脈狭窄	1	0.1
狭心症	1	0.1
心嚢液貯留	1	0.1
心拍数不整	1	0.1
心不全	1	0.1
心房粗動	1	0.1
脳性ナトリウム利尿ペ プチド前駆体 N 端フラ グメント増加	1	0.1
良性、悪性および詳細不 明の新生物 (嚢胞および ポリープを含む)	4	0.6
汗腺腫瘍	1	0.1
血管腫	1	0.1
骨髓異形成症候群	1	0.1
腫瘍疼痛	1	0.1

器官分類 集計用語	TALAPRO-2 試験、 C3441009 試験及び C3441030 試験 (703 例)	
	例数	頻度
骨髄抑制：貧血	403	57.3
貧血	403	57.3
骨髄抑制：好中球減少	246	35.0
好中球減少	246	35.0
骨髄抑制：血小板減少	173	24.6
血小板減少	173	24.6
骨髄抑制：白血球減少	143	20.3
白血球減少	143	20.3
骨髄抑制：リンパ球減少	55	7.8
リンパ球減少	55	7.8
骨髄抑制：赤血球減少	11	1.6
赤血球減少	11	1.6
骨髄抑制：汎血球減少	2	0.3
汎血球減少	2	0.3
骨髄抑制：発熱性好中球減少症	1	0.1
発熱性好中球減少症	1	0.1
血液およびリンパ系障害	21	3.0
血中エリスロポエチン増加	9	1.3
網状赤血球増加	3	0.4
ビタミンB12 欠乏性貧血	2	0.3
ヘモグロビン増加	2	0.3
白血球増加	2	0.3
血小板減少性紫斑病	1	0.1
血中葉酸減少	1	0.1
好中球増加	1	0.1
単球数増加	1	0.1
溶血	1	0.1
葉酸欠乏性貧血	1	0.1
生殖系および乳房障害	9	1.3
女性化乳房	4	0.6
外陰腔乾燥	2	0.3
乳房痛（乳房圧痛）	2	0.3
乳頭痛	1	0.1

器官分類 集計用語	TALAPRO-2 試験、 C3441009 試験及び C3441030 試験 (703 例)	
	例数	頻度 (%)
血栓塞栓症	7	1.0
肺塞栓症	4	0.6
血栓症	1	0.1
腎静脈血栓症	1	0.1
静脈閉塞性肝疾患	1	0.1
間質性肺疾患	3	0.4
間質性肺疾患（肺浸潤、肺毒性を含む）	3	0.4
その他	65	9.2
体重減少	26	3.7
転倒	14	2.0
骨折（頸椎骨折、脊椎圧迫骨折、肋骨骨折、上腕骨骨折、腰椎骨折、仙骨骨折、病的骨折）	10	1.4
ALP 増加	5	0.7
LDH 増加	5	0.7
体重増加	5	0.7
過量投与	1	0.1
挫傷	1	0.1
歯牙破折	1	0.1
創傷	1	0.1
腐骨	1	0.1
閉経	1	0.1
疼痛	1	0.1

MedDRA/J ver. 25.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

ブリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<解説>

ブリスター包装であるため、新記載要領日薬連 Q&A No. 44 に従い設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験等において、骨髓異形成症候群、急性骨髓性白血病等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

<解説>

臨床試験と非臨床試験の結果、CCDS、USPI 及び類薬の添付文書を参考に設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤をラット及びイヌに投与したときに臨床曝露量（AUC）を下回る用量で精巣の精細管における萎縮・変性及びこれに伴う精巣上体の精子減少が認められ、またラットに投与したときに臨床曝露量（AUC）の 4.5 倍の用量で卵巣の卵胞閉鎖が認められた⁶¹⁾。

15.2.2 遺伝毒性試験において、細菌を用いる復帰突然変異試験で遺伝子突然変異誘発性は認められなかったが、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験では染色体構造異常誘発作用がみられ、ラット骨髓を用いた *in vivo* 小核試験では小核誘発作用が認められた⁶²⁾。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

<解説>

15.2.1、15.2.2 臨床試験と非臨床試験の結果、CCDS、USPI 及び類薬の添付文書を参考に設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁶³⁾

中枢神経系、呼吸器系及び心血管系についての安全性薬理試験の結果を以下に示す。

試験項目	動物種／細胞 (性別、動物数)	投与方法	投与量又は濃度	特記すべき所見
中枢神経系	ラット (雄、6/群)	単回経口 投与	0.3、1、3mg/kg	影響は認められなかった。
呼吸器系	ラット (雄、8/群)	単回経口 投与	0.3、1、3mg/kg	用量依存性のない1回換気量の減少（最大12%）が認められた。
心 血 管 系	hERG 試験	HEK293 細胞	<i>in vitro</i> 10、30、 100 μ mol/L	hERG 電流をそれぞれ 6.7%、14.2%及び 33.4%阻害した。
	心電図	イヌ (雌雄、7/群)	経口投与 (1日1回 5日間)	心電図に対する影響は認められなかった。
		イヌ (雌雄、7/群)	経口投与 (1日1回 28日間)	
		イヌ (雌雄、7/群)	経口投与 (1日1回 13週間)	

(3) その他の薬理試験

(参考情報)

副次的薬理試験⁶⁴⁾

72種類の受容体、酵素及びイオンチャネルに対するタラゾパリブ（10 μ mol/L）のオフターゲット作用を *in vitro* で評価した結果、タラゾパリブによる結合親和性又は酵素活性に対する阻害率は、いずれの分子に対しても50%未満であった。また、タラゾパリブが最大反応の50%を上回る活性を示す項目は認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

タラゾパリブの単回投与毒性試験は実施していない。

(2) 反復投与毒性試験⁶¹⁾

動物種 (性別、動物数)	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
ラット (雌雄、 各18匹/群)	経口投与 1日1回 5日間 (28日間 回復)	0.3、1、3	<0.3	0.3mg/kg/日以上：休薬期間中に1例死亡 (0.3mg/kg/日)、体重及び摂餌量の減少、赤 血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び 網状赤血球数の減少、白血球数、好中球数、 リンパ球数、単球数、大型非染色細胞数及び 血小板数の減少、グルコースの上昇、カリウ ム、AST 及び ALT の低下、脾臓及び胸腺の重 量減少、骨髓細胞減少、胃及び腸管のアポ トーシス増加、GALT 及び下顎リンパ節胚中心 におけるリンパ球減少、胸腺リンパ球減少、肝 臓の髄外造血の増加、精巣の萎縮及び変性 1mg/kg/日以上：休薬6～7日に敗血症による死 亡及び瀕死(1mg/kg/日)、消瘦、頭部又は頸 部腹側の腫脹を伴う円背位、蒼白、自発運動 量の低下、鼻及び眼からのポルフィリン分泌 物、被毛の粗剛化／汚れ及び半眼、大腿骨及 び胸骨での骨髓過形成、脾臓のマクロファージ 浸潤、下顎唾液腺の形態異常、脳の変色、 精巣の斑状化及び精巣上体の変色、小腸の絨 毛萎縮、肝臓の壊死及び卵巣の卵胞閉鎖、脾 臓及び下顎唾液腺の重量上昇、胸腺重量低下 3mg/kg/日：休薬1～3日の死因として細菌性敗 血症又は消化管における腸症(アポトーシス 増加、絨毛萎縮)及び水様便、肺胞上皮の肥 大及び脾臓のリンパ球減少、脾臓重量低下
ラット (雌雄、 各18匹/群)	経口投与 1日1回 28日間 (28日間 回復)	0.005、0.015、 0.05	<0.005	0.005mg/kg/日以上：精巣上体の精子肉芽腫 0.015mg/kg/日：上記に加えて、特記すべき所見なし 0.05mg/kg/日：被毛の汚れ、体重及び摂餌量の減 少、網状赤血球数の減少、赤血球数、ヘモグロ ビン及びヘマトクリットの減少、白血球数、好 中球数、リンパ球数、単球数の減少、血小板数 の増加、フィブリノゲン減少、ALP の低下及び血 清リンの上昇、グルコース及びカリウムの上昇、 グロブリンの低下、精巣及び胸腺の重量減少、 心臓重量増加、精巣上体の黄褐色化、胸骨及び 大腿骨での骨髓細胞減少、下顎及び腸間膜リン パ節の胚中心、脾臓及び胸腺のリンパ球減少、 腺胃及び十二指腸のアポトーシス増加、肝臓の 単細胞壊死、精巣の萎縮／変性

動物種 (性別、動物数)	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
ラット (雌雄、 各18匹/群)	経口投与 1日1回 13週間 (4週間 回復)	0.005、0.015、 0.05/0.04 (0.05mg/kg/ 日：試験50 日から63日 まで休薬し、 試験64日か ら0.04mg/kg/ 日に減量して 投与を再開し た。)	0.015	0.005mg/kg/日：特記すべき所見なし 0.015mg/kg/日以上：体重増加量及び摂餌量の減少、赤血球数及び網状赤血球数の減少、平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の増加、腸間膜リンパ節のリンパ球減少 0.05/0.04mg/kg/日：瀕死、重度の赤血球パラメータの減少、並びに一般状態の変化（眼、耳及び足の蒼白）による投与量減量、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、好塩基球数及び大型非染色細胞数の減少、血小板数増加、脾臓重量の増加、胸腺重量の減少、精巣及び精巣上体の重量の減少、精巣の変性/萎縮、精巣上体の管腔内精子数減少及び精巣上体管の上皮の空胞化、胸骨及び大腿骨での骨髓細胞減少、M:E比の増加、骨髓の肥満細胞浸潤の増加、髄外造血の増加
イヌ (雌雄、 各7匹/群)	経口投与 1日1回 5日間 (28日間 回復)	0.003、0.01、 0.03、0.1	0.003	0.003mg/kg/日以上：胸腺のリンパ球枯渇 0.01mg/kg/日以上：網状赤血球数、白血球数、及びリンパ球数の減少、胸腺重量の減少、小腸全長、結腸、盲腸及び直腸でのアポトーシスの増加、回腸、結腸、盲腸のGALTにおけるリンパ球枯渇、顎下腺及び腸間膜のリンパ節及び脾臓の胚中心におけるリンパ球枯渇、大腿骨及び胸骨の骨髓細胞減少 0.03mg/kg/日以上：体温上昇、自発運動量低下、摂餌量減少、過剰な流涎、糞便の異常、好中球数、単球数、好塩基球数及び大型非染色細胞数の減少、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数の減少 0.1mg/kg/日：好酸球数の減少、死亡/瀕死、体重減少、複数臓器の変色、トリグリセリドの減少、ビリルビンの増加、複数臓器（副腎、胃、小腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、心臓、リンパ節、肺、胸腺及び精巣）での出血、十二指腸及び空腸でのアポトーシス細胞残屑を伴う陰窩拡張、肝臓でのグリコーゲン枯渇、精巣の精細管変性、複数臓器での敗血症

動物種 (性別、動物数)	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
イヌ (雌雄、 各7匹/群)	経口投与 1日1回 28日間 (29日間 回復)	0.0005、0.0015、 0.005、0.01	0.005	0.0015mg/kg/日以下：特記すべき所見なし 0.005mg/kg/日以上：リンパ球数の減少、回腸、 盲腸及び結腸の GALT のリンパ球枯渇、十二指 腸でのアポトーシスの増加、腸間膜及び下顎 のリンパ節及び脾臓の胚中心のリンパ球枯 渇、胸骨及び大腿骨における骨髓細胞の減少 0.01mg/kg/日：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマ トクリット、網状赤血球数、血小板数、白血 球数、好中球数、リンパ球数、好塩基球数、単 球数及び大型非染色細胞数の減少、回腸、盲 腸及び結腸での GALT の退縮
イヌ (雌雄、 各7匹/群)	経口投与 1日1回 13週間 (4週間 回復)	0.0015、0.005、 0.01	0.005	0.0015mg/kg/日：特記すべき所見なし 0.005mg/kg/日以上：赤血球パラメータ□ 0.01mg/kg/日：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマト クリット及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の 減少、平均赤血球容積の上昇、骨髓の M:E 比の 増加、白血球数、好中球数、リンパ球数、単球 数、大型非染色細胞数及び好塩基球数の減少、 精巣重量の減少、精細管の精子形成細胞の変性 ／萎縮、精巣上体の管腔内精子の減少と管腔内 細胞残屑

(3) 遺伝毒性試験⁶²⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験では、変異原性を示さなかった。健康ドナーから採取したヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、DDR が欠損した DU145 前立腺癌細胞株を用いた *in vitro* 探索的試験及びラット骨髓を用いた *in vivo* 小核試験において、タラゾパリブは染色体構造異常を誘発した。

(4) がん原性試験

ICH S9 に従い、タラゾパリブを用いたがん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び初期胚発生に関する試験

ICH S9 に従い、タラゾパリブを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験は実施しなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験⁵⁹⁾

妊娠ラット（雌 25/群）にタラゾパリブ 0.015、0.05 及び 0.15mg/kg/日を妊娠 6～17 日まで 1 日 1 回に経口投与した。0.05mg/kg/日以上で生存胎児は認められず、0.015mg/kg/日では同腹児の胎児の 90.7%で吸収がみられた。0.015mg/kg/日では、胎児体重の減少が認められ、同腹児の胎児奇形及び骨格変異として、眼部隆起の扁平化、小眼球、頬骨弓の変形、胸骨分節の骨化不全、分離又は変形、過剰肋骨並びに頸椎椎弓の骨化不全、癒合又は変形が認められた。母動物毒性及び発生毒性の無毒性量はいずれも 0.015mg/kg/日未満であった。

3) 出生前及び出生後の発生、並びに母体の機能に関する試験

ICH S9 に従い、タラゾパリブを用いた出生前及び出生後の発生、並びに母体の機能に関する試験は実施しなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) *In vitro* 光毒性試験⁶⁵⁾

BALB/c マウス由来の 3T3 線維芽細胞に対して紫外線を照射し、タラゾパリブの光毒性を mean photo effect 及び photo irritancy factor により評価した結果、タラゾパリブは光毒性を有する可能性が示唆された。

2) 有色ラットを用いた反復経口投与による光毒性試験⁶⁶⁾

Long Evans 有色ラット（雌 5 匹/群）にタラゾパリブ 0.015 又は 0.05mg/kg/日を 1 日 1 回 3 日間経口投与した後、キセノンランプで UVA、UVB 及び可視光に曝露し、タラゾパリブの眼及び皮膚における光毒性作用を評価した結果、皮膚反応及び病理組織学的所見を含めた眼科学的所見は認められなかったことから、タラゾパリブが光毒性を有する可能性は低いと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ターゼナカプセル 0.1mg・カプセル 0.25mg・カプセル 1mg 劇薬、処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：タラゾパリプトシル酸塩 毒薬

2. 有効期間

ターゼナカプセル 0.1mg・カプセル 0.25mg：2 年
ターゼナカプセル 1mg：3 年
(「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
その他の患者向け資料：
・ターゼナを服用される方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資料）
(「I-4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「X III-2. その他の関連資料」の項参照)
〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉
・ターゼナを服用される方へ（前立腺がん編）
・ターゼナ服薬日誌（前立腺がん編）
(「X III-2. その他の関連資料」の項参照)
〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉
・ターゼナを服用される方へ（乳がん編）
・ターゼナ服薬日誌（乳がん編）
(「X III-2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：

〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

リムパーザ錠 100mg・150mg、ザイティガ錠 250mg・500mg、イクスタンジ錠 40mg・80mg

〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉

ハラヴェン静注 1mg、ゼローダ錠 300、ジェムザール注射用 200mg・1g、リムパーザ錠 100mg・150mg

7. 国際誕生年月日

2018 年 10 月 16 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
ターゼナカプセル0.1mg	2024年1月18日	30600AMX00017	2024年4月17日	2024年4月23日
ターゼナカプセル0.25mg	2024年1月18日	30600AMX00015	2024年4月17日	2024年4月23日
ターゼナカプセル1mg	2024年1月18日	30600AMX00016	2024年4月17日	2024年4月23日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2024 年 1 月 18 日～2032 年 1 月 17 日（8 年）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日）に基づき、2025 年 4 月末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ターゼナカプセル0.1mg	4291081M1022	4291081M1022	129544301	622954401
ターゼナカプセル0.25mg	4291081M2029	4291081M2029	129545001	622954501
ターゼナカプセル1mg	4291081M3025	4291081M3025	129546701	622954601

14. 保険給付上の注意

＜薬価基準の一部改正に伴う留意事項について＞

①BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

本製剤を「BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、BRCA 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。」とされているので、BRCA 遺伝子変異を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず当該検査の実施年月日を記載すること。

②がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

本製剤を「がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。」とされているので、BRCA 遺伝子変異を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず当該検査の実施年月日を記載すること。

（令和 6 年 4 月 16 日 保医発 0416 第 21 号）

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Bryant HE, et al. : Nature. 2005 ; 434 (7035) : 913-917 (PMID : 15829966)
- 2) Farmer H, et al. : Nature. 2005 ; 434 (7035) : 917-921 (PMID : 15829967)
- 3) Pommier Y, et al. : Sci Transl Med. 2016 ; 8 (362) : 362ps17 (PMID : 27797957)
- 4) Murai J, et al. : Mol Cancer Ther. 2014 ; 13 (2) : 433-443 (PMID : 24356813)
- 5) がん研究振興財団：がんの統計 2023
https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2023_fig_J.pdf 2023/6/23 参照
- 6) Kirby M, et al. : Int J Clin Pract. 2011 ; 65 (11) : 1180-1192 (PMID : 21995694)
- 7) 日本泌尿器科学会 日本病理学会 日本医学放射線学会：前立腺癌取り扱い規約 第 5 版 メディカルレビュー社. 2022 ; 107
- 8) Chen H, et al. : Cancer Lett. 2022 ; 532 : 215580 (PMID : 35121048)
- 9) Oh M, et al. : Prostate. 2019 ; 79 (8) : 880-895 (PMID : 30900310)
- 10) Wallis CJD, et al. : Everyday Urology. 2021 ; 5 (2) : 9
- 11) Schiewer MJ, et al. : Cancer Discov. 2012 ; 2 (12) : 1134-1149 (PMID : 22993403)
- 12) Li L, et al. : Sci Signal. 2017 ; 10 (480) : eaam7479 (PMID : 28536297)
- 13) Nicolini A, et al. : Semin Cancer Biol. 2018 ; 52 (Pt 1) : 56-73 (PMID : 28882552)
- 14) Chacón RD, et al. : Breast Cancer Res. 2010 ; 12 (Suppl 2) : S3 (PMID : 21050424)
- 15) Almendro V, et al. : Cancer Res. 2014 ; 74 (5) : 1338-1348 (PMID : 24448237)
- 16) Rivenbark AG, et al. : Am J Pathol. 2013 ; 183 (4) : 1113-1124 (PMID : 23993780)
- 17) 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構編：遺伝性乳がん卵巣がんを知らう！みんなのためのガイドブック Q7 2022 年版
- 18) Goodwin PJ, et al. : J Clin Oncol. 2012 ; 30 (1) : 19-26 (PMID : 22147742)
- 19) Lord CJ, et al. : Science. 2017 ; 355 (6330) : 1152-1158 (PMID : 28302823)
- 20) Ashworth A. : J Clin Oncol. 2008 ; 26 (22) : 3785-3790 (PMID : 18591545)
- 21) 海外第 I 相試験 (C3441023 試験) (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.1)
- 22) タラゾパリブ濃度と QTc 間隔の関係 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.2.3.8.3)
- 23) 海外第 II 相試験 (TALAPRO-1 試験 : C3441006 試験) (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.15)
- 24) 海外第 I 相試験 (C3441007 試験) (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.8)
- 25) 国内第 I 相試験 (C3441030 試験) (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.11)
- 26) Yoichi N, et al. : Invest New Drugs. 2021 ; 39 (6) : 1568-1576 (PMID : 34160752)
- 27) Haruru K, et al. : Breast Cancer. 2022 ; 29 (6) : 1088-1098 (PMID : 35907135)
- 28) 海外第 II 相試験 (ABRAZO 試験 : C3441008 試験) (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.9)
- 29) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (TALAPRO-2 [C3441021] 試験) <有効性・安全性> [承認時評価資料]
- 30) 国際共同第 III 相試験 (TALAPRO-2 試験 : C3441021 試験) (2024 年 1 月 18 日承認 CTD2.7.6.14)
- 31) Neeraj A, et al. : Lancet. 2023 ; 402 (10398) : 291-303 (PMID : 37285865)
- 32) 海外第 III 相試験 (EMBRACA 試験 : C3441009 試験) (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.7)
- 33) Jennifer KL, et al. : N Engl J Med. 2018 ; 379 (8) : 753-763 (PMID : 30110579)
- 34) *In vitro* 薬理試験 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 35) Feiersinger GE, et al. : Mol Oncol. 2018;12(4):561-576 (PMID : 29465803)

- 36) Mendes-Pereira AM, et al. : EMBO Mol Med. 2009 ; 1 (6-7) : 315-322 (PMID : 20049735)
- 37) PARP トラッピングに対するタラゾパリブの作用 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 1. 4)
- 38) *In vivo* 薬理試験 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2)
- 39) 国内第 I 相試験 (C3441030 試験) <薬物動態> (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 1)
- 40) 国際共同第 III 相試験 (TALAPRO-2 試験) <薬物動態> (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 12)
- 41) 食事の影響 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 7. 1. 2. 1)
- 42) 海外第 III 相試験 (EMBRACA 試験) <薬物動態> (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 5)
- 43) イトラコナゾールとの薬物相互作用 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 7)
- 44) リファンピシンとの薬物相互作用 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 7)
- 45) 母集団薬物動態解析 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 7. 2. 3. 5)
- 46) 薬物動態学的薬物相互作用 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 6. 4. 7)
- 47) 内因性要因の影響 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 7. 2. 3. 6)
- 48) 吸収 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 7. 2. 3. 4. 1)
- 49) マウスの脳内移行性 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 6. 4. 4. 1)
- 50) 妊娠ラットにおける胎盤通過性 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 6. 4. 4. 5)
- 51) ラットの組織分布 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 6. 4. 4. 2)
- 52) 血球移行 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 6. 4. 4. 4)
- 53) 分布 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 7. 2. 3. 4. 2)
- 54) 代謝 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 7. 2. 3. 4. 3)
- 55) 排泄 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 6)
- 56) 膜透過性および排出トランスポーター (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 6. 4. 3. 4. 1)
- 57) 肝機能障害の影響 海外第 I 相試験 (C3441002 試験) (2024 年 1 月 18 日承認 CTD2. 7. 2. 2. 2. 10)
- 58) 腎機能障害の影響 海外第 I 相試験 (C3441001 試験) (2024 年 1 月 18 日承認 CTD2. 7. 2. 2. 2. 9)
- 59) 胚・胎児発生に関する試験 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 6. 6. 6. 2)
- 60) 乳汁中排泄 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 6. 4. 6. 5)
- 61) 反復投与毒性試験 (トキシコキネティクス評価を含む) (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 4. 4. 2、2. 6. 6. 3)
- 62) 遺伝毒性試験 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 4. 4. 3、2. 6. 6. 4)
- 63) 安全性薬理試験 (2024 年 1 月 18 日、承認 CTD2. 6. 2. 4)
- 64) 副次的薬理試験 (2024 年 1 月 18 日、承認 CTD2. 6. 2. 3)
- 65) *In vitro* 光毒性試験 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 6. 6. 8. 1)
- 66) 有色ラットを用いた反復経口投与光毒性試験 (2024 年 1 月 18 日承認、CTD2. 6. 6. 8. 2)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023 年 8 月時点で、タラゾパリブは、生殖細胞系列乳癌感受性遺伝子（*gBRCA*）変異陽性ヒト上皮増殖因子受容体 2（HER2）陰性の局所進行又は転移乳癌に対し、米国（2018 年 10 月承認）及び欧州連合（2019 年 6 月承認）を含む 80 以上の国又は地域で承認されている。また、米国では相同組換え修復（HRR）遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）の効能又は効果で 2023 年 6 月に、欧州連合では化学療法が適応とならない遠隔転移を有する CRPC の効能又は効果で 2024 年 1 月に承認されている。

米国及び欧州添付文書の概要（2024 年 4 月時点）

国名	米国
会社名	Pfizer Inc.
販売名	TALZENNA
承認年月日	2018 年 10 月 16 日
剤形及び含量	カプセル：0.1mg、0.25mg、0.35mg、0.5mg、0.75mg 及び 1mg
効能又は効果	・生殖細胞系列の <i>BRCA</i> 変異を有する HER2 陰性の局所進行又は転移乳癌 単剤投与で、有害な又は有害の疑いがある生殖細胞系列の乳癌感受性遺伝子（<i>BRCA</i>）変異を有する、ヒト上皮増殖因子受容体 2（HER2）陰性の局所進行又は転移乳癌成人患者の治療を適応とする。FDA が承認した TALZENNA 用のコンパニオン診断の結果に基づいて患者を選択すること。 ・HRR 遺伝子変異を有する mCRPC エンザルタミドとの併用投与で、相同組換え修復（HRR）遺伝子変異を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）成人患者の治療を適応とする。
用法及び用量	患者の選択 遺伝子変異を検出するための FDA が承認した検査法の情報は、FDA のウェブサイト（http://www.fda.gov/companiondiagnostics）で入手できる。 <u>生殖細胞系列の <i>BRCA</i> 変異を有する HER2 陰性の局所進行又は転移乳癌</u> 生殖細胞系列の <i>BRCA</i> 変異の有無に基づいて、TALZENNA による進行乳癌の治療を行う患者を選択すること。 <u>HRR 遺伝子変異を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌</u> HRR に直接的又は間接的に関与する遺伝子の変化（<i>ATM</i>、<i>ATR</i>、<i>BRCA1</i>、<i>BRCA2</i>、<i>CDK12</i>、<i>CHEK2</i>、<i>FANCA</i>、<i>MLH1</i>、<i>MRE11A</i>、<i>NBN</i>、<i>PALB2</i> 又は <i>RAD51C</i>）の有無に基づいて、TALZENNA による HRR 遺伝子変異を有する mCRPC の治療を行う患者を選択すること。 TALZENNA の使用について、HRR 遺伝子変異を検出するための FDA が承認した検査法は現在利用できない。 生殖細胞系列の <i>BRCA</i> 変異を有する HER2 陰性の局所進行又は転移乳癌に対する推奨用量 TALZENNA の推奨用量は、1mg 1 日 1 回経口投与である。疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで投与することが推奨される。 HRR 遺伝子変異を有する mCRPC に対する推奨用量 TALZENNA の推奨用量は、エンザルタミドとの併用投与において 0.5mg 1 日 1 回経口投与である。疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで投与することが推奨される。 エンザルタミドの推奨用量に関する情報は、エンザルタミドの処方情報を参照のこと。 TALZENNA 及びエンザルタミドの投与を受ける患者は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アナログとの併用投与又は両側精巣摘除術を受けること。 投与 食事の有無によらず、TALZENNA を服用する。 TALZENNA カプセル剤はそのまま服用し、カプセルを開いたり、溶解させたりしてはならない。患者が TALZENNA を吐いたか服用を忘れた場合は、所定の時刻に次の処方量を服用するよう患者に指導すること。

用法及び用量
(つづき)

副作用に対する用量調節

副作用の管理のため、重症度及び臨床症状に応じて投与中断及び（又は）減量を検討すること。推奨される減量法を表 1 及び表 2 に示す。3 回を超える減量を要する場合には、TALZENNA 投与を中止すること。

生殖細胞系列の *BRCA* 変異を有する HER2 陰性の局所進行又は転移乳癌

表 1 副作用に対する減量レベル—乳癌

減量	用量レベル
推奨開始用量	1mg 1 日 1 回
1 回目減量	0.75mg 1 日 1 回
2 回目減量	0.5mg 1 日 1 回
3 回目減量	0.25mg 1 日 1 回

HRR 遺伝子変異を有する mCRPC

表 2 副作用に対する減量レベル—mCRPC

減量	用量レベル
推奨開始用量	0.5mg 1 日 1 回
1 回目減量	0.35mg 1 日 1 回
2 回目減量	0.25mg 1 日 1 回
3 回目減量	0.1mg 1 日 1 回

エンザルタミドによる副作用に対する用量調節については、エンザルタミドの処方情報を参照のこと。

生殖細胞系列の *BRCA* 変異を有する HER2 陰性の局所進行又は転移乳癌及び HRR 遺伝子変異を有する mCRPC

月 1 回及び臨床的に必要な場合に全血球数をモニタリングすること。

表 3 副作用に対する用量調節及び管理

副作用	下記のレベルに回復するまで TALZENNA 投与を中断	TALZENNA 投与の再開
ヘモグロビンが 8g/dL 未満	9g/dL 以上	減量した用量で TALZENNA 投与を再開
血小板数が 50,000/ μ L 未満	75,000/ μ L 以上	
好中球数が 1,000/ μ L 未満	1,500/ μ L 以上	
Grade 3 又は 4 の非血液学的副作用	Grade 1 以下	減量した用量で TALZENNA 投与の再開を検討又は投与中止

腎機能障害を有する患者の推奨用量

生殖細胞系列の *BRCA* 変異を有する HER2 陰性の局所進行又は転移乳癌

中等度腎機能障害（CLcr が 30～59mL/min）を有する患者に対する TALZENNA の推奨用量は、0.75mg 1 日 1 回経口投与である。

重度腎機能障害（CLcr が 15～29mL/min）を有する患者に対する TALZENNA の推奨用量は、0.5mg 1 日 1 回経口投与である。

HRR 遺伝子変異を有する mCRPC

中等度腎機能障害（CLcr が 30～59mL/min）を有する患者に対する TALZENNA の推奨用量は、エンザルタミドとの併用投与で、0.35mg 1 日 1 回経口投与である。

重度腎機能障害（CLcr が 15～29mL/min）を有する患者に対する TALZENNA の推奨用量は、エンザルタミドとの併用投与で、0.25mg 1 日 1 回経口投与である。

用法及び用量 (つづき)	P-糖蛋白質阻害薬に対する用量調節 <u>生殖細胞系列の <i>BRCA</i> 変異を有する HER2 陰性の局所進行又は転移乳癌</u> TALZENNA と次の P-糖蛋白質 (P-gp) 阻害薬との併用投与は避けること： イトラコナゾール、アミオダロン、カルベジロール、クラリスロマイシン及びベラパミル。 TALZENNA とこれらの P-gp 阻害薬との併用投与を避けられない場合は、TALZENNA を 0.75mg 1 日 1 回経口投与に減量すること。P-gp 阻害薬の投与を中止した場合は、(P-gp 阻害薬の半減期の 3～5 倍の時間が経過した後に) P-gp 阻害薬の投与開始前の TALZENNA の用量に TALZENNA を増量すること。 TALZENNA と他の P-gp 阻害薬を併用投与する場合は、副作用の増加をモニタリングし、副作用に対して推奨される用量調節を行うこと。
-----------------	---

(2024 年 2 月)

国名	欧州
会社名	Pfizer Europe MA EEIG
販売名	Talzenna
承認年月日	2019 年 6 月 20 日
剤形及び含量	0.1mg 硬カプセル、0.25mg 硬カプセル及び 1mg 硬カプセル
効能又は効果	<u>乳癌</u> 生殖細胞系列の <i>BRCA1/2</i> 変異を有する、HER2 陰性の局所進行又は転移乳癌成人患者に対する単剤療法を適応とする。患者がアントラサイクリン系及び／又はタキサン系抗がん剤による治療が適用とならない場合を除き、過去に術前又は術後補助療法として、あるいは局所進行又は転移乳癌に対してこれらの薬剤の投与を受けている必要がある。ホルモン受容体 (HR) 陽性の乳癌患者は、過去に内分泌療法を受けているか、内分泌療法は適切ではないとみなされている必要がある。 <u>前立腺癌</u> エンザルタミドとの併用投与で、化学療法が適応とならない転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) の成人患者の治療を適応とする。
用法及び用量	抗がん剤の使用経験が豊富な医師が Talzenna 投与の開始及び監督を行うこと。 <u>患者の選択</u> <u>乳癌</u> バリデーション済みの検査法を用いて十分な経験を有する検査室で特定された、病的変異又は病的変異が疑われる生殖細胞系列の <i>BRCA</i> 変異を有することに基づいて、Talzenna による乳癌治療を行う患者を選択すること。 各国の規制に従って、適宜、<i>BRCA</i> 変異を有する患者に対する遺伝カウンセリングを行うこと。 <u>前立腺癌</u> Talzenna による治療を受ける mCRPC 患者を選択するための腫瘍変異検査は必要ない。 <u>用量</u> <u>Talzenna 単独療法 (乳癌)</u> タラゾパリブの推奨用量は 1mg 1 日 1 回である。疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで投与すること。

用法及び用量
(つづき)

Talzenna とエンザルタミドの併用投与（前立腺癌）

推奨用量は、タラゾパリブ 0.5mg とエンザルタミド 160mg を 1 日 1 回である。疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで投与すること。

外科的に去勢を受けていない患者の治療においては、黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH) アナログによる内科的去勢を継続する必要がある。

エンザルタミドの推奨用量については、製品情報をご参照すること。

服用忘れ

患者が Talzenna を吐いたか服用を忘れた場合は、追加で服用しないこと。所定の時刻に次の処方量を服用すること。

用量調節

副作用の管理のため、重症度及び臨床症状に応じて投与の中断又は減量を検討すること（表 1）。タラゾパリブ単独療法（乳癌）及びエンザルタミドと併用する場合のタラゾパリブ（前立腺癌）の推奨減量レベルを、それぞれ表 2 及び表 3 に示す。

タラゾパリブの投与開始前に全血球数の確認を行い、月 1 回及び臨床的に必要な場合に血算値をモニタリングすること（表 1）。

副作用	下記のレベルに回復するまで Talzenna 投与を中断	Talzenna 投与の再開
ヘモグロビンが 8g/dL 未満	9g/dL 以上	1 段階低い用量で Talzenna 投与を再開
血小板数が 50,000/μL 未満	75,000/μL 以上	
好中球数が 1,000/μL 未満	1,500/μL 以上	
Grade 3 又は 4 の非血液学的副作用	Grade 1 以下	1 段階低い用量での Talzenna 投与の再開を検討又は投与中止

	タラゾパリブの用量レベル（乳癌）
推奨開始用量	1mg 1 日 1 回
初回減量	0.75mg 1 日 1 回
2 回目減量	0.5mg 1 日 1 回
3 回目減量	0.25mg 1 日 1 回

	タラゾパリブの用量レベル（前立腺癌）
推奨開始用量	0.5mg 1 日 1 回
初回減量	0.35mg 1 日 1 回
2 回目減量	0.25mg 1 日 1 回
3 回目減量	0.1mg 1 日 1 回

エンザルタミドに関連する副作用に対する用量調整については、エンザルタミドの製品情報を参照すること。

0.1mg カプセルの使用目的は、用量の変更をサポートすることであり、他の強度と互換性はない。

用法及び用量 (つづき)	<u>P-糖蛋白質 (P-gp) 阻害薬との併用投与</u> <u>Talzenna 単独療法 (乳癌)</u> 強い P-gp 阻害薬によってタラゾパリブの曝露量が増加する可能性がある。タラゾパリブの投与期間中は強い P-gp 阻害薬の併用は避けること。潜在的なベネフィットとリスクを慎重に評価した後、併用を検討すること。強い P-gp 阻害薬との併用を避けられない場合は、Talzenna を 1 段階低い用量に減量すること。強い P-gp 阻害薬の投与を中止した場合は、(P-gp 阻害薬の半減期の 3～5 倍の時間が経過した後に) 強い P-gp 阻害薬の投与開始前の用量に Talzenna を増量すること。 <u>Talzenna とエンザルタミドの併用投与 (前立腺癌)</u> タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与では、P-gp 阻害剤を併用した場合のタラゾパリブの曝露に及ぼす影響については検討されていない。したがって、タラゾパリブによる治療中は P-gp 阻害剤の併用は避けるべきである。 <u>特別な集団</u> <u>肝機能障害</u> 軽度の肝機能障害 [総ビリルビンが基準値上限 (ULN) の 1 倍以下かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が ULN を上回る、あるいは総ビリルビンが ULN の 1.0 倍超～1.5 倍で AST の値は規定なし]、中等度の肝機能障害 (総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3.0 倍で AST の値は規定なし) 又は重度の肝機能障害 (総ビリルビンが ULN の 3.0 倍超、AST の値は規定なし) を有する患者に対し、用量調節は不要である。 Talzenna とエンザルタミドの併用投与は、重度の肝障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する患者における薬物動態及び安全性が確立されていないため、推奨されない。 <u>腎機能障害</u> <u>乳癌</u> 軽度の腎機能障害 [クレアチニンクリアランス (CLcr) が 60mL/min 以上かつ 90mL/min 未満] を有する患者に対し、用量調節は不要である。中等度の腎機能障害 (CLcr が 30mL/min 以上かつ 60mL/min 未満) を有する患者に対する Talzenna の推奨開始用量は、0.75mg 1 日 1 回投与である。重度の腎機能障害 (CLcr が 15mL/min 以上かつ 30mL/min 未満) を有する患者に対する Talzenna の推奨開始用量は、0.5mg 1 日 1 回投与である。CLcr が 15mL/min 未満の患者又は血液透析を要する患者を対象とした Talzenna の試験は実施していない。 <u>前立腺癌</u> 軽度腎機能障害 (60mL/min ≤ クレアチニンクリアランス [CrCL] < 90mL/min) の患者には用量調節の必要はない。中等度腎障害 (30mL/min ≤ CrCL < 60mL/min) を有する患者に対する Talzenna の推奨用量は、エンザルタミドと併用投与で、0.35mg 1 日 1 回経口投与である。重度腎機能障害 (15mL/min ≤ CrCL < 30mL/min) を有する患者に対する Talzenna の推奨用量は、エンザルタミドと併用投与で、0.25mg 1 日 1 回経口投与である。CrCL < 15mL/min の患者又は血液透析を必要とする患者を対象とした Talzenna の試験は実施していない。 <u>高齢者</u> 高齢患者 (65 歳以上) に対する用量調節は不要である。 <u>小児患者</u> 18 歳未満の小児患者及び青年患者における Talzenna の安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。 <u>投与方法</u> Talzenna は経口製剤である。カプセル内容物との接触を避けるため、カプセルはそのまま服用し、カプセルを開いたり、溶解させたりしてはならない。本薬は食事の有無によらず服用できる。
-------------------------	---

(2024 年 1 月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

〈ターゼナカプセル 0.1mg〉

○*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

〈ターゼナカプセル 0.25mg〉

○*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

○がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

〈ターゼナカプセル 1mg〉

○がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

6. 用法及び用量

	効能又は効果	用法及び用量
ターゼナカプセル 0.1mg ターゼナカプセル 0.25mg	<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌	エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
ターゼナカプセル 0.25mg ターゼナカプセル 1mg	がん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における禁忌及び特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 7 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.2 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヶ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラットを用いた動物実験において、臨床曝露量（AUC）を下回る用量で胚・胎児死亡、催奇形性（眼部隆起の扁平化、小眼球、胸骨分節の分離及び頸椎椎弓の癒合）及び骨格変異が認められている⁵⁹⁾。[9.4.1、9.6 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁中への移行は不明であるが、本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある⁶⁰⁾。[9.5、15.2.2 参照]

出典	内容
米国の添付文書 (2024 年 2 月)	Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on findings from animal studies and its mechanism of action, TALZENNA can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on TALZENNA use in pregnant women to inform a drug-associated risk. In an animal reproduction study, the administration of talazoparib to pregnant rats during the period of organogenesis caused fetal malformations and structural skeletal variations and embryo-fetal death at maternal exposures that were 0.24 times the AUC in patients receiving the recommended dose of 1 mg daily (see Data). Apprise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the general U.S. population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> In an embryo-fetal development toxicity study, pregnant rats received oral doses of 0.015, 0.05, and 0.15 mg/kg/day talazoparib during the period of organogenesis. Talazoparib caused embryo-fetal death at doses ≥ 0.015 mg/kg/day (approximately 0.24 times the AUC in patients at the recommended dose of 1 mg daily). A dose of 0.015 mg/kg/day caused decreased fetal body weights and an increased incidence of fetal malformations (depressed eye bulge, small eye, split sternbra, and fused cervical vertebral arch) and structural variations including misshapen or incomplete ossification of the sternbra, skull, rib, and vertebra.

	Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of talazoparib in human milk, the effects of the drug on milk production, or the effects of the drug on the breastfed child. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from talazoparib, advise lactating women not to breastfeed during treatment with TALZENNA and for 1 month after the final dose. Females and Males of Reproductive Potential TALZENNA can cause fetal harm when administered to pregnant women. <u>Pregnancy Testing</u> Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating TALZENNA treatment. <u>Contraception</u> <i>Females</i> Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 7 months following the last dose of TALZENNA. <i>Males</i> Based on genotoxicity and animal reproduction studies, advise male patients with female partners of reproductive potential and pregnant partners to use effective contraception during treatment with TALZENNA and for 4 months following the last dose. <u>Infertility</u> <i>Males</i> Based on animal studies, TALZENNA may impair fertility in males of reproductive potential.
--	--

	分類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	D (2019 年 11 月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類

Category D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SmPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 2 月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of TALZENNA have not been established in pediatric patients.
欧州の SmPC (2024 年 1 月)	<i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Talzenna in children and adolescents < 18 years of age have not been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

下記方法でデータを参照のこと。

- 1) 医療用製品情報サイト「ファイザーメディカルインフォメーション」にアクセス
<https://www.pfizermedicalinformation.jp/>
- 2) 「私は日本国内に在住の医療関係者です」をクリック
- 3) 「製品情報・Q&A を探す」の検索ボックスに、「ターゼナカプセル」「チューブ」等を入力し検索
- 4) 表示された Q&A をクリック

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

最新の電子添文、患者向医薬品ガイド、インタビューフォームなどに加え、追加のリスク最小化活動として作成されている資料（医療従事者向け資料：適正使用ガイド、患者向け資料：ターゼナを服用される方へ）を掲載

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ：

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> より検索

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

