

乳 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

適正使用ガイド

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

薬価基準収載

 **ターゼナ[®] カプセル** 0.1mg
0.25mg
1mg

TALZENNA[®] capsules タラゾパリブトシル酸塩カプセル

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）

効能又は効果：

〈ターゼナカプセル 0.1mg/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
〈ターゼナカプセル 0.25mg/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

特に注意を要する副作用

- ・骨髄抑制（貧血／白血球減少症／好中球減少症／血小板減少症／リンパ球減少症）
- ・間質性肺疾患
- ・血栓塞栓症
- ・二次性悪性腫瘍

投与に際し注意が必要な患者

- ・腎機能障害患者

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。

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

目 次

1. 適正使用のお願い	03
2. 治療スケジュール	04
3. 投与に際して	05
3-1 対象患者の選択	05
(1) 効能又は効果	05
(2) 警告	06
(3) 禁忌	06
(4) 投与に際し注意が必要な患者	06
(5) 投与前チェックリスト	08
3-2 患者又はその家族への説明と同意取得	09
3-3 投与前に確認する項目	10
3-4 投与方法	10
3-5 投与期間中の注意事項	11
(1) 投与期間中の主な検査項目	11
(2) 相互作用	11
3-6 副作用発現時の減量方法	12
4. 注意すべき副作用とその対策	13
4-1 骨髄抑制	13
(1) 貧血	13
(2) 白血球減少症	18
(3) 好中球減少症	20
(4) 血小板減少症	24
(5) リンパ球減少症	28
4-2 間質性肺疾患	30
4-3 血栓塞栓症	32
4-4 二次性悪性腫瘍	34
5. Q&A	36
6. 臨床成績	39
6-1 国内第I相試験(C3441030試験)：拡大パート	39
6-2 海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)(海外データ)	41

1. 適正使用のお願い

ターゼナ®(一般名：タラゾパリブトシル酸塩)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阻害薬です。

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す。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切断へと移行しますが、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ます。ターゼナはPARP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・転写を阻害します。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、ターゼナのPARP阻害作用により腫瘍細胞死を誘導すると考えられます。

Bryant, H.E. et al. : Nature 434(7035) : 913, 2005
Farmer, H. et al. : Nature 434(7035) : 917, 2005
Pommier, Y. et al. : Sci Transl Med 8(362) : 362ps17, 2016
Murai, J. et al. : Mol Cancer Ther 13(2) : 433, 2014

本邦において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」及び「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」の適応症で製造販売承認を取得しました。

国内におけるターゼナの使用経験はまだ十分ではないため、ターゼナ投与による未知の副作用が生じる可能性があります。また、国内外を問わず臨床試験においては、上記適応症に対する有効性が示されていますが、その一方で特に注意が必要な副作用として、骨髄抑制、間質性肺疾患及び血栓塞栓症が認められており、二次性悪性腫瘍が発生したとの報告もあります。

そこで、ターゼナの適正使用の推進と投与患者における安全性確保の一助としていただくため、対象患者の選択、適正使用基準、治療期間中の注意事項、発現する可能性のある副作用とその対策などについてまとめた「適正使用ガイド」を作成しました。

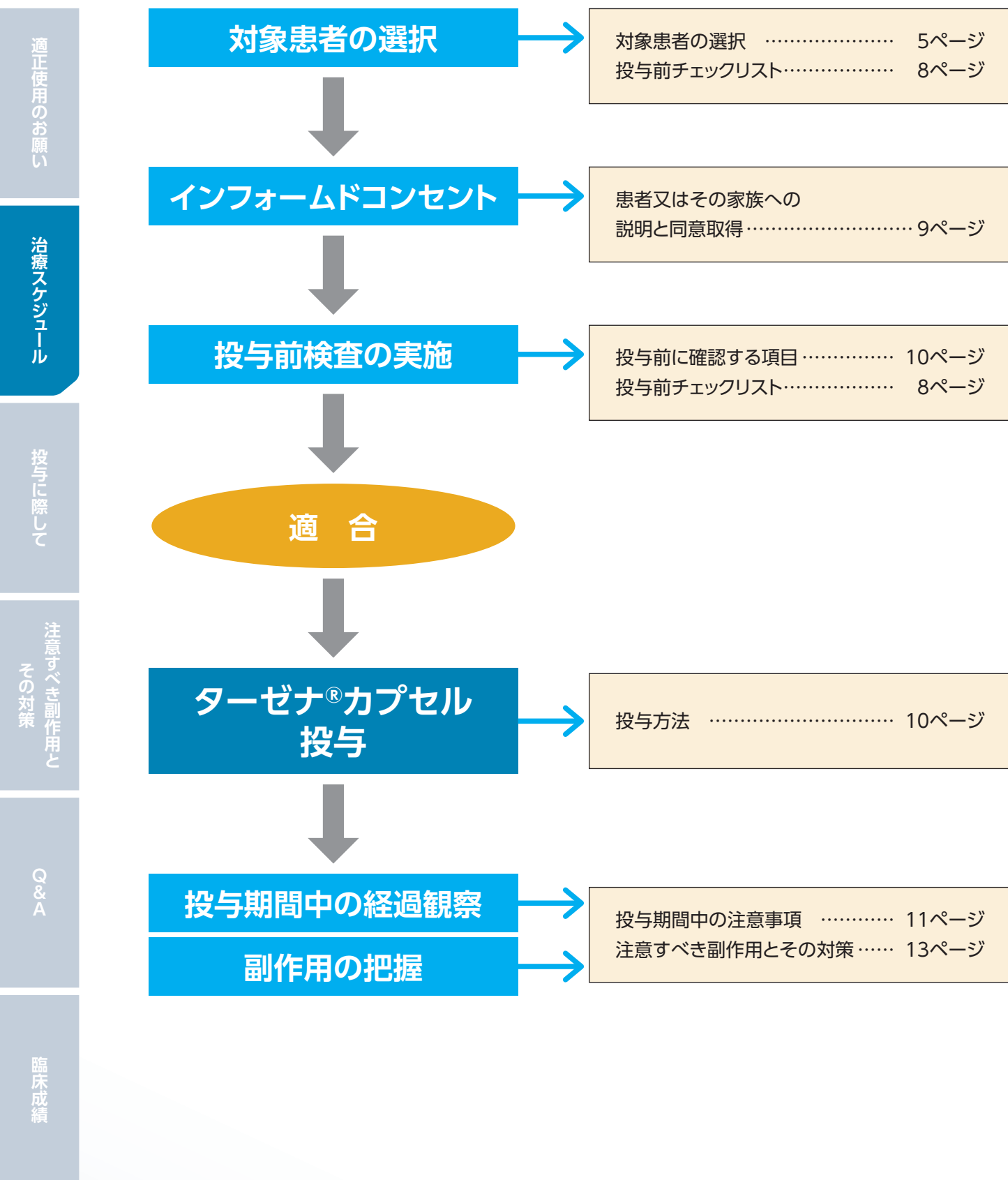
ターゼナの使用に際しましては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読のうえ、適正使用にご協力をいただきますようお願いいたします。

なお、本剤の適正使用情報は、弊社ウェブサイト(<https://www.pfizermedicalinformation.jp/>)でもご確認いただけます。本冊子の内容のほか、安全性情報も随時掲載しています。併せてご利用くださいようお願いいたします。



「効能又は効果」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」、「警告・禁忌を含む注意事項」等は、最新の電子添文でご確認ください。

2. 治療スケジュール



3. 投与に際して

3-1 対象患者の選択

(1) 効能又は効果 (電子添文「4. 効能又は効果」「5. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)

4. 効能又は効果 (抜粋) 〈ターゼナカプセル0.25mg〉 〇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〉 〇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. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋) 〈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

<使用可能なコンパニオン診断>

	BRCAAnalysis 診断システム [®]
検体種	全血
検出対象	DNA
検出する遺伝子変異	BRCA1、BRCA2
検出する遺伝子変異由来	生殖細胞系列変異
施設要件	1) BRCA遺伝子変異の診断は、乳腺専門医、がん薬物療法専門医、あるいは十分な乳癌薬物療法の経験を有する医師が所属する施設で行う。なお、同医師は日本HBOCコンソーシアム、あるいは日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構等が主催する教育セミナーの受講が望ましい。 2) BRCA陽性患者ならびにその家族の遺伝カウンセリングは、必要に応じて臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー等が所属する施設で行う。 3) 1)と2)を同時に満たすことが望ましいが、遺伝カウンセリング体制の国内状況から、1)の施設は2)の施設と連携のもとでの検査実施を可とする。
特徴・注意点	・乳癌患者及び卵巣癌患者において遺伝性乳癌・卵巣癌症候群 (HBOC) を特定し、医学的管理を決定するための診断プログラムとして用いることもできる。 ・BRCA1及びBRCA2遺伝子のバリエーションは「病的変異あり」、「臨床的意義が不明なバリエーション (VUS)」、「病的変異なし」に分類され、これらのバリエーション分類の情報が検査結果として報告される。遺伝子多型の可能性や遺伝子多型として分類されたバリエーションは「病的変異なし」として報告される。

BRCAAnalysis 診断システム[®] 電子添文 2024年8月 (第12版)
ミリアド・ジェネティクス合同会社：BRCAAnalysis 診断システム[®] 製品概要
<https://myriadgenetics.jp/all-products/> (2024年12月参照)
日本乳癌学会：BRCAAnalysis診断システムの検査実施の要件と遺伝カウンセリング体制について
https://www.jbcs.gr.jp/modules/info/index.php?content_id=24 (2024年12月参照)

適正使用のお願い

治療スケジュール

投与に際して

注意すべき副作用とその対策

Q & A

臨床成績

(2) 警告 (電子添文「1. 警告」の項参照)**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。

(3) 禁忌 (電子添文「2. 禁忌」の項参照)**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

- ・本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者に対しては、アレルギー反応及びアナフィラキシー反応があらわれる可能性があります。

(4) 投与に際し注意が必要な患者**●腎機能障害患者** (電子添文「7.7」、「9.2 腎機能障害患者」の項参照)

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てください。
- ・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してください。
- ・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ります。

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

- ・開始用量を1日1回0.75mgに減量してください。
- ・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ります。

<参考>腎機能障害患者における薬物動態：海外第I相臨床試験 (C3441001試験)

非結合形タラゾパリブの薬物動態パラメータ (外国人データ)

	調整済み幾何平均		幾何平均値の比 [90%CI] (%) (腎機能障害を有する患者 / 腎機能が正常な患者)	
	C _{maxu} (ng/mL)	AUC _{0-24u} (ng·h/mL)	C _{maxu}	AUC _{0-24u}
投与1日目				
腎機能正常 (n=6)	0.6771	5.558	—	—
軽度腎機能障害 (n=7)	0.8166	7.957	120.60[70.14, 207.36]	143.17[93.11, 220.13]
中等度腎機能障害 (n=8)	0.8232	6.260*	121.57[71.83, 205.75]	112.64[73.26, 173.19]
重度腎機能障害 (n=6)	1.032	10.97	152.41[86.84, 267.48]	197.37[126.29, 308.43]
投与22日目				
腎機能正常 (n=6)	2.570	28.32	—	—
軽度腎機能障害 (n=7)	3.018	33.58	117.45[79.74, 172.99]	118.58[83.85, 167.70]
中等度腎機能障害 (n=8)	3.295	39.46	128.22[88.05, 186.72]	139.34[99.53, 195.06]
重度腎機能障害 (n=7)	5.295	81.17	206.07[139.91, 303.51]	286.61[202.66, 405.33]

—：算出せず、※：n=7

【対象・方法】

軽度、中等度、重度の腎機能障害を有する患者(それぞれ7例、8例、7例)にターゼナ0.5mgを22日間反復経口投与し、腎機能正常患者(6例)の薬物動態と比較した。eGFR[推算糸球体濾過量]が90mL/min/1.73m²以上を正常、60～89mL/min/1.73m²を軽度、30～59mL/min/1.73m²を中等度、15～29mL/min/1.73m²を重度腎機能障害と定義した。

社内資料：腎機能障害患者における薬物動態

● **生殖能を有する者、妊婦、授乳婦** (電子添文「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「15.2 非臨床試験に基づく情報」の項参照)

生殖能を有する者

- ・ 妊娠する可能性のある女性には、ターゼナ投与中及び最終投与後7ヵ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してください。
- ・ 男性には、ターゼナ投与中及び最終投与後4ヵ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してください。
- ・ 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ました。
- ・ 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ませんでした。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ました。

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です。

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ました。

授乳婦

授乳しないことが望ましいです。

ターゼナの乳汁中への移行は不明ですが、ターゼナ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ります。

● **小児等** (電子添文「9.7 小児等」の項参照)

小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

(5) 投与前チェックリスト

【同意取得】

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してください。

患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得た	☐ はい ☐ いいえ
-------------------------------	--

【禁忌】

以下の項目で「はい」の場合は、投与禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。

本剤に対し過敏症の既往歴がある	☐ はい ☐ いいえ
-----------------	--

【効能又は効果】

以下の項目で1つでも「いいえ」がある場合は、本剤の投与対象外となるため、他の治療法をご検討ください。

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	☐ はい ☐ いいえ
HER2陰性である	☐ はい ☐ いいえ
手術不能又は再発乳癌である	☐ はい ☐ いいえ

以下の項目で「はい」の症例に対する有効性及び安全性は確立していません。

術前・術後薬物療法である	☐ はい ☐ いいえ
--------------	--

以下の項目がいずれも「いいえ」の場合は、本剤の投与対象外となるため、他の治療法をご検討ください。

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がある	☐ はい ☐ いいえ
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、他方に適応がない	☐ はい ☐ いいえ

【特定の背景を有する患者に関する注意】

以下の項目で1つでも「はい」がある場合は、投与に際して注意が必要です。

重度の腎機能障害がある (eGFRが30mL/min/1.73m ² 未満)	☐ はい ☐ いいえ	可能な限り投与を避けてください。 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してください。
中等度の腎機能障害がある (eGFRが30mL/min/1.73m ² 以上 60mL/min/1.73m ² 未満)	☐ はい ☐ いいえ	開始用量を本剤1日1回0.75mgに減量してください。
妊娠可能な女性患者である	☐ はい ☐ いいえ	本剤投与中及び最終投与後7ヵ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してください。
生殖能を有する男性患者である	☐ はい ☐ いいえ	本剤投与中及び最終投与後4ヵ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してください。
妊娠中の女性患者である	☐ はい ☐ いいえ	投与しないことが望ましいです。
授乳中の女性患者である	☐ はい ☐ いいえ	授乳しないことが望ましいです。
小児である	☐ はい ☐ いいえ	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

【併用薬剤】

下記に該当する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、可能な限り併用は避けてください。

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、アミオダロン、カルベジロール、ベラパミル 等)	☐ 確認	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ります。
--	-----------------------------	--

3-2 患者又はその家族への説明と同意取得

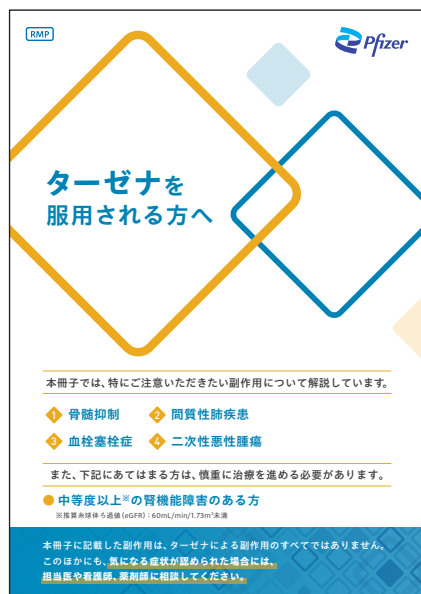
治療開始に先立ち、患者又はその家族に対し、治療の方法やターゼナ投与による有効性及び危険性を十分説明し、同意を取得してから投与を開始してください。

ターゼナの投与により発現する可能性のある副作用については、具体的に説明を行ってください。詳細は、「4. 注意すべき副作用とその対策」P.13～35をご参照ください。

<参考>ターゼナの患者向け資料

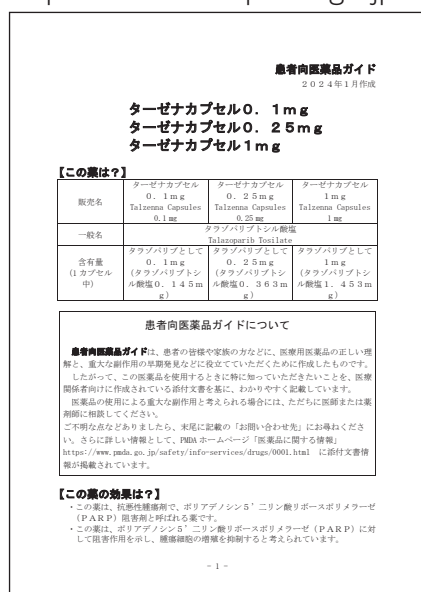
ターゼナを服用される方へ

患者向けの資料として「ターゼナを服用される方へ」がありますので、服薬指導にご活用ください。



患者向医薬品ガイド

医薬品医療機器総合機構のホームページに「患者向医薬品ガイド」が掲載されていますのでご活用ください。
https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/GUI/672212_42910G2M1023_1_00G.pdf



3-3 投与前に確認する項目

投与量の検討(腎機能等)、適切な患者選択、投与後の副作用(骨髄抑制等)の発現を考慮するために、投与前に全身状態の評価、臨床検査を実施してください。

海外第Ⅲ相試験(EMBRACA試験)における患者選択基準は以下の通りですので、参考としてください。

これらの検査は、副作用を早期に把握するためのベースラインの確認としても有用です。

「3-1 (5) 投与前チェックリスト」P.8もご参照ください。

<参考>EMBRACA試験における患者選択基準(抜粋)

		基準
肝機能検査	AST及びALT	施設基準値上限の2.5倍以下 ^{※1}
	総血清ビリルビン	施設基準値上限の1.5倍以下 ^{※2}
腎機能検査	クレアチニンクリアランス	30mL/min以上 ^{※3}
骨髄機能検査	ヘモグロビン	9.0g/dL以上
	好中球数	1,500/mm ³ 以上
	血小板数	100,000/mm ³ 以上

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

※1：肝転移による肝機能異常の場合は施設基準値上限の5倍以下

※2：ギルバート症候群の場合は施設基準値上限の3倍以下

※3：腎機能障害患者におけるターゼナの用量調節については、「3-1 (4) ●腎機能障害患者」P.6をご参照ください。

社内資料：海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)＜有効性・安全性＞[承認時評価資料]

3-4 投与方法(電子添文「6. 用法及び用量」「7. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

副作用発現時の休薬・減量・中止基準については、「3-6 副作用発現時の減量方法」P.12をご参照ください。

3-5 投与期間中の注意事項

(1) 投与期間中の主な検査項目

● 血液検査

ターゼナ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してください。貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症等の骨髄抑制があらわれることがあります。また、臨床試験において、骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病が報告されています。

<参考>EMBRACA試験における臨床検査と実施タイミング(抜粋)

検査項目	投与前	期間(週)						
		1週後	2週後	3週後	4週後	5週後	6週後	7週以降 3週ごと
バイタルサイン※1	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査、凝固検査、尿検査	○			○			○	○
クレアチニンクリアランス 推算式	○							

※1：バイタルサインとして、血圧、心拍数、呼吸数、体温を測定した。

社内資料：海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)<有効性・安全性>[承認時評価資料]

(2) 相互作用(電子添文「10. 相互作用」の項参照)

本剤はP-糖タンパク(P-gp)の基質です。

以下の薬剤と併用する場合は十分に注意してください。

薬剤名等	影響等
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	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ため、本剤との併用は避けることが望ましいが、やむを得ずP-gp阻害薬を併用する場合は、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。

※ターゼナ[TALZENNA®(talazoparib) capsules]の米国添付文書には、注意が必要なP-gp阻害薬として、アミオダロン、カルベジロール、ベラパミルも掲載されている。

TALZENNA米国添付文書(2024年2月改訂版)

<参考>イトラコナゾールとの併用(外国人データ)

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でした。

社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用

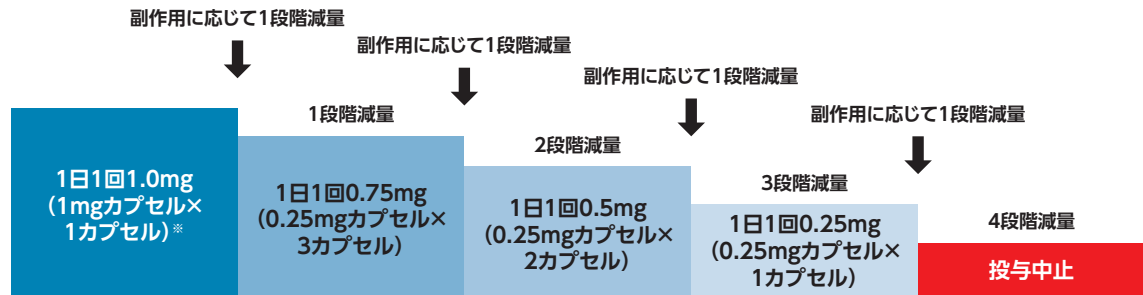
<参考>リファンピシンとの併用(外国人データ)

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でした。

社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用

3-6 副作用発現時の減量方法

●減量の目安(電子添文「7.9」の項参照)

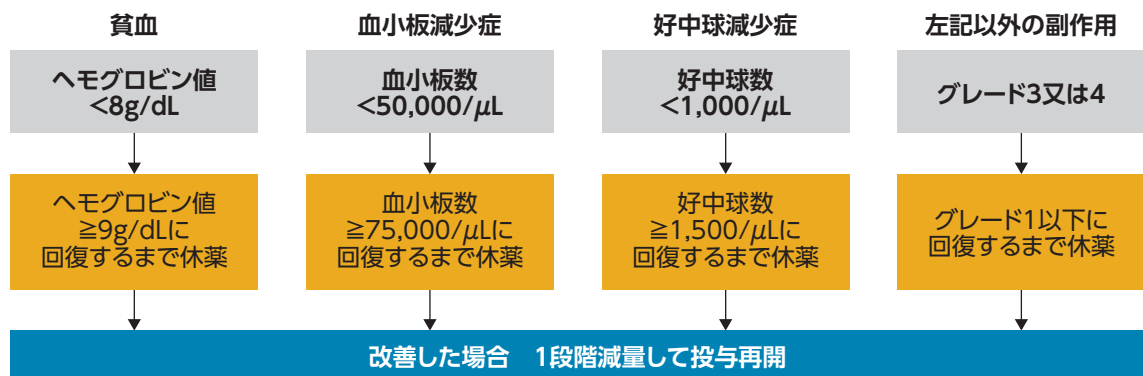


- ・通常は、ターゼナ1.0mgを1日1回経口投与する。
- ・減量して投与を継続する場合は、まずは1段階減量(0.75mg/日)する。
- ・1段階減量後、さらに減量が必要な場合は、もう1段階減量(0.5mg/日)する。
- ・2段階減量後、さらに減量が必要な場合は、もう1段階減量(0.25mg/日)する。
- ・3段階減量後、さらに減量が必要な場合は、投与を中止する。

※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でください。

●副作用別の休薬及び減量基準(電子添文「7.9」の項参照)

グレードはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。各グレードに関しては「注意すべき副作用とその対策」の項目をご参照ください。



4. 注意すべき副作用とその対策

ターゼナの国内における臨床使用実績は限られているため、ここに記載した以外の副作用についても十分にご注意ください。また、必ず事前に患者又はその家族への説明を行ってください。

4-1 骨髄抑制

- ターゼナの投与により、貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症などの骨髄抑制があらわれることがあります。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してください。
- 患者に副作用発現時の対応をあらかじめ説明し、患者－医師をはじめとした医療施設との連携を構築してください。
- 海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)及び国内第Ⅰ相試験(C3441030試験)において、最も多く発現した有害事象は貧血でした。また、輸血等の処置を要する重篤な貧血も認められています。

(対処方法)

- ターゼナ投与中に血液検査値の異常等が認められた場合は、P.16、19、22、26、29の「対処法」を参照し、必要に応じて休薬、減量、投与中止などの適切な処置を行ってください。

(1) 貧血

●主な症状

ターゼナ投与中に、次のような症状があらわれた場合には、医師に相談するよう指導してください。
顔色が悪い、易疲労感、倦怠感、頭重感、動悸、息切れ、意欲低下、狭心症など。

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性貧血

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f05-r03.pdf> (2024年12月参照)

●診断・検査所見

- ・ヘモグロビンが成人女性の場合12g/dL未満、成人男性の場合13g/dL未満であれば貧血を疑ってください。
- ・自覚及び他覚症状から貧血が疑われた場合には、血算(網赤血球含む)及び生化学検査を行ってください。
- ・顔面蒼白、眼瞼結膜貧血様、眼球結膜黄疸などの症状の有無を確認してください。
- ・平均赤血球容積(MCV)が基準値内、かつ網赤血球の増加を認めない正球性貧血では、血中エリスロポエチンの測定も行ってください。
- ・MCVが115fL以上の大球性貧血の場合には、血中ビタミンB₁₂及び葉酸の測定を行ってください。

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性貧血

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f05-r03.pdf> (2024年12月参照)

適正使用のお願い

治療スケジュール

投与に際して

注意すべき副作用とその対策

Q & A

臨床成績

●発現状況

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) 及び国内第Ⅰ相試験 (C3441030試験) において、ターゼナが投与された患者における貧血^{*}の発現状況は以下の通りでした。

試験	ターゼナ群		対照群	
	全グレード 例数 (%)	グレード3以上 例数 (%)	全グレード 例数 (%)	グレード3以上 例数 (%)
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) ターゼナ群：n=286 対照群：n=126	155 (54.2)	115 (40.2)	24 (19.0)	6 (4.8)
国内第Ⅰ相試験 (C3441030試験)：拡大パート n=19	13 (68.4)	9 (47.4)		

※MedDRA基本語の「貧血」
副作用グレード：CTCAE ver.4.0

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) <有効性・安全性> [承認時評価資料]
社内資料：国内第Ⅰ相試験 (C3441030試験) <有効性・安全性> [承認時評価資料]

●赤血球輸血の割合

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) において、赤血球輸血による治療を受けた患者は112例 (39.2%) でした。

国内第Ⅰ相試験 (C3441030試験) において、赤血球輸血による治療を受けた患者は5例 (26.3%) でした。

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) <有効性・安全性> [承認時評価資料]
社内資料：国内第Ⅰ相試験 (C3441030試験) <有効性・安全性> [承認時評価資料]

●貧血に対して行われた処置

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) において、貧血に対する赤血球輸血が必要であった患者は286例中109例 (38.1%) であり、赤血球輸血の回数の中央値は2.0回でした。支持療法と赤血球輸血の詳細は以下の通りでした。

	n=286
安全性解析対象集団	
貧血 ^{※1} 発現患者、例数 (%) ^{※2}	151 (52.8)
赤血球輸血が必要であった患者、例数 (%) ^{※2}	109 (38.1)
貧血発現患者	
貧血に対する支持療法が必要であった患者 ^{※1} 、例数 (%) ^{※3}	59 (39.1)
鉄剤投与、例数 (%) ^{※3}	25 (16.6)
その他の貧血治療薬投与、例数 (%) ^{※3}	25 (16.6)
ダルベポエチンアルファ ^{※4}	9 (6.0)
エポエチンアルファ ^{※4}	9 (6.0)
エポエチンベータ ^{※4}	4 (2.6)
Epoetin theta ^{※5}	1 (0.7)
Epoetin zeta ^{※5}	1 (0.7)
Erythropoietin ^{※4}	1 (0.7)
Erythropoietin human ^{※4}	1 (0.7)
Peginesatide ^{※5}	1 (0.7)
ビタミンB ₁₂ 及び葉酸投与、例数 (%) ^{※3}	22 (14.6)
葉酸	15 (9.9)
ビタミンB ₁₂ (詳細不明)	7 (4.6)
ヒドロキソコバラミン	2 (1.3)
ジュースプラス	1 (0.7)

※1：MedDRA基本語の「貧血」、「ヘモグロビン減少」、「ヘマトクリット減少」
 ※2：安全性解析対象集団における割合 (n=286)
 ※3：貧血発現患者における割合 (n=151)
 ※4：国内未承認効能
 ※5：国内未承認

●発現時期、持続時間

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) 及び国内第Ⅰ相試験 (C3441030 試験) において、ターゼナが投与された患者における貧血* (グレード3以上) の初回投与から初回発現までの期間は以下の通りでした。

試験	初回投与から初回発現までの期間 中央値 [範囲]、日
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) n=286	83 [13-961]
国内第Ⅰ相試験 (C3441030 試験)：拡大パート n=19	85 [79-176]

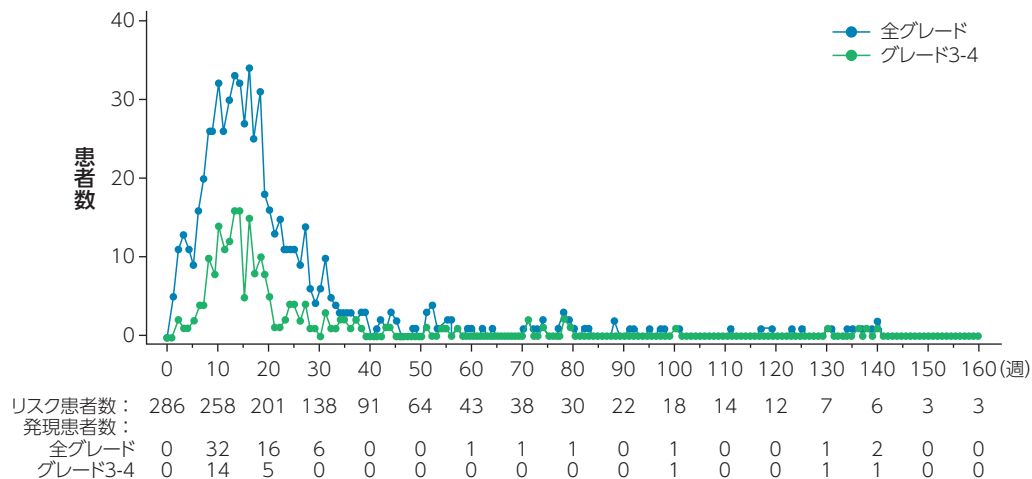
※MedDRA基本語の「貧血」、「ヘモグロビン減少」、「ヘマトクリット減少」

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) における貧血* の発現イベントあたりの持続期間は以下の通りでした。

試験	発現イベントあたりの持続期間	
	全グレード 中央値、日	グレード3以上 中央値、日
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) n=286	21	~7

※MedDRA基本語の「貧血」、「ヘモグロビン減少」、「ヘマトクリット減少」

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) における貧血* の週別の発現患者数の推移は以下の通りでした。



※MedDRA基本語の「貧血」、「ヘモグロビン減少」、「ヘマトクリット減少」

Hurvitz, S.A. et al. Oncologist 25(3): e439, 2020
Kotani, H. et al. Breast Cancer 29(6): 1088, 2022

●休薬、減量、中止

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) 及び国内第Ⅰ相試験 (C3441030 試験) において、貧血^{*}によりターゼナ投与を休薬、減量、中止した患者の割合は以下の通りでした。

試験	休薬 例数 (%)	減量 例数 (%)	中止 例数 (%)
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) n=286	105 (36.7)	33 (11.5)	3 (1.0)
国内第Ⅰ相試験 (C3441030 試験)：拡大パート n=19	6 (31.6)	8 (42.1)	

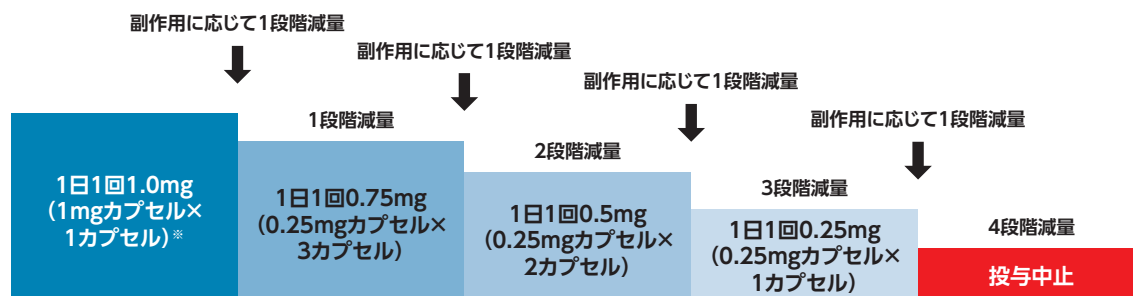
※MedDRA基本語の「貧血」

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) <有効性・安全性> [承認時評価資料]
社内資料：国内第Ⅰ相試験 (C3441030 試験) <有効性・安全性> [承認時評価資料]

●対処法

貧血が認められた場合は、ターゼナの休薬・減量・中止などの適切な処置を行ってください。
副作用発現時の休薬・減量・中止基準については、「3-6 副作用発現時の減量方法」P.12と、「貧血に対して行われた処置」P.14をご参照ください。

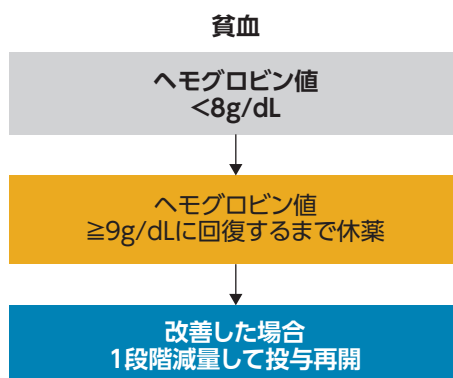
副作用発現時の減量方法 (電子添文「7.9」の項参照)



- ・通常は、ターゼナ1.0mgを1日1回経口投与する。
 - ・減量して投与を継続する場合は、まずは1段階減量(0.75mg/日)する。
 - ・1段階減量後、さらに減量が必要な場合は、もう1段階減量(0.5mg/日)する。
 - ・2段階減量後、さらに減量が必要な場合は、もう1段階減量(0.25mg/日)する。
 - ・3段階減量後、さらに減量が必要な場合は、投与を中止する。
- ※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でください。

副作用発現時におけるターゼナの休薬及び減量基準 (電子添文「7.9」の項参照)

ターゼナ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・減量を考慮してください。



●回復期間

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) における貧血*の回復期間は以下の通りでした。

試験	発現イベントあたりの持続期間 中央値[範囲]、日
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) n=286	8[2-47]

*MedDRA基本語の「貧血」、「ヘモグロビン減少」、「ヘマトクリット減少」

Hurvitz, S.A. et al. Oncologist 25(3): e439, 2020

<参考>貧血のグレード分類(CTCAE ver.5.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
ヘモグロビン <LLN-10.0g/dL ; <LLN-6.2mmol/L ; <LLN-100g/L	ヘモグロビン <10.0-8.0g/dL ; <6.2-4.9mmol/L ; <100-80g/L	ヘモグロビン <8.0g/dL ; <4.9mmol/L ; <80g/L ; 輸血を要する	生命を脅かす ; 緊急処置を要する	死亡

LLN : (施設)基準値下限

JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (2024年12月参照)

(2)白血球減少症

●主な症状

ターゼナの投与により白血球減少症を引き起こす可能性があること、発熱、咽頭痛などの感染症状が出たら直ちに来院する必要があることを患者及び家族に説明してください。
ほとんどの患者は無症状ですが、本症を疑った場合は血液検査及び骨髄検査を実施し、白血球が減少していないか確認してください。

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症（顆粒球減少症、好中球減少症）
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f41.pdf>（2024年12月参照）

●発現状況

海外第Ⅲ相試験（EMBRACA〔C3441009〕試験）及び国内第Ⅰ相試験（C3441030試験）において、ターゼナが投与された患者における白血球減少症及び白血球数減少[※]の発現状況は以下の通りでした。

試験	有害事象	ターゼナ群		対照群	
		全グレード例数(%)	グレード3以上例数(%)	全グレード例数(%)	グレード3以上例数(%)
海外第Ⅲ相試験 （EMBRACA〔C3441009〕試験） ターゼナ群：n=286 対照群：n=126	白血球減少症	24(8.4)	10(3.5)	12(9.5)	7(5.6)
	白血球数減少	32(11.2)	11(3.8)	5(4.0)	4(3.2)
国内第Ⅰ相試験 （C3441030試験）：拡大パート n=19	白血球減少症				
	白血球数減少	8(42.1)	2(10.5)		

※MedDRA基本語の「白血球減少症」、「白血球数減少」
副作用グレード：CTCAE ver.4.0

社内資料：海外第Ⅲ相試験（EMBRACA〔C3441009〕試験）＜有効性・安全性＞〔承認時評価資料〕
社内資料：国内第Ⅰ相試験（C3441030試験）＜有効性・安全性＞〔承認時評価資料〕

●休薬、減量、中止

海外第Ⅲ相試験（EMBRACA〔C3441009〕試験）及び国内第Ⅰ相試験（C3441030試験）において、白血球減少症及び白血球数減少[※]によりターゼナ投与を休薬、減量、中止した患者の割合は以下の通りでした。

試験	有害事象	休薬例数(%)	減量例数(%)	中止例数(%)
海外第Ⅲ相試験 （EMBRACA〔C3441009〕試験） n=286	白血球減少症	10(3.5)		
	白血球数減少	15(5.2)		
国内第Ⅰ相試験 （C3441030試験）：拡大パート n=19	白血球減少症			
	白血球数減少			

※MedDRA基本語の「白血球減少症」、「白血球数減少」

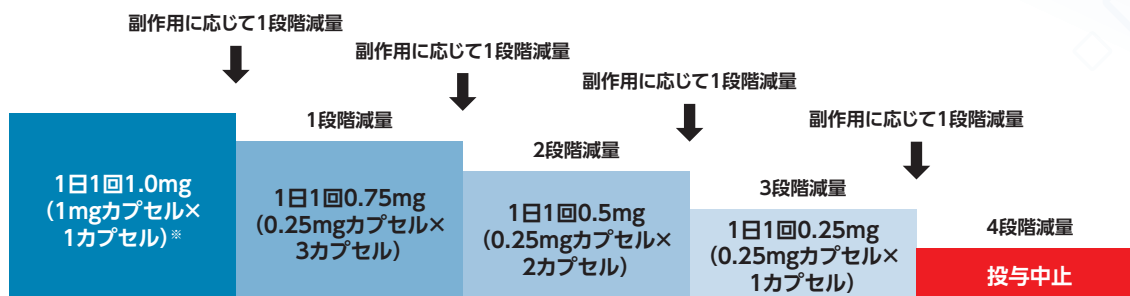
社内資料：海外第Ⅲ相試験（EMBRACA〔C3441009〕試験）＜有効性・安全性＞〔承認時評価資料〕
社内資料：国内第Ⅰ相試験（C3441030試験）＜有効性・安全性＞〔承認時評価資料〕

● 対処法

白血球減少症が認められた場合は、ターゼナの休薬・減量・中止などの適切な処置を行ってください。
副作用発現時の休薬・減量・中止基準については、「3-6 副作用発現時の減量方法」P.12をご参照ください。

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症（顆粒球減少症、好中球減少症）
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f41.pdf> (2024年12月参照)

副作用発現時の減量方法（電子添文「7.9」の項参照）



- ・ 通常は、ターゼナ1.0mgを1日1回経口投与する。
 - ・ 減量して投与を継続する場合は、まずは1段階減量(0.75mg/日)する。
 - ・ 1段階減量後、さらに減量が必要な場合は、もう1段階減量(0.5mg/日)する。
 - ・ 2段階減量後、さらに減量が必要な場合は、もう1段階減量(0.25mg/日)する。
 - ・ 3段階減量後、さらに減量が必要な場合は、投与を中止する。
- ※ 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でください。

副作用発現時におけるターゼナの休薬及び減量基準（電子添文「7.9」の項参照）

ターゼナ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・減量を考慮してください。



グレードはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。各グレードに関しては「注意すべき副作用とその対策」の項目をご参照ください。

<参考>白血球減少のグレード分類(CTCAE ver.5.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
<LLN-3,000/mm ³ ; <LLN-3.0×10e9/L	<3,000-2,000/mm ³ ; <3.0-2.0×10e9/L	<2,000-1,000/mm ³ ; <2.0-1.0×10e9/L	<1,000/mm ³ ; <1.0×10e9/L

白血球減少にはグレード5(死亡)が該当しない
LLN：(施設)基準値下限

JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (2024年12月参照)

(3)好中球減少症

●主な症状

ターゼナ投与中に、次のような症状があらわれた場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。
発熱、悪寒、咽頭痛、咽頭扁桃の壊死性潰瘍など。

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f41.pdf> (2024年12月参照)

●診断・検査所見

- ほとんどの患者は無症状ですが、本症を疑った場合は血液検査を実施してください。
- 急性咽頭扁桃炎、咽頭扁桃の壊死性潰瘍、肺炎、敗血症などの症状の有無を確認してください。
- 骨髄所見として顆粒球系の低形成と成熟障害を、画像検査/病理検査所見として芽球比率の増加及び前骨髄球以降の成熟顆粒球系細胞の欠如を確認してください。

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f41.pdf> (2024年12月参照)

●発現状況

海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)及び国内第Ⅰ相試験(C3441030試験)において、ターゼナが投与された患者における好中球減少症及び好中球数減少^{*}の発現状況は以下の通りでした。なお、発熱性好中球減少症は1例(グレード4)が認められました。

試験	有害事象	ターゼナ群		対照群	
		全グレード 例数(%)	グレード3以上 例数(%)	全グレード 例数(%)	グレード3以上 例数(%)
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA[C3441009]試験) ターゼナ群：n=286 対照群：n=126	好中球減少症	78(27.3)	54(18.9)	38(30.2)	31(24.6)
	好中球数減少	30(10.5)	13(4.5)	18(14.3)	13(10.3)
国内第Ⅰ相試験 (C3441030試験)：拡大パート n=19	好中球減少症				
	好中球数減少	12(63.2)	4(21.1)		

^{*}MedDRA基本語の「好中球減少症」、「好中球数減少」
副作用グレード：CTCAE ver.4.0

社内資料：海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)＜有効性・安全性＞[承認時評価資料]
社内資料：国内第Ⅰ相試験(C3441030試験)＜有効性・安全性＞[承認時評価資料]

●発現時期、持続時間

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) 及び国内第Ⅰ相試験 (C3441030 試験) において、ターゼナが投与された患者における好中球減少症* (グレード3以上) の初回投与から初回発現までの期間は以下の通りでした。

試験	初回投与から初回発現までの期間 中央値 [範囲]、日
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) n=286	50 [1-947]
国内第Ⅰ相試験 (C3441030 試験) : 拡大パート n=19	57 [29-106]

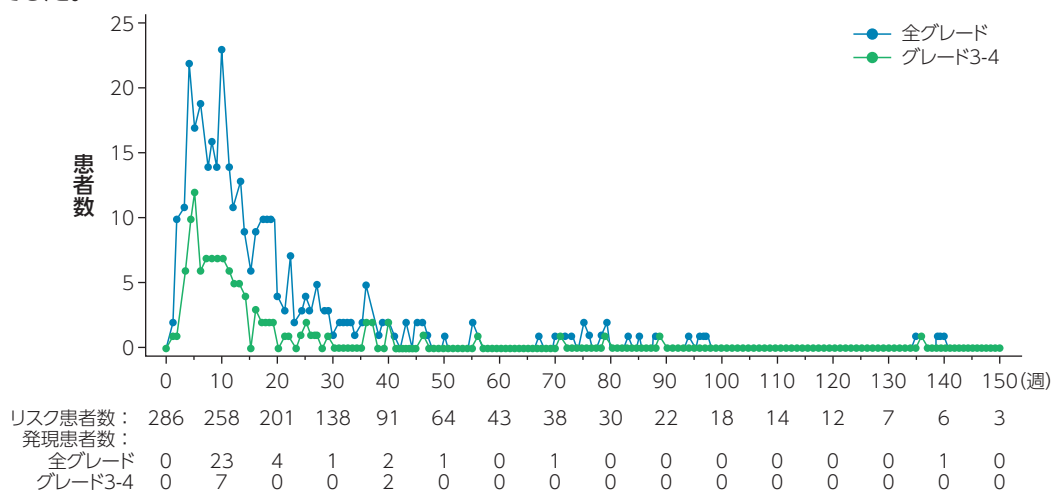
*MedDRA基本語の「好中球減少症」、「好中球数減少」

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) における好中球減少症* の発現イベントあたりの持続期間は以下の通りでした。

試験	発現イベントあたりの持続期間	
	全グレード 中央値、日	グレード3以上 中央値、日
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) n=286	12	7

*MedDRA基本語の「好中球減少症」、「好中球数減少」

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) における好中球減少症* の週別の発現患者数の推移は以下の通りでした。



*MedDRA基本語の「好中球減少症」、「好中球数減少」

Hurvitz, S.A. et al. Oncologist 25(3): e439, 2020
Kotani, H. et al. Breast Cancer 29(6): 1088, 2022

●休薬、減量、中止

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) 及び国内第Ⅰ相試験 (C3441030 試験) において、好中球減少症及び好中球数減少*によりターゼナ投与を休薬、減量、中止した患者の割合は以下の通りでした。

試験	有害事象	休薬 例数 (%)	減量 例数 (%)	中止 例数 (%)
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) n=286	好中球減少症	53 (18.5)	8 (2.8)	1 (0.3)
	好中球数減少	15 (5.2)		
国内第Ⅰ相試験 (C3441030 試験)：拡大パート n=19	好中球減少症			
	好中球数減少	2 (10.5)	4 (21.1)	

※MedDRA基本語の「好中球減少症」、「好中球数減少」

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) <有効性・安全性> [承認時評価資料]
社内資料：国内第Ⅰ相試験 (C3441030 試験) <有効性・安全性> [承認時評価資料]

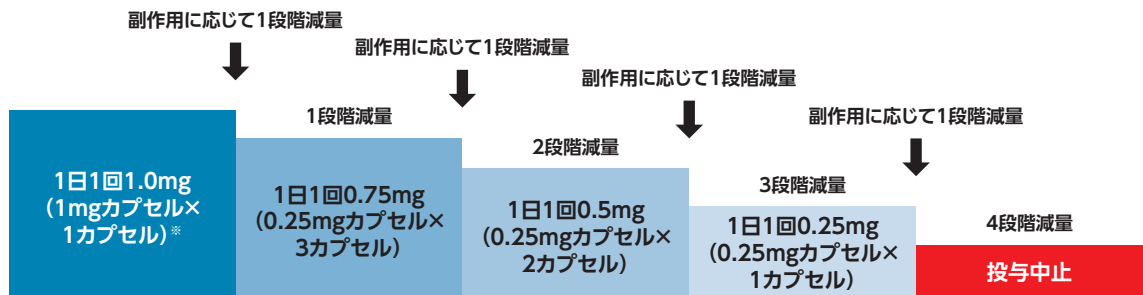
●対処法

好中球減少症が認められた場合は、ターゼナの休薬・減量・中止などの適切な処置を行ってください。

副作用発現時の休薬・減量・中止基準については、「3-6 副作用発現時の減量方法」P.12をご参照ください。

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症（顆粒球減少症、好中球減少症）
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f41.pdf> (2024年12月参照)

副作用発現時の減量方法 (電子添文「7.9」の項参照)



- ・通常は、ターゼナ1.0mgを1日1回経口投与する。
 - ・減量して投与を継続する場合は、まずは1段階減量(0.75mg/日)する。
 - ・1段階減量後、さらに減量が必要な場合は、もう1段階減量(0.5mg/日)する。
 - ・2段階減量後、さらに減量が必要な場合は、もう1段階減量(0.25mg/日)する。
 - ・3段階減量後、さらに減量が必要な場合は、投与を中止する。
- ※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でください。

副作用発現時におけるターゼナの休薬及び減量基準 (電子添文「7.9」の項参照)

ターゼナ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・減量を考慮してください。



●回復期間

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) における好中球減少症^{*}の回復期間は以下の通りでした。

試験	発現イベントあたりの持続期間 中央値[範囲]、日
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) n=286	9[1-32]

※MedDRA基本語の「好中球減少症」、「好中球数減少」

Hurvitz, S.A. et al. Oncologist 25(3): e439, 2020

<参考>好中球数減少のグレード分類(CTCAE ver.5.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
<LLN-1,500/mm ³ ; <LLN-1.5×10e9/L	<1,500-1,000/mm ³ ; <1.5-1.0×10e9/L	<1,000-500/mm ³ ; <1.0-0.5×10e9/L	<500/mm ³ ; <0.5×10e9

好中球数減少にはグレード5(死亡)が該当しない
LLN: (施設)基準値下限

JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (2024年12月参照)

(4) 血小板減少症

● 主な症状

ターゼナ投与中に、次のような症状があらわれた場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。

- ・ 出血傾向(四肢の紫斑、点状出血、口腔内粘膜出血、鼻出血、歯肉出血、眼球結膜下出血、血尿など)
- ・ 卵巣出血後の腹痛、脳出血後の頭痛、意識障害、運動・知覚障害をはじめとする神経症状、眼底出血による視力障害、過剰の生理出血や消化管出血による出血性貧血に伴う症状(動悸、息切れ、めまい、倦怠感、微熱、冷感など)、消化管、尿路出血に伴う症状(腹痛、嘔気、嘔吐)
- ・ 紫斑をはじめとする皮膚、粘膜の各種出血症状
- ・ 脳出血による意識障害、運動、知覚障害、消化管出血による吐血、下血、黒色便、尿路出血による血尿
- ・ 出血性貧血による顔色不良、眼瞼結膜の貧血、重症例では血圧低下

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血小板減少症
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f45.pdf> (2024年12月参照)

● 診断・検査所見

- ・ 皮膚、粘膜の各種出血症状、出血部位に対応した他覚的所見、出血性貧血の有無を確認してください。
- ・ 血液検査を定期的に行い、血小板数、白血球数、白血球分類、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの異常を確認してください。なお、出血傾向が認められた場合は、直ちに血液検査を実施してください。
- ・ 血液検査において貧血や白血球減少、白血球分類異常を伴う場合には他の疾患との鑑別のために骨髓検査を実施してください。
- ・ 尿、便検査では尿潜血、便潜血陽性、尿沈査で赤血球増加の有無を確認してください。

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血小板減少症
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f45.pdf> (2024年12月参照)

● 発現状況

海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)及び国内第Ⅰ相試験(C3441030試験)において、ターゼナが投与された患者における血小板減少症及び血小板数減少*の発現状況は以下の通りでした。

試験	有害事象	ターゼナ群		対照群	
		全グレード 例数(%)	グレード3以上 例数(%)	全グレード 例数(%)	グレード3以上 例数(%)
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA[C3441009]試験) ターゼナ群：n=286 対照群：n=126	血小板減少症	50(17.5)	23(8.0)	7(5.6)	2(1.6)
	血小板数減少	36(12.6)	19(6.6)	4(3.2)	0(0.0)
国内第Ⅰ相試験 (C3441030試験)：拡大パート n=19	血小板減少症				
	血小板数減少	6(31.6)			

*MedDRA基本語の「血小板減少症」、「血小板数減少」
副作用グレード：CTCAE ver.4.0

社内資料：海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)＜有効性・安全性＞[承認時評価資料]
社内資料：国内第Ⅰ相試験(C3441030試験)＜有効性・安全性＞[承認時評価資料]

● 血小板輸血の割合

海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)において、血小板輸血による治療を受けた患者は10例(3.5%)でした。

国内第Ⅰ相試験(C3441030試験)において、血小板輸血による治療を受けた患者は認められませんでした。

社内資料：海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)＜有効性・安全性＞[承認時評価資料]
社内資料：国内第Ⅰ相試験(C3441030試験)＜有効性・安全性＞[承認時評価資料]

●発現時期、持続時間

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) 及び国内第Ⅰ相試験 (C3441030試験) において、ターゼナが投与された患者における血小板減少症* (グレード3以上) の初回投与から初回発現までの期間は以下の通りでした。

試験	初回投与から初回発現までの期間 中央値 [範囲]、日
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) n=286	36 [11-370]
国内第Ⅰ相試験 (C3441030試験) 拡大パート n=19	

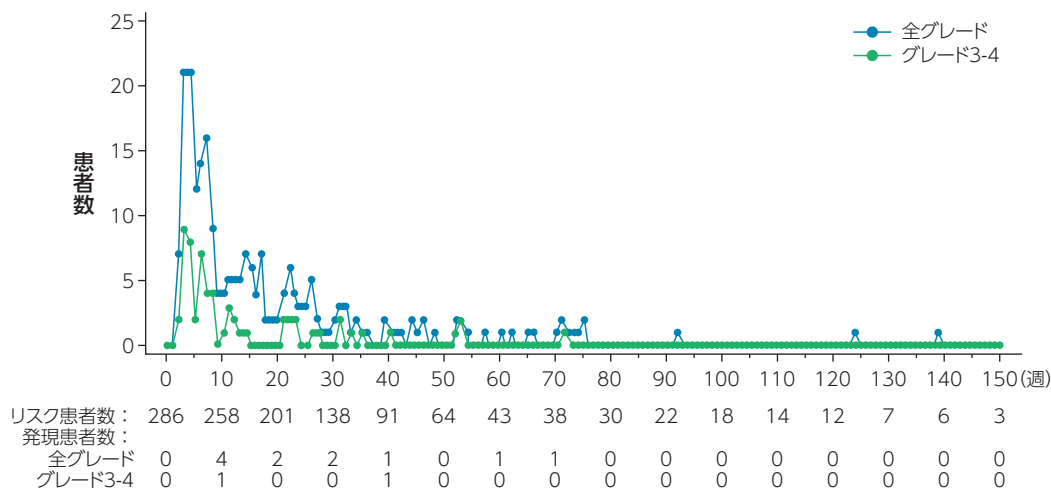
※MedDRA基本語の「血小板減少症」、「血小板数減少」

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) における血小板減少症* の発現イベントあたりの持続期間は以下の通りでした。

試験	発現イベントあたりの持続期間	
	全グレード 中央値、日	グレード3以上 中央値、日
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) n=286	15	8

※MedDRA基本語の「血小板減少症」、「血小板数減少」

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) における血小板減少症* の週別の発現患者数の推移は以下の通りでした。



※MedDRA基本語の「血小板減少症」、「血小板数減少」

Hurvitz, S.A. et al. Oncologist 25(3): e439, 2020
Kotani, H. et al. Breast Cancer 29(6): 1088, 2022

●休薬、減量、中止

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) 及び国内第Ⅰ相試験 (C3441030 試験) において、血小板減少症及び血小板数減少*によりターゼナ投与を休薬、減量、中止した患者の割合は以下の通りでした。

試験	有害事象	休薬 例数 (%)	減量 例数 (%)	中止 例数 (%)
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) n=286	血小板減少症	29 (10.1)	8 (2.8)	1 (0.3)
	血小板数減少	19 (6.6)		
国内第Ⅰ相試験 (C3441030 試験) 拡大パート n=19	血小板減少症			
	血小板数減少		1 (5.3)	

※MedDRA基本語の「血小板減少症」、「血小板数減少」

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) <有効性・安全性> [承認時評価資料]

社内資料：国内第Ⅰ相試験 (C3441030 試験) <有効性・安全性> [承認時評価資料]

●対処法

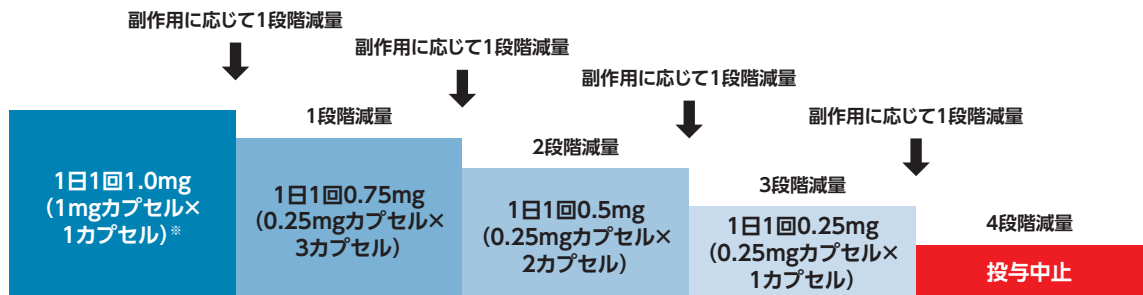
血小板減少症が認められた場合は、ターゼナの休薬・減量・中止などの適切な処置を行ってください。

副作用発現時の休薬・減量・中止基準については、「3-6 副作用発現時の減量方法」P.12をご参照ください。

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血小板減少症

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f45.pdf> (2024年12月参照)

副作用発現時の減量方法 (電子添文「7.9」の項参照)

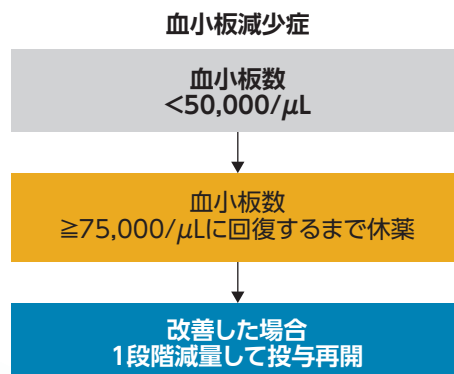


- ・通常は、ターゼナ1.0mgを1日1回経口投与する。
- ・減量して投与を継続する場合は、まずは1段階減量(0.75mg/日)する。
- ・1段階減量後、さらに減量が必要な場合は、もう1段階減量(0.5mg/日)する。
- ・2段階減量後、さらに減量が必要な場合は、もう1段階減量(0.25mg/日)する。
- ・3段階減量後、さらに減量が必要な場合は、投与を中止する。

※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でください。

副作用発現時におけるターゼナの休薬及び減量基準 (電子添文「7.9」の項参照)

ターゼナ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・減量を考慮してください。



●回復期間

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) における血小板減少症^{*}の回復期間は以下の通りでした。

試験	発現イベントあたりの持続期間 中央値[範囲]、日
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) n=286	9[5-21]

※MedDRA基本語の「血小板減少症」、「血小板数減少」

Hurvitz, S.A. et al. Oncologist 25(3): e439, 2020

<参考>血小板数減少のグレード分類(CTCAE ver.5.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
<LLN-75,000/mm ³ ; <LLN-75.0×10e9/L	<75,000-50,000/mm ³ ; <75.0-50.0×10e9/L	<50,000-25,000/mm ³ ; <50.0-25.0×10e9/L	<25,000/mm ³ ; <25.0×10e9/L

血小板数減少にはグレード5(死亡)が該当しない
LLN: (施設)基準値下限

JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (2024年12月参照)

(5)リンパ球減少症

●診断・検査所見

ターゼナ投与中に、次のような症状があらわれた場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。

- ・リンパ球減少症の基準値はリンパ球 $1,000/\mu\text{L}$ 以下とされています。
- ・リンパ球減少により細胞性免疫が低下し、真菌感染症、带状疱疹、ニューモシスチス肺炎などの日和見感染が認められる場合があります。

金井 正光：臨床検査法提要 第35版 金原出版, 2020
岡元るみ子ほか：がん化学療法副作用対策ハンドブック 羊土社, 2010

●発現状況

海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)及び国内第Ⅰ相試験(C3441030試験)において、ターゼナが投与された患者におけるリンパ球減少症及びリンパ球数減少^{*}の発現状況は以下の通りでした。

試験	有害事象	ターゼナ群	対照群
		全グレード 例数(%)	全グレード 例数(%)
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA[C3441009]試験) ターゼナ群：n=286 対照群：n=126	リンパ球減少症	13(4.5)	2(1.6)
	リンパ球数減少	13(4.5)	2(1.6)
国内第Ⅰ相試験 (C3441030試験)：拡大パート n=19	リンパ球減少症		
	リンパ球数減少	1(5.3)	

^{*}MedDRA基本語の「リンパ球減少症」、「リンパ球数減少」
副作用グレード：CTCAE ver.4.0

社内資料：海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)＜有効性・安全性＞[承認時評価資料]
社内資料：国内第Ⅰ相試験(C3441030試験)＜有効性・安全性＞[承認時評価資料]

●休薬、減量、中止

海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)及び国内第Ⅰ相試験(C3441030試験)において、リンパ球減少症^{*}によりターゼナ投与を休薬、減量、中止した患者の割合は以下の通りでした。

試験	有害事象	休薬 例数(%)	減量 例数(%)	中止 例数(%)
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA[C3441009]試験) ターゼナ群：n=286 対照群：n=126	リンパ球減少症	7(2.4)		
国内第Ⅰ相試験 (C3441030試験)：拡大パート n=19	リンパ球減少症			

^{*}MedDRA基本語の「リンパ球減少症」、「リンパ球数減少」

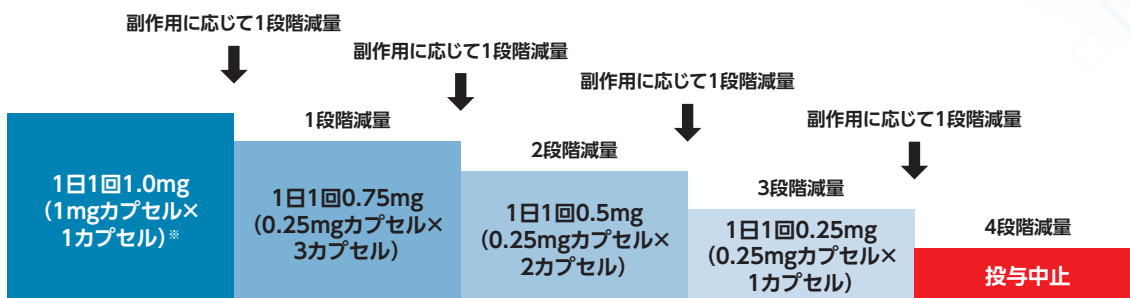
社内資料：海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)＜有効性・安全性＞[承認時評価資料]
社内資料：国内第Ⅰ相試験(C3441030試験)＜有効性・安全性＞[承認時評価資料]

●对処法

リンパ球減少症が認められた場合は、ターゼナの休薬・減量・中止などの適切な処置を行ってください。
副作用発現時の休薬・減量・中止基準については、「3-6 副作用発現時の減量方法」P.12をご参照ください。

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症（顆粒球減少症、好中球減少症）
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f41.pdf> (2024年12月参照)

副作用発現時の減量方法(電子添文「7.9」の項参照)



- ・ 通常は、ターゼナ1.0mgを1日1回経口投与する。
 - ・ 減量して投与を継続する場合は、まずは1段階減量(0.75mg/日)する。
 - ・ 1段階減量後、さらに減量が必要な場合は、もう1段階減量(0.5mg/日)する。
 - ・ 2段階減量後、さらに減量が必要な場合は、もう1段階減量(0.25mg/日)する。
 - ・ 3段階減量後、さらに減量が必要な場合は、投与を中止する。
- ※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でください。

副作用発現時におけるターゼナの休薬及び減量基準(電子添文「7.9」の項参照)

ターゼナ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・減量を考慮してください。



グレードはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。各グレードに関しては「注意すべき副作用とその対策」の項目をご参照ください。

＜参考＞リンパ球数減少のグレード分類 (CTCAE ver.5.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
<LLN-800/mm ³ ; <LLN-0.8×10e9/L	<800-500/mm ³ ; <0.8-0.5×10e9/L	<500-200/mm ³ ; <0.5-0.2×10e9/L	<200/mm ³ ; <0.2×10e9/L

リンパ球数減少にはグレード5(死亡)が該当しない
LLN：(施設)基準値下限

JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (2024年12月参照)

4-2 間質性肺疾患

- ターゼナの投与にあたっては、間質性肺疾患の初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)を確認し、胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察してください。

(対処方法)

- 異常が認められた場合には、ターゼナの投与を休薬又は中止し、適切な処置を行ってください。

●主な症状

ターゼナ投与中に、次のような症状があらわれた場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。
発熱、息切れ、呼吸困難、乾性咳嗽、胸痛、喘鳴、血痰など。

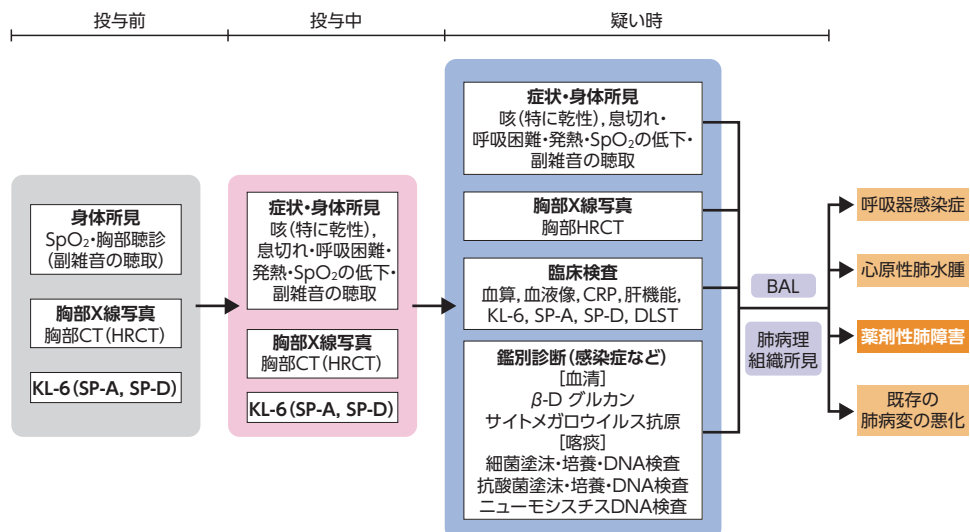
日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 作成委員会 編・著：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 メディカルレビュー社, 2018

●診断・検査所見

- ・上記の自覚症状のほか、呼吸音の左右差や副雑音(特に捻髪音)の有無を深吸気、強制呼気も含めて確認してください。
- ・経皮的動脈血酸素飽和度の低下、新たな胸部異常陰影や胸水貯留が認められる場合、本疾患の疑いがあります。必要に応じて、血液検査[赤沈、CRP、間質性肺疾患のバイオマーカー(KL-6、SP-A、SP-D)等]、画像検査(胸部X線検査、胸部CT)、気管支肺泡洗浄(BAL)等を実施し、情報を総合して診断してください。
- ・病勢進行によるリンパ管症や間質性陰影を呈する気道感染等との鑑別を要する場合があります。適宜、呼吸器専門医と協議のうえ、速やかに対応してください。

日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 作成委員会 編・著：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 メディカルレビュー社, 2018

●薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート



日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 作成委員会 編・著：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 メディカルレビュー社, 2018

●発現状況

- ・海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)及び国内第Ⅰ相試験(C3441030試験)において間質性肺疾患は認められませんでした。
- ・BRCA遺伝子変異陽性乳癌患者を対象とした海外第Ⅱ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ました。

※MedDRA基本語の「肺臓炎」

社内資料：海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)＜有効性・安全性＞[承認時評価資料]

社内資料：国内第Ⅰ相試験(C3441030試験)＜有効性・安全性＞[承認時評価資料]

社内資料：海外第Ⅱ相試験(C3441008試験)＜安全性＞[承認時評価資料]

●対処法

- ・間質性肺疾患が疑われる場合は、ターゼナの投与を休薬又は中止し、呼吸器専門医にコンサルテーションを行い、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱の有無等)、呼吸機能(SaO_2 、 SpO_2)、画像所見(胸部X線検査及び胸部CT検査等)及び血清マーカー等の検査結果により、間質性肺疾患の鑑別診断を行ってください。
- ・他の疾患との鑑別診断を実施した上で、呼吸器専門医の指示にしたがって、ステロイド療法など適切な処置を行ってください。

日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 作成委員会 編・著：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 メディカルレビュー社, 2018

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)

<https://www.pmda.go.jp/files/000240172.pdf> (2024年12月参照)

<参考>肺臓炎(間質性肺疾患)のグレード分類(CTCAE ver.5.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
症状がない； 臨床所見または 検査所見のみ； 治療を要さない	症状がある； 内科的治療を要する； 身の回り以外の 日常生活動作の制限	高度の症状； 身の回りの 日常生活動作の制限； 酸素投与を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する (例：気管切開や気管 内挿管)	死亡

JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (2024年12月参照)

4-3 血栓塞栓症

- ターゼナ投与により、血栓塞栓症があらわれることがあります。
- 多くの場合は突然発症するため、観察を十分に行ってください。
- ターゼナ投与中は患者の状態を十分に観察し、必要に応じて凝血学的マーカーを測定してください。
- 肺塞栓症や深部静脈血栓症が疑われた場合は、血液検査(D-ダイマー)によるスクリーニングや画像診断を行ってください。

(対処方法)

- 異常が認められた場合には、ターゼナの投与を休薬又は中止し、適切な処置を行ってください。

●主な症状

ターゼナ投与中に、次のような症状があらわれた場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。
どの部位の血管が閉塞するかによって異なります。

脳梗塞：四肢の脱力・麻痺、感覚障害(複視、霧視、盲点の拡大)、構語障害、嘔吐・吐き気、頭痛

心筋梗塞：胸痛、不整脈、心不全症状、ショック

深部静脈血栓症：急激な片側下肢(まれに上肢)の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感

肺塞栓：胸痛、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・咯血、ショック、意識消失

網膜血栓：突然の視力障害

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f57.pdf> (2024年12月参照)

●診断・検査所見

- ・凝血学的マーカー(凝固活性化マーカー：TAT(thrombin-antithrombin complex)、F1+2(prothrombin fragment 1+2)、SF(soluble fibrin)、FMC(fibrin monomer complex)、Dダイマー(D dimer)など)を必要に応じて測定してください。
- ・深部静脈血栓症が疑われた場合は、速やかに下肢静脈エコー、全身造影CT(胸部から下肢まで)、Dダイマーの測定を行います。
- ・肺塞栓が疑われた場合は上記の検査に加えて、血液ガス分析、胸部レントゲン写真、心電図、心エコー検査が必要です。

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f57.pdf> (2024年12月参照)

●発現状況

海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)において、ターゼナが投与された患者における血栓塞栓症*の発現状況は以下の通りでした。

重篤な血栓塞栓症*は9例(3.1%：肺塞栓症6例、静脈閉塞性肝疾患、深部静脈血栓症、一過性脳虚血発作各1例)、死亡に至った血栓塞栓症*は1例(0.3%、静脈閉塞性肝疾患)に認められました。

試験	ターゼナ群		対照群	
	全グレード例数(%)	グレード3以上例数(%)	全グレード例数(%)	グレード3以上例数(%)
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA[C3441009]試験) ターゼナ群：n=286 対照群：n=126	19(6.6)	12(4.2)	9(7.1)	1(0.8)

副作用グレード：CTCAE ver.4.0

*MedDRA HLGTの「塞栓および血栓」、MedDRA SMQの「動脈の塞栓および血栓(狭域)」、「静脈の塞栓および血栓(狭域)」及び「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」、並びにMedDRA PTの「虚血」、「末梢性虚血」及び「静脈炎」

社内資料：海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)＜有効性・安全性＞[承認時評価資料]

●発現時期

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) において、ターゼナが投与された患者における血栓塞栓症[※]の初回投与から初回発現までの期間は以下の通りでした。

試験	初回投与から初回発現までの期間 中央値 [範囲]、日
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) n=286	145 [15-966]

※MedDRA HLGTの「塞栓および血栓」、MedDRA SMQの「動脈の塞栓および血栓 (狭域)」、「静脈の塞栓および血栓 (狭域)」及び「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」、並びにMedDRA PTの「虚血」、「末梢性虚血」及び「静脈炎」

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) <有効性・安全性> [承認時評価資料]

●休薬、減量、中止

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) において、血栓塞栓症^{※1}によりターゼナ投与を休薬、減量、中止した患者の割合は以下の通りでした。

試験	休薬 例数 (%)	減量 例数 (%)	中止 例数 (%)
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) n=286	5 (1.7) ^{※2}	0 (0.0)	1 (0.3) ^{※3}

※1：MedDRA HLGTの「塞栓および血栓」、MedDRA SMQの「動脈の塞栓および血栓 (狭域)」、「静脈の塞栓および血栓 (狭域)」及び「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」、並びにMedDRA PTの「虚血」、「末梢性虚血」及び「静脈炎」

※2：肺塞栓症4例、深部静脈血栓症1例

※3：一過性脳虚血発作例

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) <有効性・安全性> [承認時評価資料]

●対処法

血栓塞栓症が認められた場合は、ターゼナの休薬・中止などの適切な処置を行ってください。

血栓症は種々の臓器で発症しうるため、血液内科 (血管内科)、血管外科、神経内科、脳外科、循環器内科、循環器外科、呼吸器内科等と連携を取って診療にあたってください。

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓症 (血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f57.pdf> (2024年12月参照)

<参考> 血栓塞栓症のグレード分類 (CTCAE ver.5.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
内科的治療を要さない (例：表在性血栓症)	内科的治療を要する	緊急の内科的治療を要する (例：肺塞栓症または心臓内血栓)	循環動態が不安定 または 神経学的に不安定で生命を脅かす	死亡

JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (2024年12月参照)

4-4 二次性悪性腫瘍

- ターゼナ投与により、骨髄異形成症候群(MDS)/急性骨髄性白血病(AML)などの二次性悪性腫瘍があらわれることがあります。
- 二次性悪性腫瘍の発現には長期間を要する場合もあることから、投与終了後も患者の状態を十分に観察してください。

●発現状況

海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)において、ターゼナが投与された患者におけるMDS^{※1}/AML^{※2}及びその他の二次性悪性腫瘍の発現状況は以下の通りでした。

海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)において、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(死亡)のAML^{※2}が2例報告されました。

国内第Ⅰ相試験(C3441030試験)では、MDS^{※1}/AML^{※2}に関連する有害事象は認められませんでした。

<MDS^{※1}/AML^{※2}>

試験	有害事象	例数(%)
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA[C3441009]試験) n=286	汎血球減少症	3(1.0)
	骨髄異形成症候群	1(0.3)

※1：MedDRA SMQの「骨髄異形成症候群(広域)」

※2：MedDRA基本語の「急性二系統白血病」、「急性赤白血病」、「急性白血病」、「急性白血病、寛解期」、「急性巨核芽球性白血病」、「急性巨核芽球性白血病(寛解期)」、「急性単球性白血病」、「急性単球性白血病(寛解期)」、「急性骨髄性白血病」、「急性骨髄性白血病(寛解期)」、「再発急性骨髄性白血病」、「治療抵抗性急性骨髄性白血病」、「急性骨髄単球性白血病」、「急性前骨髄球性白血病」、「急性未分化型白血病」、「骨髄性白血病の芽球発症」、「白血病細胞の骨髄浸潤」、「*N-ras*遺伝子変異を伴う慢性骨髄単球性白血病」、「白血病」、「好塩基球性白血病」、「皮膚白血病」、「顆粒球白血病」、「白血病、寛解期」、「単球性白血病」、「白血病再発」、「白血病心浸潤」、「白血病浸潤」、「白血病髄外浸潤」、「白血病歯肉浸潤」、「白血病肝浸潤」、「白血病卵巣浸潤」、「白血病肺浸潤」、「白血病腎浸潤」、「白血性リンパ腫」、「系統転換白血病」、「単球性白血病、寛解期」、「骨髄性白血病」、「骨髄性白血病、寛解期」、「フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病」、「フィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病」及び「前駆T細胞急性リンパ芽球性白血病」

<その他の二次性悪性腫瘍[※]>

試験	有害事象	例数(%)
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA[C3441009]試験) n=286	基底細胞癌	2(0.7)
	多形性神経芽細胞腫	1(0.3)
	皮膚有棘細胞癌	1(0.3)

※MedDRA SMQの「悪性腫瘍または詳細不明の腫瘍(狭域)」から、MDS/AMLで集計した事象(7.R.1.4参照)、MedDRA PTに「転移」、「増悪」、「悪化」、「進行」及び「再発」が含まれる事象を除いた事象

社内資料：海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)<有効性・安全性>[承認時評価資料]

社内資料：国内第Ⅰ相試験(C3441030試験)<有効性・安全性>[承認時評価資料]

●発現時期

海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)において、ターゼナが投与された患者におけるMDS^{※1}/AML^{※2}及びその他の二次性悪性腫瘍[※]の初回投与から初回発現までの期間は以下の通りでした。

<MDS^{※1}/AML^{※2}>

試験	初回投与から初回発現までの期間 中央値[範囲]、日
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA[C3441009]試験) n=286	133[51-1,708]

※1：MedDRA SMQの「骨髄異形成症候群(広域)」

※2：MedDRA PTの「急性二系統白血病」、「急性赤白血病」、「急性白血病」、「急性白血病、寛解期」、「急性巨核芽球性白血病」、「急性巨核芽球性白血病(寛解期)」、「急性単球性白血病」、「急性単球性白血病(寛解期)」、「急性骨髄性白血病」、「急性骨髄性白血病(寛解期)」、「再発急性骨髄性白血病」、「治療抵抗性急性骨髄性白血病」、「急性骨髄単球性白血病」、「急性前骨髄球性白血病」、「急性未分化型白血病」、「骨髄性白血病の芽球発症」、「白血病細胞の骨髄浸潤」、「*N-ras*遺伝子変異を伴う慢性骨髄単球性白血病」、「白血病」、「好塩基球性白血病」、「皮膚白血病」、「顆粒球白血病」、「白血病、寛解期」、「単球性白血病」、「白血病再発」、「白血病心浸潤」、「白血病浸潤」、「白血病髄外浸潤」、「白血病歯肉浸潤」、「白血病肝浸潤」、「白血病卵巢浸潤」、「白血病肺浸潤」、「白血病腎浸潤」、「白血性リンパ腫」、「系統転換白血病」、「単球性白血病、寛解期」、「骨髄性白血病」、「骨髄性白血病、寛解期」、「フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病」、「フィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病」及び「前駆T細胞急性リンパ芽球性白血病」

<その他の二次性悪性腫瘍[※]>

試験	初回投与から初回発現までの期間 中央値[範囲]、日
海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA[C3441009]試験) n=286	399[45-1,376]

※MedDRA SMQの「悪性腫瘍または詳細不明の腫瘍(狭域)」から、MDS/AMLで集計した事象(7.R.1.4参照)、MedDRA PTに「転移」、「増悪」、「悪化」、「進行」及び「再発」が含まれる事象を除いた事象

社内資料：海外第Ⅲ相試験(EMBRACA[C3441009]試験)＜有効性・安全性＞[承認時評価資料]
社内資料：国内第Ⅰ相試験(C3441030試験)＜有効性・安全性＞[承認時評価資料]

5. Q&A

Q1 分包、脱カプセルや簡易懸濁して投与することは可能か？

A1 ターゼナは染色体異常誘発活性物質であり、職業曝露限界値(OEL)が20ng/m³に規定されています。服用直前にブリスターシートから取り出す必要があるため、分包はせずブリスターシートのまま保管してください。ターゼナはOELが低く、カプセルを外すことにより曝露のリスクがあるため、脱カプセルや簡易懸濁はしないでください。

OEL (Occupational Exposure Limit) : 作業者が、1日当たり8時間(40時間/週)対象物質が飛散する環境で一般的な労働を行って、その労働を一生続けたとしても、健康に対する悪影響が予想されない曝露濃度

社内資料：品質に関する評価

<参考>光安定性試験結果

規格	保存条件	包装形態	保存期間	結果
0.1mg製剤	昼光色蛍光ランプ、キセノンランプ、ハロゲンランプ等	無包装	総照度120万lx・hr及び総近紫外放射エネルギーとして200W・hr/m ²	分解生成物の増加が認められた(規格外)
0.25mg製剤				適合

測定項目：性状、含量、分解生成物、溶出性、水分等

社内資料：製剤の安定性試験

Q2 主な代謝・排泄経路は？

A2 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り、¹⁴C-タラゾパリブ1mgを単回経口投与したとき、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ませんでした。

¹⁴C-タラゾパリブ1mgを単回経口投与したとき、総放射エネルギーのそれぞれ68.7%及び19.7%が尿中及び糞便中に回収されました。タラゾパリブの未変化体の尿中排泄は投与量の54.6%、糞便中排泄は投与量の13.6%でした。

社内資料：代謝

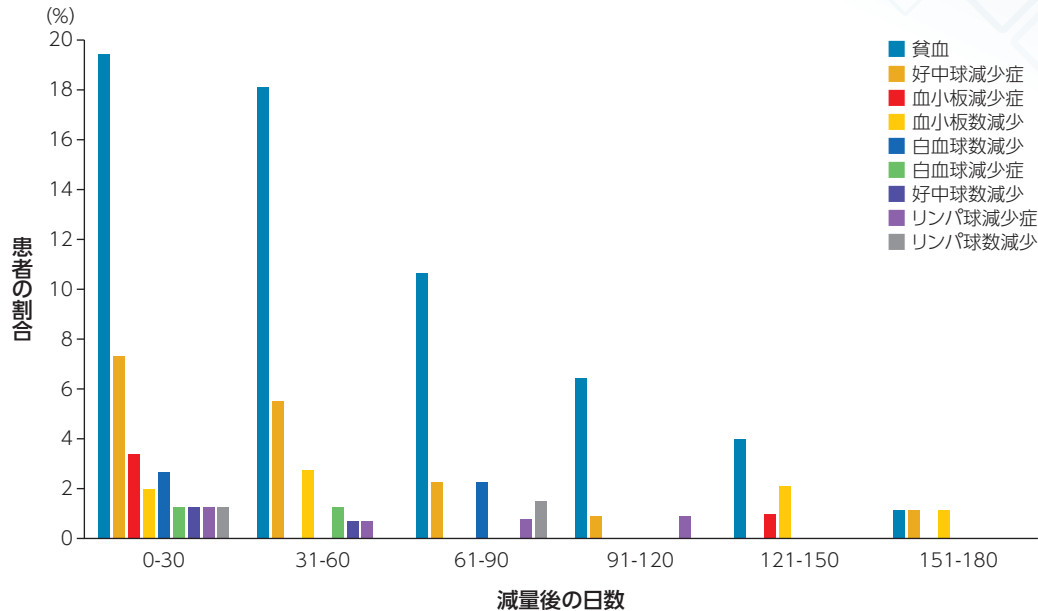
社内資料：排泄

Q3

有害事象に対する減量後に血液毒性が起こるまでの期間のデータはあるか？

A3

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) において、有害事象による初回減量後にグレード3～4の有害事象 (血液毒性) を発現するまでの期間は以下の通りでした。



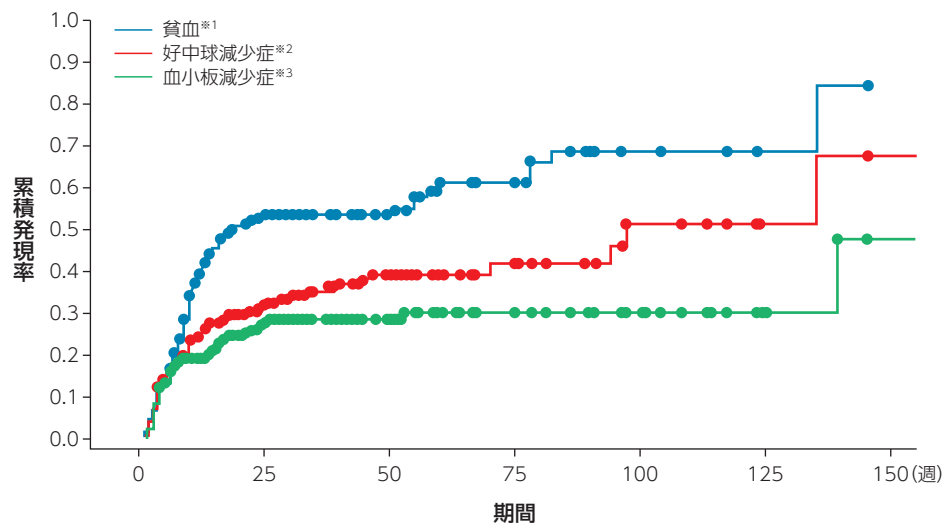
Hurvitz, S.A. et al. Oncologist 25(3): e439, 2020

Q4

有害事象の累積発現率はどのようになっているか？

A4

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) において、有害事象の累積発現率は以下の通りでした。



貧血*1	286	89	38	18	5	2	0
好中球減少症*2	286	134	47	21	9	3	1
血小板減少症*3	286	138	52	27	15	5	1

※1：MedDRA基本語の「貧血」、「ヘモグロビン減少」、「ヘマトクリット減少」

※2：MedDRA基本語の「好中球減少症」、「好中球数減少」

※3：MedDRA基本語の「血小板減少症」、「血小板数減少」

Hurvitz, S.A. et al. Oncologist 25(3): e439, 2020

Q5

臨床試験における休薬・減量・中止基準はどうなっているか？

A5

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) における休薬・減量基準は以下の通りでした。

血液毒性に対する休薬及び減量基準

毒性 ^{※1}	推奨される用量変容
グレード1または2 (肝機能検査値異常を除く)	休薬または減量は必要ない。毒性がグレード2で持続する場合 (7日間以上)、治験責任医師の判断により、1段階低い用量レベル (例えば1.0mg/日から0.75mg/日まで) への減量を実施してもよい。
グレード3の血液学的毒性	ターゼナと関連することが知られているグレード3の臨床検査値異常が認められた場合は、連日投与を中断しなければならない。必要に応じて支持療法を実施すべきである (例：増殖因子の投与や血液製剤など)。毒性がグレード1以下に回復するか、適格性基準を満たす場合 ^{※2} 、1レベル低い用量で投与を再開できる。
グレード4の血液学的毒性	グレード4の臨床検査値異常 (ターゼナとの関連性を問わない) が認められた場合は、連日投与を中断しなければならない。必要に応じて支持療法を実施すべきである (例：増殖因子の投与や血液製剤など)。毒性がグレード1以下に回復するか、適格性基準を満たす場合 ^{※2} には、ターゼナの投与を再開できるが、用量レベルを下げる必要がある。治験責任医師の判断により用量レベルを1～2段階下げる。

※1：グレードはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる

※2：適格性基準は次の通りである。

- ・ヘモグロビン ≥ 9.0 g/dL (最後に輸血した日が無作為割り付けの14日以上前であること)
- ・好中球絶対数 (ANC) $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- ・血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) <有効性・安全性> [承認時評価資料]

Q6

肝機能障害患者への投与はどうすればよいのか？

A6

ターゼナ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 (外国人データ) ことから、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者におけるターゼナの用量調節は不要と考えます。

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

社内資料：肝機能障害の影響

Q7

黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH) との併用は可能か？

A7

海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) では、卵巣機能抑制のためにホルモン陽性乳癌患者に対して、性腺刺激ホルモン放出ホルモンの使用が許容されていました。

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) <有効性・安全性> [承認時評価資料]

6. 臨床成績

6-1 国内第I相試験 (C3441030試験) : 拡大パート

社内資料：国内第I相試験 (C3441030試験) <有効性・安全性> [承認時評価資料]

目的

対象患者におけるターゼナ単剤の抗腫瘍効果を評価する。

対象

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19例

方法

非無作為化、非盲検、多施設共同、国内第I相試験。ターゼナ1mgを1日1回経口投与しました。中等度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス：30～59mL/min)を有する患者では、開始用量は0.75mgとしました。

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)

副次評価項目

盲検下独立中央評価(BICR)判定による確定OR及び確定病勢コントロール(確定DC)、治験責任医師判定による奏効までの期間(TTR)、治験責任医師判定による無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)、安全性(有害事象)等

解析計画

主要評価項目である治験責任医師判定による確定ORについて、患者数及びその割合及び両側90%CIを示しました。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ました。両側90%CIは正確信頼区間法を用いて算出しました。確定ORRの両側90%CIの下限値が18.4%を上回る場合、ターゼナ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ました。

有効性

主要評価項目である治験責任医師判定によるORが確定した患者は11例で、確定ORR[90%CI]は57.9[36.8, 77.0]%であり、両側90%CIの下限値が18.4%を上回りました。

安全性(有害事象)

※treatment-emergent adverse event (TEAE)を有害事象として示した。

有害事象は19例中19例(100%)に認められました。主な有害事象は貧血^{※1}13例(68.4%)、好中球減少^{※2}12例(63.2%)、白血球減少^{※3}8例(42.1%)が認められました。重篤な有害事象として、胆石症1例が認められました。投与中止に至った有害事象は認められませんでした。死亡は2例に認められ、内訳は疾患進行1例、死因不明1例でした。

適正使用のお願い

治療スケジュール

投与に際して

注意すべき副作用とその対策

Q & A

臨床成績

有害事象一覧

有害事象	n=19
すべての有害事象	19 (100.0)
貧血 ^{※1}	13 (68.4)
好中球減少 ^{※2}	12 (63.2)
白血球減少 ^{※3}	8 (42.1)
口内炎	7 (36.8)
脱毛症	6 (31.6)
血小板減少 ^{※4}	6 (31.6)
倦怠感	5 (26.3)
悪心	5 (26.3)
便秘	4 (21.1)
頭痛	4 (21.1)
浮動性めまい	3 (15.8)
疲労	3 (15.8)
口唇炎	2 (10.5)
咳嗽	2 (10.5)
食欲減退	2 (10.5)
下痢	2 (10.5)
味覚不全	2 (10.5)
呼吸困難	2 (10.5)
上咽頭炎	2 (10.5)
口腔咽頭痛	2 (10.5)
腹痛	1 (5.3)
上腹部痛	1 (5.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)
関節痛	1 (5.3)
腹水	1 (5.3)
眼精疲労	1 (5.3)

※1：貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少を含む

※2：好中球減少症、好中球数減少を含む

※3：白血球減少症、白血球数減少を含む

※4：血小板減少症、血小板数減少を含む

※5：リンパ球減少症、リンパ球数減少を含む

有害事象	n=19
胆石症	1 (5.3)
結膜炎	1 (5.3)
接触皮膚炎	1 (5.3)
ドライアイ	1 (5.3)
皮膚乾燥	1 (5.3)
心窩部不快感	1 (5.3)
転倒	1 (5.3)
胃炎	1 (5.3)
高血糖	1 (5.3)
リンパ球減少 ^{※5}	1 (5.3)
筋肉痛	1 (5.3)
爪色素沈着	1 (5.3)
四肢痛	1 (5.3)
皮膚疼痛	1 (5.3)
反回神経麻痺	1 (5.3)
心嚢液貯留	1 (5.3)
そう痒症	1 (5.3)
発熱	1 (5.3)
発疹	1 (5.3)
斑状丘疹状皮疹	1 (5.3)
肋骨骨折	1 (5.3)
歯牙破折	1 (5.3)
歯の脱落	1 (5.3)
歯痛	1 (5.3)
蕁麻疹	1 (5.3)
嘔吐	1 (5.3)

MedDRA/J v23.1
n(%)

6-2 海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) (海外データ)

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) <有効性・安全性> [承認時評価資料]

目的

対象患者におけるターゼナ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) と比較検討する。

対象

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 (ターゼナ群287例、PCT群144例)

方法

無作為化、非盲検、並行群間、多施設共同、海外第Ⅲ相試験。ターゼナ群はターゼナ1mgを1日1回経口投与しました。PCT群はカペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン又はビンORE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ました。

主要評価項目

独立画像中央判定機関 (IRF) 判定による無増悪生存期間 (PFS) (検証的解析)

重要な副次評価項目

全生存期間 (OS) (検証的解析)

その他の副次評価項目

治験責任医師判定による奏効率 (ORR)、安全性 (有害事象) 等

探索的評価項目

患者報告アウトカム (EORTC-QLQ-C30、EORTC-QLQ-BR23) 等

解析計画

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ました。主要評価項目の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ーゼナ群のPCT群に対する優越性が検証されることとしました。PFS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法により算出しました。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を推定しました。

有効性 (海外データ)

主要評価項目であるIRF判定によるPFSの中央値 [95%CI] はターゼナ群で8.6 [7.2, 9.3] ヶ月、PCT群で5.6 [4.2, 6.7] ヶ月でした。ハザード比 [95%CI] は0.542 [0.413, 0.711] であり、ターゼナ群で統計学的に有意なPFSの延長が認められ ($p < 0.0001$ 、両側層別log-rank検定)、PCT群に対するターゼナ群の優越性が検証されました。

安全性 (有害事象) (海外データ)

※treatment-emergent adverse event (TEAE) を有害事象として示した。

有害事象はターゼナ群で286例中282例 (98.6%)、PCT群で126例中123例 (97.6%) に認められました。

適正使用のお願い

治療スケジュール

投与に際して

注意すべき副作用とその対策

Q & A

臨床成績

主な有害事象

	ターゼナ群 (n=286)			PCT群 (n=126)		
	全グレード	グレード3	グレード4	全グレード	グレード3	グレード4
血液学的事象 ^{※1}	201 (70.3)	—	—	65 (51.6)	—	—
貧血 ^{※2}	157 (54.9)	113 (39.5)	2 (0.7)	24 (19.0)	5 (4.0)	1 (0.8)
好中球減少症 ^{※3}	103 (36.0)	53 (18.5)	11 (3.8)	54 (42.9)	25 (19.8)	19 (15.1)
血小板減少症 ^{※4}	81 (28.3)	32 (11.2)	10 (3.5)	10 (7.9)	2 (1.6)	0 (0.0)
白血球減少症 ^{※5}	55 (19.2)	19 (6.6)	2 (0.7)	17 (13.5)	8 (6.3)	3 (2.4)
リンパ球減少症 ^{※6}	23 (8.0)	11 (3.8)	0 (0.0)	4 (3.2)	0 (0.0)	1 (0.8)
発熱性好中球減少症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
非血液学的事象 ^{※7}						
疲労	147 (51.4)	7 (2.4)	0 (0.0)	54 (42.9)	4 (3.2)	0 (0.0)
悪心	142 (49.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	60 (47.6)	2 (1.6)	0 (0.0)
頭痛	97 (33.9)	5 (1.7)	0 (0.0)	29 (23.0)	2 (1.6)	0 (0.0)
脱毛症	78 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (27.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	76 (26.6)	7 (2.4)	0 (0.0)	30 (23.8)	3 (2.4)	0 (0.0)
下痢	67 (23.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	34 (27.0)	7 (5.6)	0 (0.0)
便秘	67 (23.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	28 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	67 (23.4)	7 (2.4)	0 (0.0)	20 (15.9)	2 (1.6)	0 (0.0)
咳嗽	65 (22.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	20 (15.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	62 (21.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	28 (22.2)	1 (0.8)	0 (0.0)
呼吸困難	53 (18.5)	7 (2.4)	0 (0.0)	19 (15.1)	3 (2.4)	0 (0.0)
肺塞栓症	9 (3.1)	7 (2.4)	2 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
胸水	6 (2.1)	5 (1.7)	0 (0.0)	11 (8.7)	5 (4.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	28 (22.2)	4 (3.2)	0 (0.0)

—：記載なし

※1：1例以上に発現したすべての血液学的事象

※2：貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少を含む

※3：好中球減少症、好中球数減少を含む

※4：血小板減少症、血小板数減少を含む

※5：白血球減少症、白血球数減少を含む

※6：リンパ球減少症、リンパ球数減少を含む

※7：20%以上に発現したすべての非血液学的事象、又は2.4%以上に発現したグレード3又は4の非血液学的事象

CTCAE ver.4.03
n(%)

Litton JK, et al. Ann Oncol 31(11): 1526, 2020

主な重篤な有害事象(ターゼナ群で1%以上)

	ターゼナ群 (n=286)	PCT群 (n=126)
すべての重篤な有害事象	103 (36.0)	39 (31.0)
貧血	18 (6.3)	0 (0.0)
発熱	8 (2.8)	2 (1.6)
肺塞栓症	6 (2.1)	0 (0.0)
嘔吐	5 (1.7)	2 (1.6)
背部痛	5 (1.7)	1 (0.8)
頭痛	5 (1.7)	0 (0.0)
胸水	4 (1.4)	7 (5.6)
呼吸困難	4 (1.4)	0 (0.0)
血小板数減少	4 (1.4)	0 (0.0)
中枢神経系転移	4 (1.4)	0 (0.0)
肺炎	3 (1.0)	2 (1.6)
腹痛	3 (1.0)	2 (1.6)
悪心	3 (1.0)	1 (0.8)

MedDRA/J v25.0
n(%)

投与中止に至った有害事象

	ターゼナ群 (n=286)	PCT群 (n=126)
すべての投与中止に至った有害事象	15 (5.2)	7 (5.6)
貧血	3 (1.0)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)
偶発的過量投与	1 (0.3)	0 (0.0)
脳出血	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.3)	0 (0.0)
多形性神経膠芽細胞腫	1 (0.3)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.3)	0 (0.0)
髄膜転移	1 (0.3)	0 (0.0)
閉塞性気道障害	1 (0.3)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (0.3)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.3)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	2 (1.6)
疲労	0 (0.0)	1 (0.8)
全身健康状態悪化	0 (0.0)	1 (0.8)
粘膜の炎症	0 (0.0)	1 (0.8)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.8)

MedDRA/J v25.0
n(%)

死亡に至った有害事象

	ターゼナ群 (n=286)	PCT群 (n=126)
すべての死亡に至った有害事象	6 (2.1)	4 (3.2)
全身健康状態悪化	2 (0.7)	2 (1.6)
脳出血	1 (0.3)	0 (0.0)
肝障害	1 (0.3)	0 (0.0)
神経学的症状	1 (0.3)	0 (0.0)
静脈閉塞性肝疾患	1 (0.3)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (0.8)
敗血症	0 (0.0)	1 (0.8)

MedDRA/J v25.0
n(%)

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

ターゼナ[®]

カプセル

TALZENNA[®] capsules タラゾパリブトシル酸塩カプセル

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）

薬価基準収載

0.1mg
0.25mg
1mg

日本標準商品分類番号	874291	
承認番号	0.1mg	30600AMX00017
	0.25mg	30600AMX00015
	1mg	30600AMX00016
承認年月	2024年1月	
薬価基準収載年月	2024年4月	
販売開始年月	2024年4月	
国際誕生年月	2018年10月	
再審査期間	2032年1月(8年)	
貯法：室温保存 有効期間：3年		

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。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

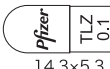
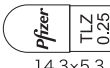
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	外形(mm)	識別コード	色調等
ターゼナカプセル0.1mg	 14.3x5.3	TLZ 0.1	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	 14.3x5.3	TLZ 0.25	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	 14.3x5.3	TLZ 1	キャップ：淡赤色 ボディ：白色 4号硬カプセル

4. 効能又は効果

〈ターゼナカプセル0.1mg〉

OBBCA 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〉

OBBCA 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

Qがん化学療法歴のあるBCRA 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〉

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈BCRA 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、BCRA 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BCRA 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BCRA 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>

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	BCRA 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BCRA 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈BCRA 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 (eGFR30mL/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/μL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/μL未満	好中球数が1,500/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。
上記以外の副作用	Grade3又はGrade4	Grade1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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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ヵ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ヵ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。[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。[9.5、15.2.2参照]

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。

10. 相互作用

本剤はP-糖タンパク(P-gp)の基質である。

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。

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。

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。

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

10%以上

1%以上10%未満

1%未満

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)

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

プ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。

15. その他の注意

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、骨髄異形成症候群、急性骨髄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。

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)を下回る用量で精巢の精細管における萎縮・変性及びこれに伴う精巢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。

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、ラット骨髄を用いた*in vivo*小核試験では小核誘発作用が認められた。[9.4.1、9.4.2、9.6参照]

21. 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。

22. 包装

〈ターゼナカプセル0.1mg〉
10カプセル[10カプセル(プリスター)×1]
〈ターゼナカプセル0.25mg〉
10カプセル[10カプセル(プリスター)×1]
〈ターゼナカプセル1mg〉
10カプセル[10カプセル(プリスター)×1]

25. 保険給付上の注意

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日付)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ます。

2024年1月作成(第1版)

2024年1月作成(第1版)

- 詳細は電子化された添付文書をご参照ください。
- 警告・禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご注意ください。

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

文献請求先及び製品の問い合わせ先：
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

文献請求先及び製品の問い合わせ先：

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>