

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

に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

(別紙様式2)

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

に係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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	タラゾパリブトシリ酸塩
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	874291
提出年月日			令和7年4月18日

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	二次性悪性腫瘍	なし
間質性肺疾患	胚・胎児毒性	
血栓塞栓症	腎機能障害患者への投与	

1.2. 有効性に関する検討事項

なし

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
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
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
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

医薬品リスク管理計画書

会社名：ファイザー株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024年1月18日	薬効分類	874291
再審査期間	8年	承認番号	①30600AMX00017000 ②30600AMX00015000 ③30600AMX00016000
国際誕生日	2018年10月16日		
販売名	① ターゼナカプセル0.1mg ② ターゼナカプセル0.25mg ③ ターゼナカプセル1mg		
有効成分	タラゾパリブトシリ酸塩		
含量及び剤形	① 1カプセル中タラゾパリブとして0.1mg (タラゾパリブトシリ酸塩0.145mg) ② 1カプセル中タラゾパリブとして0.25mg (タラゾパリブトシリ酸塩0.363mg) ③ 1カプセル中タラゾパリブとして1mg (タラゾパリブトシリ酸塩1.453mg)		
用法及び用量	<p>〈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〉 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。</p> <p>〈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〉 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。</p>		
効能又は効果	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		
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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：
2025年2月21日

変更内容の概要：

1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「4. リスク最小化計画の概要」の市販直後調査に関する記載を削除。「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」の「市販直後調査」及び「5.3. リスク最小化計画の一覧」の「市販直後調査による情報提供」の実施状況を終了に変更し、報告書の作成予定日を変更（軽微な変更）
2. 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」の「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」及び「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」の「実施状況」をいずれも「実施中」へ変更
3. 「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」の調査資材（実施計画書、実施要綱、登録票、調査票）を改訂
4. 「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」の調査資材（実施計画書、実施要綱、調査票）を改訂
5. 医薬品リスク管理計画書の記載形式を変更（軽微な変更）

変更理由：

1. 市販直後調査を終了したため
2. 特定使用成績調査を開始したため
- 3~4. 調査資材を軽微変更したため
5. 記載整備のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク																															
骨髄抑制																															
重要な特定されたリスクとした理由：			タラゾパリブの臨床試験において骨髄抑制の発現が多く報告されたことから設定した。																												
主に転移乳癌患者（一部固形癌患者含む）を対象とした6試験（C3441009試験、C3441008試験、C3441007試験、C3441030試験、C3441005試験及びC3441010試験）のうち、タラゾパリブ1mg/日で投与開始した患者のデータを併合した安全性併合解析（以下、タラゾパリブ1mg/日の安全性併合解析）では、因果関係を問わない骨髄抑制に関連する有害事象は355/525例（67.6%）に認められた。発現割合が5%以上の骨髄抑制に関連する有害事象は、以下のとおりである。																															
タラゾパリブ1mg/日の安全性併合解析（N=525、5%以上の患者に認められた有害事象） ¹																															
<table border="1"><thead><tr><th></th><th>全グレード</th><th>グレード3</th><th>グレード4</th></tr></thead><tbody><tr><td>骨髄抑制に関連する有害事象</td><td>67.6% (355例)</td><td>52.4% (275例)</td><td>6.5% (34例)</td></tr><tr><td>貧血</td><td>51.4% (270例)</td><td>36.0% (189例)</td><td>0.6% (3例)</td></tr><tr><td>好中球減少症</td><td>32.4% (170例)</td><td>18.1% (95例)</td><td>2.1% (11例)</td></tr><tr><td>血小板減少症</td><td>30.7% (161例)</td><td>15.4% (81例)</td><td>4.0% (21例)</td></tr><tr><td>白血球減少症</td><td>17.9% (94例)</td><td>5.7% (30例)</td><td>0.4% (2例)</td></tr><tr><td>リンパ球減少症</td><td>6.3% (33例)</td><td>2.9% (15例)</td><td>0% (0例)</td></tr></tbody></table>					全グレード	グレード3	グレード4	骨髄抑制に関連する有害事象	67.6% (355例)	52.4% (275例)	6.5% (34例)	貧血	51.4% (270例)	36.0% (189例)	0.6% (3例)	好中球減少症	32.4% (170例)	18.1% (95例)	2.1% (11例)	血小板減少症	30.7% (161例)	15.4% (81例)	4.0% (21例)	白血球減少症	17.9% (94例)	5.7% (30例)	0.4% (2例)	リンパ球減少症	6.3% (33例)	2.9% (15例)	0% (0例)
	全グレード	グレード3	グレード4																												
骨髄抑制に関連する有害事象	67.6% (355例)	52.4% (275例)	6.5% (34例)																												
貧血	51.4% (270例)	36.0% (189例)	0.6% (3例)																												
好中球減少症	32.4% (170例)	18.1% (95例)	2.1% (11例)																												
血小板減少症	30.7% (161例)	15.4% (81例)	4.0% (21例)																												
白血球減少症	17.9% (94例)	5.7% (30例)	0.4% (2例)																												
リンパ球減少症	6.3% (33例)	2.9% (15例)	0% (0例)																												
¹ データカットオフ日：2021年3月5日（C3441009試験）、2018年10月31日（C3441008試験）、2017年1月30日（C3441007試験）、2021年1月11日（C3441030試験拡大パート）、2019年11月7日（C3441030試験用量漸増パート）、2017年6月22日（C3441005試験）及び2021年7月20日（C3441010試験）																															
去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とし、エンザルタミドとの併用でタラゾパリブ0.5mg/日を評価した国際共同第3相試験（C3441021試験二重盲検パート）では、因果関係を問わない骨髄抑制に関連する有害事象の発現割合はタラゾパリブ+エンザルタミド群（291/398例、73.1%）の方がプラセボ+エンザルタミド群（114/401例、28.4%）より高かった。タラゾパリブ+エンザルタミド群で認められた因果関係を問わない発現割合が5%以上の骨髄抑制に関連する有害事象は、以下のとおりである。																															
C3441021試験二重盲検パートのタラゾパリブ+エンザルタミド群（N=398、5%以上の患者に認められた有害事象） ¹																															
<table border="1"><thead><tr><th></th><th>全グレード</th><th>グレード3</th><th>グレード4</th></tr></thead><tbody><tr><td>骨髄抑制に関連する有害事象</td><td>73.1% (291例)</td><td>50.8% (202例)</td><td>6.5% (26例)</td></tr><tr><td>貧血</td><td>65.8% (262例)</td><td>43.5% (173例)</td><td>3.3% (13例)</td></tr><tr><td>好中球減少症</td><td>35.7% (142例)</td><td>17.1% (68例)</td><td>1.3% (5例)</td></tr></tbody></table>					全グレード	グレード3	グレード4	骨髄抑制に関連する有害事象	73.1% (291例)	50.8% (202例)	6.5% (26例)	貧血	65.8% (262例)	43.5% (173例)	3.3% (13例)	好中球減少症	35.7% (142例)	17.1% (68例)	1.3% (5例)												
	全グレード	グレード3	グレード4																												
骨髄抑制に関連する有害事象	73.1% (291例)	50.8% (202例)	6.5% (26例)																												
貧血	65.8% (262例)	43.5% (173例)	3.3% (13例)																												
好中球減少症	35.7% (142例)	17.1% (68例)	1.3% (5例)																												

血小板減少症	24.9% (99 例)	5.0% (20 例)	2.3% (9 例)
白血球減少症	22.4% (89 例)	6.3% (25 例)	0.0% (0 例)
リンパ球減少症	11.3% (45 例)	4.5% (18 例)	0.5% (2 例)

¹データカットオフ日：2022 年 8 月 16 日 (C3441021 試験)

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
 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
 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

【選択理由】

- 本剤の使用実態下における骨髄抑制の副作用発現状況を確認し、新たな安全性上の懸念が生じた場合に、必要に応じ安全対策の実施を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、「電子添文」）の「7. 用法及び用量に関する注意」、「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

- 医療従事者及び患者に対し骨髄抑制（特に輸血等の処置の発現頻度が高い貧血等）に関する注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促す。
- 臨床試験における骨髄抑制の発現状況及び処置等を医療従事者に対し情報提供することで、適切な対応を促す。

間質性肺疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

タラゾパリブの臨床試験において間質性肺疾患の発現が報告されたことから設定した。また、他のポリアデノシン 5'二リン酸リボースポリメラーゼ（PARP）阻害薬において間質性肺疾患が既知のリスクとされていること、及び間質性肺疾患は重篤な転帰に至る可能性があることから設定した。

タラゾパリブ 1 mg/日の安全性併合解析（525 例）では、*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者を対象とした海外第 2 相試験（C3441008 試験）において 1 例に肺臓炎が認められ、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。間質性肺疾患に関連する重篤な有害事象及び死亡に至った間質性肺疾患に関連する有害事象は認められなかった。

タラゾパリブ 1 mg/日の安全性併合解析（N=525）¹

	全グレード
間質性肺疾患に関連する有害事象	0.2% (1 例)
肺臓炎	0.2% (1 例)

¹データカットオフ日：2021 年 3 月 5 日（C3441009 試験）、2018 年 10 月 31 日（C3441008 試験）、2017 年 1 月 30 日（C3441007 試験）、2021 年 1 月 11 日（C3441030 試験拡大パート）、2019 年 11 月 7 日（C3441030 試験用量漸増パート）、2017 年 6 月 22 日（C3441005 試験）及び 2021 年 7 月 20 日（C3441010 試験）

C3441021 試験二重盲検パートでは、因果関係を問わない間質性肺疾患に関連する有害事象の発現割合はタラゾパリブ+エンザルタミド群（6/398 例、1.5%）の方がプラセボ+エンザルタミド群（1/401 例、0.2%）より高かった、タラゾパリブ+エンザルタミド群で認められた因果関係を問わない間質性肺疾患に関連する有害事象は、以下のとおりである。以下のうち、間質性肺疾患 1 例、肺浸潤 1 例、肺毒性 1 例が治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された。

C3441021 試験二重盲検パートのタラゾパリブ+エンザルタミド群（N=398）¹

	全グレード
間質性肺疾患に関連する有害事象	1.5% (6 例)
間質性肺疾患	0.5% (2 例)
特発性間質性肺炎	0.3% (1 例)
肺浸潤	0.3% (1 例)
肺臓炎	0.3% (1 例)
肺毒性	0.3% (1 例)

¹データカットオフ日：2022 年 8 月 16 日（C3441021 試験）

C3441021 試験二重盲検パートのタラゾパリブ+エンザルタミド群で認められた間質性肺疾患に関連する重篤な有害事象は、以下のとおりである。死亡に至った間質性肺疾患に関連する有害事象は認められなかった。

C3441021 試験二重盲検パートのタラゾパリブ+エンザルタミド群（N=398、重篤な有害事象）¹

	全グレード
間質性肺疾患に関連する有害事象	0.3% (1 例)
間質性肺疾患	0.3% (1 例)

¹データカットオフ日：2022 年 8 月 16 日（C3441021 試験）

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
 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
 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

【選択理由】

- 本剤の使用実態下における間質性肺疾患の副作用発現状況を確認し、新たな安全性上の懸念が生じた場合に、必要に応じ安全対策の実施を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

- 医療従事者及び患者に対し間質性肺疾患に関する注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促す。
- 臨床試験における間質性肺疾患の発現状況及び処置等を医療従事者に対し情報提供することで、適切な対応を促す。

血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

タラゾパリブの臨床試験において血栓塞栓症の発現が報告されたことから設定した。また、他の PARP 阻害薬において血栓塞栓症が既知のリスクとされていること、及び血栓塞栓症は重篤な転帰に至る可能性があることから設定した。

タラゾパリブ 1 mg/日の安全性併合解析（525 例）では、因果関係を問わない血栓塞栓症に関連する有害事象は 28/525 例（5.3%）に認められた。2 例以上に認められた血栓塞栓症に関連する有害事象は、以下のとおりである。

タラゾパリブ 1 mg/日の安全性併合解析（N=525、2 例以上に認められた有害事象）¹

	全グレード
血栓塞栓症に関連する有害事象	5.3% (28 例)
肺塞栓症	1.9% (10 例)
深部静脈血栓症	1.0% (5 例)
脳血管発作	0.6% (3 例)
血栓症	0.6% (3 例)

頸静脈血栓症	0.4% (2例)
¹ データカットオフ日：2021年3月5日（C3441009試験）、2018年10月31日（C3441008試験）、2017年1月30日（C3441007試験）、2021年1月11日（C3441030試験拡大パート）、2019年11月7日（C3441030試験用量漸増パート）、2017年6月22日（C3441005試験）及び2021年7月20日（C3441010試験）	

タラゾパリブ 1 mg/日の安全性併合解析で認められた血栓塞栓症に関連する重篤な有害事象及び死亡に至った血栓塞栓症に関連する有害事象は、以下のとおりである。

タラゾパリブ 1 mg/日の安全性併合解析（N=525、重篤な有害事象）¹

	全グレード
血栓塞栓症に関連する有害事象	2.5% (13例)
肺塞栓症	1.3% (7例)
脳血管発作	0.6% (3例)
深部静脈血栓症	0.2% (1例)
一過性脳虚血発作	0.2% (1例)
静脈閉塞性肝疾患	0.2% (1例)

¹データカットオフ日：2021年3月5日（C3441009試験）、2018年10月31日（C3441008試験）、2017年1月30日（C3441007試験）、2021年1月11日（C3441030試験拡大パート）、2019年11月7日（C3441030試験用量漸増パート）、2017年6月22日（C3441005試験）及び2021年7月20日（C3441010試験）

タラゾパリブ 1 mg/日の安全性併合解析（N=525、死亡に至った有害事象）¹

	全グレード
血栓塞栓症に関連する有害事象	0.2% (1例)
静脈閉塞性肝疾患	0.2% (1例)

¹データカットオフ日：2021年3月5日（C3441009試験）、2018年10月31日（C3441008試験）、2017年1月30日（C3441007試験）、2021年1月11日（C3441030試験拡大パート）、2019年11月7日（C3441030試験用量漸増パート）、2017年6月22日（C3441005試験）及び2021年7月20日（C3441010試験）

C3441021 試験二重盲検パートでは、因果関係を問わない血栓塞栓症に関連する有害事象の発現割合はタラゾパリブ+エンザルタミド群（16/398例、4.0%）の方がプラセボ+エンザルタミド群（3/401例、0.7%）より高かった。タラゾパリブ+エンザルタミド群で2例以上に認められた血栓塞栓症に関連する有害事象は、以下のとおりである。

C3441021 試験二重盲検パートのタラゾパリブ+エンザルタミド群（N=398、2例以上に認められた有害事象）¹

	全グレード
血栓塞栓症に関連する有害事象	4.0% (16例)
肺塞栓症	2.5% (10例)
深部静脈血栓症	0.5% (2例)

¹データカットオフ日：2022年8月16日（C3441021試験）

C3441021 試験二重盲検パートのタラゾパリブ+エンザルタミド群で認められた血栓塞栓症に関連する重篤な有害事象は、以下のとおりである。死亡に至った血栓塞栓症に関連する有害事象は認められなかった。

C3441021 試験二重盲検パートのタラゾパリブ+エンザルタミド群（N=398、重篤な有害事象）¹

	全グレード
血栓塞栓症に関連する有害事象	2.0% (8例)

肺塞栓症	1.5% (6例)
頸静脈血栓症	0.3% (1例)
深部静脈血栓症	0.3% (1例)
腎静脈血栓症	0.3% (1例)

¹データカットオフ日：2022年8月16日（C3441021試験）

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
 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
 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

【選択理由】

- 本剤の使用実態下における血栓塞栓症の副作用発現状況を確認し、新たな安全性上の懸念が生じた場合に、必要に応じ安全対策の実施を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

- 医療従事者及び患者に対し血栓塞栓症に関する注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促す。
- 臨床試験における血栓塞栓症の発現状況及び処置等を医療従事者に対し情報提供することで、適切な対応を促す。

重要な潜在的リスク

二次性悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

タラゾパリブの非臨床試験において遺伝毒性が起きる可能性が示唆されたこと、臨床試験において二次性悪性腫瘍の発現が報告されたことから設定した。

ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験で染色体構造異常誘発作用がみられ、ラット骨髄を用いた *in vivo* 小核試験で小核誘発作用が認められたことから、ヒトにおいても遺伝毒性が起きる可能性が示唆された。

タラゾパリブ 1 mg/日の安全性併合解析集団で認められた二次性悪性腫瘍の発現状況は以下のとおりである。

タラゾパリブ 1 mg/日の安全性併合解析 (N=525)¹

	全グレード
骨髄異形成症候群/急性骨髓性白血病 (MDS/AML)	0.6% (3 例)
MDS/AML を除く二次性悪性腫瘍	1.5% (8 例)

¹データカットオフ日：2021年3月5日 (C3441009 試験)、2018年10月31日 (C3441008 試験)、2017年1月30日 (C3441007 試験)、2021年1月11日 (C3441030 試験拡大パート)、2019年11月7日 (C3441030 試験用量漸増パート)、2017年6月22日 (C3441005 試験) 及び 2021年7月20日 (C3441010 試験)

タラゾパリブ 1 mg/日の安全性併合解析集団では、MDS/AML に関連する有害事象のいずれも *BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者を対象とした海外第3相試験 (C3441009 試験) のタラゾパリブ群で認められた汎血球減少症及び骨髄異形成症候群であった。同様の安全性併合解析集団では、急性骨髓性白血病の可能性がある有害事象は認められなかつたが、C3441009 試験のタラゾパリブ群では安全性報告期間（治験薬投与終了後 30 日間まで）の終了後にグレード 5 の急性骨髓性白血病が 2 例報告された。

MDS/AML を除く二次性悪性腫瘍の多くは皮膚悪性腫瘍であった。このうち *BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者を対象とした海外第3相試験 (C3441009 試験) のタラゾパリブ群では 4 例に 4 件の二次性悪性腫瘍が認められた。概して二次性悪性腫瘍の発現から診断までの期間は短く、タラゾパリブとの因果関係を明らかにできる可能性は低く、その他の危険因子の報告もあった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された事象はなかつた。

C3441021 試験二重盲検パートで認められた二次性悪性腫瘍の発現状況は以下のとおりである。

C3441021 試験二重盲検パートのタラゾパリブ+エンザルタミド群 (N=398)¹

	全グレード
MDS/AML	0.3% (1 例)
MDS/AML を除く二次性悪性腫瘍	3.0% (12 例)

¹データカットオフ日：2022年8月16日 (C3441021 試験)

C3441021 試験二重盲検パートでは、タラゾパリブ+エンザルタミド群の 1 例にグレード 3 の MDS が認められ、タラゾパリブのみの投与中止に至り回復せず、治験薬と関連ありと判断された。また、その他、治験薬投与後の追跡調査期間中に 1 件の AML が認められた。プラセボ+エンザルタミド群では、MDS/AML は認められなかった。

MDS/AML を除く二次性悪性腫瘍の発現割合は、タラゾパリブ+エンザルタミド群よりもプラセボ+エンザルタミド群 [20/401 例 (5.0%)] で高く、いずれも治験薬と関連なしと判断された。グレード 3 以上の事象はタラゾパリブ+エンザルタミド群で 2.3%、プラセボ+エンザルタミド群で 3.7% に認められた。プラセボ+エンザルタミド群では、1 例にグレード 5 の肺の悪性新生物が認められた。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
 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
 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

【選択理由】

- 本剤の使用実態下における二次性悪性腫瘍の副作用発現状況を確認し、新たな安全性上の懸念が生じた場合に、必要に応じ安全対策の実施を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「15. その他の注意」の項に記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

- 医療従事者及び患者に対し二次性悪性腫瘍に関する注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促す。
- 臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現状況及び処置等を医療従事者に対し情報提供することで、適切な対応を促す。

胚・胎児毒性

重要な潜在的リスクとした理由 :

タラゾパリブの非臨床試験において、遺伝毒性、胚・胎児発生毒性及び雌雄受胎能への影響が認められたことから設定した。

ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験で染色体構造異常誘発作用がみられ、ラット骨髄を用いた *in vivo* 小核試験で小核誘発作用が認められたことから、ヒトにおいても遺伝毒性が起きる可能性が示唆された。

動物を用いた試験において、胚・胎児発生毒性及び雌雄受胎能への影響が認められた。妊婦又は受胎能への影響に関する臨床データは得られていない。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

- 製造販売後において、妊婦に使用された場合に、妊婦及び胎児に対する情報を収集し、新たな安全性上の懸念が生じた場合に、必要に応じ安全対策の実施を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」及び「15.2 非臨床試験に基づく情報」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。

【選択理由】

- 医療従事者及び患者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

腎機能障害患者への投与

重要な潜在的リスクとした理由 :

重度及び中等度の腎機能障害を有する患者にタラゾパリブを投与する場合、タラゾパリブ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こと、また重度の腎機能障害を有する患者に対するタラゾパリブの投与経験は限られていることから設定した。根拠となる試験結果の要約を以下に示す。

腎機能障害を有する患者を対象に腎機能の程度がタラゾパリブの PK に及ぼす影響を検討した C3441001 試験において、タラゾパリブ 0.5 mg を 22 日間反復経口投与したとき、正常な腎機能を有する患者 [糸球体濾過量推定値 (eGFR) $\geq 90 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 、6 例] に対する、①軽度 (eGFR : 60~89 mL/min/1.73 m²、7 例)、②中等度 (eGFR : 30~59 mL/min/1.73 m²、8 例) 及び③重度 (eGFR : 15~29 mL/min/1.73 m²、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 AUC₂₄ 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。

開始用量をタラゾパリブ 1 mg/日とし、腎機能別の用量調整を実施しなかった C3441009 試験¹では、中等度の腎機能障害 [30 mL/min ≤ CL_{cr} < 60 mL/min] を有する患者では、腎機能が正常 (CL_{cr} ≥ 90 mL/min) な患者及び軽度の腎機能障害 (60 mL/min ≤ CL_{cr} < 90 mL/min) を有する患者と比較して、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度が高い傾向が認められた。

¹データカットオフ日：2021年3月5日（C3441009 試験）

腎機能別の安全性の概要（C3441009 試験）

	例数 (%)		
	腎機能が正常な患者 ^{*1}	軽度の腎機能障害を有する患者 ^{*2}	中等度の腎機能障害を有する患者 ^{*3}
	194 例	79 例	12 例
全有害事象	190 (97.9)	79 (100)	12 (100)
Grade 3 以上の有害事象	134 (69.1)	55 (69.6)	11 (91.7)
死亡に至った有害事象	5 (2.6)	1 (1.3)	0
重篤な有害事象	63 (32.5)	31 (39.2)	9 (75.0)

*1 : CLcr ≥ 90 mL/min、*2 : 60 mL/min ≤ CLcr < 90 mL/min、*3 : 30 mL/min ≤ CLcr < 60 mL/min

正常な腎機能を有する患者の開始用量をタラゾパリブ 0.5 mg/日とし、腎機能別の用量調整を実施した C3441021 試験二重盲検パート²では、タラゾパリブ 0.35 mg 投与を受けた中等度の腎機能障害 [30 mL/min/1.73 m² ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m²] を有する患者と、タラゾパリブ 0.5 mg 投与を受けた腎機能が正常 (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m²) な患者及び軽度の腎機能障害 (60 mL/min/1.73 m² ≤ eGFR < 90 mL/min/1.73 m²) を有する患者との間でタラゾパリブの安全性に明確な差異は認められなかった。

²データカットオフ日：2022年8月16日（C3441021 試験）

腎機能別の安全性の概要（C3441021 試験二重盲検パート）

	例数 (%)		
	腎機能が正常な患者 ^{*1}	軽度の腎機能障害を有する患者 ^{*2}	中等度の腎機能障害を有する患者 ^{*3}
	163 例	177 例	42 例
全有害事象	158 (96.9)	177 (100)	41 (97.6)
Grade 3 以上の有害事象	113 (69.3)	140 (79.1)	33 (78.6)
死亡に至った有害事象	5 (3.1)	5 (2.8)	3 (7.1)
重篤な有害事象	51 (31.3)	77 (43.5)	20 (47.6)

*1 : eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m² (タラゾパリブ 0.5 mg 投与)、*2 : 60 mL/min/1.73 m² ≤ eGFR < 90

mL/min/1.73 m² (タラゾパリブ 0.5 mg 投与)、*3 : 30 mL/min/1.73 m² ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m² (タラゾパリブ 0.35 mg 投与)

なお、C3441009 試験及びC3441021 試験では重度の腎機能障害 ($eGFR < 30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$) を有する患者は除外された。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

- 本剤の使用実態下における腎機能障害を有する患者の安全性に関する情報を収集し、新たな安全性上の懸念が生じた場合に、必要に応じ安全対策の実施を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7. 用法及び用量に関する注意」、「9.2 腎機能障害患者」及び「16.6.2 腎機能障害を有する患者」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 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

【選択理由】

- 医療従事者及び患者に対し腎機能障害患者への投与に関する注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促す。

重要な不足情報

該当なし

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要 :	
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価、分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
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	
【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 【目的】 製造販売後の使用実態下における 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する本剤による副作用発現状況を確認する。 【実施計画】 ・ 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 【実施計画の根拠】 ・ 目標症例数：C3441021 試験での日本人症例の骨髄抑制に関する有害事象の発現割合は 26.7～75.0% であった。発現が二項分布に従うと仮定して、Clopper-Pearson 法による発現割合の 95% 信頼区間の幅が 20% に収まる確率が 90% 以上であるときに必要な症例数は 104 例である。C3441021 試験の発現割合 73.1% (291/398 例) を本調査の骨髄抑制の発現割合と仮定した場合、104 例における骨髄抑制の発現例数は 95% 以上の確率で 68 例が見込まれる。また、同様に C3441021 試験の間質性肺疾患、血栓塞栓症及び二次性悪性腫瘍の発現割合 1.5% (6/398 例)、4.0% (16/398 例) 及び 3.3% (13/398 例) を本調査の発現割合と仮定した場合、少なくとも 1 例の発現が見込める確率はそれぞれ 79.4%、98.6% 及び 96.8% である。 ・ 観察期間：C3441021 試験で観察された因果関係を問わない安全性検討事項のうち、骨髄抑制、血栓塞栓症及び二次性悪性腫瘍の大部分が発現しており、間質性肺疾患及び MDS/AML の発現も確認可能な観察期間として 52 週を設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・ 安全性定期報告時：本調査の安全性検討事項にかかる事象の発現状況等を定期的に確認するため。 ・ 最終報告書作成時：本調査の結果について最終的な検討を行うため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。	

	<ul style="list-style-type: none"> ・本調査の計画内容の変更要否 ・本調査の安全性検討事項に対するリスク最小化活動及び追加の安全性監視活動の変更要否
	<p>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に対する特定使用成績調査</p>
	<p>【安全性検討事項】 骨髓抑制、間質性肺疾患、血栓塞栓症、二次性悪性腫瘍</p> <p>【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 HER2 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。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・目標症例数：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の推定患者数は限定的であるため、実施可能性を考慮し、登録期間中に登録が見込まれる例数に基づき検討することとする。なお、この期間内に収集可能と見込まれる症例数は 37 例である。タラゾパリブ 1 mg/日の安全性併合解析（C3441009 試験、C3441008 試験、C3441007 試験、C3441030 試験、C3441005 試験及び C3441010 試験）の骨髓抑制の発現割合 67.6%（355/525 例）を本調査の発現割合と仮定した場合、37 例における骨髓抑制の発現例数は 95%以上の確率で 20 例が見込まれる。また、同様にタラゾパリブ 1 mg/日の安全性併合解析の間質性肺疾患、血栓塞栓症及び二次性悪性腫瘍の発現割合 0.2%（1/525 例）、5.3%（28/525 例）及び 2.1%（11/525 例）を本調査の発現割合と仮定した場合、少なくとも 1 例の発現が見込める確率はそれぞれ 6.8%、86.8%、54.3%である。 ・観察期間：C3441030、C3441009、C3441008 試験での因果関係を問わない安全性検討事項のうち、骨髓抑制及び血栓塞栓症の大部分が発現しており、間質性肺疾患、二次性悪性腫瘍及び MDS/AML の発現も確認可能な観察期間として 52 週を設定した。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時：本調査の安全性検討事項にかかる事象の発現状況等を定期的に確認するため。 ・最終報告書作成時：本調査の結果について最終的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本調査の計画内容の変更要否 ・本調査の安全性検討事項に対するリスク最小化活動及び追加の安全性監視活動の変更要否

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動		
通常のリスク最小化活動の概要 :		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供		
【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、腎機能障害患者への投与 【目的】 各安全性検討事項に関する臨床試験での発現状況、対処等の包括的な安全性情報及び本剤投与前、投与中に注意すべき事項について情報提供を行い、本剤の適正使用を促し安全性を確保する。 【具体的な方法】 <ul style="list-style-type: none">・ 納入時に資材について説明・提供し、活用を依頼する。・ 企業ホームページ及び PMDA ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、副作用の発現傾向、当該資材の配布状況等を確認し、リスク最小化策の強化が必要と判断された場合には、当該資材の改訂、資材配布方法の検討、又は新たな対策資材の作成を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>		
患者向け資材の作成と提供		
【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、腎機能障害患者への投与 【目的】 本リスクに関する情報を患者に提供し、本剤の適正使用に理解を促すとともに、患者の安全性の確保を図る。 【具体的な方法】 <ul style="list-style-type: none">・ 納入時に医療従事者に対して説明・提供し、資材の活用を依頼する。・ 企業ホームページ及び PMDA ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、副作用の発現傾向、当該資材の配布状況等を確認し、リスク最小化策の強化が必要と判断された場合には、当該資材の改訂、資材配布方法の検討、又は新たな対策資材の作成を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>		

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価、分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	なし	販売開始から 6 カ月後	終了	作成済（2024 年 12 月提出）
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	104 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	安全性定期報告書作成時 調査開始 5 年半後を予定
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	37 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	安全性定期報告書作成時 調査開始 7 年半後を予定

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 カ月後	終了

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	報告の予定時期：安全性定期報告提出時	実施中
患者向け資材の作成と提供	報告の予定時期：安全性定期報告提出時	実施中