

審議結果報告書

令和5年11月29日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ターゼナカプセル0.1mg、同カプセル0.25mg、同カプセル
1mg
[一般名] タラゾパリプトシル酸塩
[申請者名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和5年2月24日

[審議結果]

令和5年11月27日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

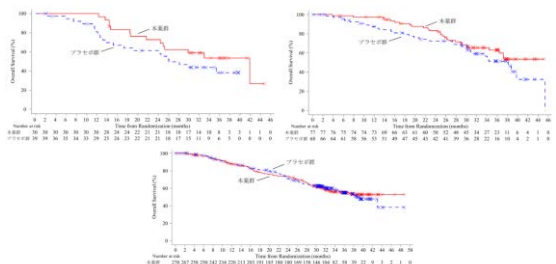
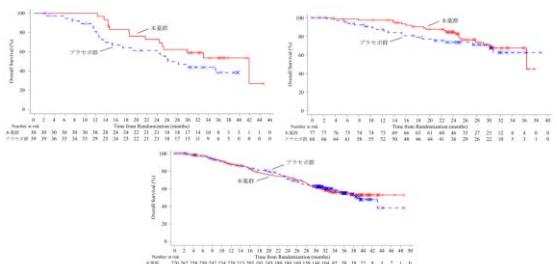
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販売名] ターゼナカプセル 0.1 mg、同カプセル 0.25 mg、同カプセル 1 mg
 [一般名] タラゾパリブトシル酸塩
 [申請者] ファイザー株式会社
 [申請年月日] 令和5年2月24日

令和5年11月15日付の上記品目の審査報告書別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
66	1	 <p>図10 遺伝子変異の有無別のOSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023年3月28日データカットオフ) (左上图：BRCA遺伝子変異陽性、右上图：BRCA遺伝子以外のHRR関連遺伝子変異陽性、 下图：HRR関連遺伝子変異陰性)</p>	 <p>図10 遺伝子変異の有無別のOSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023年3月28日データカットオフ) (左上图：BRCA遺伝子変異陽性、右上图：BRCA遺伝子以外のHRR関連遺伝子変異陽性、 下图：HRR関連遺伝子変異陰性)</p>

以上

審査報告書

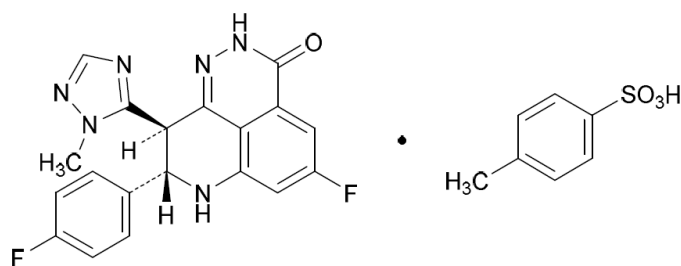
令和5年11月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ①ターゼナカプセル 0.1 mg
②ターゼナカプセル 0.25 mg
③ターゼナカプセル 1 mg
- [一般名] タラゾパリプトシル酸塩
- [申請者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 令和5年2月24日
- [剤形・含量] 1カプセル中にタラゾパリプトシル酸塩 0.145 mg、0.363 mg 又は 1.453 mg (タラゾパリプトとして 0.1 mg、0.25 mg 又は 1 mg) を含有するカプセル剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式 : $C_{19}H_{14}F_2N_6O \cdot C_7H_8O_3S$

分子量 : 552.55

化学名 :

(日本名) (8*S*,9*R*)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2,7,8,9-テトラヒドロ-3*H*-ピリド[4,3,2-*de*]フタラジン-3-オン 一(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)

(英名) (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)

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *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有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、骨髄抑制、間質性肺疾患、血栓塞栓症、二次性悪性腫瘍及び腎機能障害患者への投与について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

- 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
- ② *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
- ③ 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

[用法及び用量]

- ① 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。
- ② 〈*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。
〈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。
- ③ 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。

[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。

審査報告(1)

令和5年10月16日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①ターゼナカプセル 0.1 mg
②ターゼナカプセル 0.25 mg
③ターゼナカプセル 1 mg
- [一般名] タラゾパリプトシル酸塩
- [申請者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 令和5年2月24日
- [剤形・含量] 1カプセル中にタラゾパリプトシル酸塩 0.145 mg、0.363 mg 又は 1.453 mg (タラゾパリブとして 0.1 mg、0.25 mg 又は 1 mg) を含有するカプセル剤
- [申請時の効能・効果] ①去勢抵抗性前立腺癌
②去勢抵抗性前立腺癌
BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
③BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
- [申請時の用法・用量] ①〈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 0.5 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
②〈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 0.5 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
〈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 1 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
③〈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 1 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略17

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	23
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	37
7.1 乳癌に係る資料及び機構における審査の概略	37
7.2 前立腺癌に係る資料並びに機構における審査の概略	55
7.R.1 安全性（本薬の注意すべき事象等）について	78
7.R.2 本薬の休薬・減量・中止の目安について	93
7.R.3 製造販売後の検討事項について	95
7.3 臨床試験において認められた有害事象等	96
7.3.1 乳癌に係る臨床試験において認められた有害事象等	96
7.3.2 前立腺癌に係る臨床試験において認められた有害事象等	102
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	104
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	104

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

PARP は DNA 修復に関与する酵素であり、DNA の SSB 部位に結合し、PAR 鎖を形成することにより、DNA 修復関連因子の集積を促進し、SSB 修復に寄与する (Nat Rev Mol Cell Biol 2006; 7: 517-28)。

本薬は、BioMarin Pharmaceutical 社により創製された、PARP に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、PARP への NAD の結合を阻害することにより SSB 修復を阻害し、PARP と DNA の複合体の解離を阻害すること (Sci Transl Med 2016; 8: 368er7, Cancer Res 2012; 72: 5588-99 等) により DNA 複製の過程で DSB を生じさせる。正常細胞では、これらの DSB は BRCA 遺伝子産物 (BRCA1 及び BRCA2) 等の HRR 関連因子を介した相同組換え修復により修復される。一方、BRCA 遺伝子等の HRR 関連遺伝子の変異等により、相同組換え修復機能を欠損した腫瘍細胞では、本薬の投与により生じた DSB が修復されずに蓄積し、細胞死が誘導されることで腫瘍の増殖が抑制されると考えられている (Nature 2012; 481: 287-94)。

1.2 開発の経緯等

海外において BioMarin Pharmaceutical 社により、進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (007 試験) が 2011 年 1 月から実施された。

乳癌に関する本薬の臨床開発として、海外において、Medivation 社により、gBRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性であり、化学療法歴を有する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) が 2013 年 10 月から実施された。

前立腺癌に関する本薬の臨床開発として、米国 Pfizer 社により、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (TALAPRO-2 試験) が 2017 年 ■ 月から実施された。

米国では、EMBRACA 試験を主要な臨床試験成績として、2018 年 4 月に承認申請が行われ、「TALZENNA is a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor indicated for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline BRCA-mutated (gBRCAm) HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for TALZENNA.」を効能・効果として、2018 年 10 月に承認された。その後、TALAPRO-2 試験を主要な臨床試験成績として、2022 年 12 月に承認申請が行われ、「TALZENNA is a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor indicated for: In combination with enzalutamide for the treatment of adult patients with HRR gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).」を効能・効果として、2023 年 6 月に承認された。

EU では、EMBRACA 試験を主要な臨床試験成績として、2018 年 4 月に承認申請が行われ、「Talzenna is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with germline BRCA1/2-mutations, who have HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. Patients should have been previously treated with an anthracycline and/or a taxane in the (neo)adjuvant, locally advanced or metastatic setting unless patients were not suitable for these treatments. Patients with hormone receptor (HR)-positive breast cancer should have been treated with a prior endocrine-based therapy, or be considered unsuitable for endocrine-based therapy.」を効能・効果として、2019 年 6 月に承認された。その後、TALAPRO-2 試験を主要な臨床試験成績として、20■ 年 ■ 月に承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2023年8月時点において、本薬は、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関する効能・効果にて80以上の国又は地域で、mCRPCに関する効能・効果にて1カ国で承認されている。

本邦においては、申請者により、進行固形癌患者等を対象とした国内第I相試験（030試験）が2017年11月から実施された。また、TALAPRO-2試験への患者の組入れが20■■年■月から開始された。

今般、①030試験及びEMBRACA試験並びに②TALAPRO-2試験を主要な臨床試験成績として、それぞれ①BRCA 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②mCRPCに係る本薬の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～黄色の固体であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、酸解離定数、分配係数及び旋光度について検討されている。

原薬の化学構造は、IR、NMR（¹H-、¹³C-、¹⁵N-、¹⁹F-NMR）、単結晶X線構造解析、UV-VIS、MS及び元素分析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は *出発物質A¹⁾ 及び *出発物質B²⁾ を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく①CQA に影響を及ぼす CPP の特定、及び②製造工程パラメータの立証された許容範囲の検討

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
鏡像異性体	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
■■■■■	製造方法
粒度分布	製造方法、規格及び試験方法
強熱残分	規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
トシル酸	製造方法、規格及び試験方法

1) ■■■■■

2) ■■■■■

重要工程は、[REDACTED]³⁾ [REDACTED] 工程、[REDACTED]⁴⁾ [REDACTED] 及び [REDACTED] 工程、[REDACTED] 工程並びに [REDACTED] 工程が設定され、[REDACTED]⁵⁾、[REDACTED]⁶⁾、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程において、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び LC）、純度試験（類縁物質（LC）、鏡像異性体（LC）、残留溶媒（GC））、水分、強熱残分、粒子径、トシル酸（電位差滴定法）及び定量法（LC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	25°C	60%RH	低密度ポリエチレン袋 (二重) + アルミ袋 + 高密度ポリエチレンド ラム	[REDACTED] カ月
加速試験	実生産スケール： 3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋及びアルミ袋に入れて遮光し、これを高密度ポリエチレン製ドラムに入れて室温保存するとき、[REDACTED] カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 0.145、0.363 又は 1.453 mg（タラゾパリブとして 0.1、0.25 又は 1 mg）を含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、ケイ酸処理結晶セルロースが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は篩過、混合 1 及び 2、カプセル充てん、[REDACTED] 並びに包装・表示・試験・保管工程からなる工程により製造される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく①CQA に影響を及ぼす物質特性及び CPP の特定、並びに②製造工程パラメータの立証された許容範囲の検討

3) [REDACTED]
4) [REDACTED]
5) [REDACTED]
6) [REDACTED]

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
定量法	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性 (製剤の含量均一性)	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法

重要工程は、██████ 工程、██████ 工程及び██████ 工程とされ、██████ 工程及び包装・表示・試験・保管工程において、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (LC 及び UV-VIS)、純度試験 (分解生成物 (LC))、水分、製剤均一性 (含量均一性試験 (LC))、溶出性 (LC) 及び定量法 (LC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。0.25 mg カプセルの長期保存試験ではブラケットティング法が適用されている。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表4 製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
0.1 mg	長期保存試験	実生産スケール： 3ロット	25°C	60%RH	ブリスター包装 (ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン及びアルミニウム箔)	18 カ月
	加速試験	実生産スケール： 3ロット	40°C	75%RH		6 カ月
0.25 mg	長期保存試験	実生産スケール： 1ロット	25°C	60%RH		18 カ月
		実生産スケール： 2ロット				12 カ月
	加速試験	実生産スケール： 3ロット	40°C	75%RH		6 カ月
1 mg	長期保存試験	実生産スケール： 3ロット	25°C	60%RH		18 カ月
	加速試験	実生産スケール： 3ロット	40°C	75%RH	6 カ月	

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ブリスター (ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン及びアルミニウム箔) に包装して室温保存するとき、24 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 PARPに対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.4)

13種類のPARP(組換えタンパク)に対する本薬、オラパリブ及びニラパリブの阻害作用が、ビオチン標識した酸化型NAD(NAD⁺)の取込み量を指標に検討された。その結果、各種PARPに対する本薬、オラパリブ及びニラパリブのIC₅₀値は、表5のとおりであった。

表5 各種PARPに対する本薬、オラパリブ及びニラパリブの阻害作用

	IC ₅₀ 値 (nmol/L)		
	本薬	オラパリブ	ニラパリブ
PARP-1	0.7	0.8	2.6
PARP-2	0.3	0.3	0.7
PARP-3	22.0	28.0	>10,000
PARP-5a	13.5	2,000	7,200
PARP-5b	4.7	446	1,100
PARP-6	574	482	>10,000
PARP-7	>10,000	2,400	>10,000
PARP-8	225	2,500	>10,000
PARP-10	>10,000	1,100	3,100
PARP-11	517	—	>10,000
PARP-12	9,600	3,700	>10,000
PARP-14	>10,000	>10,000	>10,000
PARP-15	>10,000	>10,000	>10,000

n=1、—:算出できず

4種類のヒト乳癌由来細胞株を用いて、本薬、オラパリブ及びニラパリブのPARP-1に対する阻害作用が、PAR鎖形成を指標に、電気化学発光法により検討された。その結果、本薬、オラパリブ及びニラパリブのIC₅₀値は、表6のとおりであった。

表6 PARP-1に対する本薬、オラパリブ及びニラパリブの阻害作用

細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L)		
	本薬	オラパリブ	ニラパリブ
MDA-MB-436	15±6	21±8	414±199
HCC1954	6±4	21±17	270±151
JIMT1	9±3	10±7	196±166
HCC1143	9±1	10±2	312±88

平均値±標準偏差、n=3

4種類のヒト乳癌由来細胞株を用いて、本薬、オラパリブ及びニラパリブ⁷⁾について、DNA損傷を誘発するMMSとの併用によるPARP-1とDNAとの複合体の解離に対する阻害作用が、クロマチン結合画分中のPARP-1タンパク量を指標に、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬、オラパリブ及びニラパリブのPARP-1とDNAの解離に対する阻害作用⁸⁾は、表7のとおりであった。

⁷⁾ 本薬、オラパリブ及びニラパリブのPAR鎖形成に対するIC₉₀値付近の濃度として、それぞれ100 nmol/L、1,100 nmol/L及び550 nmol/Lを投与

⁸⁾ PARP-1とDNAの解離に対する阻害作用(倍) = PARP阻害剤(本薬、オラパリブ又はニラパリブ)とMMSとの併用群のPARP-1タンパク量/対照(無処置)群のPARP-1タンパク量

表 7 PARP-1 と DNA の解離に対する本薬、オラパリブ及びニラパリブの阻害作用

細胞株	PARP-1 と DNA の解離に対する阻害作用 (倍)		
	本薬	オラパリブ	ニラパリブ
MDA-MB-436	36	9	33
HCC1954	12	2	4
JIMT1	45	7	10
HCC1143	46	7	19

n=1

3.1.2 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.2.1. *in vitro* (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.4)

9 種類のヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は、表 8 のとおりであった。なお、ヒト正常胎児肺由来 MRC-5 細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値 (n=1) は、306.0 nmol/L であった。

表 8 ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	由来	HRR 関連遺伝子変異	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
CAPAN-1	膵癌	<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/MLH-1/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/MLH-1</i>	10.6
MDA-MB-231	乳癌	—	261.8
LoVo	大腸癌		257.7
A549	肺癌		>1,000

n=1、—：該当なし

5 種類のヒト前立腺癌由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は、表 9 のとおりであった。

表 9 ヒト前立腺癌由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	HRR 関連遺伝子変異	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
LNCaP	<i>BRCA2/ATM/ATR/CHEK2/FANCA/MLH-1/PTEN</i>	<4.1
C4-2	<i>BRCA2/ATM</i>	<4.1
PC-3	<i>PTEN</i>	7.3
22RV1	<i>BRCA2/ATM/NBN/PALB2</i>	6.6
VCaP	—	268.5

n=1、—：該当なし

4 種類のヒト乳癌由来細胞株に対する本薬、オラパリブ及びニラパリブの増殖抑制作用が、生細胞由来の DNA 量を指標に検討された。その結果、本薬、オラパリブ及びニラパリブの IC₅₀ 値は、表 10 のとおりであった。

表 10 ヒト乳癌由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	<i>BRCA</i> 遺伝子変異	IC ₅₀ 値 (nmol/L)		
		本薬	オラパリブ	ニラパリブ
MDA-MB-436	<i>BRCA1</i>	1	28	40
HCC1954		32	2,628	126
JIMT1	—	34	2,175	703
HCC1143		119	3,549	649

n=1、—：該当なし

3.1.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.6、4.2.1.1.7、4.2.1.1.8、4.2.1.1.9、4.2.1.1.10、4.2.1.1.11)

HRR 関連遺伝子変異⁹⁾を有する乳癌患者由来 BR-05-0028 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス (7 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 115 mm³ に達した時点を試験開始日 (第 0 日) として、本薬 0.3 mg/kg が QD で 68 日間経口投与又はカルボプラチン 30 mg/kg が QW で 68 日間腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 67 日目における本薬及びカルボプラチンの腫瘍増殖抑制率¹⁰⁾ はそれぞれ 108 及び 67% であり、対照 (0.5% CMC) 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p=0.031、Games-Howell 検定) 一方で、カルボプラチン群では統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用は認められなかった。

HRR 関連遺伝子変異¹¹⁾を有する LNCaP 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 217~221 mm³ に達した時点を試験開始日 (第 0 日) として、本薬 0.15 mg/kg が BID で 28 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 27 日目において、対照 (10%ジメチルアセトアミド) 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p=0.017、Fisher's LSD 検定)。

乳癌患者由来 T168、HBCx-10、HBCx-6、HBCx-9 及び HBCx-12B 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス (8 又は 10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。各種腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおいて一定の腫瘍体積¹²⁾ に達した日を試験開始日 (第 0 日) として、第 1 日目から第 34 日目 (T168 は第 33 日目) まで本薬 0.07 又は 0.15 mg/kg が BID で経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、本薬群における最良の腫瘍体積比¹³⁾ 及び完全退縮¹⁴⁾ が認められた例数は表 11 のとおりであった。

表 11 乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

腫瘍組織片	BRCA 遺伝子変異	本薬 (mg/kg)	腫瘍体積比 (%)	完全退縮 (例)
T168	BRCA1	0.07	1.26 ^{*1}	10/10
		0.15	0.39 ^{*1}	10/10
HBCx-10	BRCA2	0.07	34.3 ^{*1}	0/10
		0.15	3.48 ^{*1}	6/10
HBCx-6	—	0.07	1.63 ^{*1}	2/10
		0.15	0.32 ^{*1}	8/10
HBCx-9	—	0.07	73.8	0/10
		0.15	46.3 ^{*2}	0/10
HBCx-12B	—	0.07	44.4 ^{*3}	0/8
		0.15	26.6 ^{*2}	0/8

平均値、— : 該当なし、*1 : p<0.001 (Mann-Whitney 検定)、*2 : p<0.01 (Mann-Whitney 検定)、*3 : p<0.05 (Mann-Whitney 検定)

⁹⁾ BRCA1、BRCA2、ATM、FANCA 及び PALB2 遺伝子変異

¹⁰⁾ 腫瘍増殖抑制率 (%) = {1 - (本薬又はカルボプラチン群の平均腫瘍体積変化量/対照 (0.5% CMC) 群の平均腫瘍体積変化量)} × 100

¹¹⁾ BRCA2、ATR、PTEN、ATM、CHEK2、FANCA 及び MLH-1 遺伝子変異

¹²⁾ T168 : 62.5~288.0 mm³、HBCx-10 : 62.5~196.0 mm³、HBCx-6 : 75.0~126.0 mm³、HBCx-9 : 62.5~196.0 mm³、HBCx-12B : 62.5~196.0 mm³

¹³⁾ 腫瘍体積比 (%) = {本薬群の平均腫瘍体積/対照 (0.5% CMC) 群の平均腫瘍体積} × 100

各腫瘍組織片について、最良の腫瘍体積比が認められたのは、T168 は第 18 日目、HBCx-10 は第 24 日目、HBCx-6 は第 35 日目、HBCx-9 は第 25 日目、HBCx-12B は第 31 日目であった。

¹⁴⁾ 第 0 日目と比較して腫瘍体積の 80%以上の縮小が 3 回以上連続で認められること

3.2 副次的薬理試験 (CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.2)

72 種類の受容体、酵素及びイオンチャネルに対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬 10 µmol/L により 50%以上の阻害作用が認められた受容体、酵素及びイオンチャネルはなかった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.2)

ラット (6 例/群) に本薬 0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg が単回経口投与され、中枢神経系に対する影響が、Irwin の変法により評価された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 10、30 及び 100 µmol/L の影響が検討された。その結果、本薬 10、30 及び 100 µmol/L による hERG カリウム電流の阻害率 (平均値±標準偏差、n=3 又は 4) は、それぞれ 6.7±1.9、14.2±0.7 及び 33.4±2.9%であった。また、対照 (0.3%DMSO) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な阻害作用が認められた (p<0.05、Dunnett 多重比較検定)。

3.3.2.2 心電図に及ぼす影響

イヌ (14 例/群) を用いた①5 日間、②28 日間及び③13 週間経口投与毒性試験 (5.2 参照) において、それぞれ①本薬 0.003、0.01、0.03 又は 0.1 mg/kg を QD 投与、②本薬 0.0005、0.0015、0.005 又は 0.01 mg/kg を QD 投与及び③本薬 0.0015、0.005 又は 0.01 mg/kg を QD 投与した際の心電図に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.3)

ラット (8 例/群) に本薬 0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg が単回経口投与され、一回換気量、呼吸数及び分時換気量に対する本薬の影響が検討された。その結果、すべての本薬群で統計学的に有意な一回換気量の減少が認められた (p<0.05、Dunnett 多重比較検定)。

上記の結果について、ラット (24 例) における本薬 0.3 mg/kg の 5 日間反復経口投与毒性試験 (5.2 参照) での血漿中非結合形本薬の C_{max} (12.3 ng/mL) は、本薬の臨床使用時における血漿中非結合形本薬の C_{max} (5.46 ng/mL¹⁵⁾) を上回る濃度であったこと等を考慮すると、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低い、と申請者は説明している。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

¹⁵⁾ 007 試験において、固形癌患者に本薬 1 mg を QD で経口投与した際の第 35 日目における本薬の C_{max} (21 ng/mL) (6.2.3.1 参照) 及びヒトにおける非結合形分率 (0.260) (4.2.2 参照) に基づき算出された。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序並びに乳癌及び前立腺癌に対する有効性について、以下のように説明している。

PARP は DNA 修復に関与する酵素であり、DNA の SSB 部位に結合し、PAR 鎖を形成することにより、DNA 修復関連因子の集積を促進し、SSB 修復に寄与する (Nat Rev Mol Cell Biol 2006; 7: 517-28)。

本薬は、PARP に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、PARP への NAD の結合を阻害すること (3.1.1 参照) により SSB 修復を阻害し、PARP と DNA の複合体の解離を阻害すること (Sci Transl Med 2016; 8: 368er7、Cancer Res 2012; 72: 5588-99 等) により DNA 複製の過程で DSB を生じさせる。正常細胞では、これらの DSB は BRCA 遺伝子産物 (BRCA1 及び BRCA2) 等の HRR 関連因子を介した相同組換え修復により修復される。一方、BRCA 遺伝子等の HRR 関連遺伝子の変異等により、相同組換え修復機能を欠損した腫瘍細胞では、本薬の投与により生じた DSB が修復されずに蓄積し、細胞死が誘導されることで腫瘍の増殖が抑制されると考えられている (Nature 2012; 481: 287-94)。

実際に、本薬は BRCA 遺伝子変異陽性の乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス、及び BRCA2 遺伝子変異陽性のヒト前立腺癌由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.2 参照) も考慮すると、BRCA 遺伝子変異陽性の乳癌及び前立腺癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、本薬は BRCA 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性のヒト悪性腫瘍由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと (3.1.2 参照)、相同組換え修復において BRCA 以外の DNA 修復機構に関与する因子 (ATM、CHEK 等) が報告されていること (Nat Rev Mol Cell Biol 2021; 22: 796-814、Int J Mol Sci 2021; 23: 348 等) 等を考慮すると、BRCA 遺伝子変異陽性の腫瘍と同様に、BRCA 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性の腫瘍に対しても、本薬の有効性は期待できると考える。

さらに、相同組換え修復機能の欠損を有しない前立腺癌に対する本薬/エンザルタミド投与に関する非臨床試験成績は得られていないものの、下記①及び②の作用機序により、HRR 関連遺伝子変異の有無によらず、前立腺癌に対して本薬/エンザルタミド投与は有効性が期待できると考える。

- ① ヒト前立腺癌由来細胞株において、PARP 阻害剤である veliparib (本邦未承認) により AR の標的遺伝子の一つである *KLK3* 遺伝子等の転写が阻害された旨が報告されたこと (Cancer Discov 2012; 2: 1134-49) から、本薬についても同様に PARP を阻害することにより、AR の標的遺伝子の転写が阻害され、前立腺癌の増殖が抑制されると考える。
- ② HRR 関連遺伝子変異陰性のヒト前立腺癌由来細胞株において、PARP 阻害剤であるオラパリブとエンザルタミドとの併用投与により、BRCA1 等の HRR 関連因子の発現量の低下が認められたこと (Sci Signal 2017; 10: eaam7479) 等を踏まえると、エンザルタミドにより HRR 関連因子の発現が抑制され、相同組換え修復機能の欠損が引き起こされることにより、前立腺癌の増殖が抑制されると考える。

また、申請者は、本薬と本邦で承認されている他の PARP 阻害剤であるオラパリブ及びニラパリブとの薬理学的特性について、下記の点等の差異があること、及び PARP と DNA との複合体の解離を阻害する活性の差異が本薬の臨床における有効性等に及ぼす影響については、不明な点が残されていると考えることを説明している。

- 本薬とオラパリブ及びニラパリブは PARP-1 及び PARP-2 に対する阻害作用を有する点で同じであるが、本薬は上記に加え、PARP-5a 及び PARP-5b に対しても阻害作用を有すること (3.1.1 参照)

- 本薬は、オラパリブ及びニラパリブと比較して、PARP-1 と DNA との複合体の解離を阻害する活性が高いこと（3.1.1 参照）
- 本薬は、オラパリブと比較して、PARP-2 と DNA との複合体の解離を阻害する活性が高い旨が報告されていること（Mol Cancer Ther 2014; 13: 433-43）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BRCA 遺伝子変異陽性の乳癌及び前立腺癌に対する本薬の有効性に関する申請者の説明を了承した。一方、BRCA 以外の DNA 修復機構に関与する因子について、相同組換え修復機構への寄与の程度の差異は不明であること等を考慮すると、BRCA 以外の DNA 修復機構に関与する因子の遺伝子変異を有する腫瘍に対しても、BRCA 遺伝子変異を有する腫瘍と同様に本薬の有効性が期待できるかについては、現時点では不明であると考えらる。

また、HRR 関連遺伝子変異陰性の腫瘍に対する本薬/エンザルタミド投与の主要な作用機序に関する申請者の説明について、HRR 関連遺伝子変異陽性の腫瘍に対する本薬/エンザルタミド投与の主要な作用機序は異なり、下記の点から、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である。

- 上記①の作用機序について、HRR 関連遺伝子変異陰性患者に対し、本薬が PARP 依存的な AR の標的遺伝子の転写を抑制することで、エンザルタミド投与に対する本薬の上乗せ効果が期待できるかは不明である。
- 上記②の作用機序については、AR の阻害による HRR 関連因子の発現抑制と HRR 関連遺伝子変異を有する場合との間での相同組換え修復機能への寄与の程度の差異は不明であることを考慮すると、AR の阻害により HRR 関連遺伝子変異を有する場合と同程度に相同組換え修復機能の欠損が惹起され、腫瘍増殖が抑制されるかは不明である。

なお、HRR 関連遺伝子変異陰性の腫瘍に対する本薬/エンザルタミド投与の有効性については、臨床試験成績を含めて検討することが適切と考えることから、「7.2.R.2.1 対象患者について」及び「7.2.R.2.4 有効性の評価結果について」の項において議論する。

また、本薬とオラパリブ及びニラパリブとの差異を含めた本薬の薬理学的特性に関する知見については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択の観点から重要となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

動物における本薬の PK は、ラット及びイヌにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

イヌ血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：5 pg/mL）。ラット組織中における放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィ法により行われた（定量下限：0.0306 µg Eq./g）。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌雄イヌに本薬 0.025 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 0.0015、0.01 若しくは 0.1 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 12）。

表 12 本薬の PK パラメータ（雌雄イヌ、単回静脈内又は経口投与）

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} * ¹ (ng/mL)	t _{max} * ² (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	F* ³ (%)
静脈内	0.025	雄	20.4±1.29	—	289±106	45.7±2.6	—
		雌	20.6±5.14	—	260±29.5	51.3±10.1	—
経口	0.0015	雄	0.182±0.067	1 (0.25, 2)	10.3±1.37	72.9±9.4	59.6
		雌	0.227±0.069	1 (0.5, 2)	13.5±6.66	89.3±29.1	86.7
	0.01	雄	2.51±0.949	0.5 (0.25, 1)	72.0±6.15	69.7±3.9	62.4
		雌	2.21±0.612	1 (0.5, 1)	68.7±7.70	65.2±7.6	66.1
	0.1	雄	54.9±6.63	3 (3, 4)	590±51.6	54.5±6.7	51.1
		雌	76.0±2.88	3 (2, 4)	746±86.1	58.0±22.9	71.8

平均値±標準偏差、n=3、*1：静脈内投与は投与 5 分後の値、*2：中央値（最小値、最大値）、*3：AUC_{inf}の平均値に基づき算出

4.1.2 反復投与

雌雄イヌに本薬 0.0015、0.005 又は 0.01 mg/kg を QD で 13 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 13）。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加し、反復投与により本薬の曝露量は増加する傾向が認められた。

表 13 本薬の PK パラメータ（雌雄イヌ、13 週間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (pg/mL)		t _{max} * (h)		AUC _{24h} (pg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	0.0015	102±38	75±19	1 (0.25, 6)	4 (1, 18)	1,470±247	1,360±233
	0.005	402±220	624±450	4 (1, 6)	2 (0.25, 4)	5,840±1,420	6,860±2,120
	0.01	820±465	1,680±1,060	4 (0.25, 8)	2 (0.25, 6)	11,700±2,920	19,600±5,730
29	0.0015	314±150	317±127	1 (1, 6)	6 (0.25, 24)	5,550±1,400	6,420±2,660
	0.005	970±229	1,260±414	2 (0.5, 6)	4 (0, 12)	14,300±3,820	24,500±8,790
	0.01	1,830±455	2,630±746	2 (0, 4)	1 (1, 18)	28,000±7,260	41,900±5,700
91	0.0015	278±50	323±117	24 (1, 24)	24 (2, 24)	5,560±1,340	5,750±2,060
	0.005	1,110±172	1,190±513	2 (1, 24)	2 (0.25, 12)	19,600±2,530	23,500±11,300
	0.01	2,010±365	2,900±1,180	2 (0.5, 24)	2 (1, 8)	36,200±8,380	49,900±24,900

平均値±標準偏差、n=7、*：中央値（最小値、最大値）

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 10 μmol/L の P_{appA→B} は 2.49×10⁻⁶ cm/秒であった。申請者は、ジゴキシンの P_{appA→B} (2.01×10⁻⁶ cm/秒) を上回ったことを考慮すると、本薬の膜透過性は中等度であると考える旨を説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラット及び雌性アルビノラットに ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、雄性有色ラット及び雌性アルビノラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織において、有色ラットでは投与 4 時間後、アルビノラットでは投与 1 時間後に組織中放射能濃度は最高値を示した。有色ラットにおいて、①ぶどう膜、②肝臓、③腎臓髄質、④腎臓及び

⑤動脈壁における組織中放射能濃度の最大値（それぞれ①1,830、②1,820、③1,140、④1,060及び⑤1,060 ng Eq./g）は、血液中放射能濃度の最大値（439 ng Eq./g）と比較して特に高値を示した。また、アルビノラットにおいて、①肝臓、②腎臓髄質、③腎臓及び④腎臓皮質における組織中放射能濃度の最大値（それぞれ①2,690、②1,470、③1,370及び④1,360 ng Eq./g）は、血液中放射能濃度の最大値（438 ng Eq./g）と比較して特に高値を示した。

アルビノラットの皮膚及びぶどう膜における放射能は投与 24 時間後に定量下限未満となった一方で、有色ラットの有色皮膚及びぶどう膜においては投与 72 時間後まで放射能が検出された。申請者は、有色ラットのぶどう膜において放射能が長時間検出され、本薬及び本薬の代謝物はメラニンに結合することが示唆されたものの、有色ラットを用いた光毒性試験において、皮膚反応や眼科学的所見は認められなかった旨（5.6.1 参照）及び臨床試験において皮膚及び眼に安全性上の特段の懸念は認められなかった旨を説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿と本薬（0.01～1 µmol/L）を 37°C で 4 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、①マウス、②ラット、③イヌ、④サル及び⑤ヒトにおける本薬の血漿タンパク非結合率は、それぞれ①4.16～4.70、②10.0～10.3、③35.9～37.2、④31.4～34.0 及び⑤25.5～26.7%であった。

4.2.3 血球移行性

ラット、イヌ及びヒトに ¹⁴C 標識体を経口投与した後に採取した全血を用いて、本薬の血球移行性が検討された。その結果、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.572、0.924 及び 1.05 であった。以上より、ヒトにおいて、本薬は全血中で均等に分布することが示された、と申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胎児死亡及び催奇形性が認められたこと（5.5 参照）を考慮すると、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームと ¹⁴C 標識体（1 µmol/L）を NADPH 存在下において 37°C で 2 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、本薬はほとんど代謝されなかった。

マウス、ラット、イヌ及びヒト肝細胞と ¹⁴C 標識体（1 又は 10 µmol/L）を 37°C で 4 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ヒト肝細胞において本薬の代謝物は認められなかった。また、マウス、ラット及びイヌ肝細胞においても、本薬の代謝物はほとんど認められなかった。

4.3.2 *in vivo*

雌雄ラットに ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、尿及び糞中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 投与 12～24 時間後の血漿中には、主に未変化体が認められた（血漿中総放射能に対する割合は、雄及び雌でそれぞれ 95.1 及び 96.1%）。また、雌雄共通の代謝物として①M2（一酸化体）が、雄のみの代謝物として②M1（脱水素体）が認められた（血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ①雄で 2.31%及び雌で 2.34%、並びに②0.70%）。
- 投与後 24 時間までの尿中には、主に未変化体が認められた（投与放射能に対する割合は、雄及び雌でそれぞれ 16.5 及び 24.3%）。また、代謝物として雄では M1 が認められた（投与放射能に対する割合は 1.33%）。
- 投与 24 時間後までの糞中には、主に未変化体が認められた（投与放射能に対する割合は、雄及び雌でそれぞれ 64.2 及び 65.6%）。また、代謝物として①M1 及び②M2 が認められた（投与放射能に対する割合は、雄及び雌でそれぞれ①3.47 及び 0.44%、並びに②1.07 及び 1.16%）。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果等から、本薬及び本薬の代謝物は主に糞中に排泄されると考える旨を説明している。

- 胆管カニューレ未手術の雌雄ラットに ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与した際の投与 240 時間後までの放射能の①尿及び②糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、雄及び雌でそれぞれ①19.5 及び 25.8%、並びに②73.6 及び 70.9%であった。
- 胆管カニューレ挿入手術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与した際の投与 120 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 24.2、64.1 及び 3.37%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁移行性については検討されていない。申請者は、本薬の物理化学的性質（分子量：380.35、logP 値：1.6）を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、本薬による代謝酵素の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A、並びに UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.01～10 $\mu\text{mol/L}$ ）を CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の各基質¹⁶⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、検討された CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

¹⁶⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれ、フェナセチン、エファビレンツ、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトर्फアン、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.01~10 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の各基質¹⁶⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、検討された CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) を UGT 分子種 (1A1、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15) の各基質¹⁷⁾、UDPGA 及び 2%ウシ血清アルブミン存在下でインキュベートし、各 UGT 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、検討された UGT 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト初代培養肝細胞を本薬 (0.003~10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で 3 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬の CYP3A4 の mRNA 発現に対する誘導作用は、溶媒対照の 90.1~243%及び陽性対照¹⁸⁾ の 15.7%以下であった。なお、本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) 存在下の CYP3A4 の mRNA 発現に対する誘導作用は溶媒対照の 97%であった。一方、CYP1A2 及び 2B6 の mRNA 発現に対して、本薬は明確な誘導作用を示さなかった。申請者は、以上の検討結果に加えて、本薬 1 mg を QD 経口投与した際の血漿タンパク非結合形本薬の C_{max} (0.014 $\mu\text{mol/L}$) を考慮すると、臨床使用時に本薬による CYP1A2、2B6 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果から、本薬は、OCT1、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE-2K 及び BSEP の基質ではなく、P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。なお、P-gp 及び BCRP を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、それぞれ「6.R.4 P-gp を介した薬物動態学的相互作用について」及び「4.R.1 薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、P-gp を介した本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、P-gp 非発現細胞株に対する P-gp 発現細胞株における本薬の efflux ratio の比は 7.40 であった。
- Caco-2 細胞株を用いて、BCRP を介した本薬 (0.01~1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は 2.59~2.87 であった。
- ヒト OCT1、OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた MDCK II 細胞を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (0.01~1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、各トランスポーターの非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の取込み量の比は、いずれも 2 未満であった。
- ヒト OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE-2K を発現させた MDCKII 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (0.01~1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、各トランスポーターの非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の取込み量の比は、いずれも 2 未満であった。

¹⁷⁾ UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15 の基質として、それぞれ、 β -エストラジオール、トリフルオロペラジン、5-ヒドロキシトリプトフォール、プロポフォール、ジドブジン及び S-オキサゼパムが用いられた。

¹⁸⁾ CYP3A4 の陽性対照としてリファンピシン (20 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

- ヒト BSEP を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、BSEP を介した本薬 (0.01~1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、ATP 非存在下に対する ATP 存在下における本薬の取込み量の比は 2 未満であった。

下記の検討結果を考慮すると、臨床使用時に本薬による各トランスポーターの阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト P-gp を発現させた MDCK 細胞株、ヒト BCRP を発現させた HEK293 細胞株、BSEP を発現させた Sf9 細胞株から調製した膜小胞、並びにヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹⁹⁾ の輸送に対する本薬 (0.014~30 $\mu\text{mol/L}$ ²⁰⁾) の阻害作用が検討された。その結果、各トランスポーターの基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、BCRP を介した本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro 試験において、本薬は BCRP の基質となることが示唆された (4.5.3 参照) ことから、本薬と強い BCRP 阻害剤との併用投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。なお、ABRAZO 試験及び EMBRACA 試験²¹⁾ において、本薬と BCRP 阻害剤との併用時の安全性に特段の懸念は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ABRAZO 試験及び EMBRACA 試験では、本薬と BCRP 阻害剤を併用した患者において、薬物動態学的相互作用に起因すると考えられる安全性上の懸念は認められていないこと等を考慮すると、現時点において、本薬と BCRP 阻害剤との併用投与について添付文書で注意喚起する必要性は低いと判断した。ただし、BCRP を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験 (光安全性試験、骨髄抑制機序検討試験) の成績が提出された。

¹⁹⁾ P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び BSEP の基質として、それぞれ ³H 標識したジゴキシン (10 $\mu\text{mol/L}$)、ロスバスタチン (0.2 $\mu\text{mol/L}$)、³H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 (2 $\mu\text{mol/L}$)、³H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 (10 $\mu\text{mol/L}$)、³H 標識したエストラジオール-17 β -グルクロニド (2 $\mu\text{mol/L}$)、³H 標識したコレシストキニン 8 (10 $\mu\text{mol/L}$)、¹⁴C 標識した 1-methyl-4-phenylpyridinium (10 $\mu\text{mol/L}$) 及び ³H 標識したタウロコール酸 (1 $\mu\text{mol/L}$)、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として ¹⁴C 標識したメトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

²⁰⁾ OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K 及び BSEP の検討は 1 $\mu\text{mol/L}$ で行われた。

²¹⁾ 本薬を申請用法・用量で単独投与した臨床試験 (030 試験、ABRAZO 試験及び EMBRACA 試験) のうち、ABRAZO 試験及び EMBRACA 試験において BCRP 阻害剤の併用例が認められた。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、ラット（CTD 4.2.3.2.3）及びイヌ（CTD 4.2.3.2.6）を用いた5日間反復経口投与毒性試験の結果に基づき、本薬の概略の致死量及び急性毒性が評価された。ラットでは1 mg/kg、イヌでは0.1 mg/kg以上の用量で死亡例が認められ、本薬の概略の致死量は、ラットで1 mg/kg、イヌで0.1 mg/kgと判断された。単回投与後の急性症状は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（5日間、並びに4及び13週間）が実施された（表14）。その結果、ラット及びイヌに共通した主な毒性所見として、臨床曝露量未満²²⁾において、赤血球及び白血球系パラメータの低下、骨髄細胞減少及びリンパ組織リンパ球系細胞減少並びに消化管粘膜障害が認められ、ラットでは、白血球系パラメータ低下による免疫抑制に伴う細菌感染、肝機能パラメータの異常及び肝細胞壊死が認められた。

申請者は、ラット及びイヌへの反復投与において無毒性量以下で認められた体重変動、赤血球系パラメータの変動、リンパ組織リンパ球系細胞減少、尿検査パラメータの変動については、その変化が軽微であることから毒性ではないと説明している。また、反復投与毒性試験において認められた本薬の肝臓、消化管及び造血・リンパ系に対する影響については、臨床試験において当該毒性所見に関連した有害事象が一定の割合で認められたものの、本薬の臨床使用時において管理かつ忍容可能である旨を説明している。

なお、本薬の主な毒性標的器官である造血系及びリンパ系に対する本薬の影響に関する機構の判断については、本薬の安全性に係る臨床試験成績を考慮した上で、「7.R.1.1 骨髄抑制について」の項に記載する。

表14 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見 ^{*)}	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	5日間 (QD) + 回復 4週間	0 ^{*)} 、0.3、1、3	≥0.3：摂餌量低値、胃・十二指腸・小腸・大腸アポトーシス（雌雄） ≥1：被毛粗剛（雄）、卵胞閉鎖（雌） 回復期間中の死亡例 1：12/12例（雌雄） 3：12/12例（雌雄） 摂餌量低値、消瘦、円背位、蒼白、自発運動減少、眼・鼻ポルフィリン沈着、被毛粗剛/汚れ、半眼、頭部・頸部腹側腫脹、過敏、液状便、下顎リンパ節・唾液腺・肺・腎臓炎症/細菌感染、脳出血・細菌感染	—	4.2.3.2.3

²²⁾ ラット及びイヌの無毒性量（0.015 mg/kg/日及び0.005 mg/kg/日）における曝露量（AUC₂₄）は、それぞれ8.43 ng・h/mL（雌雄合算）及び7.86 ng・h/mL（雌雄合算）であり、ヒトに本薬1 mgをQD投与した際の定常状態における曝露量（AUC₂₄：52.5 ng・h/mL）と比較していずれも0.2倍であった。

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見*3	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	4週間 (QD) + 回復 4週間	0*1、0.005、0.015、0.05	<p>≥0.005：血中尿素窒素高値（雌）、精巣上体精子肉芽腫（雄）</p> <p>≥0.015：好中球数*4・血中グロブリン低値、A/G 比・クロール高値、胸骨骨髓細胞減少（雌）</p> <p>0.05：背頸部・鼻部被毛赤色化、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数*4白血球数*5・単球数・好酸球数*6・好塩基球数*5・大型非染色細胞数*7低値、血小板数・血中グルコース・γ-GTP・カリウム高値、大腿骨骨髓細胞減少、腺胃・十二指腸アポトーシス増加、肝臓肝細胞壊死、下顎リンパ節胚中心・腸間膜リンパ節胚中心・脾臓辺縁帯・胸腺リンパ球枯渇（雌雄）、好中球数*8・リンパ球数・フィブリノーゲン*9・血中グロブリン・血中ALP 低値、MCV・MCH・A/G 比・無機リン・クロール高値、精巣・胸腺重量低値、精巣上体限局性黄褐色変色、胸骨骨髓細胞減少、精巣萎縮/変性（雄）、リンパ球数低値*4（雌）</p> <p>回復性あり</p>	—	4.2.3.2.4
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	13週間 (QD) + 回復 4週間	0*1、0.005、0.015、0.05/0.04*2	<p><u>死亡例</u>*10</p> <p>0.05/0.04：4/18例（雄）、1/18例（雌）</p> <p>眼・耳・足部蒼白、体重減少、自発運動減少、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数・白血球数・好中球数・リンパ球数・好塩基球数・大型非染色細胞数低値、骨髓細胞減少</p> <p><u>生存例</u></p> <p>≥0.015：赤血球数低値、MCV・MCH 高値*11、腸間膜リンパ節リンパ球減少（雌雄）、体重増加量低値（雄）、尿量高値、尿比重低値（雌）</p> <p>0.05/0.04：眼・足蒼白、ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数・白血球数・リンパ球数・単球数・好塩基球数・大型非染色細胞数低値、血小板数高値、大腿骨・胸骨骨髓細胞減少・M/E 比増加・肥満細胞浸潤、脾臓髓外造血亢進、胸腺リンパ球減少（雌雄）、耳蒼白、脾臓重量高値、精巣・精巣上体重量低値、精巣上体管腔細胞残屑・精子減少・上皮空胞化、精巣変性/萎縮（雄）、MCV・MCH 高値、胸腺重量低値（雌）</p> <p>0.015：摂餌量低値（雄）</p> <p>回復性あり</p>	0.015	4.2.3.2.5
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	5日間 (QD) + 回復 4週間	0*1、0.003、0.01、0.03、0.1	<p>≥0.01：十二指腸・小腸・大腸：アポトーシス増加</p> <p>回復期間中の死亡例</p> <p>0.1：3/3例（雄）、3/3例（雌）</p> <p>自発運動量低下、流涎、液状・粘液状・赤色/橙色変色・無形便、体温上昇、体重・摂餌量減少</p>	—	4.2.3.2.6

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見*3	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4週間 (QD) + 回復 29日間	0*1、0.0005、0.0015、0.005、0.01	<p>≥0.005: ヘマトクリット・好塩基球数低値、回腸 GALT・下顎リンパ節胚中心・腸間膜リンパ節胚中心・脾臓胚中心リンパ球枯渇 (雌雄)、リンパ球数・大型非染色細胞数低値 (雄)、単球数低値 (雌)</p> <p>0.01: 赤血球数・ヘモグロビン・網状赤血球数・血小板数・白血球数・好中球数・単球数・大型非染色細胞数低値、十二指腸アポトーシス増加、胸骨骨髓細胞減少 (雌雄)、リンパ球数低値、盲腸・結腸 GALT リンパ球枯渇、大腿骨骨髓細胞減少 (雌)</p> <p>0.005: 盲腸 GALT リンパ球枯渇 (雄)、白血球数・好中球数低値*4 (雌)</p> <p>回復性あり</p>	0.005	4.2.3.2.7
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	13週間 (QD) + 回復 4週間	0*1、0.0015、0.005、0.01	<p>≥0.005: 赤血球数低値 (雄)</p> <p>0.01: ヘモグロビン・ヘマトクリット・MCHC・網状赤血球数・血小板数・好塩基球数低値、MCV 高値、胸骨骨髓 M/E 比上昇 (雌雄)、白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数・大型非染色細胞数低値、精巣重量低値、精巣上体管腔内細胞残屑・精子減少、大腿骨骨髓 M/E 比上昇 (雄)、赤血球数低値 (雌)</p> <p>回復期間*12 精巣精細管精子形成細胞変性/萎縮</p>	0.005	4.2.3.2.8

*1: 0.5% CMC、*2: 足及び眼の蒼白が認められたため 50~63 日目まで休薬し、64 日目から 0.04 mg/kg/日に減量して投与再開、*3: ラット及びイヌを用いた 5 日間反復毒性試験: 急性毒性及び当該試験にのみ又は特徴的に認められた所見のみ記載、*4: 投与 8 日目、*5: 投与 29 日目雌除く、*6: 投与 15 日目、*7: 投与 22 日目雄除く、*8: 投与 22 及び 29 日目除く、*9: 投与 29 日目、*10: 本薬投与に関連した主な毒性所見のみ記載、*11: 投与 85 日目雄及び投与 92 日目雌、*12: 回復期間中に新たに認められた所見

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施された (表 15)。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において染色体異常誘発性、ラットを用いた小核試験において小核誘発性が認められたことから、本薬は染色体異常誘発性を有する、と申請者は説明している。

表 15 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD	
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2uvrA	S9-/+	0*1、100、333、1,000、3,333、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (4時間)	0*1、50、100、200 µg/mL	陽性 (構造異常)	4.2.3.3.1.2
			S9+ (4時間)	0*1、50、100、125 µg/mL		
S9- (20時間)	0*1、0.5、1.0、2.5 µg/mL					
in vivo	小核試験	ラット (Sprague Dawley)、 骨髄、単回、経口	/	0*2、150、300、600 mg/kg (24 時間後)	陽性	4.2.3.3.2.1
			/	0*2、600 mg/kg (48 時間後)		

*1: DMSO、*2: 0.5% CMC

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄生殖器への影響が反復投与毒性試験で評価され、ラット及びイヌへの反復投与において、精巣で精細管変性と関連する精巣上部における異常所見、ラットへの反復投与において、卵巣で卵胞閉鎖が認められた（5.2 参照）。

妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 16）。胚・胎児に対する主な毒性所見として、胚・胎児死亡、胎児体重減少、外表及び骨格奇形並びに骨格変異が認められ胚・胎児に対する無毒性量は 0.015 mg/kg/日未満²³⁾であった。

また、申請者は、妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のよう
に説明している。

遺伝毒性（5.3 参照）及び生殖発生試験の結果、本薬の遺伝毒性及び胚・胎児発生への影響が示唆されたことから、当該試験成績について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、①妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本薬を投与しないことが望ましい旨、並びに②妊娠可能な女性では本薬投与中及び最終投与後 7 カ月間²⁴⁾、男性では本薬投与中及び最終投与後 4 カ月間²⁴⁾は適切な避妊を行うよう指導する旨を注意喚起する。

表 16 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児の発生に関する試験	雌性ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6～17 日 (1 回/日)	0*1、0.015、0.05、0.15	母動物： 死亡例 0.15：8/25 例 脱水、円背位、冷感、自発運動低下、削瘦、半眼、眼蒼白、摂餌量低値 生存例 ≥0.015：赤色臆分泌物、体重増加量・摂餌量低値 ≥0.05：脱水、円背位 0.15：皮膚蒼白、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、網状赤血球数・白血球数・単球数・好中球数・好酸球数低値、血中 AST・ALT・γ-GTP・グルコース高値、血中コレステロール低値 胚・胎児： ≥0.05：胚・胎児全死亡、 0.015：胎児吸収、胎児体重低値、眼部隆起扁平化*2、小眼球*2、頬骨弓変形*3、胸骨分節骨化不全*3・分離*2・変形*3、過剰肋骨*3、頸椎椎弓骨化不全*3・癒合*2・変形*3	母動物： 0.015 未満 胚・胎児： 0.015 未満	4.2.3.5.2.1

*1：0.5% CMC、*2：奇形、*3：変異

²³⁾ 妊娠雌ラットに本薬 0.015 mg/kg/日を投与した際の曝露量 (AUC₂₄) は 4.97 ng・h/mL であり、ヒトに本薬 1 mg を QD 投与した際の定常状態における曝露量 (AUC₂₄：52.5 ng・h/mL) と比較して 0.09 倍であった。

²⁴⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、妊娠可能な女性では本薬のヒトでの半減期 (50.7～89.8 時間) (6.2.1.1 参照) の 5 倍の期間に 6 カ月を加えた期間、男性では半減期の 5 倍の期間に 3 カ月を加えた期間に基づき設定された。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光安全性試験

マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込み光毒性試験及び有色ラットを用いた光毒性試験が実施された（表 17）。*in vitro* 光毒性試験において光毒性を有する可能性が示唆されたものの、有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験において光毒性を示唆する所見は認められなかったことから、本薬の光毒性の懸念は低い、と申請者は説明している。

表 17 光安全性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0*1、0.6、1.0、1.8、3.2、5.7、10.1、17.9 及び 31.9 µg/mL UVA (5 J/cm ²) 及び UVB (20.2 ~20.4 J/cm ²) を照射	1 回目 IC ₅₀ : 9.389 µg/mL (PIF : 3.408 超、MPE : 0.345) 2 回目 IC ₅₀ : 9.015 µg/mL (PIF : 3.540 超、MPE : 0.275) 光毒性あり	4.2.3.7.7.1
ラット (Long Evans)	0*2、0.015、0.05 mg/kg/日、3 日間経口投与した後に UVA (10.29 mJ/cm ²) 及び UVB (145 mJ/cm ²) を照射	所見なし	4.2.3.7.7.4

*1 : DMSO、*2 : 0.5% CMC

5.6.2 骨髄抑制機序検討試験

本薬単独処理又は本薬と DNA アルキル化剤であるテモゾロミドとの併用処理をしたときの骨髄抑制の発現機序を検討する試験が実施された（表 18）。本薬は骨髄由来細胞に対して細胞毒性を示し、本薬とテモゾロミドとの併用処理においてアポトーシス誘導作用が認められた。以上の結果から、本薬投与に関連した血液毒性は骨髄細胞に対する細胞増殖抑制が関与する可能性、及び本薬とテモゾロミドとの併用投与では骨髄由来細胞に対してアポトーシス誘導能が増強する可能性が示唆された、と申請者は説明している。

表 18 骨髄抑制機序検討試験

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
末梢血単核球 (PBMC)/骨髄単核球細胞 (BMMNC) ヘテロ培養細胞、CD34 陽性骨髄細胞	本薬単独又はテモゾロミドを併用で処理した場合の細胞生存率、アポトーシス及び二本鎖 DNA 切断能並びに本薬の骨髄細胞の分化/増殖への影響を評価	<p>【PBMC】 本薬 10 µmol/L とテモゾロミド 30 µmol/L 以上との併用処理で細胞生存率低下、本薬単独処理では影響なし</p> <p>【BMMNC】 本薬とテモゾロミドとの併用処理でアポトーシス（二本鎖 DNA 切断）誘導あり、本薬単独処理では誘導なし <u>各動物種由来の細胞毒性に対する IC₅₀ 値 (nmol/L)</u> ラット : 2.9、マウス : 5.4、ヒト : 6.9</p> <p>【CD34 陽性細胞】 本薬の骨髄各細胞（赤芽球、骨髄細胞及び巨核球）系列の分化/増殖への影響なし <u>各細胞系列に対する IC₅₀ 値 (nmol/L)</u> 赤芽球 : 8.7、骨髄細胞 : 18.7、巨核球 : 10.0</p>	4.2.3.7.7.2 参考

5.6.3 不純物の安全性評価

原薬に含まれる不純物（*不純物A 及び *不純物B）について変異原性は評価されていないものの、規格限度上限の *不純物A 及び *不純物B を含有した原薬を一日最大投与量（1.45 mg）投与した場合のこれらの不純物の曝露量（4.4 µg/日）は、ICH-M7（R1）で示されている毒性学的懸念の閾値（TTC）に基づく投与期間を1～10年とした場合の1日あたりの許容摂取量（10 µg/日）を下回ることから、変異原性の懸念は低い、と申請者は説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、液剤及びカプセル剤があり、当該製剤を用いて本薬のPK等が検討された（表19）。EMBRACA試験で用いられたカプセル製剤であるGen2.0とGen3.1は製剤処方異なる製剤である。なお、市販予定製剤とEMBRACA試験及びTALAPRO-2試験で使用されたカプセル製剤（Gen3.1）との間では、カプセル剤皮の色と印字の有無のみが異なり、カプセル内容物の処方同一である。

表 19 各臨床試験で使用された経口製剤

製剤	試験名
¹⁴ C 標識体を含む経口服液剤	海外第 I 相試験（003 試験）
0.025、0.05 及び 0.25 mg カプセル（Gen1.0）	海外第 I 相試験（007 試験、022 試験）
0.1 及び 0.25 mg カプセル（Gen2.0）*1	海外第 I 相試験（007 試験、023 試験）、海外第 II 相試験（ABRAZO 試験）、海外第 III 相試験（EMBRACA 試験）
0.1、0.25 及び 1 mg カプセル（Gen3.1）*2	国内第 I 相試験（030 試験）、海外第 I 相試験（001 試験、002 試験、004 試験、005 試験）、海外第 II 相試験（ABRAZO 試験、020 試験、TALAPRO-1 試験、010 試験）、海外第 III 相試験（EMBRACA 試験）、国際共同第 III 相試験（TALAPRO-2 試験）

*1：0.1 mg カプセル（Gen2.0）は EMBRACA 試験のみで使用された。なお、EMBRACA 試験の開始時には、4段階目の減量用量として 0.1 mg が設定され、0.1 mg カプセル（Gen2.0）は 1 例で使用されたものの、試験実施中に当該減量用量は削除された（治験実施計画書第 2 版（20██年██月██日付け））。*2：0.1 mg カプセル（Gen3.1）は TALAPRO-2 試験のみ、1 mg カプセル（Gen3.1）は 004 試験、005 試験、ABRAZO 試験、020 試験、TALAPRO-1 試験、010 試験及び EMBRACA 試験で使用された。

ヒト血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：5 又は 25 pg/mL²⁵⁾）。

6.1.1 海外試験

6.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1.1：023 試験<2013 年 2 月～██月>）

健康成人 18 例（PK 解析対象は 18 例）を対象に、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

²⁵⁾ 007 試験、EMBRACA 試験、022 試験及び 023 試験の血漿検体は定量下限 5 pg/mL、001 試験、002 試験、003 試験、004 試験、005 試験、TALAPRO-1 試験、ABRAZO 試験、EMBRACA 試験、TALAPRO-2 試験及び 030 試験の血漿検体は定量下限 25 pg/mL の測定法で定量された。

用法・用量は、本薬 0.5 mg を空腹時²⁶⁾ 又は高脂肪食²⁷⁾ の摂取後に単回経口投与することとされ、各投与期間の休薬期間は 21 日間とされた。

空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.539 [0.481, 0.603] 及び 0.976 [0.925, 1.03] であり、本薬の t_{max} の中央値は、空腹時投与では 1 時間、高脂肪食後投与では 4 時間であった。

申請者は、本薬の PK に及ぼす食事の影響について、以下のように説明している。

023 試験において、空腹時投与と比較して高脂肪食後投与で本薬の C_{max} の低下及び t_{max} の遅延が認められたことについて、食事の摂取により本薬の吸収速度が低下したことが原因であったと考える。023 試験において、食事の摂取は本薬の AUC_{inf} に明確な影響を及ぼさなかったことに加えて、下記の点等から、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能と考える。

- 以下の点から、023 試験で用いられた 0.25 mg カプセル (Gen2.0) 及び EMBRACA 試験、TALAPRO-2 試験等で用いられた 0.25 mg カプセル (Gen3.1) の製剤間の差異が空腹時及び食後投与時の本薬の吸収に及ぼす影響は限定的であり、023 試験の結果に基づき、市販予定製剤投与時における本薬の PK に及ぼす食事の影響を考察することは可能と考えること
 - 試験液として pH 1.2、pH 5.0 及び pH 6.8 の緩衝液を用いた場合の溶出試験の結果において、0.25 mg カプセル (Gen2.0) 及び 0.25 mg カプセル (Gen3.1) の平均溶出率は、全ての条件で「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 67 号) の判定基準に適合した²⁸⁾ こと等から、両製剤の溶出挙動は類似していると考えること
- 本薬の用法・用量に食事時期を規定しなかった EMBRACA 試験及び TALAPRO-2 試験において本薬の有効性が示され、安全性は忍容可能であったこと

6.1.2 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

申請者は、pH 1.2~6.8 の範囲における本薬の溶解度は $\mu\text{g/mL}$ であり、本薬の 1 回最高用量である 1 mg は水 250 mL に溶解すると考えることから、プロトンポンプ阻害剤等の投与に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及び癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及びエンザルタミド、イトラコナゾール又はリファンピシンの併用投与時について検討された。

6.2.1 国内試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.4.BC : 030 試験<2017 年 11 月~2021 年 1 月>)

進行固形癌患者 9 例 (PK 解析対象は 9 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された²⁹⁾。

²⁶⁾ 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。

²⁷⁾ 総熱量 827 kcal のうち、脂質を 57%含む。

²⁸⁾ 試験液に水を用いた場合は、判定基準に適合していない。

²⁹⁾ 030 試験では、gBRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性であり、化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした拡大パートも実施されている。

用法・用量は、第1日目に本薬 0.75 又は 1 mg を単回経口投与した後、第8日目から QD 経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 20 のとおりであった。本薬 1 mg を QD 経口投与した際の本薬の蓄積率³⁰⁾は、2.87 であった。

表 20 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	測定日	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.75	1	3	7.52±2.58	0.983 (0.750, 1.92)	47.1±8.97	108±13.0	56.6±17.9
	29	3	14.8±3.95	1.02 (0.967, 1.87)	127±8.02	—	—
1	1	6	14.2±3.62	0.967 (0.467, 1.98)	90.8±29.4	200±17.7 ^{*2}	50.7±10.1 ^{*2}
	29	6	33.1±5.16	1.03 (0.733, 1.92)	249±49.6	—	—

平均値±標準偏差、*1：中央値（最小値、最大値）、*2：4例、—：算出せず

6.2.2 国際共同試験

6.2.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1.CRPC：TALAPRO-2 試験<2017年■月～実施中 [データカットオフ日：2022年8月16日]>

mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者 421 例（PK 解析対象は 414 例）を対象に、エンザルタミド併用時の本薬の PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験（パート1）及び無作為化二重盲検比較試験（パート2（コホート1））が実施された。

用法・用量は、エンザルタミド 160 mg との併用で、本薬 0.5 又は 1 mg を QD 経口投与することとされ、本薬及びエンザルタミドの血漿中濃度が検討された。

パート1における本薬及びエンザルタミドの PK パラメータは表 21 のとおりであった。また、パート2（コホート1）において、エンザルタミド 160 mg との併用で、本薬 0.5 mg を QD 経口投与したときの、第9週目における本薬の C_{trough} の幾何平均値は 3.68 ng/mL であった。

表 21 本薬及びエンザルタミドの PK パラメータ

測定対象	本薬の用量 (mg)	測定日	例数	C _{max} (ng/mL ^{*1})	t _{max} ^{*2} (h)	AUC _{tau} (ng·h/mL ^{*3})
本薬	0.5	第1日目	6	1.65±0.474	1.51 (1.0, 4.0)	18.3±4.63
		第9週目 ^{*4}	5	8.95±2.27	1.95 (1.0, 4.0)	137±32.9
	1	第1日目	13	3.78±1.86	2.10 (1.0, 24.0)	48.9±14.5 ^{*5}
		第9週目 ^{*4}	3	16.5±6.13	5.05 (4.0, 5.5)	302±151
エンザルタミド	0.5	第1日目	6	3.88±1.54	1.00 (1.0, 2.0)	33.2±10.4
		第9週目 ^{*4}	6	12.0±3.23	1.00 (0.9, 2.0)	215±41.4
	1	第1日目	13	3.69±0.999	1.00 (1.0, 2.0)	34.9±11.4 ^{*6}
		第9週目 ^{*4}	6	12.3±1.98	1.05 (1.0, 2.0)	253±32.3

平均値±標準偏差、*1：エンザルタミドでは µg/mL、*2：中央値（最小値、最大値）、*3：エンザルタミドでは µg·h/mL、*4：来院時に測定、*5：12例、*6：11例

³⁰⁾ 第1日目投与時の AUC_{tau} に対する第29日目の AUC_{tau} の比。

申請者は、上記の結果について、以下のように説明している。

TALAPRO-2 試験のパート 1 において、エンザルタミドとの併用で本薬 1 mg を QD 投与したときの本薬の曝露量 (AUC_{tau}) は、本薬 1 mg を QD で単独投与したときの曝露量 (AUC_{tau}) と比較して高値を示したこと (6.2.10 参照) から、エンザルタミドとの併用により本薬の曝露量が増加することが示唆された。本薬の消失には P-gp が関与していること (4.5.3 参照)、エンザルタミドは P-gp に対する阻害作用を有する旨が報告されていること (「平成 26 年 1 月 15 日付け審査報告書 イクスタンジカプセル 40 mg」参照) から、エンザルタミド併用投与時に認められた本薬の曝露量の増加は、エンザルタミドが P-gp を阻害したことに起因すると考えられる。

6.2.3 海外試験

6.2.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.1.BC : 007 試験<2011 年 1 月~2015 年 3 月>)

進行固形癌患者 39 例 (PK 解析対象は 39 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 1 日目に本薬 0.025~1.1 mg を単回経口投与した後、第 8 日目から QD 経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 22 のとおりであった。

表 22 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	測定日	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} *1 (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	蓄積率*2
0.025	1	3	0.0600±0.0159	7.92 (1.95, 9.95)	0.952±0.386	—
	35	3	0.300±0.0788	1.02 (0.580, 3.98)	3.42、4.50*3	3.97、6.73*3
0.05	1	3	0.0797±0.00750	1.00 (0.800, 1.02)	1.16±0.166	—
	35	2	0.562、0.667	0.770、10.1	8.04、11.5	6.23、9.42
0.1	1	3	0.214±0.0509	1.02 (1.00, 3.98)	3.16±1.27	—
	35	2	1.64、2.11	0.750、0.820	26.9、33.2	8.68、15.8
0.2	1	3	0.788±0.369	1.03 (1.00, 2.32)	9.13±3.54	—
	35	3	5.62±3.53	1.97 (1.00, 3.02)	83.1±49.3	9.14±4.57
0.4	1	3	1.83±0.699	2.03 (0.750, 2.95)	13.5±5.20	—
	35	3	6.56±1.50	0.980 (0.750, 2.00)	67.3±22.6	5.62±3.36
0.6	1	6	4.10±1.40	0.835 (0.750, 1.95)	37.9±12.9	—
	35	6	11.3±3.23	1.04 (0.730, 5.98)	119±19.9	3.32±0.806
0.9	1	6	6.10±3.06	2.00 (1.02, 9.98)	58.2±24.3	—
	35	5	15.4±1.54	1.02 (0.970, 2.07)	157±24.5	3.70±2.43
1.0	1	5	10.6±4.22	1.03 (0.730, 2.07)	85.1±29.1	—
	35	6	21.0±7.99	1.02 (0.750, 2.00)	202±54	2.31±0.353
1.1	1	7	13.2±3.22	1.00 (0.730, 2.05)	91.6±31.8	—
	35	4	23.4±4.81	1.48 (0.980, 2.00)	188±29.2	2.51±0.498

平均値±標準偏差 (2 例の場合は個別値)、—: 算出せず、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: 第 1 日目投与時の AUC₀₋₂₄ に対する第 35 日目の AUC₀₋₂₄ の比、*3: 2 例

6.2.3.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 003 試験<2016 年 9 月~2017 年 6 月>)

進行固形癌患者 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、本薬のマスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、¹⁴C 標識体 1 mg を単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 504 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 68.7 及び 19.7%であった。投与 504 時間後までの尿及び糞中において、主に未変化体が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ 54.6 及び 13.6%）。

投与 504 時間後までの血漿中において、未変化体のみが検出された。

6.2.4 薬物相互作用試験

6.2.4.1 イトラコナゾール及びリファンピシンとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.1 : 004 試験<2016 年 11 月～2018 年 1 月>）

進行固形癌患者 36 例（PK 解析対象は 36 例）を対象に、イトラコナゾール（P-gp 阻害剤）及びリファンピシン（P-gp 誘導剤）が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は以下のとおりとされた。

パート 1：第 1 及び 23 日目に本薬 0.5 mg を単回経口投与し、第 16～36 日目にイトラコナゾール 100 mg を BID 経口投与

パート 2：第 1 及び 25 日目に本薬 1 mg を単回経口投与し、第 16～38 日目にリファンピシン 600 mg を QD 経口投与

本薬単独投与時に対する①イトラコナゾール及び②リファンピシン併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.40 [1.13, 1.73] 及び 1.56 [1.38, 1.77] 並びに②1.37 [1.03, 1.81] 及び 1.02 [0.940, 1.11] であった。

申請者は、上記の結果に基づき、P-gp 誘導剤との併用により本薬の曝露量を低下させる可能性は低いと考えることから、P-gp 誘導剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える旨を説明している。

なお、P-gp 阻害剤との併用投与については、「6.R.4 P-gp を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

6.2.5 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3.2 : 002 試験<2016 年 9 月～2020 年 2 月>）

肝機能が正常な進行固形癌患者 7 例（PK 解析対象は 7 例）、並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害³¹⁾を有する進行固形癌患者 31 例（重症度別の内訳はそれぞれ 10、5 及び 16 例、PK 解析対象はそれぞれ 8、5 及び 13 例）を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 0.5 mg を QD 経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

非結合形本薬の PK パラメータは表 23 のとおりであった。

³¹⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

表 23 肝機能障害の重症度別の非結合形本薬の PK パラメータ

肝機能障害の重症度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₂₄ (ng·h/mL)	幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害を有する患者/肝機能が正常な患者)	
				C _{max}	AUC ₂₄
第 1 日目					
正常	7	1.13±1.05	6.81±2.52	—	—
軽度	8	0.872±0.251	7.97±2.71	0.946 [0.567, 1.58]	1.18 [0.838, 1.67]
中等度	5	0.865±0.352	6.98±1.01	0.922 [0.517, 1.64]	1.08 [0.733, 1.60]
重度	13	0.916±0.599	8.35±4.01*	0.844 [0.531, 1.34]	1.18 [0.853, 1.63] *
第 22 日目					
正常	6	2.86±0.765	30.3±3.30	—	—
軽度	6	3.60±2.01	55.9±40.2	1.15 [0.780, 1.71]	1.49 [0.915, 2.44]
中等度	3	3.77±1.09	34.8±12.3	1.32 [0.819, 2.14]	1.11 [0.609, 2.02]
重度	2	3.79, 5.24	60.2, 69.8	—	—

平均値±標準偏差 (2 例の場合は個別値)、—: 算出せず、*: 11 例

申請者は、上記の結果に加えて、以下の点を考慮すると、肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験 (003 試験) の結果から、本薬は主に腎排泄により消失することが示唆されたこと (6.2.3.2 参照)
- EMBRACA 試験及び TALAPRO-2 試験において、肝機能³²⁾ が正常な患者及び肝機能障害を有する患者との間で、有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと

6.2.6 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1: 001 試験<2017 年 2 月~2019 年 1 月>)

腎機能が正常な進行固形癌患者 9 例 (PK 解析対象は 9 例)、並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害³³⁾ を有する進行固形癌患者 25 例 (重症度別の内訳はそれぞれ 9、8 及び 8 例、PK 解析対象はそれぞれ 9、8 及び 8 例) を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 0.5 mg を QD 経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

非結合形本薬の PK パラメータは表 24 のとおりであった。

³²⁾ 総ビリルビン及び AST が基準値上限以下の場合は正常、総ビリルビン又は AST が基準値上限を超過した場合は肝機能障害を有するとされた。

³³⁾ eGFR (mL/min/1.73m²) が 90 以上は腎機能正常、60 以上 90 未満は軽度、30 以上 60 未満は中等度、15 以上 30 未満かつ透析を受けていない場合は重度の腎機能障害と分類された。

表 24 腎機能障害の重症度別の非結合形本薬の PK パラメータ

腎機能障害の重症度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₂₄ (ng・h/mL)	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 _{max}	AUC ₂₄
第 1 日目					
正常	6	0.793±0.504	6.45±2.76	—	—
軽度	7	0.947±0.599	8.35±2.77	1.21 [0.701, 2.07]	1.43 [0.931, 2.20]
中等度	8	0.974±0.588	6.62±2.22*	1.22 [0.718, 2.06]	1.13 [0.733, 1.73]
重度	6	1.11±0.517	11.3±3.10	1.52 [0.868, 2.67]	1.97 [1.26, 3.08]
第 22 日目					
正常	6	2.74±1.05	29.6±9.95	—	—
軽度	7	3.35±2.02	35.1±12.8	1.17 [0.797, 1.73]	1.19 [0.839, 1.68]
中等度	8	3.60±1.66	43.2±20.3	1.28 [0.881, 1.87]	1.39 [0.995, 1.95]
重度	7	5.51±1.75	85.3±27.7	2.06 [1.40, 3.04]	2.87 [2.03, 4.05]

平均値±標準偏差、—：算出せず、*：7例

申請者は、上記の結果に基づき、軽度の腎機能障害は本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさなかったことから、軽度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

なお、中等度以上の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与については、「6.R.3 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」の項に記載する。

6.2.7 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I 相試験 (005 試験) のデータに基づき、血漿中本薬濃度と ΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度と ΔQTcF との間に明確な関連は認められなかった。なお、定常状態における C_{max} の平均値 (17.2 ng/mL) での ΔQTcF の 90%CI の上限は 5 ms 未満と予測された。

申請者は、上記の結果に基づき、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.8 PPK 解析

国際共同第 III 相試験 (EMBRACA 試験)、海外第 I 相試験 (022 試験及び 007 試験) 及び海外第 II 相試験 (ABRAZO 試験) で得られた本薬の PK データ (490 例、6,207 測定時点)³⁴⁾ に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3)。なお、本薬の PK は、1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の①CL/F、②V₂/F、並びに③ka 及び F1 に対する共変量として、それぞれ①年齢、人種及びベースラインの CL_{cr}、②体重、並びに③制酸剤、BCRP 阻害剤、食事、製剤、プロトンポンプ阻害剤、H₂ 受容体拮抗剤、H₂ 受容体拮抗剤以外の制酸剤、P-gp 阻害剤及び P-gp 誘導剤が検討された。その結果、(i) CL/F、(ii) V₂/F、(iii) ka 及び (iv) F1 に対する共変量として、それぞれ (i) 年

³⁴⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 若しくは各カテゴリの例数又は測定時点数は以下のとおりであった。

年齢: 49 (18, 88) 歳、人種: 白人 361 例、黒人 16 例、アジア 41 例、その他 9 例、不明 63 例、CL_{cr}: 105 (26.0, 362) mL/min、体重: 67.0 (35.7, 162) kg、制酸剤: 併用あり 190 例 (うちプロトンポンプ阻害剤 158 例、H₂ 受容体拮抗剤 20 例、H₂ 受容体拮抗剤以外の制酸剤 48 例)、BCRP 阻害剤: 併用あり 3 例、P-gp 阻害剤: 併用あり 56 例、P-gp 誘導剤: 併用あり 1 例、食事: 空腹時投与 3,713 測定時点、食後投与 1,889 測定時点、不明 605 測定時点、製剤: 1 mg カプセル 269 例、0.25 mg カプセル 252 例、0.05 mg カプセル 2 例、0.25 及び 0.05 mg カプセル 45 例

年齢、人種及びベースラインの CL_{cr}、(ii) 体重、(iii) 食事及び製剤、並びに (iv) P-gp 阻害剤が選択された。

申請者は、年齢、人種及び体重が本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的³⁵⁾であったことから、当該共変量に基づく用量調節は不要と考える旨を説明している。

なお、ベースラインの腎機能、食事、製剤及び P-gp 阻害剤が本薬の曝露量に及ぼす影響については、それぞれ「6.R.3 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」、「6.1.1.1 海外第 I 相試験」、「6.R.1 EMBRACA 試験で使用された製剤間の生物学的同等性について」及び「6.R.4 P-gp を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

6.2.9 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.9.1 曝露量と有効性との関連

①EMBRACA 試験及び②TALAPRO-2 試験の結果に基づき、それぞれ本薬の C_{avg,t} と①PFS 及び②rPFS との関連について検討された。その結果、本薬の C_{avg,t} の増加に伴い、①PFS 及び②rPFS が延長する傾向が認められた。

6.2.9.2 曝露量と安全性との関連

①ABRAZO 試験及び EMBRACA 試験並びに②TALAPRO-2 試験のパート 1 及びパート 2 コホート 1 の結果に基づき、本薬の C_{avg,t} と Grade 3 以上の貧血、好中球減少症及び血小板減少症との関連について検討された。その結果、①の結果に基づく検討においては、本薬の C_{avg,t} の増加に伴い Grade 3 以上の貧血及び血小板減少症の発現率が増加する傾向が認められたが、本薬の C_{avg,t} と Grade 3 以上の好中球減少症との間に明確な関連は認められなかった。また、②の結果に基づく検討においては、本薬の C_{avg,t} の増加に伴い Grade 3 以上の貧血、好中球減少症及び血小板減少症の発現率が増加する傾向が認められた。

6.2.10 PK の国内外差

申請者は、以下の点から、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

- 本薬 1 mg を QD 投与した際の、定常状態における本薬の C_{max} 及び AUC_{tau} は、外国人患者と比較して日本人患者で高い傾向が認められた (表 25) もの、検討例数は限られていること、及び C_{trough} は同程度であったこと (表 26)

表 25 本薬の C_{max} 及び AUC

試験名	対象患者	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng・h/mL)
030 試験用量漸増パート	日本人患者	6	32.8 (14)	245 (21)
007 試験用量漸増パート	外国人患者	6	19.8 (39)	196 (27)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

³⁵⁾ ①年齢及び②体重について、中央値の患者に対する 10 及び 90%タイル値の患者における①CL/F 及び②V₂/F の比はそれぞれ①1.02 及び 0.975 並びに②0.753 及び 1.50 であった。人種について、非アジア人に対するアジア人における CL/F の比は 1.24 であった。

表 26 本薬の C_{trough}

試験名	対象患者	例数	C _{trough} (ng/mL)
030 試験拡大パート	日本人患者	17	3.35 (39)
ABRAZO 試験	外国人患者	47	3.61 (66)
EMBRACA 試験	外国人患者	175	3.53 (61)
005 試験	外国人患者	27	4.95 (56)

幾何平均値（幾何変動係数%）

- TALAPRO-2 試験パート 2（コホート 1）において、エンザルタミドとの併用で本薬 0.5 mg を QD 投与した際の、定常状態における本薬の C_{trough}（幾何平均値（幾何変動係数%））は、日本人患者（51 例）及び外国人患者（259 例）でそれぞれ 3.44（43）及び 3.08（47）ng/mL であり、両者間で明確な差異は認められなかったこと

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 EMBRACA 試験で使用された製剤間の生物学的同等性について

EMBRACA 試験における本薬の用法・用量は 1 mg QD 投与と設定されており、0.25 mg カプセル（Gen2.0）、0.25 mg カプセル（Gen3.1）又は 1 mg カプセル（Gen3.1）を用いて投与された。

申請者は、EMBRACA 試験で使用された製剤間の生物学的同等性について、以下のように説明している。

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号）及び「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 67 号）に基づき溶出試験を実施した結果、それぞれ 0.25 mg カプセル（Gen3.1）と 1 mg カプセル（Gen3.1）及び 0.25 mg カプセル（Gen2.0）と 0.25 mg カプセル（Gen3.1）の間の生物学的同等性は示されなかった。上記のガイドラインでは、両製剤間の溶出挙動の同等性が示されなかった場合には、ヒトを対象とした生物学的同等性試験を実施する旨が規定されているが、下記の理由から、当該試験を実施することは困難と考える。

- 本薬の曝露量の個体内変動等を考慮すると、0.25 mg カプセル（Gen3.1）と 1 mg カプセル（Gen3.1）、及び 0.25 mg カプセル（Gen2.0）と 0.25 mg カプセル（Gen3.1）の間の生物学的同等性試験を実施するために必要な症例数はいずれも 178 例と算出され、組入れに長期間を要することが想定されること

しかしながら、下記の点等を考慮すると、0.25 mg カプセル（Gen2.0）、0.25 mg カプセル（Gen3.1）及び 1 mg カプセル（Gen3.1）を用いて本薬 1 mg を投与した際には、いずれの製剤においても同程度の曝露量が得られると考える。

- 上記の製剤が使用された ABRAZO 試験及び EMBRACA 試験の第 2 サイクルの第 1 日目における、①0.25 mg カプセル（Gen2.0）、②0.25 mg カプセル（Gen3.1）及び③1 mg カプセル（Gen3.1）を用いて本薬 1 mg を投与した際の C_{trough} の幾何平均値（幾何変動係数%、例数）は、それぞれ①2,760

(96.6、43 例)、②4,900 (92.5、5 例) 及び③3,610 (65.0、126 例) pg/mL であり、個別値の分布の範囲は重なっていたこと (図 1)

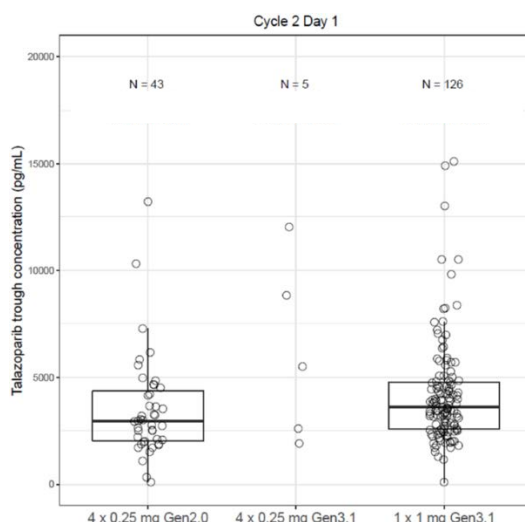


図 1 ABRAZO 試験及び EMBRACA 試験の第 2 サイクルの第 1 日目における製剤別の C_{trough}

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EMBRACA 試験で使用された製剤間の生物学的同等性を示すデータは得られていないこと、及び下記の点を考慮すると、0.25 mg カプセル (Gen2.0)、0.25 mg カプセル (Gen3.1) 及び 1 mg カプセル (Gen3.1) を用いて本薬 1 mg を投与した際に、いずれの製剤においても同程度の曝露量が得られると結論付けることは困難である。

- 上記の 2 試験において、0.25 mg カプセル (Gen3.1) 4 カプセルを投与された患者は限られており、0.25 mg カプセル (Gen3.1) 4 カプセル投与時の曝露量の評価には限界があること
- 上記の結果について、曝露量の分布及び幾何平均値を考慮すると、製剤間で本薬の曝露量に差異がないとは判断できないこと

なお、EMBRACA 試験において製剤処方異なる製剤を用いたことによる、乳癌患者に対する本薬の有効性及び安全性の評価への影響については、「7.1.R.1 審査方針について」の項に記載する。

6.R.2 市販予定製剤間の生物学的同等性について

本承認申請において、乳癌に対しては 0.25 及び 1 mg カプセル、CRPC に対しては 0.1 及び 0.25 mg カプセルがそれぞれ申請されている。

申請者は、市販予定製剤間の生物学的同等性について、以下のように説明している。

「含量異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号)に基づき溶出試験を実施した結果、0.25 mg カプセル (Gen3.1) と 1 mg カプセル (Gen3.1)、及び 0.1 mg カプセル (Gen3.1) と 0.25 mg カプセル (Gen3.1) の間の生物学的同等性は示されなかった。また、「6.R.1 EMBRACA 試験で使用された製剤間の生物学的同等性について」の項に記載した理由から、ヒトを対象とした生物学的同等性試験を実施することは困難と考える。

機構は、乳癌患者に対する本薬の臨床使用時における 0.25 mg カプセル、及び CRPC 患者に対する本薬の臨床使用時における 0.1 mg カプセルの必要性について説明を求め、申請者はそれぞれ以下のように回答した。

030 試験の拡大パート及び EMBRACA 試験において、有害事象の発現により本薬を減量する際には 0.25 mg カプセルを使用して本薬 0.25~0.75 mg を QD 投与する旨が規定され、54.2%の患者が有害事象により本薬を減量した。また、TALAPRO-2 試験において、有害事象の発現により本薬を減量する際には 0.1 mg カプセルを使用して本薬 0.1~3.5 mg を QD 投与する旨が規定され、57.8%の患者が有害事象により本薬を減量した。

上記の状況を考慮すると、乳癌患者及び CRPC 患者に対する本薬の臨床使用時においても有害事象の発現時等に本薬を減量して使用することが適切であることから、乳癌患者に対する 0.25 mg カプセル、及び CRPC 患者に対する 0.1 mg カプセルの必要性は高いと考える。

また、申請者は、①乳癌患者における 0.25 mg カプセルと 1 mg カプセルの互換使用、及び②CRPC 患者における 0.1 mg カプセルと 0.25 mg カプセルの互換使用について、それぞれ以下のように説明している。

- 乳癌患者における 0.25 mg カプセルと 1 mg カプセルの互換使用について、両製剤間の生物学的同等性は示されていないものの、EMBRACA 試験において、1 mg カプセル (Gen3.1) を使用した患者と 0.25 mg カプセル (Gen3.1) を使用した患者との間で、PK 等に明確な差異は認められていないと考えること (6.R.1 参照) から、0.25 mg カプセルと 1 mg カプセルの互換使用は可能と考える。
- CRPC 患者における 0.1 mg カプセルと 0.25 mg カプセルの互換使用について、両製剤間の生物学的同等性は示されていないこと、及び TALAPRO-2 試験において、0.1 mg カプセル (Gen3.1) は減量時のみ使用する旨が規定されていたことから、0.1 mg カプセルは減量時のみ使用することが適切であると考える。したがって、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、CRPC 患者における本薬 0.5 mg 投与時には 0.1 mg カプセルを使用しない旨を注意喚起する (7.2.R.5 参照)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、乳癌患者における 0.25 mg カプセルと 1 mg カプセルの互換使用は推奨されないと考えることから、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、本薬 1 mg 投与時には 0.25 mg カプセルを使用しない旨を注意喚起することが適切と判断した。

- 1 mg カプセルと 0.25 mg カプセルとの間の生物学的同等性は示されていないこと
- EMBRACA 試験において、0.25 mg カプセル (Gen3.1) を用いて本薬 1 mg が投与された患者は限定的であり、1 mg カプセル (Gen3.1) を使用した患者と 0.25 mg カプセル (Gen3.1) を使用した患者との間で、PK に明確な差異は認められないとは判断できず、0.25 mg カプセル (Gen3.1) 4 カプセル投与時の有効性及び安全性は明確ではないこと

また、CRPC 患者における 0.1 mg カプセルと 0.25 mg カプセルの互換使用に関する申請者の説明を了承した。

6.R.3 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、中等度以上の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると、中等度以上の腎機能障害を有する患者に対する本薬の開始用量を減量する必要があることに加え、線形回帰モデル解析において CLcr が腎機能の程度別に予測される本薬の曝露量と最も相関したことから、CLcr に基づき腎機能障害の重症度を分類した上で、添付文書において表 27 の用量調節基準を設定することが適切と考える。

表 27 腎機能障害を有する患者における用量調節基準

CLcr (mL/min)	開始用量 (CRPC)	開始用量 (乳癌)
60 以上	0.5 mg	1 mg
30 以上 60 未満	0.35 mg	0.75 mg
15 以上 30 未満	0.25 mg	0.5 mg

<乳癌>

- 腎機能にかかわらず本薬 1 mg が投与された EMBRACA 試験において、中等度以上の腎機能障害 ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$) を有する患者では、腎機能が正常 ($\text{CLcr} \geq 90 \text{ mL/min}$) な患者及び軽度の腎機能障害 ($60 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 90 \text{ mL/min}$) 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こと (表 28)
- 中等度以上の腎機能障害を有する患者における本薬の曝露量の増加の程度 (6.2.6 参照) を考慮すると、中等度の腎機能障害 ($30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$) を有する患者に本薬 0.75 mg を投与した際の曝露量、及び重度の腎機能障害 ($15 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$) を有する患者に本薬 0.5 mg を投与した際の曝露量は、腎機能が正常な患者に本薬 1 mg を投与した際の曝露量と同程度であると想定されることから、有効性及び安全性に懸念は生じないと考えること

表 28 腎機能別の安全性の概要 (EMBRACA 試験)

	例数 (%)		
	腎機能が正常な患者*1 194 例	軽度の腎機能障害 を有する患者*2 79 例	中等度の腎機能障害 を有する患者*3 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 : $\text{CLcr} \geq 90 \text{ mL/min}$ 、*2 : $60 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 90 \text{ mL/min}$ 、*3 : $30 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$

<CRPC>

- TALAPRO-2 試験において、中等度の腎機能障害 ($30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$) を有する患者では本薬 0.35 mg を QD 経口投与で開始する旨が規定されており、定常状態時の C_{trough} は、本薬 0.35 mg が投与された中等度の腎機能障害患者と、本薬 0.5 mg が投与された腎機能が正常な患者及び軽度の腎機能障害を有する患者の間で同様であったこと (表 29)

表 29 本薬の C_{trough}

腎機能障害の重症度	投与量	例数	C _{trough} (ng/mL)
正常	0.5 mg	66	3.10 (45)
軽度	0.5 mg	52	3.61 (52)
中等度	0.35 mg	9	4.06 (37)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

- TALAPRO-2 試験において、中等度の腎機能障害 ($30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) を有する患者におけるプラセボ群に対する本薬群の rPFS 及び OS のハザード比 [95%CI] はそれぞれ 0.86 [0.45, 1.66] 及び 0.96 [0.54, 1.71] であったものの、下記の検討等を行った結果、投与群間での患者背景因子の不均衡が影響を及ぼしたことが示唆され、不均衡を調整した解析結果を踏まえると本薬の有効性は期待できると考えること
 - 本薬群とプラセボ群との間で 10%以上の差が認められた患者背景因子は、①CTC 数 (cells/7.5 mL blood) (5 未満、5 以上) 及び②増悪の種類 (画像判定による増悪、生化学的な増悪) であった。
 - 上記①及び②の各因子で調整したプラセボ群に対する本薬群の rPFS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ①0.76 [0.38, 1.54] 及び②0.88 [0.45, 1.73] であり、OS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ①0.78 [0.41, 1.77] 及び②0.91 [0.50, 1.67] であった。
- TALAPRO-2 試験において、本薬 0.35 mg 投与を受けた中等度の腎機能障害 ($30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) を有する患者と、本薬 0.5 mg 投与を受けた腎機能が正常 ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) な患者及び軽度の腎機能障害 ($60 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) を有する患者との間で本薬の安全性に明確な差異は認められなかったこと (表 30)

表 30 腎機能別の安全性の概要 (TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1))

	例数 (%)		
	腎機能が正常な患者*1 163 例	軽度の腎機能障害を有する患者*2 177 例	中等度の腎機能障害を有する患者*3 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 : $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (本薬 0.5 mg 投与)、*2 : $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (本薬 0.5 mg 投与)、*3 : $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (本薬 0.35 mg 投与)

- 重度の腎機能障害を有する患者における本薬の曝露量の増加の程度 (6.2.6 参照) を考慮すると、重度の腎機能障害 ($15 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) を有する患者に本薬 0.25 mg を投与した際の曝露量は、腎機能障害が正常な患者に 0.5 mg を投与した際の曝露量と同程度になると想定されることから、有効性及び安全性に懸念は生じないと考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

中等度の腎機能障害を有する乳癌患者に対する本薬の開始用量について、001 試験の結果を踏まえると、本薬 0.75 mg を投与した際の曝露量は、腎機能が正常な患者に本薬 1 mg を投与した際の曝露量と同程度になり、有効性及び安全性に懸念は生じない旨の申請者の説明は理解可能であることに加え、中等度の腎機能障害を有する乳癌患者において本薬を減量しなかった場合の本薬の曝露量の増加による安全

性上のリスクも考慮すると、当該患者に対する開始用量の目安として、0.75 mg に減量する旨を添付文書で注意喚起することについて、一定の理解は可能である。

また、中等度の腎機能障害を有する CRPC 患者に対する本薬の開始用量を設定することについて、申請者の説明を了承した。

ただし、下記の点等を考慮すると、CLcr に基づく腎機能障害の重症度の分類によって本薬の用量調節を行うことの適切性は不明であることから、用法・用量に関連する注意の項における中等度の腎機能障害と判断された患者に対する本薬の開始用量の設定に際し、腎機能障害の判断基準は eGFR に基づくことが適切と考える（7.1.R.5 及び 7.2.R.5 参照）。

- TALAPRO-2 試験において、eGFR に基づいた本薬の開始用量の調節が行われていたこと
- 001 試験において、eGFR に基づいた腎機能障害の分類で本薬の曝露量に及ぼす影響が検討されたこと

重度の腎機能障害を有する乳癌患者及び CRPC 患者に対する本薬の投与について、腎機能が正常な患者と比較して重度の腎機能障害を有する患者で非結合形本薬の曝露量（AUC₂₄）が 2.87 倍増加したこと（6.2.6 参照）を考慮すると、本薬の開始用量を半量とすることの適切性は不明であることから、当該患者に対する本薬の投与は可能な限り避け、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、有害事象の発現に十分注意する必要がある。したがって、001 試験で得られた PK の結果について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供した上で、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項で、重度の腎機能障害を有する患者に対して下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- 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、有害事象の発現に十分注意すること。本薬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。

6.R.4 P-gp を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と P-gp 阻害剤との併用投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（004 試験）の結果、本薬単独投与時に対するイトラコナゾールとの併用投与時における本薬の 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 であったこと（6.2.4.1 参照）を考慮すると、P-gp 阻害剤との併用により本薬の曝露量が増加する可能性がある。したがって、本薬単独投与時に P-gp 阻害剤との併用は避けることが望ましく、下記の点を考慮し、やむを得ず P-gp 阻害剤と併用する場合には、本薬を 1 段階減量した用量（0.75 mg）で投与する旨を添付文書で注意喚起することが適切と考える。

- 上記のイトラコナゾールとの併用投与時における本薬の曝露量の増加の程度を考慮すると、本薬を 1 段階減量した用量（0.75 mg）で P-gp 阻害剤と併用した際の本薬の曝露量は、乳癌患者に対する本薬の推奨用量である 1.0 mg を単独投与した際の本薬の曝露量と同程度になると想定されることから、有効性及び安全性に懸念は生じないと考えること

また、本薬/エンザルタミド投与時に P-gp 阻害剤の併用が本薬の PK に及ぼす影響を検討した臨床試験成績は得られていないこと等から、本薬/エンザルタミド投与時には P-gp 阻害剤との併用は避けることが望ましく、やむを得ず P-gp 阻害剤と併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する旨を添付文書で注意喚起することが適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

004 試験において、P-gp 阻害剤との併用により本薬の曝露量の増加が確認されていることを考慮すると、本薬単独投与時に P-gp 阻害剤との併用は可能な限り避ける旨の注意喚起を行うとの申請者の説明について一定の理解は可能である。ただし、P-gp 阻害剤との併用投与時に本薬を 1 段階減量した場合の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、1 段階減量する旨を設定することの適切性は不明である。したがって、004 試験で得られた PK の結果について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供した上で、添付文書において、P-gp 阻害剤との併用について、下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- P-gp 阻害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、有害事象の発現に十分注意すること。

また、本薬/エンザルタミド投与時における P-gp 阻害剤との併用に関する申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

7.1 乳癌に係る資料及び機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 31 に示す国内第 I 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験 7 試験、海外第 II 相試験 1 試験及び海外継続投与試験 1 試験の計 9 試験が提出された。

表 31 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	030 試験	I	<用量漸増パート> 進行固形癌患者 <拡大パート> gBRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性であり、化学療法 歴のある手術不能又は再発 乳癌患者	<用量漸増パート> 9 <拡大パート> 19	<用量漸増パート> 本薬 0.75 又は 1 mg を QD 経口投与 <拡大パート> 本薬 1 mg を QD 経口投与	有効性 忍容性 安全性 PK
	海外	007 試験	I	進行固形癌患者	<用量漸増パート> 39 <拡大パート> 74	<用量漸増パート> 本薬 0.025、0.05、0.1、0.2、0.4、0.6、 0.9、1 又は 1.1 mg を QD 経口投与 <拡大パート> 本薬 1 mg を QD 経口投与	忍容性 安全性 PK
		ABRAZO 試験	II	gBRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性であり、化学療法 歴のある手術不能又は再発 乳癌患者	84	本薬 1 mg を QD 経口投与	有効性 安全性 PK
		EMBRACA 試験	III	gBRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性であり、化学療法 歴のある手術不能又は再発 乳癌患者	431 ①287 ②144	①本薬 1 mg を QD 経口投与 ②化学療法群：以下のいずれか • カペシタビン*1 • エリブリン*2 • ゲムシタビン*3 • ビノレルビン*4	有効性 安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
参考	海外	001 試験	I	進行固形癌患者	34	本薬 0.5 mg を QD 経口投与	忍容性 安全性 PK
		002 試験	I	進行固形癌患者	38	本薬 0.5 mg を QD 経口投与	忍容性 安全性 PK
		003 試験	I	進行固形癌患者	6	¹⁴ C 標識した本薬 1 mg を単回経口投与	PK
		004 試験	I	進行固形癌患者	<A 群> 19 <B 群> 17	<A 群> 本薬単独又はイトラコナゾールとの併用で本薬 0.5 mg を空腹時に単回経口投与 <B 群> 本薬単独又はリファンピシンの併用で本薬 1 mg を空腹時に単回経口投与	忍容性 安全性 PK
		005 試験	I	進行固形癌患者	38	本薬 1 mg を QD 経口投与	忍容性 安全性
		022 試験	I	再発又は難治性の AML、MDS、CLL 及び MCL 患者	<アーム 1> 25 <アーム 2> 8	<アーム 1> 本薬 0.1、0.2、0.3、0.45、0.9、1.35 又は 2 mg を QD 経口投与 <アーム 2> 本薬 0.1 又は 0.9 mg を QD 経口投与	忍容性 安全性 PK
		023 試験	I	健康成人	18	本薬 0.5 mg を空腹時又は食後に単回経口投与	忍容性 安全性 PK
		020 試験	II	gBRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌の術前患者	61	本薬 1 mg を QD 経口投与	有効性 安全性 PK
		010 試験	継続投与	進行固形癌患者	120*5	本薬 0.25、0.5、0.75 又は 1 mg を QD 経口投与	安全性

*1：3 週間を 1 サイクルとして、第 1～14 日目に 1 回 1,250 mg/m² を BID 経口投与、*2：3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に 1.4 mg/m² を静脈内投与、*3：3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に 1,250 mg/m² を静脈内投与、*4：3 週間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に 30 mg/m² を静脈内投与、*5：001 試験、002 試験、004 試験及び 005 試験と重複あり

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1.1 評価資料

7.1.1.1 国内試験

7.1.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.4.BC : 030 試験<2017 年 11 月～2021 年 1 月>)

gBRCA 遺伝子変異陽性³⁶⁾ かつ HER2 陰性であり、化学療法歴を有する³⁷⁾ 手術不能又は再発乳癌患者等³⁸⁾ (目標症例数、用量漸増パート：最大 18 例、拡大パート：17 例³⁹⁾) を対象に、本薬の有効性、忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 7 施設で実施された。

³⁶⁾ Myriad Genetics 社の BRACAnalysis CDx 検査により gBRCA 遺伝子変異 (病的変異又は病的変異疑い) を有することが特定された患者が組入れ可能とされた。

³⁷⁾ 周術期の薬物療法又は進行乳癌に対して、適応がない場合を除いて、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による治療歴のある患者が対象とされ、化学療法歴が三つ以下の患者が組入れ可能とされた。

³⁸⁾ 用量漸増パートには進行固形癌患者が組み入れられた。

³⁹⁾ EMBRACA 試験の化学療法群において観察された奏効率を参考として 18.4%を閾値とし、臨床的意義等を考慮して期待値を 50%と仮定した場合に、奏効率の 90%CI の下限が上記の閾値を上回る確率が 80%以上となるように設定された。

用法・用量は、それぞれ以下のとおり設定され、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

<用量漸増パート>

①：本薬 0.75 mg を QD 経口投与

②：本薬 1 mg を QD 経口投与

<拡大パート>

③：本薬 1 mg を QD 経口投与⁴⁰⁾

本試験に登録された 28 例（①3 例、②6 例、③19 例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。有効性の解析対象は、拡大パートに登録された 19 例とされた。

用量漸増パートにおいて、本薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、DLT の発現は認められなかったことから、本薬の RP2D は 1 mg QD 経口投与と決定された。

本試験の拡大パートの主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による奏効率と設定された。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率の最終解析結果（2021 年 1 月 11 日データカットオフ）は表 32 のとおりであり、90%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率（18.4%）を上回った。

表 32 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、治験責任医師判定、有効性の解析対象、2021 年 1 月 11 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	全体 19 例
CR	0
PR	11 (57.9)
SD	7 (36.8)
PD	1 (5.3)
NE	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [90%CI*] (%))	11 (57.9 [36.8, 77.0])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、認められなかった。

7.1.1.2 海外試験

7.1.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.1.BC : 007 試験<2011 年 1 月~2015 年 3 月>)

進行固形癌患者を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、それぞれ以下のとおり設定され、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

<用量漸増パート>

• 本薬 0.025、0.05、0.1、0.2、0.4、0.6、0.9、1 又は 1.1 mg を QD 経口投与

<拡大パート>

• 本薬 1 mg を QD 経口投与

⁴⁰⁾ 中等度の腎機能障害 (CLcr : 30~59 mL/min) を有する患者では、本薬 0.75 mg QD 経口投与が開始用量とされた。

本試験に登録された113例（用量漸増パート：39例、拡大パート：74例）のうち、110例（用量漸増パート：39例、拡大パート：71例）に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

用量漸増パートにおいて、本薬投与開始後28日目までがDLT評価期間とされた。その結果、0.9 mg投与群1/6例（Grade3の血小板減少症）及び1.1 mg投与群2/6例（Grade3の血小板減少症及びGrade4の血小板減少症各1例）にDLTが認められたことから、本薬のRP2Dは1 mgをQD経口投与と決定された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、用量漸増パートの1.1 mg投与群で1/6例（16.7%）、用量拡大パートで5/71例（7.0%）に認められた。疾患進行による死亡（用量漸増パート：0例、拡大パート：1例）を除く患者の死因は、用量漸増パートで中枢神経系転移1例、拡大パートで呼吸困難、呼吸不全、低酸素症及び肺感染各1例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

7.1.1.2.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.2.BC：ABRAZO試験＜2014年5月～2016年9月＞）

gBRCA 遺伝子変異陽性³⁶⁾かつHER2陰性であり、化学療法歴を有する手術不能又は再発乳癌患者⁴¹⁾（目標症例数、コホート1：70例、コホート2：70例）を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外34施設で実施された。

用法・用量は、本薬1 mgをQD経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された84例（コホート1：49例、コホート2：35例）のうち、83例（コホート1：48例、コホート2：35例）に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

主要評価項目は、RECIST ver.1.1に基づくIRF判定による奏効率とされ、Simonの2段階デザインにより計画された⁴²⁾。

有効性について、各コホートの第1段階に組み入れられた35例のうち、それぞれ5例以上に奏効が認められたものの、本試験とEMBRACA試験の対象患者が重複したこと等の理由から、試験途中で登録が中止された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、コホート1で4/48例（8.3%）、コホート2で1/35例（2.9%）に認められ、いずれも死因は疾患進行であった。

7.1.1.2.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1.BC：EMBRACA試験＜2013年10月～2017年9月＞）

gBRCA 遺伝子変異陽性³⁶⁾かつHER2陰性であり、化学療法歴を有する³⁷⁾手術不能又は再発乳癌患者（目標症例数：最大429例⁴³⁾）を対象に、本薬と治験担当医師により選択された化学療法の有効性及び

⁴¹⁾ 以下の患者が組入れ可能とされた。

コホート1：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴があり、当該化学療法により奏効（CR又はPR）が認められ、最終投与から8週以降に疾患進行が認められた患者

コホート2：細胞傷害性化学療法の化学療法歴（3レジメン以上）があり、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のない患者

⁴²⁾ 第1段階で治験薬が投与された35例中5例以上に奏効が認められた場合に第2段階に移行し、第1段階と第2段階の合計70例中16例に奏効が認められた場合に有効性が期待できると判断することとされた。

⁴³⁾ 主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づくIRF判定によるPFSについて、ハザード比を0.67と仮定し、本薬群及び化学療法群への割付比を2：1、有意水準両側0.05とした場合に、90%の検出力を確保するために必要となるイベント数は288件と算出されたことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は429例と設定された。

安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、16 の国又は地域、145 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 1 mg を QD 経口投与、化学療法群では 3 週間を 1 サイクルとして、①カペシタビン 1,250 mg/m² を第 1～14 日目に BID 経口投与、②エリブリン 1.4 mg/m² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与、③ゲムシタビン 1,250 mg/m² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与、④ビノレルビン 30 mg/m² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与のいずれかを、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 431 例（本薬群 287 例、化学療法群 144 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 19 例（本薬群 1 例、化学療法群 18 例）を除く 412 例（本薬群 286 例、化学療法群 126 例）が安全性の解析対象とされた。

主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく IRF 判定による PFS とされ、化学療法群に対する本薬群の PFS の優越性を検証することを目的として 288 件のイベントが観察された時点で解析することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRF 判定による PFS の主要解析（2017 年 9 月 15 日データカットオフ⁴⁾）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 33 及び図 2 のとおりであり、化学療法群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 33 PFS の主要解析結果（IRF 判定、ITT、2017 年 9 月 15 日データカットオフ）

	本薬群	化学療法群
例数	287	144
イベント数 (%)	186 (64.8)	83 (57.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	8.6 [7.2, 9.3]	5.6 [4.2, 6.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.54 [0.41, 0.71]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

*1：手術不能又は再発乳癌に対する化学療法のレジメン数（0、1/2/3）、HR の状況（陽性、陰性）、中枢神経系転移（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.05

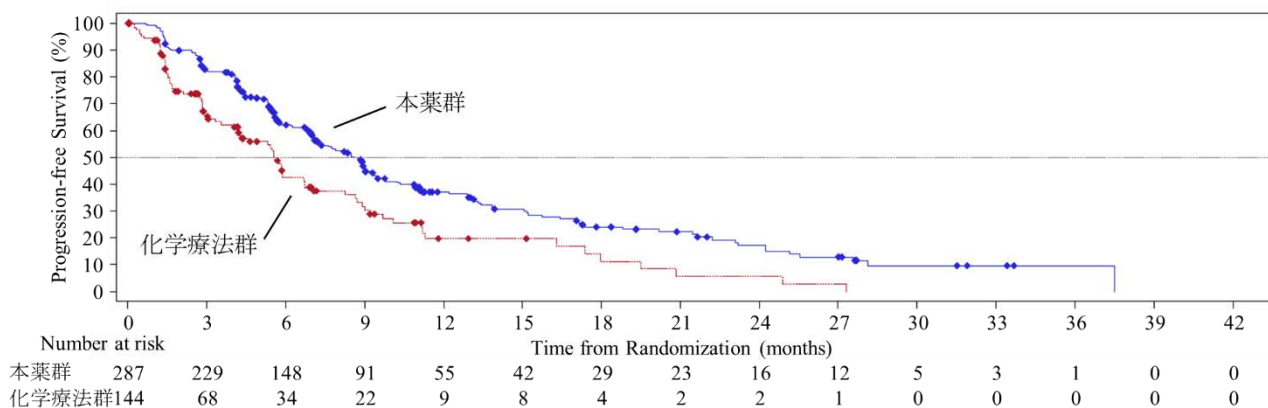


図 2 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線（IRF 判定、ITT、2017 年 9 月 15 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 10/286 例（3.5%）、化学療法群 5/126 例（4.0%）に認められた。疾患進行による死亡（本薬群 7 例、化学療法群 4 例）を除く

⁴⁾ 本試験と同様の患者を対象としたオラパリブの第Ⅲ相試験（NCT02000622）において、234 件のイベントに基づき PFS の統計学的に有意な延長が認められ、対照群で観察された PFS の中央値は 4.2 カ月と本試験における仮定よりも短かった。この結果を踏まえ、計画した PFS イベント数（288 件）の 95%が発現すると推定され、主要解析に十分であると考えられた 2017 年 9 月 15 日がデータカットオフ日とされた。

患者の死因は、本薬群で神経学的症状、静脈閉塞性肝疾患及び脳出血各 1 例、化学療法群で敗血症 1 例であり、うち、本薬群の静脈閉塞性肝疾患 1 例、化学療法群の敗血症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2 参考資料

7.1.2.1 臨床薬理試験

健康成人及び進行固形癌患者を対象とした以下の臨床薬理試験 6 試験が提出され(6.1 及び 6.2 参照)、当該試験において治験薬投与期間中又は追跡期間中⁴⁵⁾の死亡は、001 試験で 1/34 例、002 試験で 5/38 例、004 試験で 1/36 例に認められた。疾患進行による死亡(002 試験の 3 例)を除く患者の死因は、001 試験で状態悪化 1 例、002 試験で新生物進行及び心肺停止各 1 例、004 試験で新生物進行 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。003 試験、005 試験及び 023 試験で、治験薬投与期間中又は追跡期間中⁴⁵⁾の死亡は認められなかった。

7.1.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : 001 試験<2017 年 2 月~2019 年 1 月>)

7.1.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.2 : 002 試験<2016 年 9 月~2020 年 2 月>)

7.1.2.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 003 試験<2016 年 9 月~2017 年 6 月>)

7.1.2.1.4 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.1 : 004 試験<2016 年 11 月~2018 年 1 月>)

7.1.2.1.5 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2.1 : 005 試験<2016 年 10 月~2017 年 5 月>)

7.1.2.1.6 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1 : 023 試験<2013 年 2 月~■月>)

7.1.2.2 海外試験

7.1.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.4.2.BC : 022 試験<2011 年 ■月~20■年 ■月>)

再発又は難治性の血液腫瘍患者⁴⁶⁾を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 7 施設で実施された。

用法・用量は、それぞれ以下のとおり設定され、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

<アーム 1>

- 本薬 0.1、0.2、0.3、0.45、0.9、1.35 又は 2.0 mg を QD 経口投与

<アーム 2>

- 本薬 0.1 又は 0.9 mg を QD 経口投与

本試験に登録され、治験薬が投与された 33 例(アーム 1 : 25 例、アーム 2 : 8 例)全例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 12/33 例(36.4%)(アーム 1 : 11/25 例(44.0%)、アーム 2 : 1/8 例(12.5%))に認められた。疾患進行による死亡(アーム 1 : 2 例)を除く患者の死因は、アーム 1 で AML 及び肺炎各 2 例、悪性新生物進行、好中球減少性敗血症、心肺停

⁴⁵⁾ 治験薬投与後の追跡期間は、001 試験、002 試験、003 試験、004 試験及び 005 試験は 30 日、023 試験は 28 日であった。

⁴⁶⁾ 以下の患者が組入れ可能とされた。

アーム 1 : 標準的治療が不応若しくは不適、又は標準的治療を拒否した AML 又は MDS 患者

アーム 2 : 標準的治療が不応若しくは不適、又は標準的治療を拒否した CLL 又は MCL 患者

止、肺感染及び白血病浸潤各 1 例、アーム 2 で腎機能障害 1 例であり、うち、アーム 1 の好中球減少性敗血症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.2.2 海外第Ⅱb 相試験 (CTD 5.3.5.2.3.BC : 020 試験<2018 年 8 月~2020 年 9 月>)

gBRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性であり、手術可能な乳癌患者 (目標症例数 : 60 例) を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 18 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1 mg を 24 週間 QD 経口投与することとされた。

本試験に登録され、治験薬が投与された 61 例全例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2.2.3 海外継続投与試験 (CTD 5.3.5.4.1.BC : 010 試験<2016 年 11 月~2021 年 7 月>)

001 試験、002 試験、004 試験及び 005 試験において、規定の投与期間が終了した患者を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 23 施設で実施された。

用法・用量は、本薬①0.25、②0.5、③0.75 又は④1 mg を QD 経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 120 例のうち、治験薬が投与された 118 例 (①2 例、②61 例、③3 例、④52 例) が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、14/118 例 (11.9%) (②6/61 例 (9.8%)、④8/52 例 (15.4%)) に認められた。疾患進行による死亡 (②3 例) を除く患者の死因は、②呼吸不全、死亡及び敗血症各 1 例、④卵巣癌 3 例、乳癌 2 例、細菌性心内膜炎、脳血管発作及び発育不全各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

7.1.R 機構における審査の概略

7.1.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、gBRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性であり、化学療法歴を有する手術不能又は再発乳癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、EMBRACA 試験と同様の患者を対象とした国内第Ⅰ相試験 (030 試験) の拡大パートを中心に評価する方針とした。

EMBRACA 試験で使用された 0.25 mg カプセル (Gen2.0) 並びに 0.25 及び 1 mg カプセル (Gen3.1) について、製剤間の生物学的同等性が示されなかったことから (6.R.1 参照)、機構は EMBRACA 試験において生物学的同等性が示されていないカプセル製剤を使用したことにより、本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼした可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EMBRACA 試験において①本薬 0.25 mg カプセル (Gen2.0) を用いて投与が開始された本薬群の患者集団 (69 例) と②本薬 1.0 mg カプセル (Gen3.1) を用いて投与が開始された本薬群の患者集団 (217 例) における PFS をそれぞれ同時期に組み入れられた化学療法群の患者集団と比較した。EMBRACA 試験の

全体集団において特定された PFS の予後因子⁴⁷⁾ を共変量とした多変量 Cox 比例ハザードモデルに基づく、①及び②の集団の PFS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ 0.54 [0.37, 0.80] 及び 0.53 [0.40, 0.72] であった。また、①及び②の集団における有害事象の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 投与開始時に用いた製剤による集団別の安全性の概要 (EMBRACA 試験、本薬群)

	例数 (%)	
	①の集団 69 例	②の集団 217 例
全有害事象	68 (98.6)	214 (98.6)
Grade 3 以上の有害事象	47 (68.1)	154 (71.0)
死亡に至った有害事象	3 (4.3)	3 (1.4)
重篤な有害事象	23 (33.3)	80 (36.9)
投与中止に至った有害事象	4 (5.8)	11 (5.1)
休薬に至った有害事象	44 (63.8)	148 (68.2)
減量に至った有害事象	14 (20.3)	44 (20.3)

以上より、投与開始時に用いた製剤ごとの各集団における患者数は限られており考察に限界はあるものの、上記①の集団と②の集団における有効性と安全性に明確な差異は認められないことから、EMBRACA試験において生物学的同等性が示されていないカプセル製剤を使用したことが本薬投与の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

7.1.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、*gBRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性であり、化学療法歴を有する手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.1.R.2.1 対象患者及び対照群の設定について

申請者は、EMBRACA 試験の対象患者及び対照群について、以下のように説明している。

下記の点を考慮し、EMBRACA 試験の対象患者を、周術期の薬物療法又は進行乳癌に対して、適応がない場合を除いて、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による治療歴のある患者を対象とし、対照群として治験担当医師により選択された化学療法(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)を設定した。

- EMBRACA 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (乳癌) (v.3.2013) において、*HER2* 陰性の乳癌の周術期治療として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による治療が推奨されており、手術不能又は再発乳癌に対する一次治療として、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に加え、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が治療選択肢とされていたこと
- EMBRACA 試験の計画時点における国内診療ガイドライン (乳癌) (2011 年版) において、*HER2* 陰性の乳癌の周術期治療として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による治療が推奨されており、周術期に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

⁴⁷⁾ PFS の予後因子として、*BRCA1* 遺伝子変異 (あり、なし)、内分泌療法による治療歴 (あり、なし)、内臓転移 (あり、なし)、無病期間 (12 カ月未満、12 カ月以上) が抽出された。

剤のいずれか一方が使用されなかった場合、手術不能又は再発乳癌に対する一次治療として、周術期に未使用のいずれか一方による治療が推奨されていたこと

- 実臨床において、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適応とならない手術不能又は再発乳癌に対しては、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が治療選択肢とされていたこと

なお、EMBRACA 試験において、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の両剤による治療歴がある場合だけでなく、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適応とならない場合も組入れ対象とした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EMBRACA 試験の対象患者のうち、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の治療歴のある患者について、当該患者に対してカペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン及びビノレルビンが治療選択肢である旨の申請者の説明は理解可能である。一方、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適応とならない患者について、下記の点を考慮すると、当該患者に対する治療選択肢がカペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン及びビノレルビンであると判断することは困難である。

- EMBRACA 試験において、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適応とならない患者として、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の薬剤による治療選択肢が残されている患者も組入れ可能であったこと
- 国内診療ガイドライン（乳癌）（2011年版）において、周術期に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一方が使用されなかった場合、手術不能又は再発乳癌に対する一次治療として、周術期に未使用のもう一方による治療が推奨されていたこと

したがって、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による治療歴がある患者と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適応とならない患者を一つの集団とみなし、本薬の有効性を評価することの適切性は不明である。

以上より、本薬の有効性については、全体集団の解析結果に加え、全体集団のうち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による治療歴の有無別の患者集団の結果も確認した上で検討する必要があると判断した。また、当該検討結果を踏まえ、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について検討する必要があると判断した（7.1.R.4.1 参照）。

7.1.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、EMBRACA 試験における主要評価項目として IRF 判定による PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

手術不能又は再発乳癌患者において、PFS を延長することは腫瘍増悪までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えられることから、当該試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EMBRACA 試験の対象患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであることから、EMBRACA 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であった。しかしながら、当該患者における PFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、EMBRACA における OS の結果を確認した上で、主要評価項目とされた PFS の結果に基づいて本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

7.1.R.2.3 有効性の評価結果について

EMBRACA 試験において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRF 判定による PFS について、化学療法群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.1.2.3 参照)。なお、無作為化前に化学療法群で選択された薬剤 (カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン及びビノレルビン) 別の部分集団における PFS の解析結果は表 35 のとおりであり、対照群で選択された薬剤間で本薬の有効性評価に及ぼす影響は認められなかった。

表 35 無作為化前に選択された薬剤別の部分集団における PFS の解析結果 (IRF 判定、ITT、2017 年 9 月 15 日データカットオフ)

薬剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]
カペシタビン	本薬群	127	79 (62.2)	9.0 [7.3, 10.3]	0.49 [0.32, 0.74]
	化学療法群	63	38 (60.3)	5.5 [2.7, 8.7]	
エリブリン	本薬群	115	81 (70.4)	7.2 [5.4, 8.9]	0.62 [0.39, 0.96]
	化学療法群	58	30 (51.7)	5.6 [2.9, 8.2]	
ゲムシタビン	本薬群	21	13 (61.9)	9.4 [4.4, -]	0.56 [0.20, 1.55]
	化学療法群	14	9 (64.3)	5.8 [3.5, 6.7]	
ビノレルビン	本薬群	24	13 (54.2)	13.4 [6.8, 25.6]	0.51 [0.16, 1.60]
	化学療法群	9	6 (66.7)	8.6 [1.0, -]	

— : 推定不能

EMBRACA 試験では、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRF 判定による PFS で統計学的に有意な延長が認められた場合には、主要解析時点で副次評価項目とされた OS の中間解析を実施することが計画され、OS の最終解析は約 321 件のイベントが観察された時点で実施することとされた。なお、OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整として、中間解析には有意水準 0.0001 (両側) を割り当て、最終解析には有意水準 0.0499 (両側) を割り当てた。

副次評価項目とされた OS について、最終解析 (2019 年 9 月 30 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 36 及び図 3 のとおりであった。

表 36 OS の最終解析結果 (ITT、2019 年 9 月 30 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	287	144
イベント数 (%)	216 (75.3)	108 (75.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	19.3 [16.6, 22.5]	19.5 [17.4, 22.4]
ハザード比 [95%CI] *1		0.85 [0.67, 1.07] *2
p 値 (両側) *3		0.1693

*1 : 手術不能又は再発乳癌に対する化学療法のレジメン数 (0、1/2/3)、HR の状況 (陽性、陰性)、中枢神経系転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 有意水準に対応した 95.01%CI は [0.67, 1.07]、*3 : 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.0499

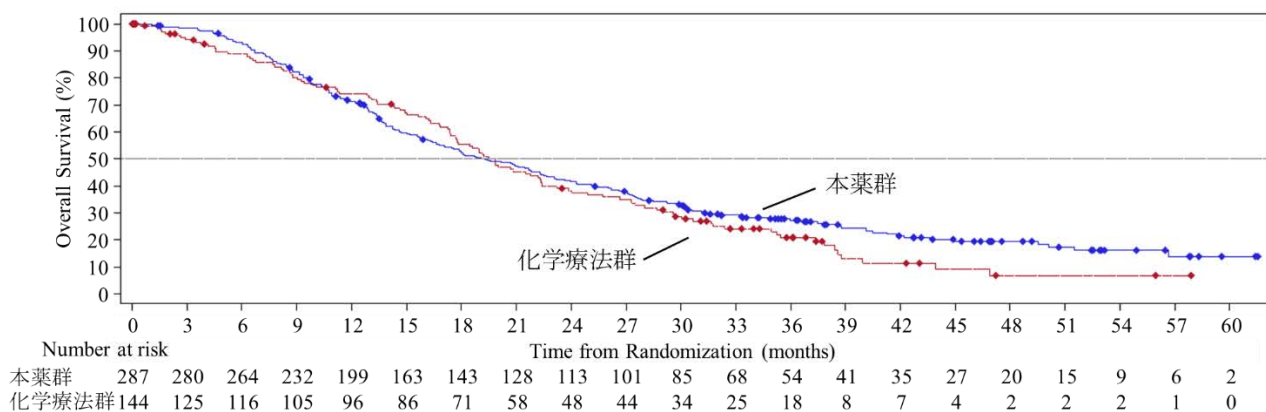


図3 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT、2019年9月30日データカットオフ)

また、申請者は、日本人患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

030試験の拡大パートにおいて、主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づく治験責任医師判定による奏効率 [90%CI] (%) は57.9 [36.8, 77.0] であり、90%CIの下限值が事前に設定された閾値奏効率 (18.4%) を上回ったこと (7.1.1.1.1 参照) 及びEMBRACA試験の本薬群における奏効率⁴⁸⁾と比較して劣る傾向は認められなかったこと等から、日本人のgBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性であり、化学療法歴を有する手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、「7.1.R.2.1 対象患者及び対照群の設定について」の項における検討を踏まえ、EMBRACA試験の対象患者である化学療法歴を有する手術不能又は再発乳癌患者のうち、①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による治療歴を有する集団、②アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のみを有する集団、並びに③タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のみを有する集団の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EMBRACA試験における、上記①～③の患者集団のPFSの結果は表37のとおりであり、いずれの患者集団においても本薬の有効性は示されたと考える。

表37 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による治療歴の有無別のPFSの結果 (IRF判定、ITT、2017年9月15日データカットオフ)

治療歴*1	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*2 [95%CI]
①	本薬群	225	147 (65.3)	8.6 [7.1, 9.8]	0.46 [0.33, 0.63]
	化学療法群	106	62 (58.5)	5.5 [3.1, 6.7]	
②	本薬群	18	13 (72.2)	6.9 [1.4, 9.2]	0.55 [0.11, 2.78]
	化学療法群	9	5 (55.6)	3.3 [1.6, -]	
③	本薬群	37	25 (67.6)	9.0 [5.8, 12.9]	0.91 [0.42, 1.99]
	化学療法群	24	13 (54.2)	9.0 [5.4, -]	

ー：推定不能、*1：①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による治療歴を有する集団、②アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のみを有する集団及び③タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のみを有する集団、*2：手術不能又は再発乳癌に対する化学療法のレジメン数 (0、1/2/3)、HRの状況 (陽性、陰性)、中枢神経系転移 (あり、なし) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

⁴⁸⁾ RECIST ver.1.1に基づく治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は50.2 [43.4, 57.0] であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、*BRCA* 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タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

- *EMBRACA* 試験における主要評価項目とされた *IRF* 判定による *PFS* について、化学療法群に対する本薬群の優越性が示され、かつ得られた *PFS* の延長効果の大きさは臨床的に意義があるものであったこと
- *EMBRACA* 試験における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による治療歴を有する集団の *PFS* について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと
- *EMBRACA* 試験の *OS* の結果について、化学療法群と比較して本薬群で短縮される傾向は認められなかったこと
- 本薬の有効性が検討された日本人患者数は限られており、日本人患者に対する本薬の有効性の評価には限界があるものの、上記の申請者の説明に加えて、以下の点等を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明は理解可能であること
 - 030 試験の拡大パートにおいて、副次評価項目の一つとされた *RECIST ver.1.1* に基づく *BICR* 判定による奏効率 [90%CI] (%) は 52.6 [32.0, 72.6] であり、主要評価項目である *RECIST ver.1.1* に基づく治験責任医師判定による奏効率の結果と明確に異なる傾向は認められていないこと
 - 本薬の薬物動態並びに手術不能又は再発乳癌患者の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと

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の治療歴がない患者集団に対する本薬の有効性について、限られた症例数における探索的な結果に基づき検討することには限界があり、*EMBRACA* 試験の結果から、当該患者集団において本薬の有効性が示されたと結論付けることは困難である。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の治療歴がない患者集団における本薬の臨床的位置付けについては、「7.1.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について」の項に記載する。

7.1.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、「7.R.1 安全性 (本薬の注意すべき事象等) について」の項及び以下に示す検討の結果、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性であり、化学療法歴を有する手術不能又は再発乳癌患者における本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、*ILD*、血栓塞栓症、*MDS/AML* 及び二次性悪性腫瘍 (*MDS/AML* を除く) であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

7.1.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、EMBRACA 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

EMBRACA 試験における安全性の概要は、表 38 のとおりであった。

	例数 (%)	
	本薬群 286 例	化学療法群 126 例
全有害事象	282 (98.6)	123 (97.6)
Grade 3 以上の有害事象	201 (70.3)	81 (64.3)
死亡に至った有害事象	6 (2.1)	4 (3.2)
重篤な有害事象	103 (36.0)	39 (31.0)
投与中止に至った有害事象	15 (5.2)	7 (5.6)
休薬に至った有害事象	192 (67.1)	65 (51.6)
減量に至った有害事象	58 (20.3)	30 (23.8)

EMBRACA 試験において、化学療法群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血 (本薬群 155 例 (54.2%)、化学療法群 24 例 (19.0%)、以下、同順)、疲労 (147 例 (51.4%)、54 例 (42.9%))、頭痛 (97 例 (33.9%)、29 例 (23.0%))、背部痛 (69 例 (24.1%)、20 例 (15.9%))、咳嗽 (65 例 (22.7%)、20 例 (15.9%))、関節痛 (55 例 (19.2%)、15 例 (11.9%))、浮動性めまい (53 例 (18.5%)、13 例 (10.3%))、血小板減少症 (50 例 (17.5%)、7 例 (5.6%))、無力症 (45 例 (15.7%)、12 例 (9.5%))、不眠症 (38 例 (13.3%)、10 例 (7.9%))、ウイルス性上気道感染 (36 例 (12.6%)、8 例 (6.3%))、血小板数減少 (36 例 (12.6%)、4 例 (3.2%))、白血球数減少 (32 例 (11.2%)、5 例 (4.0%))、尿路感染 (31 例 (10.8%)、3 例 (2.4%))、うつ病 (24 例 (8.4%)、4 例 (3.2%)) 及びインフルエンザ様疾患 (20 例 (7.0%)、2 例 (1.6%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (115 例 (40.2%)、6 例 (4.8%))、血小板減少症 (23 例 (8.0%)、2 例 (1.6%))、血小板数減少 (19 例 (6.6%)、0 例)、肺塞栓症 (9 例 (3.1%)、1 例 (0.8%)) 及びリンパ球数減少 (6 例 (2.1%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、貧血 (18 例 (6.3%)、0 例) 及び肺塞栓症 (6 例 (2.1%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、貧血 (105 例 (36.7%)、2 例 (1.6%))、好中球減少症 (53 例 (18.5%)、16 例 (12.7%))、血小板減少症 (29 例 (10.1%)、1 例 (0.8%))、血小板数減少 (19 例 (6.6%)、1 例 (0.8%))、白血球数減少 (15 例 (5.2%)、3 例 (2.4%)) 及びリンパ球数減少 (7 例 (2.4%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、貧血 (33 例 (11.5%)、1 例 (0.8%)) 及び血小板減少症 (8 例 (2.8%)、0 例) であった。化学療法群に比べて本薬群において発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EMBRACA 試験の本薬群において、発現率が高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象が認められたものの、本薬の休薬・減量・投与中止等により対処可能であった。以上の点を踏まえ、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

7.1.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、EMBRACA 試験の本薬群及び 030 試験の拡大パートにおいて認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

EMBRACA 試験の本薬群及び 030 試験における安全性の概要は表 39 のとおりであった。

表 39 安全性の概要 (EMBRACA 試験の本薬群及び 030 試験)

	例数 (%)	
	EMBRACA 試験 本薬群 286 例	030 試験 拡大パート 19 例
全有害事象	282 (98.6)	19 (100)
Grade 3 以上の有害事象	201 (70.3)	11 (57.9)
死亡に至った有害事象	6 (2.1)	0
重篤な有害事象	103 (36.0)	1 (5.3)
投与中止に至った有害事象	15 (5.2)	0
休薬に至った有害事象	192 (67.1)	8 (42.1)
減量に至った有害事象	58 (20.3)	9 (47.4)

外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血（日本人患者：13 例（68.4%）、外国人患者：155 例（54.2%）、以下、同順）、好中球数減少（12 例（63.2%）、30 例（10.5%））、白血球数減少（8 例（42.1%）、32 例（11.2%））、口内炎（7 例（36.8%）、24 例（8.4%））、血小板数減少（6 例（31.6%）、36 例（12.6%））、倦怠感（5 例（26.3%）、6 例（2.1%））及び口唇炎（2 例（10.5%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（9 例（47.4%）、115 例（40.2%））、好中球数減少（4 例（21.1%）、13 例（4.5%））、白血球数減少（2 例（10.5%）、11 例（3.8%））及び胆石症（1 例（5.3%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、胆石症（1 例（5.3%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少（2 例（10.5%）、15 例（5.2%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、貧血（8 例（42.1%）、33 例（11.5%））及び好中球数減少（4 例（21.1%）、2 例（0.7%））であった。日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い有害事象として貧血等が認められており、これらの事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、貧血等について、外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められていないことに加え、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.1.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では、以下の内容が設定されていた。

- 本薬の術前・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。

- 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。

機構は、「7.1.R.2 有効性について」及び「7.1.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「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」と設定することが適切と判断した。

- 本薬の術前・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。
- 本薬の投与は、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
- 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。

7.1.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性であり、手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬投与に係る内容は以下のとおりであった。

- NCCN ガイドライン（乳癌）（v.4.2023）：
 - ▶ HR 陽性かつ *HER2* 陰性であり、*BRCA* 遺伝子変異陽性の内分泌療法に不応又は差し迫った生命の危機がある内臓転移を有する手術不能又は再発乳癌患者に対する一次治療として本薬投与は強く推奨される。
 - ▶ *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *CPS10* 未満のトリプルネガティブ乳癌⁴⁹⁾患者に対する一次治療及び *BRCA* 遺伝子変異陽性のトリプルネガティブ乳癌患者に対する二次治療として本薬投与は強く推奨される。
- 国内診療ガイドライン（乳癌）（2022 年版）：
 - ▶ *BRCA* 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タキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者に対する治療として *PARP* 阻害薬は治療選択肢の一つである。

申請者は、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性であり、化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬投与の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

EMBRACA 試験及び 030 試験の拡大パートの結果から、本薬投与は *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性であり、化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、当該患者に対する既承認の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法、S-1 及びオラパリブとの使い分け、並びに当該患者のうち、*HER2* 低発現の患者に対する既承認のトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）との使い分けについて、現時点において、本薬投与とこれらの薬剤との有

⁴⁹⁾ HR 陰性かつ *HER2* 陰性の乳癌

効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、本薬投与との使い分けは不明であり、各薬剤の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるものとする。

EMBRACA 試験では、「BRACAnalysis 診断システム」により *gBRCA* 遺伝子変異の有無を確認し、変異が認められた場合にはデータベースに登録された情報を基に5つのバリエーション分類カテゴリー(①「病的変異」、②「病的変異疑い」、③「臨床的意義不明のバリエーション (VUS)」、④「遺伝子多型の可能性」又は⑤「遺伝子多型」)のいずれかに分類され、①又は②に該当する遺伝子変異を有している(陽性)患者が組入れ可能とされた。したがって、「BRACAnalysis 診断システム」をコンパニオン診断薬等として用いて *gBRCA* 遺伝子変異(病的変異又は病的変異疑い)の判定を行うことが適切である。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定した。

- 本薬の術前・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。
- 承認された体外診断薬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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、EMBRACA 試験の対象患者は、化学療法歴のある患者であることから、本薬の投与対象はがん化学療法歴のある患者であることを効能・効果において明確にする必要があると判断した。

また、「7.1.R.2 有効性について」の項における検討を踏まえ、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の治療歴がない患者集団において本薬の有効性が示されたと結論付けることは困難であること(7.1.R.2.3 参照)から、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うち適応となる薬剤がある場合には本薬に先行して当該薬剤の投与を行う必要があると考える。ただし、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の場合、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における成績を踏まえると、本薬の使用を制限するものではないと考える。

したがって、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、並びに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を本薬の投与対象とすることが適切であり、当該内容を注意喚起する必要があると判断した。

以上より、本薬の効能・効果を「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」と設定し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- 本薬の術前・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。
- 本薬の投与は、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

- 承認された体外診断薬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。

7.1.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、本申請後に申請者より以下のように変更する旨が説明された。

<効能共通>

- 嘔吐した又は本薬の服用を忘れた場合は、翌日の通常の服用時刻に 1 回分を服用すること。なお、1 日に 2 回分を服用しないこと
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について
- 腎機能障害患者における本薬の開始用量の目安について

<*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌>

- 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。

機構は、本薬の食事の影響を検討した臨床試験の結果（6.1.1.1 参照）、「6.R.3 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」、「7.1.R.2 有効性について」及び「7.1.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項は効能共通ではなく、効能ごとに記載することとし、*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して以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切と判断した。

- 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。
- 中等度の腎機能障害のある患者（ $eGFR$ 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満）では、本薬 1 日 1 回 0.75 mg を開始用量とすること。
- 1 mg カプセルと 0.25 mg カプセルの生物学的同等性は示されていないため、1 mg を投与する際に 0.25 mg カプセルを使用しないこと。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について

なお、副作用発現時の休薬・減量・中止の目安については、「7.R.2 本薬の休薬・減量・中止の目安について」の項で検討する。

7.1.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、*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本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で *EMBRACA* 試験及び 030 試験の拡大パートが実施され、当該試験の対象患者に対する本薬の有効性及び安全性が示されたことから、*EMBRACA* 試験及び 030 試験の拡大パートにおける設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- 海外で実施された 007 試験において、本薬 0.9 mg 投与群 1/6 例 (Grade 3 の血小板減少症) 及び 1.1 mg 投与群 2/6 例 (Grade 3 の血小板減少症及び Grade 4 の血小板減少症各 1 例) に DLT が認められたことから、本薬の RP2D は 1 mg を QD 経口投与と決定されたこと
- 国内で実施された 030 試験の用量漸増パートにおいて、本薬 0.75 mg 及び 1 mg を QD 連日投与した結果、DLT の発現は認められず、忍容性も良好であったことから、日本人における本薬の RP2D は 1 mg QD 経口投与と決定されたこと

添付文書の用法・用量に関連する注意の項に設定された、腎機能障害患者に対する本薬の開始用量について、001 試験の結果等から、中等度の腎機能障害を有する患者 ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$) に対する本薬の開始用量は 0.75 mg QD 投与、重度の腎機能障害を有する患者 ($15 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$) に対する本薬の開始用量は 0.5 mg QD 投与と設定した (6.R.3 参照)。

また、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験成績は得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨できないと考える。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはタラズパリブとして 1 日 1 回 1 mg 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。

<効能共通>

- 嘔吐した又は本薬の服用を忘れた場合は、翌日の通常の服用時刻に 1 回分を服用すること。なお、1 日に 2 回分を服用しないこと。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について
- 腎機能障害患者に本薬を投与する場合は、下表に示す CLcr 値を参考として本薬の開始用量を調節すること (下表には乳癌に係る内容のみを示す)

本薬の開始用量

CLcr (mL/min)	BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
60 以上	1 日 1 回 1 mg
30 以上 60 未満	1 日 1 回 0.75 mg
15 以上 30 未満	1 日 1 回 0.5 mg

<BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌>

- 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

他の抗悪性腫瘍剤との併用について、申請者の説明を了承した。

添付文書の用法・用量に関連する注意の項に設定された、腎機能障害患者に対する本薬の開始用量について、「6.R.3 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」の項における検討結果から、重度の腎機能障害を有する患者に対する開始用量の記載を削除すること、及び腎機能障害の判断基準は eGFR に基づく設定とした上で、中等度の腎機能障害患者に対する本薬の開始用量に係る注意喚起を行うことが適切と考える。

また、現時点において、*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して、1 mg カプセルと 0.25 mg カプセルの間の生物学的同等性が示されていないこと（6.R.2 参照）から、1 mg カプセルと 0.25 mg カプセルの互換使用は推奨できないと考える。

なお、嘔吐時又は服用を忘れた際の注意喚起は一般的な内容であることから、当該内容を添付文書の用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する必要はないと考える。

以上より、用法・用量に関連する注意の項は効能ごとに設定することとし、*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して下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切と判断した。

- 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。
- 中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満）では、本薬 1 日 1 回 0.75 mg を開始用量とすること。
- 1 mg カプセルと 0.25 mg カプセルの生物学的同等性は示されていないため、1 mg を投与する際に 0.25 mg カプセルを使用しないこと。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について

7.2 前立腺癌に係る資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 40 に示す国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅱ相試験各 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として海外第Ⅰ相試験 7 試験（001 試験、002 試験、003 試験、004 試験、005 試験、022 試験及び 023 試験）及び海外第Ⅱ相試験 2 試験（010 試験及び 020 試験）の計 9 試験が提出された。なお、参考資料については、乳癌に係る資料の項に記載した（7.1 参照）。

表 40 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	TALAPRO-2 試験	Ⅲ	mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者	<パート 1> 19 <パート 2 (コホート 1)> ①402 ②403	<パート 1> エンザルタミド 160 mg QD 経口投与との併用で本薬 0.5 又は 1 mg を QD 経口投与 <パート 2 (コホート 1)> エンザルタミド 160 mg QD 経口投与との併用で①本薬 0.5 mg ^{*1} 又は②プラセボを QD 経口投与	有効性 安全性
	海外	TALAPRO-1 試験	Ⅱ	mCRPC に対する薬物療法歴のある mCRPC 患者	128	本薬 1 mg ^{*2} を QD 経口投与	有効性 安全性

*1：中等度の腎機能障害（30 mL/min/1.73 m² ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m²）を有する患者では本薬 0.35 mg を QD 経口投与することとされた、*2：中等度の腎機能障害（30 mL/min/1.73 m² ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m²）を有する患者では本薬 0.75 mg を QD 経口投与することとされた。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.2.1 評価資料

7.2.1.1 国際共同試験

7.2.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1.CRPC：TALAPRO-2 試験 パート1、パート2（コホート1））＜2017年■月～2022年8月＞

mCRPCに対する薬物療法歴のないmCRPC患者（目標症例数、パート1：12例、パート2（コホート1）：750例⁵⁰⁾）を対象に、本薬/エンザルタミド投与の忍容性、安全性等を検討することを目的としたパート1⁵¹⁾（安全性確認パート）、エンザルタミドとの併用下で、本薬又はプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的としたパート2（コホート1）⁵²⁾（無作為化二重盲検比較試験パート）が本邦を含む26カ国、221施設で実施された。なお、対象患者の薬物療法歴に係る規定は以下のとおりとされた。

- CRPCに対する薬物療法歴がないこと。ただし、無作為化日前までのADT及びビカルタミド、フルタミド等の第一世代抗アンドロゲン剤投与は許容された。
- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による治療歴がある場合には、無作為化日から6カ月間以上前に当該治療が終了していること
- mCRPCと診断される前に、ドセタキセル、生物学的製剤及び放射線治療による治療歴がある場合には、無作為化から4週間以上前に当該治療が終了していること
- mCRPCと診断される前に、アビラテロンによる治療歴がある場合には、無作為化前に当該治療が終了していること

用法・用量は、以下のとおりとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

＜パート1＞

- エンザルタミド160mg QD経口投与との併用で、本薬0.5又は1mgをQD経口投与

＜パート2（コホート1）＞

- 本薬群：エンザルタミド160mg QD経口投与との併用で、本薬0.5mgをQD経口投与。ただし、中等度の腎機能障害（ $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）を有する患者では本薬0.35mgをQD経口投与。
- プラセボ群：エンザルタミド160mg QD経口投与との併用で、プラセボをQD経口投与

パート1では、登録された19例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。パート2（コホート1）では、登録された805例（本薬群402例、プラセボ群403例）がITT集団とされ有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群60例、プラセボ群56例）。また、ITT集団のうち、治験薬

⁵⁰⁾ 主要評価項目とされたBICR判定によるrPFSについて、ハザード比を0.696と仮定し、本薬群及びプラセボ群への割付比を1:1、有意水準片側0.0125とした場合に、85%の検出力を確保するために必要となるイベント数は333例と算出されたことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は750例と設定された。

⁵¹⁾ パート1に日本は参加をしなかった。

⁵²⁾ パート2はコホート1（目標症例数：750例）とコホート2（目標症例数：268例）に分けて試験が実施され、コホート1はHRR関連遺伝子変異の有無にかかわらず患者、コホート2は無作為化前にHRR関連遺伝子変異陽性であることが確認されている患者が組み入れられた。コホート2は、HRR関連遺伝子変異陽性のmCRPCに対する薬物療法歴のないmCRPC患者を対象に、エンザルタミドとの併用下で、本薬又はプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験パートであり、コホート1への組入れが完了した時点で患者の組み入れが開始された。なお、承認申請時にコホート2は進行中であり、承認申請時の評価資料及び参考資料として提出されていない。

が投与されなかった 6 例を除く 799 例（本薬群 398 例、プラセボ群 401 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 60 例、プラセボ群 56 例）。

パート 1 における忍容性評価について、本薬 1 mg 群において本薬の休薬に至った有害事象は 10/13 例（貧血 9 例、血小板数減少及び好中球数減少各 3 例、白血球数減少 1 例（重複あり））、本薬の減量に至った有害事象は 8/13 例（貧血 4 例、疲労、好中球数減少及び血小板数減少各 2 例、呼吸困難、頭痛、嗜眠及び悪心各 1 例（重複あり））に認められた。その後、本薬 0.5 mg 投与群への患者登録が追加され安全性等の検討の結果、本薬の休薬に至った有害事象は 4/6 例（貧血 4 例）、本薬の減量に至った有害事象は 2/6 例（貧血 2 例）であったことから、エンザルタミドとの併用における本薬の RP2D は 0.5 mg QD 経口投与とされ、中等度の腎機能障害（ $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）を有する患者では本薬 0.35 mg を QD 経口投与することとされた。

パート 2（コホート 1）の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による rPFS⁵³⁾ とされ、167 件及び 333 件の rPFS イベントが認められた時点において、それぞれ無益性の評価を目的とした中間解析及び最終解析を実施することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による rPFS について、最終解析（2022 年 8 月 16 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 41 及び図 4 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 41 rPFS の最終解析結果（BICR 判定、ITT、2022 年 8 月 16 日データカットオフ）

	ITT 集団	
	本薬群	プラセボ群
例数	402	403
イベント数 (%)	151 (37.6)	191 (47.4)
中央値 [95%CI] (%)	— [27.5, —]	21.9 [16.6, 25.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.63 [0.51, 0.78] *2	
p 値 (片側) *3	<0.0001 *4	

—：推定不能、*1：抗アンドロゲン剤又はドセタキセル等の化学療法による前治療歴（あり、なし）及び HRR 関連遺伝子変異（陽性、陰性/不明）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：有意水準に対応した 97.5%CI は [0.49, 0.80]、*3：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）、*4：有意水準（片側）0.0125

⁵³⁾ 無作為化された日から、以下の①～③のいずれかのイベントが最初に認められた日までの期間と定義された。

- ① 骨シンチグラフィにより確認された骨病変の増悪（下記 (i) 又は (ii) のいずれかの場合）
 - (i) 無作為化の 8 週間後の骨シンチグラフィで、ベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が認められ、その 6 週間後以降の骨シンチグラフィで、無作為化の 8 週間後と比較してさらに 2 カ所以上の新規病変が認められた場合（ベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が認められた時点をイベント発生日とした）
 - (ii) 無作為化の 8 週間後の骨シンチグラフィで、ベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が認められなかった場合には、無作為化の 8 週間後の骨シンチグラフィを新たなベースラインとし、無作為化の 8 週間以降の骨シンチグラフィで、新たなベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が認められ、その 6 週間後以降の骨シンチグラフィで、新たなベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が継続して認められた場合（新たなベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が認められた時点をイベント発生日とした）
- ② CT 又は MRI により確認された RECIST ver.1.1 に基づく軟部組織病変の増悪
- ③ あらゆる原因による死亡

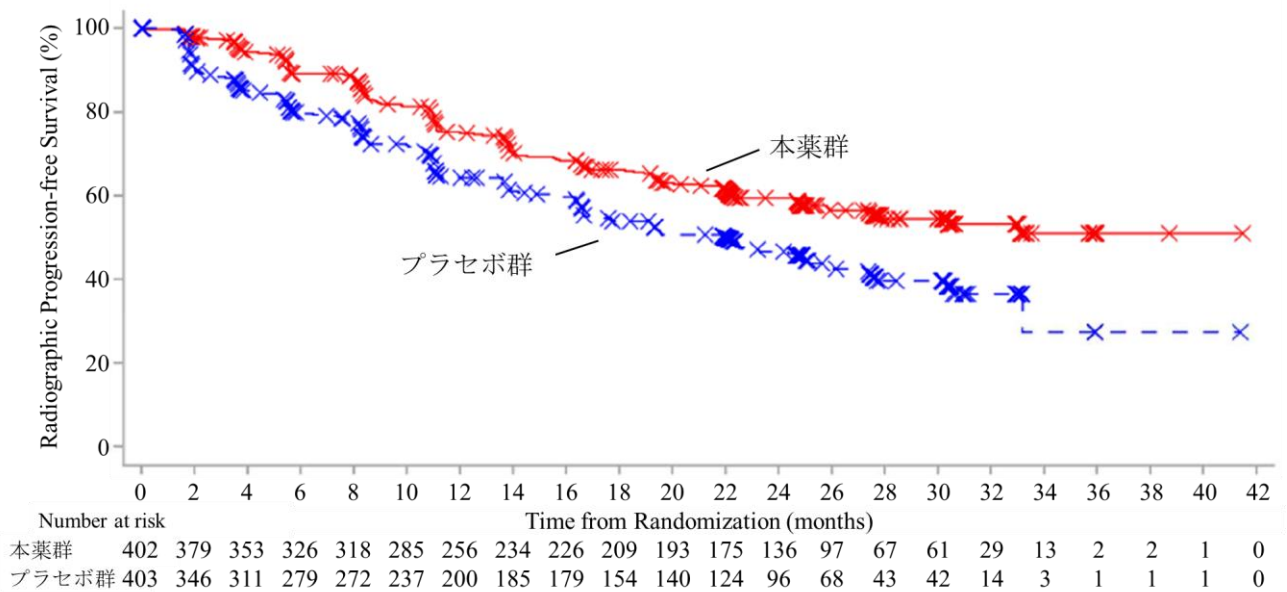


図4 rPFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (BICR判定、ITT、2022年8月16日データカットオフ)

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、パート1で1/13例(7.7%) (本薬0.5mg投与群:0例、本薬1mg投与群:1例)、パート2(コホート1)で本薬群14/398例(3.5%)、プラセボ群20/401例(5.0%)に認められた(うち、日本人患者における死亡は、パート2(コホート1)の本薬群2例、プラセボ群0例)。疾患進行による死亡(パート1:0例、パート2(コホート1):本薬群4例、プラセボ群7例)を除く患者の死因は、パート1で壊死性肺炎1例、パート2(コホート1)の本薬群で不明3例、肺炎2例、SARS-CoV-2検査陽性、心停止、心不全、播種性血管内凝固及び敗血症各1例、プラセボ群で不明4例、SARS-CoV-2検査陽性及び心不全各2例、脳挫傷/脳出血/頭蓋脳損傷、急性肺水腫、肺の悪性新生物、敗血症及び治験薬の毒性各1例であり、うち、パート1における壊死性肺炎1例、パート2(コホート1)におけるプラセボ群の不明及び治験薬の毒性各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった(日本人患者における疾患進行による死亡例(パート2(コホート1)の本薬群1例)を除く患者の死因は、本薬群で心不全1例であり、治験薬との因果関係が否定された)。

7.2.1.2 海外試験

7.2.1.2.1 海外第II相試験 (CTD 5.3.5.2.1.CRPC : TALAPRO-1 試験<2017年7月~2020年9月>)

mCRPCに対する薬物療法歴のある⁵⁴⁾HRR関連遺伝子変異陽性のmCRPC患者(目標症例数:100例)を対象にして、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外43施設で実施された。

用法・用量は、本薬1mgをQD経口投与⁵⁵⁾することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された128例のうち127例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。このうち、登録時に測定可能病変を有する104例が有効性の解析対象とされた。

⁵⁴⁾ タキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴があり、アビラテロン又はエンザルタミド投与後に疾患進行が認められたHRR関連遺伝子変異陽性のmCRPC患者が組み入れられた。

⁵⁵⁾ スクリーニング時に中央検査により中等度の腎機能障害(30mL/min/1.73m² ≤ eGFR < 60mL/min/1.73m²)を有すると判定された患者は本薬0.75mgをQD経口投与することとされた。

有効性について、RECIST ver.1.1に基づく BICR 判定による奏効率 (%) は 29.8 (31/104 例) であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、11/127 例 (8.7%) に認められ、疾患進行による死亡 (9 例) を除く患者の死因は、硬膜下血腫及び肺塞栓症各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

7.2.R 機構における審査の概略

7.2.R.1 審査方針について

機構は、本薬/エンザルタミド投与の有効性及び安全性については、TALAPRO-2 試験のパート 2 を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」の一部改正について(令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号)等を踏まえ、TALAPRO-2 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.2.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、mCRPC に対する薬物療法歴のない *BRCA* 遺伝子変異陽性の mCRPC 患者に対して、本薬/エンザルタミド投与の有効性は期待できると判断した。

7.2.R.2.1 対象患者について

TALAPRO-2 試験では、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者が対象患者として設定された。なお、申請者は、mCRPC 患者において、HRR 関連遺伝子変異陽性の患者と陰性の患者との間で本薬/エンザルタミド投与が前立腺癌の増殖を抑制する主要な作用機序は異なる旨を説明している(3.R.1 参照)。

機構は、TALAPRO-2 試験において HRR 関連遺伝子変異陽性として取り扱った *BRCA* 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異の選択理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

相同組換え修復においては、*BRCA* に加え、*ATM*、*CHEK2* 等の様々な HRR 関連遺伝子の関与が報告されている(Nat Rev Mol Cell Biol 2021; 22: 796-814、Int J Mol Sci 2021; 23: 348 等)。したがって、TALAPRO-2 試験では、相同組換え修復に関与することが報告されている 12 種類の HRR 関連遺伝子(*MRE11A*、*NBN*、*ATR*、*ATM*、*CHEK2*、*BRCA1*、*BRCA2*、*PALB2*、*CDK12*、*FANCA*、*RAD51C* 及び *MLH1*) に注目して、これらの遺伝子に変異を有する患者を HRR 関連遺伝子変異陽性の患者とした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

mCRPC 患者において、HRR 関連遺伝子変異陽性の患者と陰性の患者との間で想定されている本薬/エンザルタミド投与が前立腺癌の増殖を抑制する主要な作用機序が異なっており、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であること(3.R.1 参照)を考慮すると、HRR 関連遺伝子変異の有無によらず、mCRPC 患者を一つの集団とみなし、本薬/エンザルタミド投与の有効性を評価することの適切性は不明と考える。

また、HRR 関連遺伝子変異陽性の患者について、*BRCA* 以外の HRR 関連因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の差異は不明であることを考慮すると、*BRCA* 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性の患者について、*BRCA* 遺伝子変異陽性の患者と同様に本薬の有効性が期待できる

とは判断できないこと (3.R.1 参照) から、*BRCA* 遺伝子変異陽性の患者と *BRCA* 遺伝子変異以外の HRR 関連遺伝子変異陽性の患者を一つの集団とみなし、本薬/エンザルタミドの有効性を評価することの適切性は不明と考える。

以上より、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者に対する本薬/エンザルタミド投与の有効性については、TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) の全体集団の結果に加え、*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解析結果も踏まえ、慎重に検討する必要があると判断した。

7.2.R.2.2 対照群について

申請者は、TALAPRO-2 試験のパート 2 の対照群としてプラセボ/エンザルタミドを設定した理由について、以下のように説明している。

TALAPRO-2 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (前立腺癌) (v.3.2016) 及び国内診療ガイドライン (前立腺癌) (2016 年版) において TALAPRO-2 試験の対象患者である、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者に対して、エンザルタミドが推奨されていたことから、TALAPRO-2 試験のパート 2 の対照群としてプラセボ/エンザルタミドを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2.R.2.3 有効性の評価項目について

申請者は、TALAPRO-2 試験のパート 2 における主要評価項目として、BICR 判定による rPFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

TALAPRO-2 試験のパート 2 の対象患者において rPFS が延長することは、疾患進行に伴う症状の抑制、身体的負担を伴う細胞傷害性抗悪性腫瘍剤による治療を開始するまでの期間を延ばすこと等により、患者の身体機能及び QOL の維持につながり、臨床的な意義があることから、TALAPRO-2 試験のパート 2 における主要評価項目として rPFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TALAPRO-2 試験のパート 2 の対象患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであることから、TALAPRO-2 試験のパート 2 の主要評価項目としては OS を設定することが適切であった。しかしながら、当該患者における rPFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、TALAPRO-2 試験のパート 2 における OS の結果を確認した上で、主要評価項目とされた rPFS の結果に基づいて本薬/エンザルタミド投与の有効性評価を行うことは可能と判断した。

7.2.R.2.4 有効性の評価結果について

TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) において、主要評価項目とされた BICR 判定による rPFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.2.1.1.1 参照)。

TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) では、rPFS の最終解析において統計学的に有意な延長が認められた場合には、副次評価項目とされた OS の中間解析を実施することが計画され、OS の最終解析は 438 件のイベントが観察された時点で解析することとされた。また、330 件のイベントが観察された時点で追加の中間解析が実施された。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets

法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用い、1 回目の中間解析には有意水準 0.0006 (片側) を割り当て、2 回目の中間解析には有意水準 0.003 (片側) を割り当てた。

OS の 1 回目の中間解析 (2022 年 8 月 16 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 42 及び図 5 のとおりであった。

表 42 OS の 1 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2022 年 8 月 16 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	402	403
イベント数 (%)	123 (30.6)	129 (32.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	36.4 [33.5, -]	- [33.7, -]
ハザード比 [95%CI] *1	0.89 [0.69, 1.14] *2	
p 値 (片側) *3	0.1736*4	

- : 推定不能、*1 : 抗アンドロゲン剤又はドセタキセル等の化学療法による前治療歴 (あり、なし) 及び HRR 関連遺伝子変異 (陽性、陰性/不明) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 有意水準に対応した 99.88%CI は [0.59, 1.34]、*3 : 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、*4 : 有意水準 (片側) 0.0006

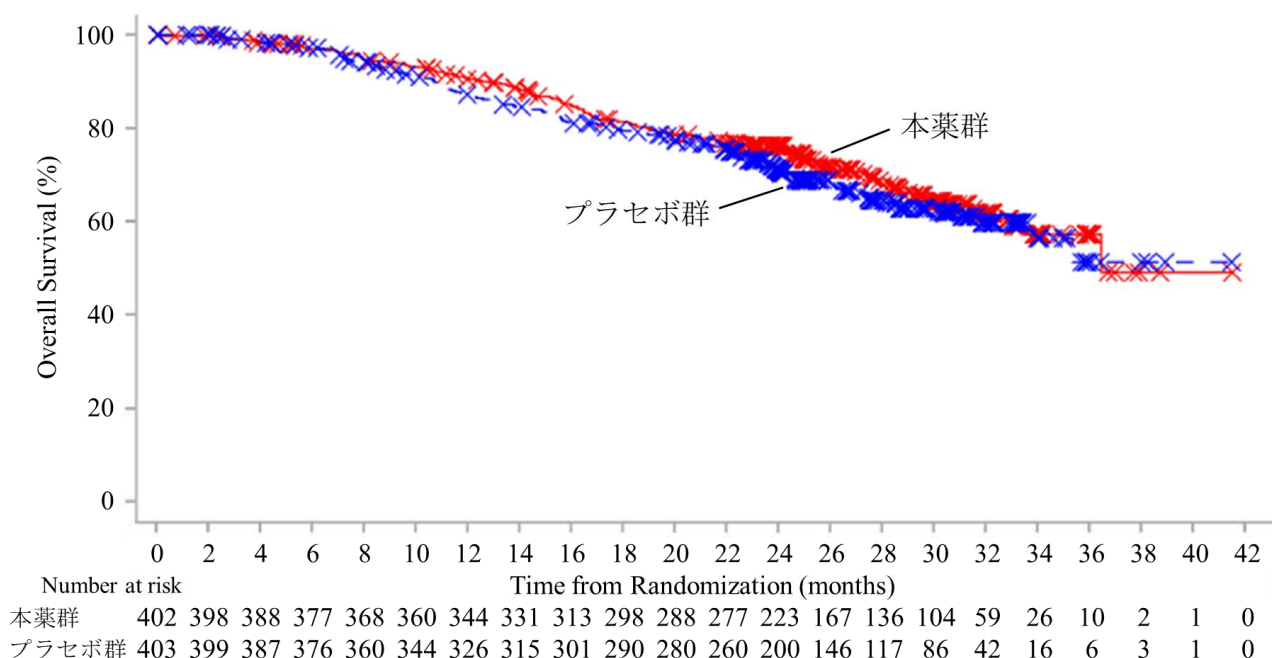


図 5 OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2022 年 8 月 16 日データカットオフ)

また、2 回目の中間解析 (2023 年 3 月 28 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 43 及び図 6 のとおりであった。

表 43 OS の 2 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2023 年 3 月 28 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	402	403
イベント数 (%)	156 (38.8)	174 (43.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	- [37.3, -]	38.2 [34.1, 43.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.84 [0.67, 1.04] *2	
p 値 (片側) *3	0.0537*4	

- : 推定不能、*1 : 抗アンドロゲン剤又はドセタキセル等の化学療法による前治療歴 (あり、なし) 及び HRR 関連遺伝子変異 (陽性、陰性/不明) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 有意水準に対応した 99.4%CI は [0.62, 1.14]、*3 : 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、*4 : 有意水準 (片側) 0.003

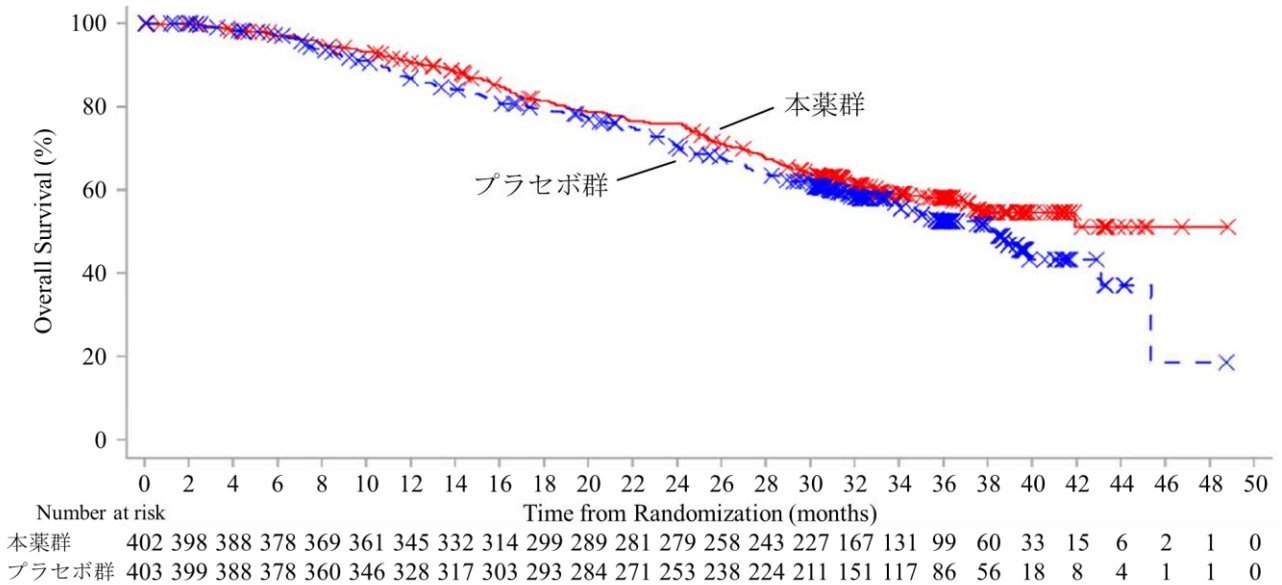


図 6 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2023 年 3 月 28 日データカットオフ)

加えて、TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) の日本人集団における rPFS の最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 44 及び図 7 のとおりであった。

表 44 日本人集団における rPFS の最終解析結果
(BICR 判定、ITT 集団、2022 年 8 月 16 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	60	56
イベント数 (%)	19 (31.7)	16 (28.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	- [27.9, -]	- [24.9, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.89 [0.45, 1.75]	

- : 推定不能、* : 抗アンドロゲン剤又はドセタキセル等の化学療法による前治療歴 (あり、なし) 及び HRR 関連遺伝子変異 (陽性、陰性/不明) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

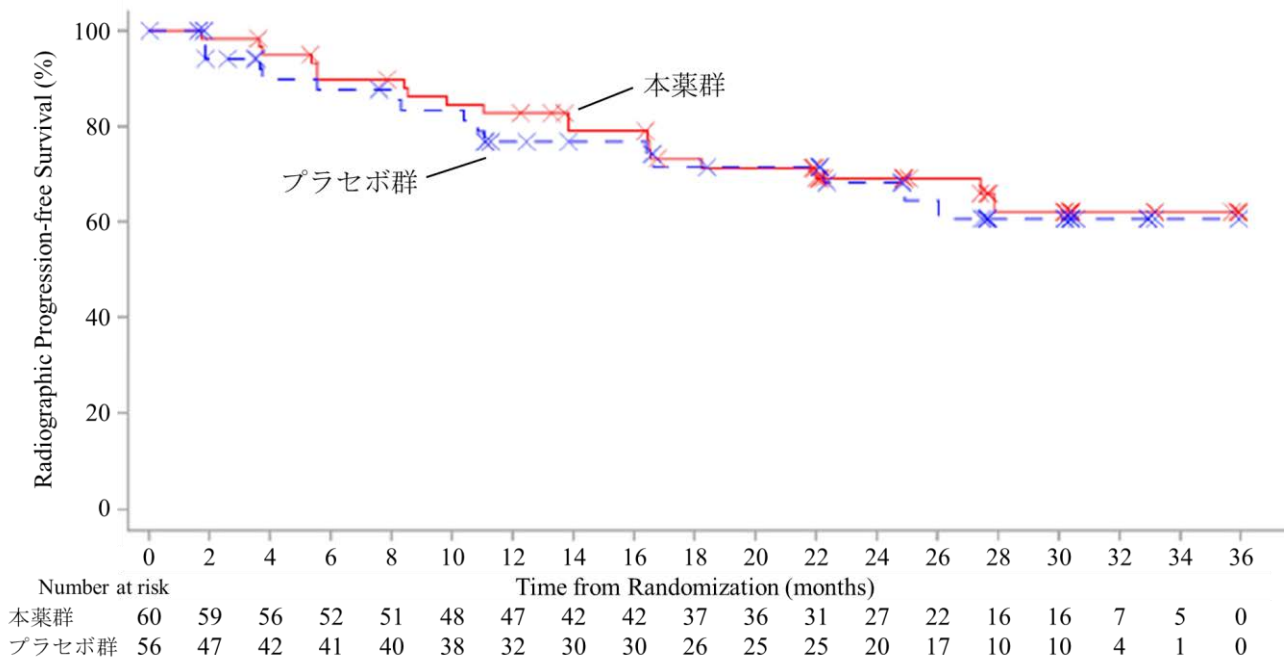


図7 日本人集団における rPFS の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、ITT 集団、2022 年 8 月 16 日データカットオフ)

機構は、「7.2.R.2.1 対象患者について」の項における検討を踏まえ、ITT 集団における、*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における本薬/エンザルタミド投与の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) では、HRR 関連遺伝子変異の有無にかかわらず患者が登録されたが、層別化のために腫瘍組織検体又は血漿検体における HRR 関連遺伝子変異の有無⁵⁶⁾ が、それぞれ FoundationOne CDx 又は FoundationOne Liquid CDx を用いて無作為化前に確認されている必要があった (前向き検査)。また、前向き検査で HRR 関連遺伝子変異の有無が不明であった患者について、無作為化前に採取された血漿検体における HRR 関連遺伝子変異の有無が FoundationOne Liquid CDx を用いて無作為化後に確認された (後向き検査)。前向き検査で HRR 関連遺伝子変異陽性の結果が得られた患者、及び前向き検査により不明かつ後向き検査により HRR 関連遺伝子変異陽性の結果が得られた患者において、腫瘍組織検体又は血漿検体のいずれかで *BRCA* (*BRCA1* 又は *BRCA2*) 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性又は *BRCA* (*BRCA1* 又は *BRCA2*) 遺伝子変異陽性と判断された患者を、それぞれ *BRCA* 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性集団及び *BRCA* 遺伝子変異陽性集団と定義し、*BRCA* 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性集団については、*BRCA* 以外の遺伝子変異を重複して有する患者を含み、*BRCA* 遺伝子変異陽性集団については、*BRCA* 遺伝子変異と *BRCA* 以外の遺伝子変異を重複して有する患者を含むこととした。また、前向き検査で HRR 関連遺伝子変異陰性の結果が得られた患者、及び前向き検査により不明かつ後向き検査により HRR 関連遺伝子変異陰性の結果が得られた患者において、腫瘍組織検体及び血漿検体の両方で HRR 関連遺伝子変異陰性と判断された、又は一方の検体のみで検査結果が得られ、当該検体で HRR 関連遺伝子変異陰性と判断された患者を陰性と定義した。なお、前向き検査及び後向き検査のいずれにおいても HRR 関連遺伝子変異の有無が不明の患者は解析から除外した。

⁵⁶⁾ 解析対象となる遺伝子ごとに、陽性、陰性又は不明のいずれかで判定結果が報告される。

ITT 集団における、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有効性について、rPFS の最終解析、OS の 1 回目の中間解析及び OS の 2 回目の中間解析結果は、それぞれ表 45 及び図 8、表 46 及び図 9、並びに表 47 及び図 10 のとおりであった（データカットオフ日、rPFS の最終解析及び OS の 1 回目の中間解析：2022 年 8 月 16 日、OS の 2 回目の中間解析：2023 年 3 月 28 日）。

表 45 遺伝子変異の有無別の rPFS の最終解析結果
(BICR 判定、ITT 集団、2022 年 8 月 16 日データカットオフ)

遺伝子変異	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]
BRCA 陽性	本薬群	30	10 (33.3)	— [16.8, —]	0.27 [0.13, 0.56]
	プラセボ群	39	27 (69.2)	11.0 [5.9, 21.9]	
BRCA 以外の HRR 陽性	本薬群	77	38 (49.4)	24.6 [16.5, —]	0.72 [0.46, 1.14]
	プラセボ群	68	35 (51.5)	19.3 [11.0, 27.7]	
HRR 陰性	本薬群	270	95 (35.2)	— [33.1, —]	0.72 [0.55, 0.94]
	プラセボ群	277	121 (43.7)	23.3 [19.2, 30.5]	

—：推定不能、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル

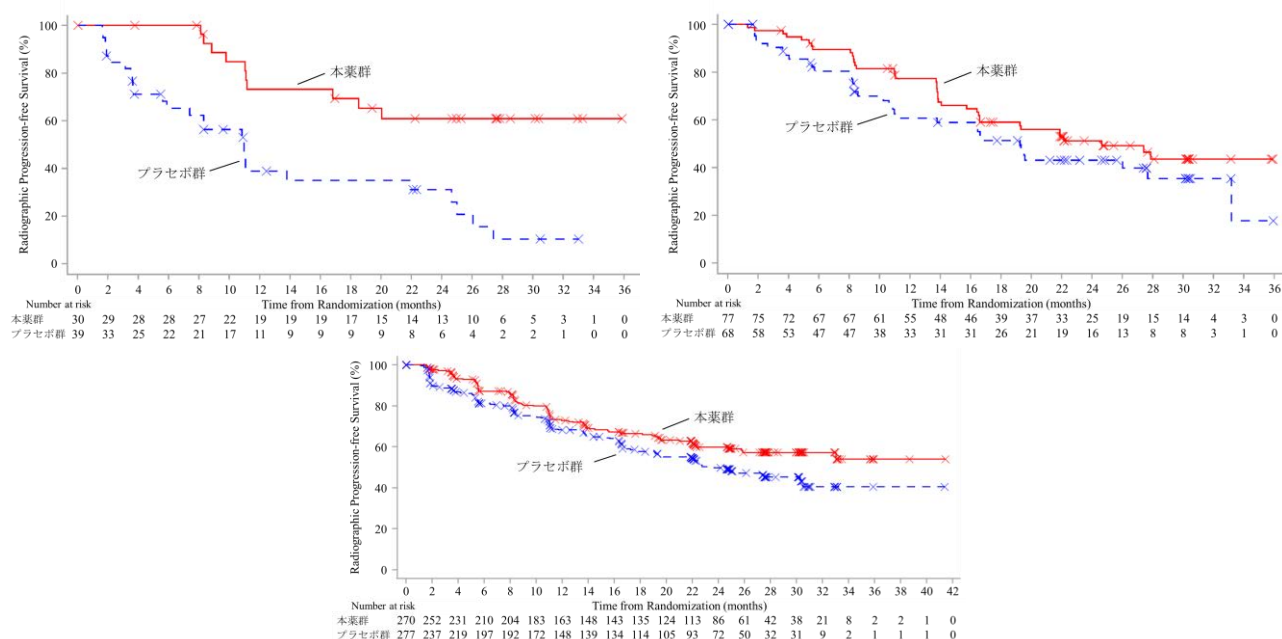


図 8 遺伝子変異の有無別の rPFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、ITT 集団、2022 年 8 月 16 日データカットオフ)

(左上図：BRCA 遺伝子変異陽性、右上図：BRCA 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性、
下図：HRR 関連遺伝子変異陰性)

表 46 遺伝子変異の有無別の OS の 1 回目の中間解析結果
(ITT 集団、2022 年 8 月 16 日データカットオフ)

遺伝子変異	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]
BRCA 陽性	本薬群	30	11 (36.7)	— [24.4, —]	0.60 [0.28, 1.26]
	プラセボ群	39	18 (46.2)	26.1 [15.2, —]	
BRCA 以外の HRR 陽性	本薬群	77	19 (24.7)	36.4 [36.4, —]	0.76 [0.40, 1.45]
	プラセボ群	68	19 (27.9)	— [30.8, —]	
HRR 陰性	本薬群	270	87 (32.2)	— [32.3, —]	1.02 [0.76, 1.38]
	プラセボ群	277	87 (31.4)	35.3 [33.7, —]	

—：推定不能、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル

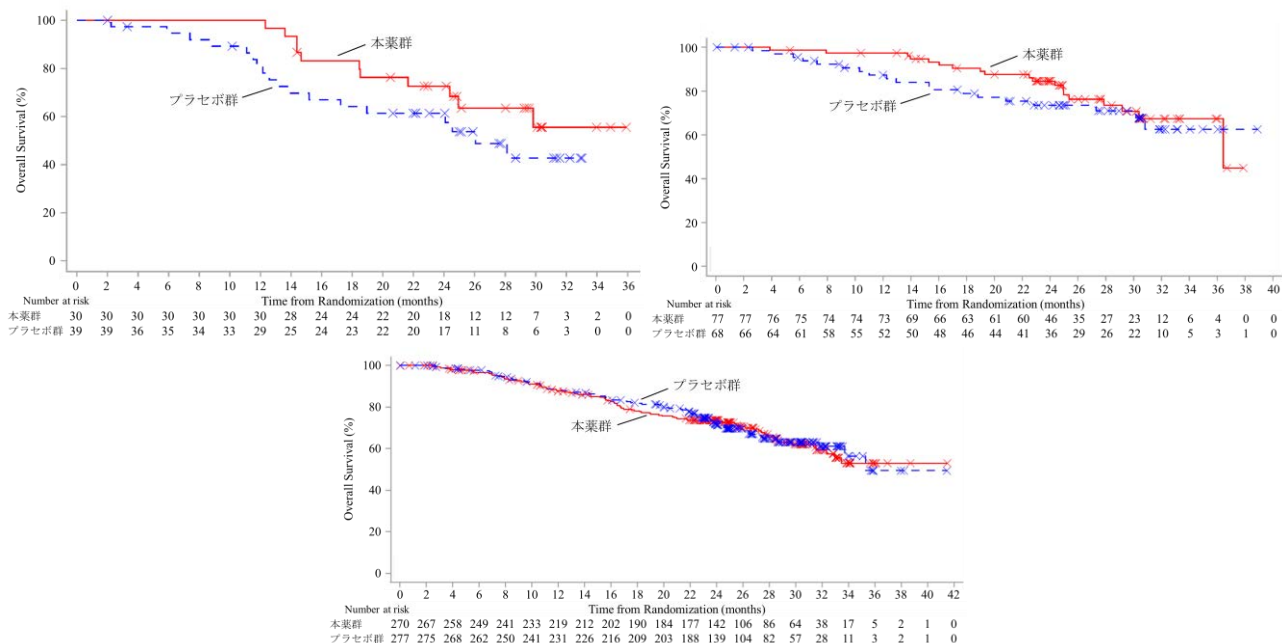


図9 遺伝子変異の有無別のOSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier 曲線 (ITT集団、2022年8月16日データカットオフ)

(左上図：BRCA 遺伝子変異陽性、右上図：BRCA 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性、
下図：HRR 関連遺伝子変異陰性)

表 47 遺伝子変異の有無別のOSの2回目の中間解析結果 (ITT集団、2023年3月28日データカットオフ)

遺伝子変異	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]
BRCA 陽性	本薬群	30	14 (46.7)	41.9 [24.4, -]	0.61 [0.31, 1.22]
	プラセボ群	39	21 (53.8)	26.1 [15.2, -]	
BRCA 以外の HRR 陽性	本薬群	77	28 (36.4)	- [34.5, -]	0.73 [0.44, 1.22]
	プラセボ群	68	31 (45.6)	38.2 [30.2, -]	
HRR 陰性	本薬群	270	108 (35.2)	- [33.0, -]	0.98 [0.75, 1.28]
	プラセボ群	277	114 (43.7)	38.7 [35.0, -]	

- : 推定不能、*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

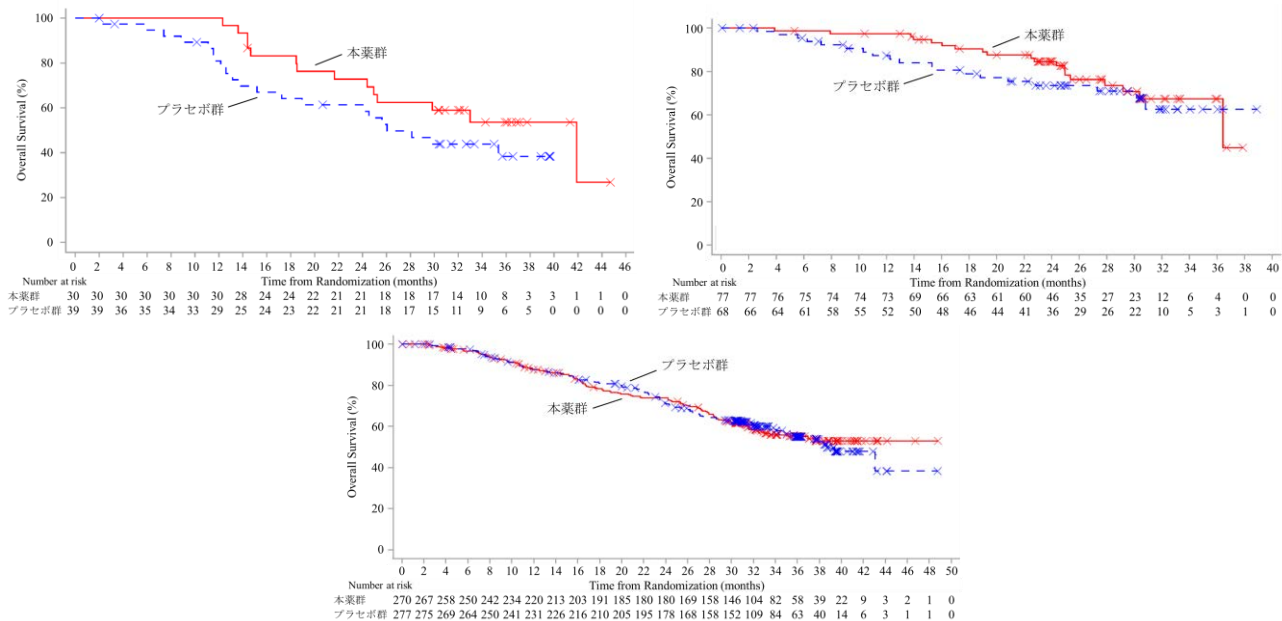


図 10 遺伝子変異の有無別の OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2023 年 3 月 28 日データカットオフ)
(左上図: BRCA 遺伝子変異陽性、右上図: BRCA 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性、
下図: HRR 関連遺伝子変異陰性)

上記のとおり、ITT 集団における rPFS 及び OS の結果について、①BRCA 遺伝子変異陽性集団、②BRCA 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性集団及び③HRR 関連遺伝子変異陰性集団で異なる傾向が認められたことを踏まえ、下記の検討等を行った結果、①～③の投与群間での患者背景因子の不均衡が影響を及ぼしたことを示唆する結果は得られなかった。

- ①～③の集団について、前立腺癌の rPFS 及び OS に影響を及ぼすと考えられる患者背景因子⁵⁷⁾ の分布の不均衡⁵⁸⁾ を考慮した解析における、各因子で調整したプラセボ群に対する本薬群の rPFS 及び OS のハザード比⁵⁹⁾ は、各因子で調整しない場合のハザード比と明確な差異は認められなかったこと

また、腫瘍組織検体のみを用いた検査により BRCA 遺伝子変異を含む HRR 関連遺伝子変異の有無が判定された集団における、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有効性について、各集団の rPFS の最終解析及び OS の 2 回目の中間解析の結果は、それぞれ表 48 及び図 11、並びに表 49 及び図 12 のとおりであった (データカットオフ日、rPFS の最終解析: 2022 年 8 月 16 日、OS の 2 回目の中間解析: 2023 年 3 月 28 日)。

57) 前立腺癌患者の rPFS 及び OS に影響を及ぼす可能性がある患者背景因子として、年齢 (65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上)、ECOG PS (0、1)、初診時の遠隔転移 (AJCC の M 分類) (0、1)、グリソンスコア (8 未満、以上)、ベースラインの PSA 値 (ng/mL) (16.8 以下、超)、骨転移の数 (0、1、2～4、5～9、10～20、20 超)、BP-SF による疼痛スコア (0/1/2、2/3、3 以上)、CTC 数 (cells/7.5 ml blood) (5 未満、以上)、増悪の種類 (画像判定による増悪、生化学的増悪)、スクリーニング時の転移病変の広がり (骨のみ、軟部組織のみ、骨及び軟部組織)、Visceral disease (あり、なし)、タキサン系抗悪性腫瘍剤又は内分泌療法による治療歴 (あり、なし)、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴 (あり、なし)、内分泌療法による治療歴 (あり、なし) が抽出された。

58) 投与群間で 10%以上の差異が認められた患者背景因子が選択された。

59) 投与群を説明変数、共変量を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

表 48 腫瘍組織検体により判定された遺伝子変異の有無別の rPFS の最終解析結果
(BICR 判定、ITT 集団、2022 年 8 月 16 日データカットオフ)

遺伝子変異	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]
<i>BRCA</i> 陽性*2	本薬群	26	8 (30.8)	— [11.2, —]	0.24 [0.10, 0.55]
	プラセボ群	30	20 (66.7)	11.0 [8.3, 24.6]	
<i>BRCA</i> 以外の HRR 陽性*2	本薬群	57	28 (49.1)	27.4 [16.4, —]	0.61 [0.36, 1.04]
	プラセボ群	50	27 (54.0)	16.7 [10.9, 27.7]	
HRR 陰性*3	本薬群	198	70 (35.4)	— [25.8, —]	0.67 [0.49, 0.91]
	プラセボ群	214	96 (44.9)	22.1 [16.6, —]	

—：推定不能、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：腫瘍組織検体で *BRCA* (*BRCA1* 又は *BRCA2*) 以外の HRR 関連遺伝子変異陽性又は *BRCA* (*BRCA1* 又は *BRCA2*) 遺伝子変異陽性と判断された患者を、それぞれ *BRCA* 以外の HRR 関連遺伝子変異陽性集団及び *BRCA* 遺伝子変異陽性集団と定義し、*BRCA* 以外の HRR 関連遺伝子変異陽性集団については、*BRCA* 以外の遺伝子変異を重複して有する患者を含み、*BRCA* 遺伝子変異陽性集団については、*BRCA* 遺伝子変異と *BRCA* 以外の遺伝子変異を重複して有する患者を含むこととした、*3：腫瘍組織検体で HRR 関連遺伝子変異陰性と判断された患者を陰性と定義した

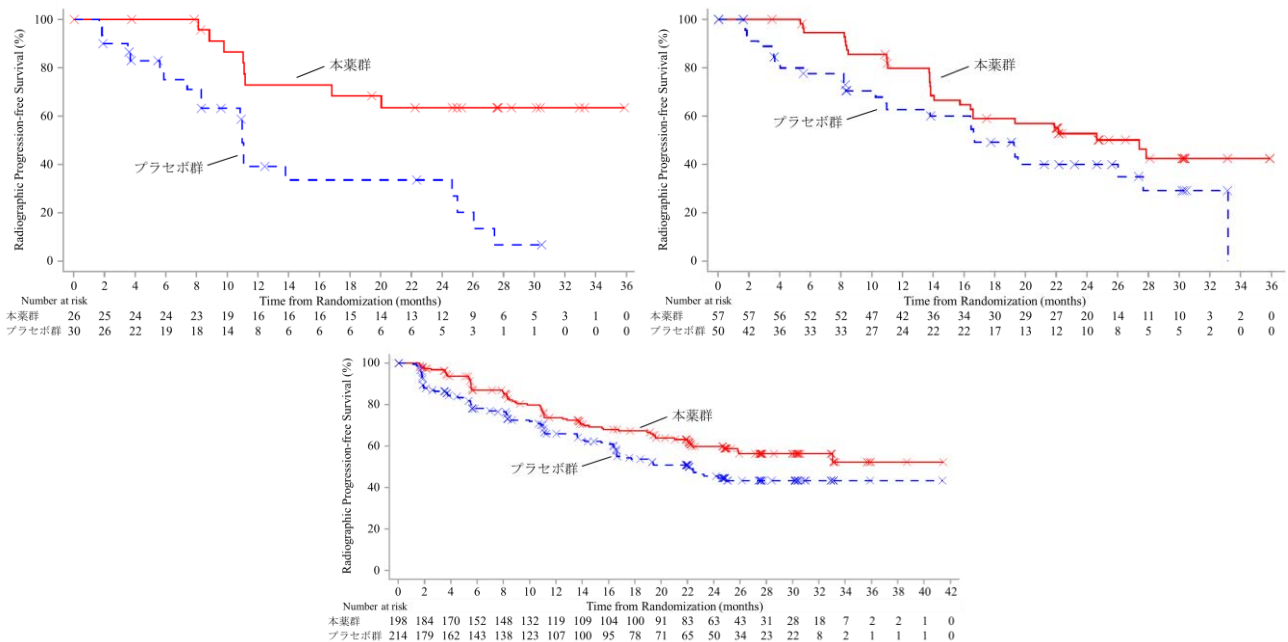


図 11 腫瘍組織検体により判定された遺伝子変異の有無別の rPFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、ITT 集団、2022 年 8 月 16 日データカットオフ)
(左上図：*BRCA* 遺伝子変異陽性、右上図：*BRCA* 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性、
下図：HRR 関連遺伝子変異陰性)

表 49 腫瘍組織検体により判定された遺伝子変異の有無別の OS の 2 回目の中間解析結果
(ITT 集団、2023 年 3 月 28 日データカットオフ)

遺伝子変異	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]
BRCA 陽性*2	本薬群	26	12 (46.2)	41.9 [24.9, -]	0.61 [0.28, 1.32]
	プラセボ群	30	16 (53.3)	28.1 [17.2, -]	
BRCA 以外の HRR 陽性*2	本薬群	57	17 (29.8)	- [36.4, -]	0.49 [0.26, 0.91]
	プラセボ群	50	24 (48.0)	33.7 [27.3, -]	
HRR 陰性*3	本薬群	198	78 (39.4)	- [33.0, -]	0.85 [0.63, 1.14]
	プラセボ群	214	96 (44.9)	37.5 [33.7, -]	

－：推定不能、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：腫瘍組織検体で BRCA (BRCA1 又は BRCA2) 以外の HRR 関連遺伝子変異陽性又は BRCA (BRCA1 又は BRCA2) 遺伝子変異陽性と判断された患者を、それぞれ BRCA 以外の HRR 関連遺伝子変異陽性集団及び BRCA 遺伝子変異陽性集団と定義し、BRCA 以外の HRR 関連遺伝子変異陽性集団については、BRCA 以外の遺伝子変異を重複して有する患者を含み、BRCA 遺伝子変異陽性集団については、BRCA 遺伝子変異と BRCA 以外の遺伝子変異を重複して有する患者を含むこととした、*3：腫瘍組織検体で HRR 関連遺伝子変異陰性と判断された患者を陰性と定義した

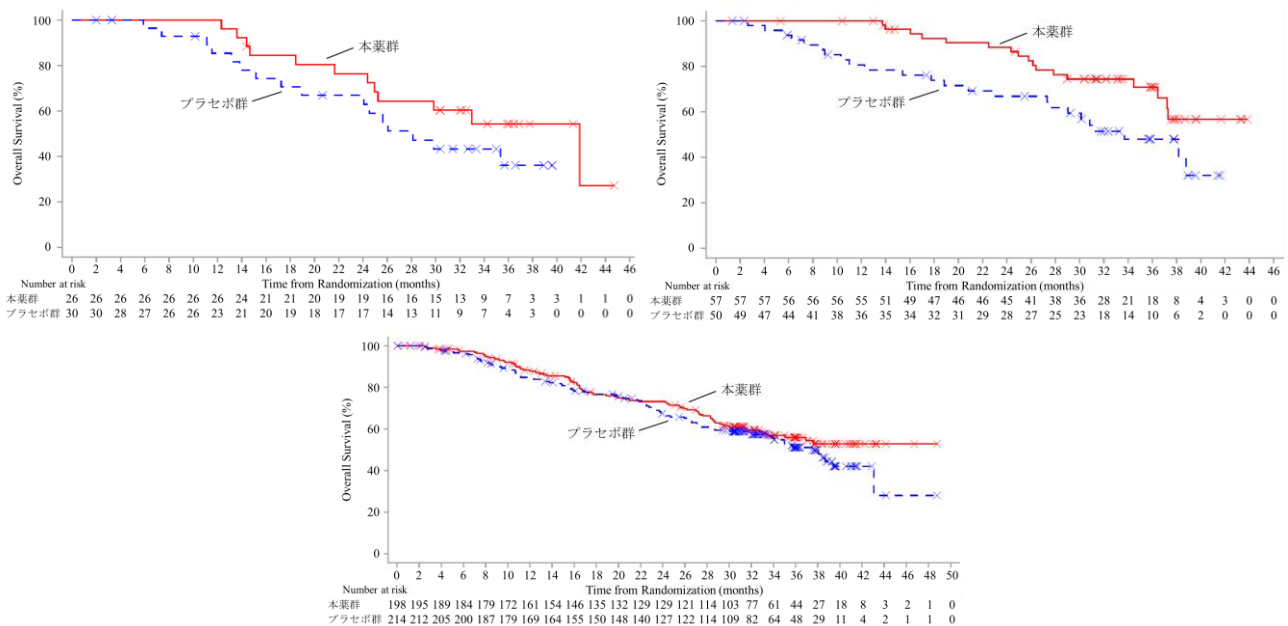


図 12 腫瘍組織検体により判定された遺伝子変異の有無別の OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2023 年 3 月 28 日データカットオフ)
(左上図：BRCA 遺伝子変異陽性、右上図：BRCA 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性、
下図：HRR 関連遺伝子変異陰性)

以上の検討結果に加え、下記の点を考慮すると、HRR 関連遺伝子変異の有無にかかわらず、本薬/エンザルタミド投与の有効性は期待できると考える。

- HRR 関連遺伝子変異陰性集団における rPFS の結果については、全体集団と明確に異なる傾向は認められておらず、臨床的に意義のある rPFS 延長が示されていると考えること
- OS の結果について、OS のイベント数が限られていることを考慮すると、HRR 関連遺伝子変異陰性集団において本薬/エンザルタミド投与により OS が短縮する傾向は認められていないと考えること

機構は、HRR 関連遺伝子変異陽性集団における本薬/エンザルタミド投与の有効性の検討を行うため、mCRPC に対する薬物療法歴のない HRR 関連遺伝子変異陽性の mCRPC 患者を対象とした、

TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 2) における有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

TALAPRO-2 試験のパート 2 において、コホート 1 の患者登録が完了した後、コホート 2 に追加で組み入れられた患者は 230 例であった。HRR 関連遺伝子変異陽性集団における本薬/エンザルタミド投与の有効性及び安全性について、コホート 1 の HRR 関連遺伝子変異陽性集団とコホート 2 の集団を併合した集団に基づいた解析が行われることが事前に決められていた。当該解析のカットオフ日における BRCA 遺伝子変異の有無別の本薬/エンザルタミド投与の有効性について、コホート 1 について前向き検査で HRR 関連遺伝子変異陽性の結果が得られた患者、及び前向き検査により不明かつ後向き検査により HRR 関連遺伝子変異陽性の結果が得られた患者とコホート 2 に組み入れられた患者を併合した集団 (併合解析集団) を対象に検討した。なお、BRCA 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性集団については、BRCA 以外の遺伝子変異を重複して有する患者を含み、BRCA 遺伝子変異陽性集団については、BRCA 遺伝子変異と BRCA 以外の遺伝子変異を重複して有する患者を含むこととした。当該集団における、BRCA 遺伝子変異の有無別の rPFS (データカットオフ日、コホート 1 : 2022 年 8 月 16 日、コホート 2 : 2022 年 10 月 3 日) 及び OS (データカットオフ日、コホート 1 : 2023 年 3 月 28 日、コホート 2 : 2022 年 10 月 3 日) の結果は、それぞれ表 50 及び図 13 並びに表 51 及び図 14 のとおりであった。

表 50 BRCA 遺伝子変異の有無別の rPFS の解析結果
(BICR 判定、併合解析集団、データカットオフ日：コホート 1 ; 2022 年 8 月 16 日、コホート 2 ; 2022 年 10 月 3 日)

遺伝子変異	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]
BRCA 陽性	本薬群	74	17 (23.0)	— [—, —]	0.22 [0.13, 0.38]
	プラセボ群	91	59 (64.8)	11.0 [8.3, 11.2]	
BRCA 以外の HRR 陽性	本薬群	148	60 (40.5)	24.6 [16.6, —]	0.74 [0.51, 1.06]
	プラセボ群	131	58 (44.3)	16.7 [13.8, 27.7]	

— : 推定不能、*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

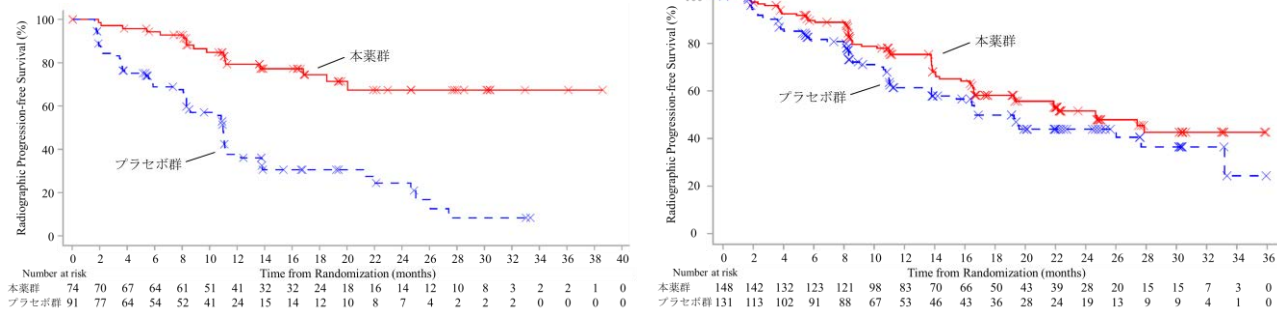


図 13 BRCA 遺伝子変異の有無別の rPFS の Kaplan-Meier 曲線

(BICR 判定、併合解析集団、データカットオフ日：コホート 1 ; 2022 年 8 月 16 日、コホート 2 ; 2022 年 10 月 3 日)
(左図 : BRCA 遺伝子変異陽性、右図 : BRCA 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性)

表 51 *BRCA* 遺伝子変異の有無別の OS の解析結果
(併合解析集団、データカットオフ日：コホート 1；2023 年 3 月 28 日、コホート 2；2022 年 10 月 3 日)

遺伝子変異	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]
<i>BRCA</i> 陽性	本薬群	74	18 (24.3)	41.9 [25.2, —]	0.66 [0.36, 1.22]
	プラセボ群	91	27 (29.7)	35.4 [24.5, —]	
<i>BRCA</i> 以外の HRR 陽性	本薬群	148	45 (30.4)	37.3 [30.1, —]	0.85 [0.56, 1.28]
	プラセボ群	131	44 (33.6)	34.4 [30.2, —]	

—：推定不能、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル

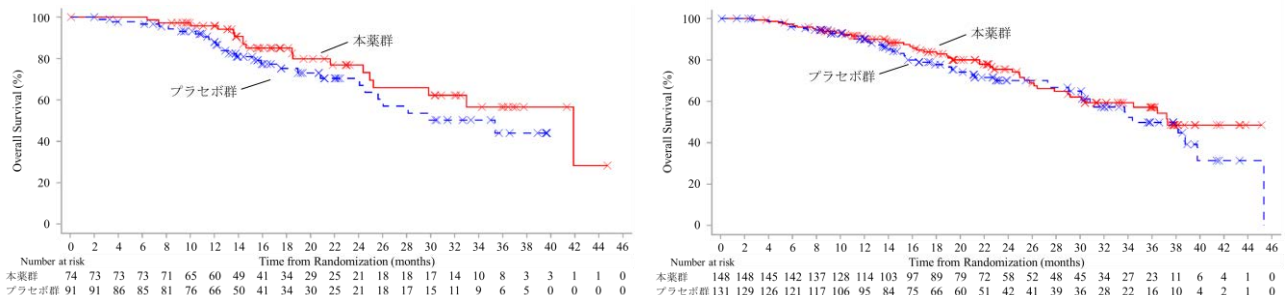


図 14 *BRCA* 遺伝子変異の有無別の OS の Kaplan-Meier 曲線
(併合解析集団、コホート 1；2023 年 3 月 28 日、コホート 2；2022 年 10 月 3 日)
(左図：*BRCA* 遺伝子変異陽性、右図：*BRCA* 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性)

上記のとおり、併合解析集団における rPFS 及び OS の結果について、いずれの集団においてもプラセボ群と比較して本薬群が上回る傾向が認められたことから、*BRCA* 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性の患者に対しても、本薬/エンザルタミド投与の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.2.R.2.1 対象患者について」の項における検討を踏まえ、TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）の全体集団、及び遺伝子変異の有無別の本薬/エンザルタミド投与の有効性について検討した。

TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）の全体集団においては、以下の理由等から、日本人患者を含め、本薬/エンザルタミド投与の有効性は示されていると考える。

- 主要評価項目とされた rPFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと
- 副次評価項目とされた OS について、プラセボ群と比較して本薬群で OS が明らかに短縮する傾向は認められなかったこと
- 日本人の患者数は限られており、検討には限界があるものの、上記の日本人集団の結果について、全体集団と明確に異なる傾向は認められなかったこと

ただし、*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解析結果を踏まえ、それぞれの集団に対する有効性について、以下のように考える。

- *BRCA* 遺伝子変異陽性集団について、臨床的に意義のある rPFS の延長効果が認められており、OS についても延長傾向が認められていることを考慮すると、*BRCA* 遺伝子変異による相同組換え修復機能の機能欠損に基づく作用機序により、有効性が期待できる。

- *BRCA* 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性集団について、*BRCA* 以外の HRR 関連因子も相同組換え修復に一定の関与をしており、*BRCA* 遺伝子変異陽性の場合と同様の作用機序によって抗腫瘍効果を示し得るとする申請者の説明 (3.R.1 参照) に一定の理解は可能ではあるが、個々の遺伝子変異の DNA 修復機能への寄与の程度は不明であること、及び TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1 及びコホート 2) において当該患者で得られた rPFS の大きさが限定的かつ *BRCA* 遺伝子変異陽性集団の rPFS と明確に異なる傾向であることに加え、併合解析集団において OS の延長傾向が認められていると判断することは困難と考えることから、*BRCA* 遺伝子変異陽性集団と同様の有効性が期待できるとは判断できない。
- HRR 関連遺伝子変異陰性集団について、本薬/エンザルタミド投与の作用機序が非臨床試験の結果に基づき裏付けられているとは言えない状況であること (3.R.1 参照)、及びプラセボ群と比較して本薬群における rPFS の延長効果は小さく、OS の延長傾向は認められなかったことから、本薬/エンザルタミド投与の有効性が期待できるとは判断できない。

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本薬/エンザルタミド投与の臨床的位置付けについては、「7.2.R.4.1 本薬/エンザルタミド投与の臨床的位置付け及び効能・効果について」の項に記載する。

7.2.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、「7.R.1 安全性 (本薬の注意すべき事象等) について」の項及び以下に示す検討の結果、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者に対する本薬/エンザルタミド投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、ILD、血栓塞栓症、MDS/AML 及び二次性悪性腫瘍 (MDS/AML を除く) であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬又はエンザルタミドの休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/エンザルタミド投与は忍容可能と判断した。

7.2.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) において認められた安全性情報を基に、本薬/エンザルタミド投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) における安全性の概要は、表 52 のとおりであった。

表 52 安全性の概要 (TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1))

	例数 (%)	
	本薬群 398 例	プラセボ群 401 例
全有害事象	392 (98.5)	379 (94.5)
Grade 3 以上の有害事象	299 (75.1)	181 (45.1)
死亡に至った有害事象	13 (3.3)	18 (4.5)
重篤な有害事象	157 (39.4)	107 (26.7)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	75 (18.8)	49 (12.2)
本薬又はプラセボ ^{*2}	39 (9.8)	8 (2.0)
エンザルタミド ^{*2}	6 (1.5)	3 (0.7)
休薬に至った有害事象 ^{*1}	256 (64.3)	93 (23.2)
本薬又はプラセボ ^{*2}	169 (42.5)	25 (6.2)
エンザルタミド ^{*2}	65 (16.3)	16 (4.0)
減量に至った有害事象 ^{*1}	232 (58.3)	50 (12.5)
本薬又はプラセボ ^{*2}	201 (50.5)	21 (5.2)
エンザルタミド ^{*2}	44 (11.1)	24 (6.0)

*1: 本薬、プラセボ又はエンザルタミドの投与中止、休薬又は減量に至った有害事象、*2: 該当する薬剤のみの投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血 (本薬群: 262 例 (65.8%)、プラセボ群: 70 例 (17.5%)、以下、同順)、好中球数減少 (142 例 (35.7%)、28 例 (7.0%))、血小板数減少 (98 例 (24.6%)、14 例 (3.5%))、白血球数減少 (88 例 (22.1%)、18 例 (4.5%))、食欲減退 (86 例 (21.6%)、63 例 (15.7%))、悪心 (82 例 (20.6%)、50 例 (12.5%))、浮動性めまい (48 例 (12.1%)、24 例 (6.0%))、リンパ球数減少 (45 例 (11.3%)、20 例 (5.0%)) 及び脱毛症 (33 例 (8.3%)、10 例 (2.5%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (185 例 (46.5%)、17 例 (4.2%))、好中球数減少 (73 例 (18.3%)、6 例 (1.5%))、血小板数減少 (29 例 (7.3%)、4 例 (1.0%))、白血球数減少 (25 例 (6.3%)、0 例)、リンパ球数減少 (20 例 (5.0%)、4 例 (1.0%))、疲労 (16 例 (4.0%)、8 例 (2.0%)) 及び無力症 (11 例 (2.8%)、3 例 (0.7%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、貧血 (55 例 (13.8%)、1 例 (0.2%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かったいずれかの治験薬⁶⁰⁾の投与中止に至った有害事象は、貧血 (33 例 (8.3%)、6 例 (1.5%)) 及び好中球数減少 (13 例 (3.3%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2%以上高かったいずれかの治験薬⁶⁰⁾の休薬に至った有害事象は、貧血 (181 例 (45.5%)、10 例 (2.5%))、好中球数減少 (56 例 (14.1%)、5 例 (1.2%))、血小板数減少 (31 例 (7.8%)、1 例 (0.2%))、白血球数減少 (22 例 (5.5%)、1 例 (0.2%))、疲労 (17 例 (4.3%)、7 例 (1.7%))、悪心 (15 例 (3.8%)、5 例 (1.2%)) 及び食欲減退 (15 例 (3.8%)、7 例 (1.7%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かったいずれかの治験薬⁶⁰⁾の減量に至った有害事象は、貧血 (177 例 (44.5%)、5 例 (1.2%))、好中球数減少 (64 例 (16.1%)、4 例 (1.0%))、血小板数減少 (24 例 (6.0%)、1 例 (0.2%)) 及び白血球数減少 (9 例 (2.3%)、1 例 (0.2%)) であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

⁶⁰⁾ 本薬、プラセボ又はエンザルタミド

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) の本薬群において、発現率が高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象が認められたものの、多くは本薬又はエンザルタミドの休薬・減量・投与中止等により対処可能であった。以上の点を踏まえ、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬又はエンザルタミドの休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/エンザルタミド投与は忍容可能と判断した。

7.2.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) において認められた安全性情報を基に、本薬/エンザルタミド投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 53 のとおりであった。

表 53 国内外の安全性の概要
(TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) の本薬群、2022 年 8 月 16 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 60 例	外国人患者 338 例
全有害事象	60 (100)	332 (98.2)
Grade 3 以上の有害事象	52 (86.7)	247 (73.1)
死亡に至った有害事象	2 (3.3)	11 (3.3)
重篤な有害事象	20 (33.3)	137 (40.5)
投与中止に至った有害事象*	16 (26.7)	59 (17.5)
休薬に至った有害事象*	50 (83.3)	206 (60.9)
減量に至った有害事象*	47 (78.3)	185 (54.7)

*：本薬又はエンザルタミドの投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血（日本人患者：45 例（75.0%）、外国人患者：217 例（64.2%）、以下、同順）、好中球数減少（35 例（58.3%）、107 例（31.7%））、血小板数減少（22 例（36.7%）、76 例（22.5%））、倦怠感（21 例（35.0%）、4 例（1.2%））、白血球数減少（19 例（31.7%）、69 例（20.4%））、転倒（17 例（28.3%）、54 例（16.0%））、リンパ球数減少（16 例（26.7%）、29 例（8.6%））及び発熱（11 例（18.3%）、18 例（5.3%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（33 例（55.0%）、152 例（45.0%））、好中球数減少（23 例（38.3%）、50 例（14.8%））、白血球数減少（8 例（13.3%）、17 例（5.0%））及びリンパ球数減少（6 例（10.0%）、14 例（4.1%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かったいずれかの治験薬⁶¹⁾の休薬に至った有害事象は貧血（33 例（55.0%）、148 例（43.8%））、好中球数減少（17 例（28.3%）、39 例（11.5%））、食欲減退（9 例（15.0%）、6 例（1.8%））、白血球数減少（6 例（10.0%）、16 例（4.7%））及び倦怠感（3 例（5.0%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かったいずれかの治験薬⁶¹⁾の減量に至った有害事象は貧血（31 例（51.7%）、146 例（43.2%））、好中球数減少（21 例（35.0%）、43 例（12.7%））、食欲減退（8 例（13.3%）、4 例（1.2%））及び倦怠感（3 例（5.0%）、0 例）であった。

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及びいずれかの治験薬⁶¹⁾の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

⁶¹⁾ 本薬又はエンザルタミド

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TALAPRO-2 試験のパート2 (コホート1) において検討された日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い有害事象として貧血等が認められており、これらの事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、貧血について、外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められていないことに加え、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬/エンザルタミド投与は忍容可能と判断した。

7.2.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「去勢抵抗性前立腺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では、以下の内容が設定されていた。

- 本薬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。

機構は、「7.2.R.2 有効性について」及び「7.2.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「*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」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。
- 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。

7.2.R.4.1 本薬/エンザルタミドの臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC に対する本薬/エンザルタミド投与に関する記載は認められなかった。

申請者は、本薬/エンザルタミド投与の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のよう説明している。

mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者を対象とした TALAPRO-2 試験の結果、HRR 関連遺伝子変異の有無にかかわらず、本薬/エンザルタミド投与の臨床的有用性が示された (7.2.R.2 及び 7.2.R.3 参照) ことから、本薬/エンザルタミド投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、当該患者に対する既承認のアピラテロン及びドセタキセルとの使い分けについて、現時点において、本薬/エンザルタミド投与とこれらの薬剤との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないものの、TALAPRO-2 試験の HRR 関連遺伝子変異の有無を問わない集団における本

薬群の OS（中央値）は、海外第Ⅲ相試験（COU-AA-302 試験⁶²⁾ 及び TAX-327 試験⁶³⁾）におけるアビラテロン及びドセタキセルの OS（中央値）よりも大きかったこと等を考慮すると、本薬/エンザルタミド投与はアビラテロン及びドセタキセルよりも優先されると考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「去勢抵抗性前立腺癌」と設定した。

- 本薬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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者を対象とした TALAPRO-2 試験の結果、本薬/エンザルタミド投与の臨床的有用性が示された（7.2.R.2 及び 7.2.R.3 参照）こと、並びに「7.2.R.2.4 有効性の評価結果について」及び「7.2.R.3 安全性について」の項における検討の結果を踏まえ、mCRPC に対する薬物療法歴のない *BRCA* 遺伝子変異陽性の mCRPC 患者に対して本薬/エンザルタミド投与の有効性は期待でき、当該患者に対して本薬/エンザルタミド投与の臨床的意義はあると判断した。一方、*BRCA* 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性の患者及び HRR 関連遺伝子変異陰性の患者に対してリスクを上回るベネフィットがあるとは判断できない。したがって、効能・効果において本薬/エンザルタミド投与の対象が *BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する患者であることを明確にする必要があると考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項における術後補助療法に関する注意喚起を申請どおり設定した上で、本薬の効能・効果を「*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」と設定することが適切と判断した。

なお、本薬/エンザルタミド投与と既承認のアビラテロン及びドセタキセルとの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについては不明であり、個々の患者の状態に応じて適切な治療法が選択されることが適切と考える。

7.2.R.4.2 *BRCA* 遺伝子変異検査及び本薬の投与対象について

機構は、TALAPRO-2 試験の結果を踏まえ、mCRPC 患者のうち、*BRCA* 遺伝子変異陽性の患者で本薬/エンザルタミド投与の臨床的意義があると判断したこと（7.2.R.4.1）から、本薬の適応患者の選択にあたって使用する *BRCA* 遺伝子変異検査について説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

TALAPRO-2 試験では、組入れ時の中央検査機関における検査の一つとして、腫瘍組織を用いる Foundation Medicine 社の「FoundationOne CDx」が使用され、TALAPRO-2 試験において *BRCA* 遺伝子変異陽性と判定された患者で本薬の有効性が期待されることから、本薬の製造販売後においては、中外製薬株式会社の「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」を用いて患者を選択することが適切と考える。

なお、血漿検体を用いる「XXXXXXXXXX」については、今後開発を検討している。

⁶²⁾ mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者を対象に、アビラテロンとプレドニゾロンとの併用投与とプレドニゾロン投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験において、アビラテロンとプレドニゾロンとの併用投与群における OS の中央値 [95%CI]（カ月）は 34.7 [32.7, 36.8] であった。

⁶³⁾ mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者を対象に、ドセタキセルとプレドニゾロンとの併用投与とミトキサントロンとプレドニゾロンとの併用投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験において、ドセタキセルとプレドニゾロンとの併用投与群における OS の中央値 [95%CI]（カ月）は 18.9 [17.0, 21.2] であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を設定することが適切と判断した。

- 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。

7.2.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「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0.5 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、本申請後に申請者より以下のように変更する旨が説明された。

<効能共通>

- 嘔吐した又は本薬の服用を忘れた場合は、翌日の通常の服用時刻に1回分を服用すること。なお、1日に2回分を服用しないこと。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について
- 腎機能障害患者における本薬の開始用量の目安について

<去勢抵抗性前立腺癌>

- 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。
- 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。
- 0.1 mg カプセルと 0.25 mg カプセルの生物学的同等性は示されていないため、0.5 mg を投与する際には0.1 mg カプセルを使用しないこと。

機構は、本薬の食事の影響を検討した臨床試験の結果（6.1.1.1 参照）、「6.R.3 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」、「7.2.R.2 有効性について」及び「7.2.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項は効能共通ではなく、効能ごとに記載することとし、mCRPC に対して下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「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0.5 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切と判断した。

- 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。
- 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。
- 中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満）では本薬1日1回0.35 mgを開始用量とすること。
- 0.1 mg カプセルと 0.25 mg カプセルの生物学的同等性は示されていないため、0.5 mg を投与する際に0.1 mg カプセルを使用しないこと。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について

なお、副作用発現時の休薬・中止の目安については、「7.R.2 本薬の休薬・減量・中止の目安について」の項で検討する。

7.2.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、CRPC に対する本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

TALAPRO-2 試験のパート1において、本薬/エンザルタミド投与の安全性等に基づく検討の結果、本薬の RP2D は 0.5 mg QD 投与とされたことから、当該用法・用量を TALAPRO-2 試験のパート2の本薬群における本薬の用法・用量とした。TALAPRO-2 試験のパート1において、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者に対する本薬/エンザルタミド投与の臨床的有用性が示されたことから、TALAPRO-2 試験のパート2における設定に基づき、本薬の前立腺癌に係る用法・用量を設定した。

また、mCRPC 患者において、本薬とエンザルタミド以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、エンザルタミドと併用する旨を用法・用量で設定し、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旨の注意喚起を行う必要があると考える。

添付文書の用法・用量に関連する注意の項における腎機能障害患者に対する本薬の開始用量について、TALAPRO-2 試験の結果等（6.R.3 参照）から、中等度腎機能障害患者（ $30 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$ ）に対する本薬の開始用量は、0.35 mg QD 投与、重度腎機能障害患者（ $15 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$ ）に対する本薬の開始用量は、0.25 mg QD 投与と設定した。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・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0.5 mg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。

<効能共通>

- 嘔吐した又は本薬の服用を忘れた場合は、翌日の通常の服用時刻に1回分を服用すること。なお、1日に2回分を服用しないこと。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について
- 腎機能障害患者に本薬を投与する場合は、下表に示す CLcr 値を参考として本薬の開始用量を調節すること（下表には前立腺癌に係る内容のみを示す）

本薬の開始用量

CLcr (mL/min)	去勢抵抗性前立腺癌
60 以上	1 日 1 回 0.5 mg
30 以上 60 未満	1 日 1 回 0.35 mg
15 以上 30 未満	1 日 1 回 0.25 mg

<去勢抵抗性前立腺癌>

- 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。
- 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。
- 0.1 mg カプセルと 0.25 mg カプセルの生物学的同等性は示されていないため、0.5 mg を投与する際には 0.1 mg カプセルを使用しないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

他の抗悪性腫瘍剤との併用について、申請者の説明を了承した。

添付文書の用法・用量に関連する注意の項に設定された、腎機能障害患者に対する本薬の開始用量について、「6.R.3 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」の項における検討結果から、重度の腎機能障害を有する患者に対する開始用量の記載を削除すること、及び腎機能障害の判断基準はeGFRに基づく設定とした上で、中等度の腎機能障害患者に対する本薬の開始用量に係る注意喚起を行うことが適切と考える。

また、現時点において、0.1 mg カプセルと 0.25 mg カプセルの間の生物学的同等性が示されていないこと（6.R.2 参照）から、0.1 mg カプセルと 0.25 mg カプセルの互換使用は推奨できないと考える。

なお、嘔吐時又は服用を忘れた際の注意喚起は一般的な内容であることから、当該内容を添付文書の用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する必要はないと考える。

以上より、用法・用量に関連する注意の項は効能ごとに設定することとし、mCRPC 患者に対して下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「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 0.5 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切と判断した。

- 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。
- 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。
- 中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満）では、本薬 1 日 1 回 0.35 mg を開始用量とすること。
- 0.1 mg カプセルと 0.25 mg カプセルの生物学的同等性は示されていないため、0.5 mg を投与する際に 0.1 mg カプセルを使用しないこと。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について

7.R.1 安全性（本薬の注意すべき事象等）について

機構は、以下の項では、EMBRACA 試験、030 試験の拡大パート及び TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）における安全性の結果等に基づき、本薬の投与にあたって注意すべき事象等について検討を行った。

7.R.1.1 骨髄抑制について

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として、EMBRACA 試験及び 030 試験の拡大パートでは MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（狭域）」並びに MedDRA PT の「貧血」、「ヘマトクリット減少」、「ヘモグロビン減少」及び「正色素性正球形貧血」、TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）では MedDRA PT の「貧血」、「ヘマトクリット減少」、「ヘモグロビン減少」、「赤血球数減少」、「血小板減少症」、「血小板数減少」、「好中球数減少」、「好中球減少症」、「無顆粒球症」、「顆粒球数減少」、「顆粒球減少症」、「発熱性好中球減少症」、「好中球百分率減少」、「杆状核好中球数減少」、「杆状核好中球百分率減少」、「好中球減少性敗血症」、「好中球減少性感染」、「好中球数異常」、「白血球数減少」、「白血球減少症」、「リンパ球減少症」及び「リンパ球数減少」に該当する事象を集計した。

EMBRACA 試験、030 試験の拡大パート及び TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）における骨髄抑制の発現状況は表 54 及び表 55 のとおりであった。

表 54 骨髄抑制の発現状況 (EMBRACA 試験及び 030 試験の拡大パート)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)					
	EMBRACA 試験				030 試験の拡大パート	
	本薬群 286 例		化学療法群 126 例		19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	201 (70.3)	163 (57.0)	64 (50.8)	49 (38.9)	17 (89.5)	10 (52.6)
貧血	155 (54.2)	115 (40.2)	24 (19.0)	6 (4.8)	13 (68.4)	9 (47.4)
好中球減少症	78 (27.3)	54 (18.9)	38 (30.2)	31 (24.6)	0	0
血小板減少症	50 (17.5)	23 (8.0)	7 (5.6)	2 (1.6)	0	0
血小板数減少	36 (12.6)	19 (6.6)	4 (3.2)	0	6 (31.6)	0
白血球数減少	32 (11.2)	11 (3.8)	5 (4.0)	4 (3.2)	8 (42.1)	2 (10.5)
好中球数減少	30 (10.5)	13 (4.5)	18 (14.3)	13 (10.3)	12 (63.2)	4 (21.1)
白血球減少症	24 (8.4)	10 (3.5)	12 (9.5)	7 (5.6)	0	0
リンパ球数減少	13 (4.5)	6 (2.1)	2 (1.6)	0	1 (5.3)	0
リンパ球減少症	13 (4.5)	5 (1.7)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0
ヘマトクリット減少	5 (1.7)	0	1 (0.8)	0	0	0
ヘモグロビン減少	5 (1.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
赤血球数減少	5 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.8)	0	0	0
汎血球減少症	3 (1.0)	2 (0.7)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
単球数減少	0	0	1 (0.8)	0	0	0

表 55 骨髄抑制の発現状況 (TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1))

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 398 例		プラセボ群 401 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	291 (73.1)	228 (57.3)	114 (28.4)	29 (7.2)
貧血	262 (65.8)	185 (46.5)	70 (17.5)	17 (4.2)
好中球数減少	142 (35.7)	73 (18.3)	28 (7.0)	6 (1.5)
血小板数減少	98 (24.6)	29 (7.3)	14 (3.5)	4 (1.0)
白血球数減少	88 (22.1)	25 (6.3)	18 (4.5)	0
リンパ球数減少	45 (11.3)	20 (5.0)	20 (5.0)	4 (1.0)
ヘマトクリット減少	4 (1.0)	0	2 (0.5)	0
赤血球数減少	3 (0.8)	0	4 (1.0)	0
ヘモグロビン減少	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
白血球減少症	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
血小板減少症	1 (0.3)	0	0	0
好中球百分率減少	1 (0.3)	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	3 (0.7)	0
好中球減少症	0	0	1 (0.2)	0

EMBRACA 試験において、重篤な骨髄抑制は本薬群で 26/286 例 (9.1% : 貧血 18 例、血小板数減少 4 例、好中球減少症 3 例、血小板減少症及び汎血球減少症各 2 例、白血球減少症、発熱性好中球減少症及び好中球数減少各 1 例 (重複あり))、化学療法群で 6/126 例 (4.8% : 好中球減少症 4 例、好中球数減少 2 例、発熱性好中球減少症 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬群の貧血 16 例、血小板数減少及び好中球減少症各 3 例、血小板減少症 2 例、汎血球減少症、白血球減少症、発熱性好中球減少症及び好中球数減少各 1 例、化学療法群の好中球減少症 4 例、好中球数減少 2 例、発熱性好中球減少症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は本薬群で 5/286 例 (1.7% : 貧血 3 例、血小板減少症及び好中球減少症各 1 例)、化学療法群で 1/126 例 (0.8% : 好中球減少症 1 例) に認められた。休薬に至った骨髄抑制は本薬群で 159/286 例 (55.6% : 貧血 105 例、好中球減少症 53 例、血

血小板減少症 29 例、血小板数減少 19 例、好中球数減少及び白血球数減少各 15 例、白血球減少症 10 例、リンパ球減少症及びリンパ球数減少各 7 例、ヘモグロビン減少 4 例、発熱性好中球減少症 1 例（重複あり）、化学療法群で 28/126 例（22.2%：好中球減少症 16 例、好中球数減少 11 例、白血球減少症及び白血球数減少各 3 例、貧血 2 例、血小板減少症、リンパ球減少症及び血小板数減少各 1 例（重複あり））に認められた。減量に至った骨髄抑制は本薬群で 50/286 例（17.5%：貧血 33 例、血小板減少症及び好中球減少症各 8 例、白血球減少症、好中球数減少及び白血球数減少各 2 例、リンパ球減少症、ヘマトクリット減少、リンパ球数減少及び血小板数減少各 1 例（重複あり））、化学療法群で 8/126 例（6.3%：好中球減少症 3 例、好中球数減少 2 例、貧血、白血球減少症及び発熱性好中球減少症各 1 例）に認められた。死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。なお、本薬群で赤血球輸血、血小板輸血及び成長因子製剤を含む免疫賦活薬による治療を受けた患者は、それぞれ 112 例（39.2%）、10 例（3.5%）及び 25 例（8.7%）であった。

030 試験の拡大パートにおいて、休薬に至った骨髄抑制は 7/19 例（36.8%：貧血 6 例、好中球数減少 2 例（重複あり））に認められた。減量に至った骨髄抑制は 9/19 例（47.4%：貧血 8 例、好中球数減少 4 例、血小板数減少 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った骨髄抑制、重篤な骨髄抑制及び投与中止に至った骨髄抑制は認められなかった。なお、本薬群で赤血球輸血による治療を受けた患者は、5 例（26.3%）であり、血小板輸血及び成長因子製剤を含む免疫賦活薬による治療を受けた患者は認められなかった。

TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）において、重篤な骨髄抑制は本薬群で 58/398 例（14.6%：貧血 55 例、血小板数減少 4 例、好中球数減少 3 例、ヘモグロビン減少 1 例（重複あり））、プラセボ群で 2/401 例（0.5%：貧血及び血小板数減少各 1 例）に認められ、うち、本薬群の貧血 50 例、血小板数減少 4 例、好中球数減少 3 例、ヘモグロビン減少 1 例、プラセボ群の血小板数減少 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの治験薬⁶⁰⁾の投与中止に至った骨髄抑制は本薬群で 43/398 例（10.8%：貧血 33 例、好中球数減少 13 例、血小板数減少 2 例、白血球数減少 1 例（重複あり））、プラセボ群で 8/401 例（2.0%：貧血 6 例、血小板数減少 2 例）に認められた。いずれかの治験薬⁶⁰⁾の休薬に至った骨髄抑制は本薬群で 205/398 例（51.5%：貧血 181 例、好中球数減少 56 例、血小板数減少 31 例、白血球数減少 22 例、リンパ球数減少 2 例、ヘモグロビン減少 1 例（重複あり））、プラセボ群で 18/401 例（4.5%：貧血 10 例、好中球数減少 5 例、リンパ球減少症、血小板数減少、白血球数減少、リンパ球数減少及び赤血球数減少各 1 例（重複あり））に認められた。いずれかの治験薬⁶⁰⁾の減量に至った骨髄抑制は本薬群で 207/398 例（52.0%：貧血 177 例、好中球数減少 64 例、血小板数減少 24 例、白血球数減少 9 例、リンパ球数減少 1 例（重複あり））、プラセボ群で 10/401 例（2.5%：貧血 5 例、好中球数減少 4 例、血小板数減少及び白血球数減少各 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。なお、本薬群で赤血球輸血、血小板輸血及び成長因子製剤を含む免疫賦活薬による治療を受けた患者は、それぞれ 156 例（39.2%）、13 例（3.3%）及び 36 例（9.0%）であった。

骨髄抑制の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、EMBRACA 試験の本薬群及び化学療法群、030 試験の拡大パート、並びに TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）の本薬群及びプラセボ群において、それぞれ 47（1、1,541）、15（1、384）、29（1、253）、71（1、869）及び 84（1、978）であった。

また、EMBRACA 試験及び TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）において、本薬投与により重篤かつ Grade 4 以上の骨髄抑制（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 56 のとおりであった。なお、030 試験の拡大パートにおいて、本薬投与により重篤かつ Grade 4 以上の骨髄抑制（本薬との因果関係あり）を発現した患者は認められなかった。

表 56 重篤かつ Grade 4 以上の骨髄抑制（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT*	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰	
EMBRACA 試験	3	女	1 mg QD	白血球減少症	24	5	不変	回復	
				好中球減少症	34	8	休薬	回復	
				白血球減少症	34	8	休薬	回復	
			0.75 mg QD	好中球減少症	91	6	不明	回復	
				貧血	91	2	不明	回復	
				好中球減少症	26	3	休薬	回復	
	5	女	1 mg QD	汎血球減少症	1,708	10	不明	回復	
	3	女	1 mg QD	発熱性好中球減少症	36	15	休薬	回復	
	3	女	0.75 mg QD	血小板減少症	177	12	中止	回復	
	4	女	1 mg QD	血小板減少症	17	2	休薬	回復	
	TALAPRO-2 試験 パート 2 (コホート 1)	7	女	1 mg QD	血小板数減少	27	1	休薬	回復
					好中球数減少	28	1	休薬	回復
6		男	0.5 mg QD	貧血	119	2	休薬	回復	
8		男	0.5 mg QD	貧血	56	5	休薬	回復	
7		男	0.5 mg QD	貧血	36	2	休薬	回復	
6		男	0.5 mg QD	貧血	170	2	休薬	回復	
7		男	0.5 mg QD	貧血	141	9	中止	回復	
7		男	0.35 mg QD	貧血	101	8	休薬	回復	
6		男	0.35 mg QD	貧血	863	11	休薬	回復	
5		男	0.5 mg QD	血小板数減少	69	1	休薬	回復	
8	男	0.5 mg QD	貧血	112	4	休薬	回復		
7	男	0.1 mg QD	貧血	196	3	休薬	回復		
7	男	0.5 mg QD	貧血	97	5	休薬	回復		
7	男	0.5 mg QD	血小板数減少	31	9	減量	回復		
		0.35 mg QD	血小板数減少	87	15	減量	回復		
7	男	0.35 mg QD	貧血	170	2	休薬	回復		

* : MedDRA ver.25.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EMBRACA 試験及び TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）において、対照群（化学療法群又はプラセボ群）と比較して本薬群で骨髄抑制の発現率が高く、特に発現率の高い貧血については輸血等の処置を要する重篤な事象も認められていること、提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていること、及び他の PARP 阻害剤において骨髄抑制は既知のリスクであることを考慮すると、本薬投与に際して骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況、発現時の対応等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.1.2 ILD について

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域）」を集計した。

TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) における ILD の発現状況は表 57 のとおりであった。なお、EMBRACA 試験及び 030 試験の拡大パートにおいて、ILD は認められなかった。

表 57 ILD の発現状況 (TALAPRO-2 試験のパート 2)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 398 例		プラセボ群 401 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	6 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.2)	0
間質性肺疾患	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
特発性間質性肺炎	1 (0.3)	0	0	0
肺浸潤	1 (0.3)	0	0	0
肺臓炎	1 (0.3)	0	0	0
肺毒性	1 (0.3)	0	0	0
細気管支炎	0	0	1 (0.2)	0

TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) において、重篤な ILD は本薬群で 1/398 例 (0.3% : 間質性肺疾患) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった (プラセボ群では認められなかった)。いずれかの治験薬⁶⁰⁾ の投与中止に至った ILD は本薬群で 1/398 例 (0.3% : 間質性肺疾患) に認められた (プラセボ群では認められなかった)。いずれかの治験薬⁶⁰⁾ の休薬に至った ILD は本薬群で 3/398 例 (0.8% : 間質性肺疾患、肺臓炎及び肺毒性各 1 例) に認められた (プラセボ群では認められなかった)。いずれかの治験薬⁶⁰⁾ の減量に至った ILD は本薬群で 1/398 例 (0.3% : 特発性間質性肺炎) に認められた (プラセボ群では認められなかった)。死亡に至った ILD は認められなかった。

ILD の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) の本薬群及びプラセボ群において、それぞれ 554.5 (111、917) 及び 665 (665、665) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬を用いた臨床試験において、本薬投与により重篤な ILD (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 58 のとおりであった。なお、海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD を発現した患者は認められなかった。

表 58 重篤な ILD (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
TALAPRO-2 試験 パート 2 (コホート 1)	7■	男	0.5 mg QD	間質性肺疾患	3	694	10	休薬	回復
TALASUR 試験*2	6■	男	0.75 mg QD	間質性肺疾患	不明	50	不明	中止	未回復

*1 : MedDRA ver.25.0、*2 : 尿路上皮癌患者を対象とした海外第 II 相試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が認められていること、及び他の PARP 阻害剤において ILD は既知のリスクであることを考慮すると、本薬投与に際して ILD の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.1.3 血栓塞栓症について

申請者は、本薬投与による血栓塞栓症について、以下のように説明している。

血栓塞栓症として、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」を集計した。

EMBRACA 試験及び TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）における血栓塞栓症の発現状況は、それぞれ表 59 及び表 60 のとおりであった。なお、030 試験の拡大パートにおいて、血栓塞栓症は認められなかった。

表 59 血栓塞栓症の発現状況（EMBRACA 試験）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 286 例		化学療法群 126 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血栓塞栓症	19 (6.6)	12 (4.2)	9 (7.1)	1 (0.8)
肺塞栓症	9 (3.1)	9 (3.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
血栓症	3 (1.0)	0	1 (0.8)	0
深部静脈血栓症	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (3.2)	0
静脈閉塞性肝疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
頸静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
塞栓症	1 (0.3)	0	0	0
静脈炎	1 (0.3)	0	1 (0.8)	0
動脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
不全単麻痺	1 (0.3)	0	0	0
医療機器内血栓	1 (0.3)	0	1 (0.8)	0
門脈血栓症	0	0	1 (0.8)	0
骨盤静脈血栓症	0	0	1 (0.8)	0
静脈血栓症	0	0	1 (0.8)	0
大静脈血栓症	0	0	1 (0.8)	0
脳血管発作	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)

表 60 血栓塞栓症の発現状況（TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1））

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 398 例		プラセボ群 401 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血栓塞栓症	16 (4.0)	10 (2.5)	3 (0.7)	3 (0.7)
肺塞栓症	10 (2.5)	9 (2.3)	3 (0.7)	3 (0.7)
深部静脈血栓症	2 (0.5)	0	0	0
頸静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
静脈塞栓症	1 (0.3)	0	0	0
表在性静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
腎静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0

EMBRACA 試験において、死亡に至った血栓塞栓症は本薬群で 1/286 例（0.3%：静脈閉塞性肝疾患）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった（化学療法群では認められなかった）。重篤な血栓塞栓症は本薬群で 9/286 例（3.1%：肺塞栓症 6 例、静脈閉塞性肝疾患、深部静脈血栓症及び一過性脳虚血発作各 1 例）、化学療法群で 3/126 例（2.4%：深部静脈血栓症 2 例、脳血管発作 1 例）に認められ、

うち、本薬群の肺塞栓症及び静脈閉塞性肝疾患各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った血栓塞栓症は本薬群で 1/286 例 (0.3% : 一過性脳虚血発作) に認められた (化学療法群では認められなかった)。休薬に至った血栓塞栓症は本薬群で 5/286 例 (1.7% : 肺塞栓症 4 例、深部静脈血栓症 1 例)、化学療法群で 1/286 例 (0.8% : 脳血管発作) に認められた。減量に至った血栓塞栓症は認められなかった。

TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) において、重篤な血栓塞栓症は本薬群で 8/398 例 (2.0% : 肺塞栓症 6 例、頸静脈血栓症、深部静脈血栓症及び腎静脈血栓症各 1 例 (重複あり))、プラセボ群で 2/401 例 (0.5% : 肺塞栓症 2 例) に認められ、うち、本薬群の肺塞栓症 2 例、腎静脈血栓症 1 例、プラセボ群の肺塞栓症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの治験薬⁶⁰⁾の投与中止に至った血栓塞栓症は本薬群で 2/398 例 (0.5% : 頸静脈血栓症及び肺塞栓症各 1 例) に認められた (プラセボ群では認められなかった)。いずれかの治験薬⁶⁰⁾の休薬に至った血栓塞栓症は本薬群で 3/398 例 (0.8% : 肺塞栓症 3 例、深部静脈血栓症 1 例) に認められた (プラセボ群では認められなかった)。死亡に至った血栓塞栓症及びいずれかの治験薬の減量に至った血栓塞栓症は認められなかった。

血栓塞栓症の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、EMBRACA 試験の本薬群及び化学療法群、並びに TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) の本薬群及びプラセボ群において、それぞれ 145 (15、966)、41 (9、135)、141.5 (14、532) 及び 242 (51、511) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬を用いた臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な血栓塞栓症 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 61 のとおりであった。

表 61 重篤な血栓塞栓症（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
EMBRACA 試験	3■	女	0.75 mg QD	静脈閉塞性肝疾患	3	186	6	不明	回復
	6■	女	1 mg QD	静脈閉塞性肝疾患	5	192	1	不明	死亡
TALAPRO-2 試験 パート2 (コホート1)	7■	男	0.25 mg QD	肺塞栓症	3	344	80	休薬	回復
	6■	男	0.5 mg QD	肺塞栓症	3	106	4	不変	回復
Talazoparib- IST*2 006	6■	男	不明	肺塞栓症	3	309	63	不変	回復
	6■	男	1 mg QD	肺塞栓症	不明	51	57	不変	回復
B9991033*3	5■	女	0.75 mg QD	肺塞栓症	不明	15	不明	中止	未回復
				深部静脈血栓症	不明	15	不明	中止	未回復
WI204033*4	5■	男	1 mg QD	心筋梗塞	3	不明	不明	中止	回復
MedOPP234*5	7■	男	0.5 mg QD	肺塞栓症	3	253	106	休薬	回復
	8■	男	0.5 mg QD	肺梗塞	3	253	106	休薬	回復
	8■	男	0.5 mg QD	急性心筋梗塞	3	66	21	中止	回復
C3441047*6	4■	女	不明	医療機器関連血栓症	不明	不明	不明	不明	死亡
UW-20396*7	5■	男	0.5 mg QD	肺塞栓症	4	48	1	中止	回復
20476*8	6■	男	1 mg QD	肺塞栓症	不明	161	不明	休薬	未回復

*1：MedDRA ver.25.0、*2：申請者が実施した試験ではないことを示す総称、*3：進行固形癌を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験、*4：進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験、*5：前立腺癌を対象とした海外第Ⅱ相試験、*6：海外の製造販売後における観察研究、*7：神経膠腫を対象とした海外第Ⅱ相試験、*8：前立腺癌を対象とした海外第Ⅱ相試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症が認められていること、及び他の PARP 阻害剤において血栓塞栓症は既知のリスクであることを考慮すると、本薬投与に際して血栓塞栓症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における血栓塞栓症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.1.4 MDS/AML について

申請者は、本薬投与による MDS/AML について、以下のように説明している。

MDS として、EMBRACA 試験及び 030 試験の拡大パートでは MedDRA SMQ の「骨髄異形成症候群（広域）」、TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）では「骨髄異形成症候群（狭域）」に該当する事象を集計した。AML として、表 62 に該当する事象を集計した。

表 62 AML として集計された事象名

	集計された事象名
EMBRACA 試験 及び 030 試験の 拡大パート	MedDRA PT: 「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」、「白血病髓外浸潤」、「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」、「前駆T細胞急性リンパ芽球性白血病」
TALAPRO-2 試験 パート 2 (コホート 1)	MedDRA PT: 「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」、「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」、「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」、「白血病髓外浸潤」、「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」、「単球性白血病、寛解期」、「骨髄性白血病」、「骨髄性白血病、寛解期」

EMBRACA 試験及び TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) における MDS/AML の発現状況は表 63 のとおりであった。なお、030 試験の拡大パートにおいて、MDS/AML は認められなかった。

表 63 MDS/AML の発現状況
(EMBRACA 試験及び TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1))

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)							
	EMBRACA 試験				TALAPRO-2 試験のパート 2			
	本薬 286 例		化学療法群 126 例		本薬群 398 例		プラセボ群 401 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
MDS/AML	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
汎血球減少症	3 (1.0)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
急性前骨髄性白血病	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0

初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、EMBRACA 試験の本薬群及び化学療法群、並びに TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) の本薬群において、それぞれ 133 (51、1,708)、198 (198、198) 及び 353 (353、353) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬投与により MDS/AML (本薬との因果関係あり) を発現した患者は表 64 のとおりであった。

表 64 重篤な MDS/AML (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	用量 (mg)	PT*1	Grade	発現時期 (日)	本薬の処置	転帰
EMBRACA 試験	5■	0.75	AML	5	719	中止	死亡
			MDS	4	1,708	不明	回復
	5■	1	AML	4	1,759	不明	回復
			AML	5	1,803	不明	死亡
TALAPRO-1 試験	6■	0.75	MDS	不明	1,161	不明	死亡
TALAPRO-2 試験	8■	0.1	MDS	3	353	中止	未回復
パート 2 (コホート 1)	7■	0.25	AML	4	457	中止	未回復
010	6■	0.75	白血病	不明	112	中止	未回復
C3441047*2	7■	不明	MDS	不明	不明	休薬	未回復

*1 : MedDRA ver.25.0、*2 : 海外の製造販売後における観察研究

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬群とプラセボ群における MDS/AML の発現率に明確な差異は認められなかったこと等から、現時点において本薬投与による MDS/AML の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、MDS/AML の発現には長期間を要する場合もあることから、製造販売後も引き続き情報収集を行い、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.1.5 二次性悪性腫瘍 (MDS/AML を除く) について

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍 (MDS/AML を除く、以下同様) について、以下のように説明している。

二次性悪性腫瘍として、EMBRACA 試験及び 030 試験の拡大パートでは MedDRA SMQ の「悪性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を集計し、TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) では MedDRA SMQ の「悪性または詳細不明の腫瘍 (狭域)」から、MedDRA HLT の「骨髄増殖性障害 (白血病を除く)」、MedDRA SMQ の「骨髄異形成症候群 (狭域)」、MedDRA PT に「転移」及び「前立腺癌」が含まれる事象、並びに MedDRA PT の「先天性線維肉腫」、「先天性悪性新生物」、「先天性網膜芽細胞腫」、「遠隔転移を伴う新生物」、「前立腺のカルチノイド腫瘍」、「前立腺新生物」、「基底細胞癌」、「基底扁平上皮癌」、「皮膚基底有棘細胞癌」、「ケラトアカントーマ」、「皮膚癌」、「遠隔転移を伴う皮膚癌」、「扁平上皮癌」、「皮膚有棘細胞癌」及び「口唇扁平上皮癌」を除いた事象を集計した。

EMBRACA 試験及び TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) における二次性悪性腫瘍の発現状況は表 65 のとおりであった。なお、030 試験の拡大パートにおいて、二次性悪性腫瘍は認められなかった。

表 65 二次性悪性腫瘍の発現状況（EMBRACA 試験及び TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1））

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)							
	EMBRACA 試験				TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）			
	本薬 286 例		化学療法群 126 例		本薬群 398 例		プラセボ群 401 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
二次性悪性腫瘍	4 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	12 (3.0)	9 (2.3)	20 (5.0)	15 (3.7)
基底細胞癌	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
多形性神経膠芽細胞腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
悪性黒色腫	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)
第 2 原発性悪性疾患	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
肺の悪性新生物	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.7)	3 (0.7)
結腸癌	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
再発肺癌、細胞タイプ不明	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
膀胱移行上皮癌	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	0
胃癌	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
小細胞肺癌	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肺腺癌	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
悪性黒子	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
直腸新生物	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
膀胱癌	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
悪性新生物	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
移行上皮癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
結節性黒色腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
喉頭新生物	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
甲状腺癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
消化管間質性腫瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
浸潤性乳管癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
扁桃癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ボーエン病	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
非小細胞肺癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
表皮内悪性黒色腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0

二次性悪性腫瘍の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、EMBRACA 試験の本薬群及び化学療法群、並びに TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）の本薬群及びプラセボ群において、それぞれ 399（45、1,376）、205（205、205）、311.5（1、932）及び 261.5（11、862）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬投与と因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬群とプラセボ群における二次性悪性腫瘍の発現率に明確な差異は認められなかったこと、及び本薬との因果関係が否定できない重篤な二次性悪性腫瘍の発現は認められていないこと等から、現時点において本薬投与による二次性悪性腫瘍の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、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、製造販売後も引き続き情報収集を行い、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.1.6 その他

① 神経障害について

申請者は、本薬投与による神経障害について、以下のように説明している。

神経障害として、MedDRA SOC の「神経系障害」を集計した。

EMBRACA 試験、030 試験の拡大パート及び TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) における、いずれかの試験で発現率が 1%以上かつ 2 例以上に認められた神経障害の発現状況は表 66 及び表 67 のとおりであった。

表 66 いずれかの群で発現率が 1%以上かつ 2 例以上に認められた神経障害の発現状況
(EMBRACA 試験及び 030 試験の拡大パート)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)					
	EMBRACA 試験				030 試験の拡大パート 19 例	
	本薬群 286 例		化学療法群 126 例		全 Grade	Grade 3 以上
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経障害	159 (55.6)	15 (5.2)	70 (55.6)	7 (5.6)	8 (42.1)	0
頭痛	97 (33.9)	5 (1.7)	29 (23.0)	2 (1.6)	4 (21.1)	0
浮動性めまい	53 (18.5)	1 (0.3)	13 (10.3)	2 (1.6)	3 (15.8)	0
味覚不全	22 (7.7)	0	8 (6.3)	0	2 (10.5)	0
末梢性ニューロパチー	19 (6.6)	0	9 (7.1)	1 (0.8)	0	0
錯感覚	12 (4.2)	1 (0.3)	15 (11.9)	0	0	0
味覚障害	9 (3.1)	0	3 (2.4)	0	0	0
異常感覚	6 (2.1)	0	2 (1.6)	0	0	0
感覚鈍麻	6 (2.1)	0	3 (2.4)	0	0	0
傾眠	6 (2.1)	0	3 (2.4)	0	0	0
注意力障害	6 (2.1)	0	2 (1.6)	0	0	0
嗜眠	6 (2.1)	0	1 (0.8)	0	0	0
振戦	4 (1.4)	0	1 (0.8)	0	0	0
片頭痛	4 (1.4)	0	1 (0.8)	0	0	0
健忘	3 (1.0)	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	3 (1.0)	0	2 (1.6)	0	0	0
失語症	3 (1.0)	0	0	0	0	0
失神	3 (1.0)	3 (1.0)	0	0	0	0
痙攣発作	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.7)	0	7 (5.6)	0	0	0
神経痛	1 (0.3)	0	2 (1.6)	0	0	0
神経系障害	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0

表 67 いずれかの群で発現率が 1%以上の神経障害の発現状況 (TALAPRO-2 試験のパート 2)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 398 例		プラセボ群 401 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経障害	160 (40.2)	30 (7.5)	146 (36.4)	26 (6.5)
浮動性めまい	48 (12.1)	4 (1.0)	24 (6.0)	2 (0.5)
頭痛	36 (9.0)	1 (0.3)	37 (9.2)	1 (0.2)
味覚不全	27 (6.8)	0	15 (3.7)	0
記憶障害	13 (3.3)	0	14 (3.5)	1 (0.2)
錯感覚	12 (3.0)	0	10 (2.5)	0
失神	11 (2.8)	9 (2.3)	7 (1.7)	6 (1.5)
脊髄圧迫	11 (2.8)	8 (2.0)	12 (3.0)	6 (1.5)
感覚鈍麻	8 (2.0)	0	7 (1.7)	0
健忘	7 (1.8)	0	9 (2.2)	0
認知障害	7 (1.8)	0	7 (1.7)	2 (0.5)
末梢性ニューロパチー	7 (1.8)	0	8 (2.0)	0
味覚障害	7 (1.8)	0	3 (0.7)	0
下肢静止不能症候群	6 (1.5)	0	9 (2.2)	0
失神寸前の状態	6 (1.5)	3 (0.8)	3 (0.7)	1 (0.2)
注意力障害	6 (1.5)	0	4 (1.0)	0
末梢性感覚ニューロパチー	5 (1.3)	0	6 (1.5)	0
傾眠	4 (1.0)	0	0	0
振戦	3 (0.8)	0	5 (1.2)	0
嗜眠	3 (0.8)	0	7 (1.7)	0
坐骨神経痛	2 (0.5)	0	7 (1.7)	1 (0.2)

EMBRACA 試験において、死亡に至った神経障害は本薬群で 2/286 例 (0.7% : 神経学的症状及び脳出血各 1 例)、化学療法群で 1/126 例 (0.8% : 神経系障害 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。重篤な神経障害は本薬群で 13/286 例 (4.5% : 頭痛 5 例、浮動性めまい及び痙攣発作各 2 例、一過性脳虚血発作、失語症、失神、神経学的症状、水頭症及び脳出血各 1 例 (重複あり))、化学療法群で 4/126 例 (3.2% : 神経系障害 2 例、浮動性めまい、脳血管発作及び脳症各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬群の頭痛 1 例、化学療法群の浮動性めまい及び脳症各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った神経障害は本薬群で 3/286 例 (1.0% : 一過性脳虚血発作、頭痛及び脳出血各 1 例) に認められた (化学療法群では認められなかった)。休薬に至った神経障害は本薬群で 15/286 例 (5.2% : 頭痛 4 例、痙攣発作 3 例、錯感覚及び嗜眠各 2 例、健忘、失語症、失神、水頭症、注意力障害、電気ショック様感覚、浮動性めまい及び片頭痛各 1 例 (重複あり))、化学療法群で 7/126 例 (5.6% : 浮動性めまい 3 例、頭痛、錯感覚、傾眠、神経系障害、神経毒性、脳血管発作及び脳症各 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った神経障害は本薬群で 1/286 例 (0.3% : 認知症)、化学療法群で 1/126 例 (0.8% : 末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチー各 1 例 (重複あり)) に認められた。

030 試験の拡大パートにおいて、休薬に至った神経障害は 1/19 例 (5.3% : 頭痛) に認められた。死亡に至った神経障害、重篤な神経障害、投与中止に至った神経障害及び減量に至った神経障害は認められなかった。

TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) において、死亡に至った神経障害はプラセボ群で 1/401 例 (0.2% : 脳血腫) に認められ、治験薬との因果関係が否定された (本薬群では認められなかった)。重篤な神経障害は本薬群で 18/398 例 (4.5% : 失神 4 例、一過性脳虚血発作及び浮動性めまい各 3 例、脊髄圧迫 2 例、くも膜下出血、意識消失、小脳梗塞、正常圧水頭症、認知障害、脳梗塞、不全片麻痺及び味

覚不全各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 10/401 例（2.5%：失神 3 例、脊髄圧迫 2 例、意識消失、悪性脊髄圧迫、対麻痺、脳血管発作、脳血腫及び痙攣発作各 1 例（重複あり））に認められ、うち、本薬群の失神、一過性脳虚血発作、浮動性めまい及び認知障害各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの治験薬⁶⁰⁾の投与中止に至った神経障害は本薬群で 7/398 例（1.8%：脊髄圧迫及び浮動性めまい各 2 例、一過性脳虚血発作、頭痛、脳梗塞及び味覚不全各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 7/401 例（1.7%：認知障害 2 例、脊髄圧迫、頭痛、悪性脊髄圧迫、脳血管発作及び脳血種各 1 例）に認められた。いずれかの治験薬⁶⁰⁾の休薬に至った神経障害は本薬群で 17/398 例（4.3%：浮動性めまい 4 例、一過性脳虚血発作、失神寸前の状態、脊髄圧迫、認知障害及び味覚不全各 2 例、くも膜下出血、悪性脊髄圧迫、感覚鈍麻、記憶障害、小脳梗塞及び頭痛各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 12/401 例（3.0%：浮動性めまい及び脊髄圧迫各 2 例、失神寸前の状態、認知障害、悪性脊髄圧迫、記憶障害、頭痛、運動障害、健忘、脳血種及び不全対麻痺各 1 例（重複あり））に認められた。いずれかの治験薬⁶⁰⁾の減量に至った神経障害は本薬群で 8/398 例（2.0%：浮動性めまい 2 例、記憶障害、健忘、注意力障害、頭痛、認知障害、平衡障害及び味覚障害各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 3/401 例（0.7%：記憶障害）に認められた。

神経障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、EMBRACA 試験の本薬群及び化学療法群、030 試験の拡大パート、並びに TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）の本薬群及びプラセボ群において、それぞれ 30（1、657）、20.5（1、244）、48（22、129）、77.5（1、903）及び 88（1、855）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬を用いた臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な神経障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 68 のとおりであった。

表 68 重篤な神経障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
EMBRACA 試験	5■	女	1 mg QD	頭痛	2	1	92	休薬	回復
	7■	男	0.25 mg QD	失神	3	134	2	不変	回復
TALAPRO-2 試験 パート 2 (コホート 1)	7■	男	0.35 mg QD	一過性脳虚血発作	2	234	2	休薬	回復
			0.5 mg QD	認知障害	2	54	3	休薬	回復
	7■	男	0.5 mg QD	認知障害	1	113	8	不変	回復
			0.5 mg QD	認知障害	2	121	21	休薬	回復
8■	男	0.5 mg QD	浮動性めまい	4	128	7	中止	回復	
Talazoparib - IST*2	4■	女	1 mg QD	脳症	3	135	10	不変	回復
HP-00066370*3	6■	男	0.25 mg QD	認知障害	3	178	不明	不変	未回復
S1929*4	6■	女	不明	浮動性めまい	3	67	26	中止	回復
C3441047*5	4■	女	不明	知覚過敏	不明	不明	不明	不明	死亡
9782*6	6■	男	不明	頭蓋内出血	5	110	不明	不明	死亡
	7■	男	不明	失神	3	6	不明	不明	軽快

*1：MedDRA ver.25.0、*2：申請者が実施した試験ではないことを示す総称、*3：AML を対象とした海外第 I / II 相試験、*4：小細胞肺癌を対象とした海外第 II 相試験、*5：海外の製造販売後における観察研究、*6：進行固形癌を対象とした海外第 I 相試験

② 高血圧について

申請者は、本薬投与による高血圧について、以下のように説明している。

高血圧として、MedDRA SMQの「高血圧（狭域）」を集計した。

EMBRACA 試験及び TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）における高血圧の発現状況は、それぞれ表 69 及び表 70 のとおりであった。なお、030 試験の拡大パートにおいて、高血圧は認められなかった。

表 69 高血圧の発現状況（EMBRACA 試験）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 286 例		化学療法群 126 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧*	5 (1.7)	4 (1.4)	2 (1.6)	1 (0.8)
高血圧	5 (1.7)	4 (1.4)	2 (1.6)	1 (0.8)

*：集計対象とされた事象の合計

表 70 高血圧の発現状況（TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1））

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 398 例		プラセボ群 401 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧*	57 (14.3)	22 (5.5)	66 (16.5)	32 (8.0)
高血圧	55 (13.8)	21 (5.3)	62 (15.5)	30 (7.5)
高血圧クリーゼ	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
収縮期血圧上昇	1 (0.3)	0	0	0
コントロール不良の血圧	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
収縮期高血圧	0	0	1 (0.2)	0
血圧上昇	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)

*：集計対象とされた事象の合計

EMBRACA 試験において、休薬に至った高血圧は化学療法群で 1/286 例（0.8%：高血圧）に認められた（本薬群では認められなかった）。死亡に至った高血圧、重篤な高血圧、投与中止に至った高血圧及び減量に至った高血圧は認められなかった。

TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）において、重篤な高血圧は本薬群で 2/398 例（0.5%：高血圧及び高血圧クリーゼ各 1 例）、プラセボ群で 1/401 例（0.2%：高血圧）に認められ、うち、本薬群の高血圧クリーゼ、プラセボ群の高血圧は治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの治験薬⁶⁰⁾の休薬に至った高血圧は本薬群で 4/398 例（0.5%：高血圧）、プラセボ群で 2/401 例（0.5%：高血圧）に認められた。いずれかの治験薬⁶⁰⁾の減量に至った高血圧は本薬群で 2/398 例（0.5%：高血圧）、プラセボ群で 4/401 例（1.0%：高血圧 3 例、コントロール不良の血圧 1 例）に認められた。死亡に至った高血圧及びいずれかの治験薬の投与中止に至った高血圧は認められなかった。

高血圧の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、EMBRACA 試験の本薬群及び化学療法群、並びに TALAPRO-2 試験のパート 2 の本薬群及びプラセボ群において、それぞれ 148（8、700）、117（108、126）、140（1、979）及び 91.5（1、610）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬を用いた臨床試験において、本薬投与により重篤な高血圧（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 71 のとおりであった。なお、海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な高血圧を発現した患者は認められなかった。

表 71 重篤な高血圧（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
TALAPRO-2 試験 パート 2 (コホート 1)	7■	男	0.5 mg QD	高血圧クリーゼ	3	21	4	不変	回復

* : MedDRA ver.25.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

神経障害について、提出された臨床試験において、神経障害が一定の発現率で認められ、本薬との因果関係が否定できない重篤な神経障害が認められたものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な神経障害の多くは休薬等により短期間で回復していること等から、臨床試験における神経障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には医療現場に情報提供することを前提として、現時点において神経障害に関する特別な注意喚起は必要ないと判断した。

高血圧について、提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な高血圧が認められているものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な高血圧の発現例数は限られていること等から、臨床試験における高血圧の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には医療現場に情報提供することを前提として、現時点において高血圧に関する特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.2 本薬の休薬・減量・中止の目安について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

EMBRACA 試験及び TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）では、本薬の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、EMBRACA 試験及び TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）の設定に下記の変更等を加えた用量調節基準を設定した。

- EMBRACA 試験では、血小板数が 50,000/ μ L 未満の場合に、初発時及び再発時にかかわらず 75,000/ μ L 以上に回復するまで休薬することとされており、TALAPRO-2 試験のパート 2 では、血小板数が 50,000/ μ L 未満の初発時には 50,000/ μ L 以上に回復するまで休薬することとされ、再発時には、75,000/ μ L 以上に回復するまで休薬することとされていたものの、以下の理由等から、乳癌及び前立腺癌における本薬の休薬基準を血小板数 50,000/ μ L 未満、再開基準を初発時、再発時にかかわらず血小板数 50,000/ μ L 以上と設定することとした。
 - TALAPRO-2 試験のパート 2 において、初発時に血小板数が 50,000/ μ L 未満となり休薬した患者のうち、50,000/ μ L 以上 75,000/ μ L 未満で投与再開された患者は 3 例認められ、いずれの患者も本薬を減量して再開した後、再発することはなかったこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。しかしながら、乳癌に対する本薬の臨床的有用性は EMBRACA 試験の用量調節基準に基づいて示されたこと、及び乳癌に対する本薬の用量と mCRPC に対する本薬の用量は異なることから、乳癌に対する本薬の血小板減少に係る休薬及び減量基準は、EMBRACA 試験の用量調節基準に準じ、血小板数が 50,000/ μ L 未満の場合には、初発時及び再発時にかかわらず 75,000/ μ L 以上に回復するまで休薬する旨を設定することが適切と考える。また、mCRPC に対する本薬/エンザルタミド投与の血小板減少に係る休薬及び減量基準について、TALAPRO-2 試験のパート 2 (コホート 1) では、血小板減少が再発した場合に血小板数が 75,000/ μ L 以上に回復するまで休薬することとされていたことを考慮すると、血小板減少が再発した場合の再開基準を血小板数 75,000/ μ L 以上に回復と設定することが適切と考える。したがって、用法・用量に関連する注意の項の用量調節に関する記載内容について、下記のように整備した上で設定することが適切と判断した。

<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>

- 本薬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 1 mg
1 段階減量	1 日 1 回 0.75 mg
2 段階減量	1 日 1 回 0.5 mg
3 段階減量	1 日 1 回 0.25 mg
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 8 g/dL 未満	ヘモグロビン値が 9 g/dL 以上に回復するまで本薬を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本薬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薬を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本薬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薬を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本薬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薬を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本薬の投与を再開できる。

* : Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

<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>

- 本薬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 0.5 mg
1 段階減量	1 日 1 回 0.35 mg
2 段階減量	1 日 1 回 0.25 mg
3 段階減量	1 日 1 回 0.1 mg
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 8 g/dL 未満	ヘモグロビン値が 9 g/dL 以上に回復するまで本薬を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本薬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	<ul style="list-style-type: none"> 初発の場合、血小板数が 50,000/μL 以上に回復するまで本薬を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本薬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薬を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本薬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薬を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本薬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薬を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本薬の投与を再開できる。

* : Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

7.R.3 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、①*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②*CRPC* 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。調査計画の概要は、それぞれ下記のとおりである。

① *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を対象とした製造販売後調査

- 安全性検討事項：骨髄抑制
- 調査予定症例数：030 試験の日本人患者における骨髄抑制に該当する有害事象の発現率等を考慮し、Clopper-Pearson 法による発現率の 95%CI の幅が最大となる 50%を本調査の発現率と仮定した場合の 95%CI の幅が 20%以内に収まる確率を 90%以上とするために必要な症例数は 104 例であるが、年あたりの登録例数の見込み（10～16 例）を踏まえた調査の実施可能性の観点から、骨髄抑制に該当する有害事象のうち、特に注意すべき事象と考える Grade 3 以上の好中球減少の 030 試験における発現率等を考慮し、84 例と設定した。
- 観察期間：上記の安全性検討事項に設定した事象の 030 試験における発現時期等を考慮し、24 週間と設定した。

② *CRPC* 患者を対象とした製造販売後調査

- 安全性検討事項：骨髄抑制
- 調査予定症例数：TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）の日本人患者における骨髄抑制に該当する有害事象の発現率等を考慮し、Clopper-Pearson 法による有害事象の発現率の 95%CI の幅が最大となる 50%を本調査の発現率と仮定した場合の 95%CI の幅が 20%以内に収まる確率を 90%以上とするために必要な症例数を 104 例と設定した。
- 観察期間：上記の安全性検討事項に設定した事象の TALAPRO-2 試験のパート 2（コホート 1）における発現時期等を考慮し、24 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の①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患者及び②*BRCA* 遺伝子変異陽性の *mCRPC* 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等から、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

また、上記①及び②に係る製造販売後調査の計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項については、「7.1.R.5.1 及び 7.2.R.5.1 本薬の用法・用量について」及び「7.R.1 安全性（本薬の注意すべき事象等）」の項における検討を踏まえ、骨髄抑制、ILD、血栓塞栓症及び二次性悪性腫瘍を設定した上で、腎機能障害患者における本薬の安全性情報も収集することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のために提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1.1 評価資料」、
「7.1.2 参考資料」及び「7.2.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、該当がない場合は記載を省略する。

7.3.1 乳癌に係る臨床試験において認められた有害事象等

7.3.1.1 国内第 I 相試験（030 試験）

7.3.1.1.1 用量漸増パート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①0.75 mg 群で 2/3 例（66.7%）、②1 mg 群で 3/6 例（50.0%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、②口内炎、貧血、斑状丘疹状皮疹及び血小板数減少各 2 例（33.3%）であった。

重篤な有害事象は、①1/3 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、①遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍 1 例（33.3%）であり、治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.1.1.2 拡大パート

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、貧血 13 例（68.4%）、好中球数減少 12 例（63.2%）、白血球数減少 8 例（42.1%）、口内炎 7 例（36.8%）、脱毛症及び血小板数減少各 6 例（31.6%）、悪心及び倦怠感各 5 例（26.3%）、便秘及び頭痛各 4 例（21.1%）であった。

重篤な有害事象は 1/19 例（5.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、胆石症 1 例（5.3%）であり、治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.1.2 海外第 I 相試験（007 試験）

7.3.1.2.1 用量漸増パート

有害事象は①0.025 mg 群で 2/3 例（66.7%）、②0.05 mg 群で 3/3 例（100%）、③0.1 mg 群で 2/3 例（66.7%）、④0.2 mg 群で 3/3 例（100%）、⑤0.4 mg 群で 3/3 例（100%）、⑥0.6 mg 群で 6/6 例（100%）、⑦0.9 mg 群で 6/6 例（100%）、⑧1 mg 群で 6/6 例（100%）、⑨1.1 mg 群で 6/6 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は②2/3 例（66.7%）、③2/3 例（66.7%）、④2/3 例（66.7%）、⑤2/3 例（66.7%）、⑥5/6 例（83.3%）、⑦6/6 例（100%）、⑧6/6 例（100%）、⑨5/6 例（83.3%）に認められた。各群で発現率が 50%以上の有害事象は、①下痢 2 例（66.7%）、②放屁 2 例（66.7%）、③疲労 2 例（66.7%）、④悪心 3 例（100%）、腹痛、便秘、嘔吐、腹水、疲労及び食欲減退各 2 例（66.7%）、

⑤疲労 3 例 (100%) 悪心及び便秘各 2 例 (66.7%)、⑥悪心及び喘鳴各 4 例 (66.7%)、疲労及び咳嗽各 3 例 (50.0%)、⑦悪心 5 例 (83.3%)、便秘、疲労、発熱及び脱毛症各 3 例 (50.0%)、⑧疲労 5 例 (83.3%)、貧血及び脱毛症各 4 例 (66.7%)、発熱、四肢痛及び好中球減少症各 3 例 (50.0%)、⑨咳嗽 3 例 (50.0%) であった。重篤な有害事象は①1/3 例 (33.3%)、②2/3 例 (66.7%)、③2/3 例 (66.7%)、④3/3 例 (100%)、⑥2/6 例 (33.3%)、⑦3/6 例 (50.0%)、⑧1/6 例 (16.7%)、⑨3/6 例 (50.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.1.2.2 拡大パート

有害事象は 68/71 例 (95.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 55/71 例 (77.5%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 35 例 (49.3%)、悪心 29 例 (40.8%)、貧血 28 例 (39.4%)、便秘 17 例 (23.9%)、血小板減少症 16 例 (22.5%)、不眠症 15 例 (21.1%) であった。

重篤な有害事象は 25/71 例 (35.2%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、低ナトリウム血症 3 例 (4.2%)、医療機器関連感染、胸水、呼吸困難、疾患進行、小腸閉塞及び中枢神経系転移各 2 例 (2.8%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.1.3 海外第Ⅱ相試験 (ABRAZO 試験)

7.3.1.3.1 コホート 1

有害事象は 47/48 例 (97.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 46/48 例 (95.8%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 29 例 (60.4%)、貧血 24 例 (50.0%)、悪心 20 例 (41.7%)、下痢及び血小板減少症各 18 例 (37.5%)、背部痛及び食欲減退各 12 例 (25.0%)、ウイルス性上気道感染、呼吸困難及び脱毛症各 11 例 (22.9%)、嘔吐及び好中球減少症各 10 例 (20.8%) であった。

重篤な有害事象は 16/48 例 (33.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、貧血 5 例 (10.4%)、胸水及び新生物進行各 3 例 (6.3%)、遠隔転移を伴う乳癌、血小板減少症、呼吸困難及び肺炎各 2 例 (4.2%) であり、うち、貧血 4 例、血小板減少症 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 4/48 例 (8.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加、遠隔転移を伴う乳癌、呼吸困難及び貧血各 1 例 (2.1%) であり、うち、ALT 増加及び貧血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.3.2 コホート 2

有害事象は 34/35 例 (97.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 33/35 例 (94.3%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、貧血 19 例 (54.3%)、悪心 15 例 (42.9%)、好中球減少症 12 例 (34.3%)、頭痛 11 例 (31.4%)、下痢、無力症及び食欲減退各 10 例 (28.6%)、関節痛、血小板減少症及び呼吸困難 9 例 (25.7%)、嘔吐、疲労及び背部痛各 8 例 (22.9%)、腹痛及び咳嗽各 7 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は 7/35 例 (20.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、胸水及び呼吸困難各 2 例 (5.7%) であり、うち、呼吸困難 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/35 例 (2.9%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、AST 増加及び血中 ALP 増加各 1 例 (2.9%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.4 海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA 試験)

有害事象は本薬群で 282/286 例 (98.6%)、化学療法群で 123/126 例 (97.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 256/286 例 (89.5%)、化学療法群で 112/126 例 (88.9%) に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 72 のとおりであった。

表 72 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)			
	本薬群 286 例		化学療法群 126 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	282 (98.6)	201 (70.3)	123 (97.6)	81 (64.3)
胃腸障害				
悪心	142 (49.7)	1 (0.3)	60 (47.6)	2 (1.6)
嘔吐	76 (26.6)	7 (2.4)	30 (23.8)	3 (2.4)
下痢	68 (23.8)	2 (0.7)	34 (27.0)	7 (5.6)
便秘	67 (23.4)	1 (0.3)	28 (22.2)	0
腹痛	38 (13.3)	2 (0.7)	20 (15.9)	2 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	147 (51.4)	7 (2.4)	54 (42.9)	4 (3.2)
無力症	45 (15.7)	5 (1.7)	12 (9.5)	2 (1.6)
発熱	35 (12.2)	2 (0.7)	22 (17.5)	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	69 (24.1)	7 (2.4)	20 (15.9)	2 (1.6)
関節痛	55 (19.2)	1 (0.3)	15 (11.9)	0
四肢痛	45 (15.7)	2 (0.7)	14 (11.1)	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	155 (54.2)	115 (40.2)	24 (19.0)	6 (4.8)
好中球減少症	78 (27.3)	54 (18.9)	38 (30.2)	31 (24.6)
血小板減少症	50 (17.5)	23 (8.0)	7 (5.6)	2 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	65 (22.7)	2 (0.7)	20 (15.9)	0
呼吸困難	54 (18.9)	7 (2.4)	19 (15.1)	3 (2.4)
神経系障害				
頭痛	97 (33.9)	5 (1.7)	29 (23.0)	2 (1.6)
浮動性めまい	53 (18.5)	1 (0.3)	13 (10.3)	2 (1.6)
代謝および栄養障害				
食欲減退	62 (21.7)	1 (0.3)	28 (22.2)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	78 (27.3)	0	35 (27.8)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1.4)	1 (0.3)	28 (22.2)	4 (3.2)

重篤な有害事象は本薬群で 103/286 例 (36.0%)、化学療法群で 39/126 例 (31.0%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で貧血 18 例 (6.3%)、発熱 8 例 (2.8%)、肺塞栓症 6 例 (2.1%)、頭痛、背部痛及び嘔吐各 5 例 (1.7%)、化学療法群で胸水 7 例 (5.6%) であった。このうち、本薬群の貧血 16 例、発熱 2 例、頭痛及び肺塞栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 15/286 例 (5.2%)、化学療法群で 7/126 例 (5.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で貧血 3 例 (1.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.5 海外第 I 相試験 (001 試験)

有害事象は①正常腎機能患者で 7/9 例 (77.8%)、②軽度腎機能障害患者で 8/9 例 (88.9%)、③中等度腎機能障害患者で 8/8 例 (100%)、④重度腎機能障害患者で 7/8 例 (87.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①6/9 例 (66.7%)、②6/9 例 (66.7%)、③4/8 例 (50.0%)、④7/8 例 (87.5%) に認められた。各群で発現率が 30%以上の有害事象は、①悪心 4 例 (44.4%)、呼吸困難 3 例 (33.3%)、②疲労 4 例 (44.4%)、便秘 3 例 (33.3%)、③悪心 3 例 (37.5%) であった。

重篤な有害事象は①1/9 例 (11.1%)、④2/8 例 (25.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は①状態悪化 1 例 (11.1%)、④呼吸困難、代謝性アシドーシス、脱水及び肺炎各 1 例 (12.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は①1/9 例 (11.1%)、④1/8 例 (12.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は①血小板減少症 1 例 (11.1%)、④脱水 1 例 (12.5%) であり、うち、①血小板減少症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.6 海外第 I 相試験 (002 試験)

有害事象は①正常肝機能患者で 6/7 例 (85.7%)、②軽度肝機能障害患者で 8/10 例 (80.0%)、③中等度肝機能障害患者で 3/5 例 (60.0%)、④重度肝機能障害患者で 14/16 例 (87.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①4/7 例 (57.1%)、②3/10 例 (30.0%)、④2/16 例 (12.5%) に認められた。各群で発現率が 25%以上の有害事象は、①疲労 4 例 (57.1%)、悪心、下痢及び便秘各 2 例 (28.6%)、④疾患進行、高ビリルビン血症及び低ナトリウム血症各 4 例 (25.0%) であった。

重篤な有害事象は①1/7 例 (14.3%)、②3/10 例 (30.0%)、③2/5 例 (40.0%)、④13/16 例 (81.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、④疾患進行 4 例 (25.0%)、低ナトリウム血症 3 例 (18.8%)、肝性脳症、高カリウム血症、高ビリルビン血症、新生物進行及び腹痛各 2 例 (12.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は③2/5 例 (40.0%)、④10/16 例 (62.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、④低ナトリウム血症 3 例 (18.8%)、肝性脳症及び疾患進行各 2 例 (12.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

7.3.1.7 海外第 I 相試験 (003 試験)

有害事象は 4/6 例 (66.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1/6 例 (16.7%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、浮動性めまい 2 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.1.8 海外第 I 相試験 (004 試験)

7.3.1.8.1 パート 1

有害事象は①本薬単独投与時で 12/19 例 (63.2%)、②イトラコナゾール単独投与時で 3/16 例 (18.8%)、③本薬とイトラコナゾールとの併用投与時で 5/15 例 (33.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定

できない有害事象は①3/19例(15.8%)、②1/16例(6.3%)に認められた。本薬が投与された①及び③で発現率が10%以上の有害事象は、①腹痛、便秘及び貧血各3例(15.8%)、消化不良、鼻出血及び新生物進行各2例(10.5%)、③貧血2例(13.3%)であった。

重篤な有害事象は①3/19例(15.8%)、③1/15例(6.7%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、①新生物進行2例(10.5%)、口腔内出血1例(5.3%)、③新生物進行1例(6.7%)であり、うち、①口腔内出血1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は①4/19例(21.1%)、③1/15例(6.7%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①貧血2例(10.5%)、新生物進行及び嘔吐各1例(5.3%)、③新生物進行1例(6.7%)であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

7.3.1.8.2 パート2

有害事象は①本薬単独投与時で7/17例(41.2%)、②リファンピシン単独投与時で8/16例(50.0%)、③本薬とリファンピシンとの併用投与時で5/15例(33.3%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①4/17例(23.5%)、②5/16例(31.3%)、③2/15例(13.3%)に認められた。本薬が投与された①及び③で発現率が10%以上の有害事象は、①貧血2例(11.8%)であった。

重篤な有害事象は①1/17例(5.9%)、②1/16例(6.3%)に認められた。認められた重篤な有害事象は①吻合部狭窄1例(5.9%)、②胸水症1例(6.3%)であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は①1/17例(5.9%)、②1/16例(6.3%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①吻合部狭窄1例(5.9%)、②悪心、疲労及び嘔吐各1例(6.3%)であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.9 海外第I相試験(005試験)

有害事象は28/37例(75.7%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は17/37例(45.9%)に認められた。発現率が10%以上の有害事象は、疲労9例(24.3%)、悪心8例(21.6%)、下痢5例(13.5%)、嘔吐及び貧血各4例(10.8%)であった。

重篤な有害事象は3/37例(8.1%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、各種物質毒性、失神、大腸閉塞、特発性出血及び貧血各1例(2.7%)であり、うち、貧血1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.1.10 海外第I相試験(022試験)

7.3.1.10.1 アーム1

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は17/25例(68.0%)に認められた。発現率が30%以上の有害事象は、疲労11例(44.0%)、発熱及び発熱性好中球減少症各9例(36.0%)、下痢、嘔吐、呼吸困難及び鼻出血各8例(32.0%)であった。

重篤な有害事象は21/25例(84.0%)に認められた。3例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症8例(32.0%)、好中球減少性敗血症4例(16.0%)、急性骨髄性白血病、肺炎及び鼻出血各3例(12.0%)であり、うち、好中球減少性敗血症2例、発熱性好中球減少症1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3/25 例 (12.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、粘膜の炎症、肺炎及び末梢性感覚ニューロパチー各 1 例 (4.0%) であり、うち、末梢性感覚ニューロパチーは治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.10.2 アーム 2

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 6/8 例 (75.0%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、四肢痛 4 例 (50.0%)、発熱、悪寒、血小板減少症、好中球減少症及び咳嗽各 3 例 (37.5%) であった。

重篤な有害事象は 4/8 例 (50.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.1.11 海外第 I 相試験 (023 試験)

有害事象は①本薬空腹時投与で 3/18 例 (16.7%)、②本薬食後投与で 4/18 例 (22.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は②1/18 例 (5.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.1.12 海外第 II 相試験 (020 試験)

有害事象は 60/61 例 (98.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 58/61 例 (95.1%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 48 例 (78.7%)、悪心 42 例 (68.9%)、脱毛症 35 例 (57.4%)、貧血 30 例 (49.2%)、頭痛 26 例 (42.6%)、浮動性めまい 20 例 (32.8%)、便秘 19 例 (31.1%)、下痢 13 例 (21.3%) であった。

重篤な有害事象は 11/61 例 (18.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、貧血 9 例 (14.8%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3/61 例 (4.9%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、貧血 2 例 (3.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.13 海外継続投与試験 (010 試験)

有害事象は①本薬 0.25 mg 開始群で 2/2 例 (100%)、②本薬 0.5 mg 開始群で 58/61 例 (95.1%)、③本薬 0.75 mg 開始群で 3/3 例 (100%)、④本薬 1 mg 開始群で 47/52 例 (90.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①1/2 例 (50.0%)、②41/61 例 (67.2%)、③3/3 例 (100%)、④31/52 例 (59.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められ、かつ発現率が 20%以上の有害事象は、②貧血 18 例 (29.5%)、悪心 16 例 (26.2%)、疲労 15 例 (24.6%)、③貧血、好中球減少症及び白血球数減少各 2 例 (66.7%)、④貧血 19 例 (36.5%)、悪心及び疲労各 11 例 (21.2%) であった。

重篤な有害事象は①1/2 例 (50.0%)、②24/61 例 (39.3%)、③2/3 例 (66.7%)、④18/52 例 (34.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は②疾患進行 4 例 (6.6%)、呼吸困難 3 例 (4.9%)、敗血症及び貧血各 2 例 (3.3%)、④卵巣癌 3 例 (5.8%)、乳癌及び貧血各 2 例 (3.8%) であり、うち、②貧血 2 例及び④貧血 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は②3/61例(4.9%)、③2/3例(66.7%)、④4/52例(7.7%)に認められた。各群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.2 前立腺癌に係る臨床試験において認められた有害事象等

7.3.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (TALAPRO-2 試験)

7.3.2.1.1 パート1

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。各群で発現率が50%以上の有害事象は、①本薬0.5mg群で疲労5例(83.3%)、貧血4例(66.7%)、下痢、インフルエンザ様疾患、転倒及び食欲減退各3例(50.0%)、②本薬1mg群で貧血10例(76.9%)、好中球数減少8例(61.5%)、悪心及び食欲減退各7例(53.8%)であった。

重篤な有害事象は①3/6例(50.0%)、②6/13例(46.2%)に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は①3/6例(50.0%)、②8/13例(61.5%)に認められた。各群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①貧血2例(33.3%)、②貧血4例(30.8%)であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2.1.2 パート2 (コホート1)

有害事象は本薬群で392/398例(98.5%)、プラセボ群で379/401例(94.5%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で357/398例(89.7%)、プラセボ群で279/401例(69.6%)に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は、表73のとおりであった。

表 73 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 398 例		プラセボ群 401 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	392 (98.5)	299 (75.1)	379 (94.5)	181 (45.1)
胃腸障害				
悪心	82 (20.6)	2 (0.5)	50 (12.5)	3 (0.7)
便秘	72 (18.1)	1 (0.3)	68 (17.0)	2 (0.5)
下痢	57 (14.3)	1 (0.3)	55 (13.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	134 (33.7)	16 (4.0)	118 (29.4)	8 (2.0)
無力症	57 (14.3)	11 (2.8)	38 (9.5)	3 (0.7)
末梢性浮腫	42 (10.6)	0	24 (6.0)	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	88 (22.1)	10 (2.5)	72 (18.0)	4 (1.0)
関節痛	58 (14.6)	2 (0.5)	79 (19.7)	2 (0.5)
血液およびリンパ系障害				
貧血	262 (65.8)	185 (46.5)	70 (17.5)	17 (4.2)
血管障害				
高血圧	55 (13.8)	21 (5.3)	62 (15.5)	30 (7.5)
ほてり	47 (11.8)	0	54 (13.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	41 (10.3)	2 (0.5)	25 (6.2)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症				
転倒	71 (17.8)	9 (2.3)	59 (14.7)	8 (2.0)
神経系障害				
浮動性めまい	48 (12.1)	4 (1.0)	24 (6.0)	2 (0.5)
代謝および栄養障害				
食欲減退	86 (21.6)	5 (1.3)	63 (15.7)	4 (1.0)
臨床検査				
好中球数減少	142 (35.7)	73 (18.3)	28 (7.0)	6 (1.5)
血小板数減少	98 (24.6)	29 (7.3)	14 (3.5)	4 (1.0)
白血球数減少	88 (22.1)	25 (6.3)	18 (4.5)	0
リンパ球数減少	45 (11.3)	20 (5.0)	20 (5.0)	4 (1.0)
体重減少	40 (10.1)	2 (0.5)	33 (8.2)	3 (0.7)

重篤な有害事象は本薬群で 157/398 例 (39.4%)、プラセボ群で 107/401 例 (26.7%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で貧血 55 例 (13.8%)、血尿 10 例 (2.5%)、尿路感染 9 例 (2.3%)、転倒及び肺塞栓症各 6 例 (1.5%)、心筋梗塞 5 例 (1.3%)、プラセボ群で SARS-CoV-2 検査陽性、疾患進行及び尿閉各 5 例 (1.2%) であった。このうち、本薬群の貧血 50 例、血尿、心筋梗塞及び転倒各 3 例、肺塞栓症 2 例、プラセボ群の SARS-CoV-2 検査陽性 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 75/398 例 (18.8%)、プラセボ群で 49/401 例 (12.2%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で貧血 33 例 (8.3%)、好中球数減少 13 例 (3.3%)、心筋梗塞及び肺炎各 3 例 (0.8%)、プラセボ群で貧血 6 例 (1.5%)、SARS-CoV-2 検査陽性 3 例 (0.7%) であった。このうち、本薬群の貧血 31 例、好中球数減少 13 例、心筋梗塞 2 例、プラセボ群の貧血 6 例、SARS-CoV-2 検査陽性 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2.2 海外第Ⅱ相試験 (TALAPRO-1 試験)

有害事象は 121/127 例 (95.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、100/127 例 (78.7%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、貧血 62 例 (48.8%)、悪心 42 例 (33.1%)、食欲減退 36 例 (28.3%)、無力症 30 例 (23.6%) であった。

重篤な有害事象は 43/127 例 (33.9%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺塞栓症 8 例 (6.3%)、貧血 5 例 (3.9%)、疾患進行 4 例 (3.1%)、尿路感染及び肺炎各 3 例 (2.4%)、血小板数減少、硬膜下血腫、全身健康状態悪化、発熱及び疼痛各 2 例 (1.6%) であり、うち、貧血 5 例、血小板数減少 2 例、肺塞栓症及び発熱各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 15/127 例 (11.8%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板数減少及び背部痛各 2 例 (1.6%) であり、うち、血小板数減少 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.1.CRPC、CTD 5.3.5.2.4.BC) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の①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本薬投与及び②*BRCA* 遺伝子変異陽性の *mCRPC* に対する本薬/エンザルタミド投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は *PARP* に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、*PARP* の *DNA* からの解離を阻害し、*PAR* 鎖形成を阻害することにより、*DNA* 損傷が蓄積し、細胞死が誘導されることで腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、①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②*BRCA* 遺伝子変異陽性の *mCRPC* における治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、有効性、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 11 月 15 日

申請品目

[販 売 名] ターゼナカプセル 0.1 mg、同カプセル 0.25 mg、同カプセル 1 mg
[一 般 名] タラゾパリプトシル酸塩
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 2 月 24 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.1.R.3 安全性について」、「7.2.R.3 安全性について」及び「7.R.1 安全性 (本薬の注意すべき事象等) について」の項における検討の結果、*gBRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性であり、化学療法歴を有する手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬投与時、及び *mCRPC* に対する薬物療法歴のない *mCRPC* 患者に対する本薬/エンザルタミド投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、*ILD*、血栓塞栓症、*MDS/AML* 及び二次性悪性腫瘍 (*MDS/AML* を除く) であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬投与及び本薬/エンザルタミド投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬及びエンザルタミドの休薬等の適切な対応がなされるのであれば、それぞれの対象患者における本薬投与及び本薬/エンザルタミド投与はいずれも忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 有効性、臨床的位置付け及び効能・効果について

1.2.1 乳癌について

機構は、審査報告 (1) の「7.1.R.2 有効性について」の項における検討の結果、*gBRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性であり、化学療法歴を有する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、以下の結果が得られたこと等から、*BRCA* 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タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。また、*EMBRACA* 試験の対象患者

と同様の日本人患者を対象とした国内第 I 相試験（030 試験）の拡大パートの結果等に基づき、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

- 主要評価項目とされた IRF 判定による PFS について、化学療法群に対する本薬群の優越性が示され、かつ得られた PFS の延長効果の大きさは臨床的に意義があるものであったこと
- 副次評価項目とされた OS の結果について、化学療法群と比較して本薬群で短縮される傾向は認められなかったこと

また、審査報告 (1) の「7.1.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の乳癌に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切と判断した。

<効能・効果>

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

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬の術前・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。
- 本薬の投与は、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
- 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。

専門協議において、専門委員からは、機構の判断を支持する意見に加えて、1名の委員より以下の意見が出された。

- EMBRACA 試験の対象患者においては、打ち切り及び後治療が有効性に及ぼす影響についても検討する必要があり、当該影響を踏まえて本薬の有効性について考察する必要がある。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、打ち切り及び後治療が有効性に及ぼす影響について以下の内容を確認した上で、EMBRACA 試験に基づき *BRCA* 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タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の有効性は示されていると判断した。

- EMBRACA 試験の PFS の主要解析時点（2017年9月15日データカットオフ）において、ITT 集団における PFS の打ち切りは、本薬群 35.2%、化学療法群 42.4%であり、うち、同意撤回による打ち切りは本薬群 0.3%、化学療法群 11.1%、疾患進行又は死亡が認められる前に他の抗悪性腫瘍剤の投与を開始したことによる打ち切りは、本薬群 9.8%、化学療法群 20.1%であった。
- 同意撤回による打ち切りの影響を調整した結果、プラセボ群に対する本薬群の IRF 判定による PFS のハザード比 [95%CI]⁶⁴⁾ は 0.55 [0.42, 0.72]、他の抗悪性腫瘍剤の投与開始をイベントとして扱っ

⁶⁴⁾ Inverse probability weighting (IPW) 法に基づく、手術不能又は再発乳癌に対する化学療法のレジメン数 (0、1/2/3)、HR の状況 (陽性、陰性)、中枢神経系転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

た感度解析の結果、プラセボ群に対する本薬群の IRF 判定による PFS のハザード比 [95%CI]⁶⁵⁾ は 0.46 [0.36, 0.59] であった。

- EMBRACA 試験の OS の最終解析時点 (2019 年 9 月 30 日データカットオフ) において、ITT 集団における後治療を受けた患者の割合は、本薬群 81.2%、化学療法群 76.4%であり、うち、PARP 阻害剤を投与された患者の割合は、本薬群 4.5%、化学療法群 32.6%、白金系抗悪性腫瘍剤を投与された患者の割合は、本薬群 46.3%、化学療法群 41.7%であった。
- 白金系抗悪性腫瘍剤又は PARP 阻害剤による後治療が OS に及ぼす影響を検討した RPSFTM による感度解析の結果、化学療法群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI]⁶⁶⁾ は 0.76 [0.50, 1.03]、PARP 阻害剤による後治療のみが OS に及ぼす影響を検討した感度解析の結果、化学療法群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI]⁶⁷⁾ は 0.82 [0.62, 1.05] であった。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.2.2 前立腺癌について

機構は、審査報告 (1) の「7.2.R.2 有効性について」の項における検討の結果、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (TALAPRO-2 試験のパート 2) において、主要評価項目とされたコホート 1 における BICR 判定による rPFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された。その上で、TALAPRO-2 試験のパート 2 における遺伝子変異別の有効性の解析結果等を踏まえ、当該患者のうち、BRCA 遺伝子変異陽性の患者に対する本薬/エンザルタミド投与の有効性は期待できると判断した。

また、審査報告 (1) の「7.2.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の前立腺癌に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切と判断した。

<効能・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

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬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。
- 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。

⁶⁵⁾ 手術不能又は再発乳癌に対する化学療法のレジメン数 (0、1/2/3)、HR の状況 (陽性、陰性)、中枢神経系転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

⁶⁶⁾ RPSFTM に基づき、白金系抗悪性腫瘍剤又は PARP 阻害剤への切替え後の生存時間を考慮した OS の解析。なお、OS の最終解析のデータカットオフ (2019 年 9 月 30 日) 後、データセットのリリース (20■年■月■日) よりも前に、統計解析計画書第 5 版 (20■年■月■日付け) において、OS の感度解析の解析方法が inverse probability of censoring weighting (IPCW) 法から RPSFTM に変更された。

⁶⁷⁾ RPSFTM に基づき、PARP 阻害剤への切替え後の生存時間を考慮した OS の解析

専門協議において、専門委員からは、機構の判断を支持する意見に加えて、1名の委員より以下の意見が出された。

- TALAPRO-2 試験のパート2において、予め有効性を評価することが規定されていた集団は、全体集団及びHRR 関連遺伝子変異陽性集団であり、本薬/エンザルタミド投与の有効性の評価は、この2つの集団を対象になされるべきと考える。事前に規定されていない部分集団における解析の結果は、ランダム誤差が大きく、主観によるバイアスがコントロールできないという2つの理由から、重要な意思決定の根拠として採用すべきではない。
- TALAPRO-2 試験のパート2におけるrPFS及びOSの結果は、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に含まれる一部の患者では本薬/エンザルタミド投与が有効であることを示唆していると考えられ、当該試験の結果から、本薬のBRCA 遺伝子変異以外の効果予測マーカーの探索等の可能性が否定されたと考えるべきではない。
- 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で期待される本薬/エンザルタミド投与の効果の大きさの臨床的意義は、mCPRCに対する既承認薬の臨床試験におけるハザード比を参照して判断すべきである。
- 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部分集団間で有効性の程度が異なるか否かをTALAPRO-2 試験のパート2の結果から考察する際には、治療・部分集団の交互作用の検定の結果を考慮して判断すべきである。
- 以上を踏まえ、BRCA 遺伝子以外のHRR 関連遺伝子変異陽性の患者及びHRR 関連遺伝子変異陰性の患者に対してリスクを上回るベネフィットがあると判断できないとする判断は支持できない。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、TALAPRO-2 試験のパート2の結果に対する評価方針について再検討した上で、以下の点等から、審査報告(1)に記載した機構の判断からの変更はなく、本薬/エンザルタミド投与の臨床的意義が示されている対象は、mCRPCに対する薬物療法歴のないBRCA 遺伝子変異陽性のmCRPC患者であると判断した。

- TALAPRO-2 試験のパート2(コホート1)の結果については、審査報告(1)の「7.2.R.2.1 対象患者について」の項に記載したとおり、作用機序の観点から、全体集団の結果を評価するのみではなく、BRCA 遺伝子変異陽性集団、BRCA 遺伝子以外のHRR 遺伝子変異陽性集団及びHER 遺伝子変異陰性集団のそれぞれの結果を評価する必要がある。
- TALAPRO-2 試験のパート2(コホート1)における遺伝子変異の有無別のrPFSの最終解析結果(審査報告(1)表45)について、各集団の例数は限られることから、患者背景因子の分布による影響を考慮するとともに(審査報告(1)、7.2.R.2.4参照)、TALAPRO-2 試験のパート2(コホート2)との併合解析(審査報告(1)表50)も踏まえ、総合的に評価を行うこととした。
- BRCA 遺伝子以外のHRR 関連遺伝子変異陽性集団においては、当該集団に含まれる一部の患者で本薬/エンザルタミド投与が有効であった可能性はあると考えるものの、個々のHRR 関連遺伝子変異の患者は非常に限られていること、及び相同組換え修復機能への寄与の程度の差異は不明であること(審査報告(1)、7.2.R.2.1参照)から、TALAPRO-2 試験のパート2の結果に基づき有効性を評価することは困難と考える。
- TALAPRO-2 試験のパート2の遺伝子変異の有無別のrPFSの最終解析結果並びにOSの1回目及び2回目の中間解析結果(審査報告(1)表45~表51)について、投与群と各集団における交互作用検定の結果は、表74のとおりであった。

表 74 交互作用検定の結果

表番号	<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性集団、 <i>BRCA</i> 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*1	<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性集団及び <i>BRCA</i> 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性集団*2	<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性集団及び HRR 関連遺伝子変異陰性集団*3
45	p=0.0390	p=0.0215	p=0.0127
46	p=0.3601	p=0.6266	p=0.1962
47	p=0.3681	p=0.8998	p=0.3004
48	p=0.1129	p=0.0732	p=0.0382
49	p=0.2565	p=0.5074	p=0.5598
50	—	p=0.0002	—
51	—	p=0.5967	—

—：該当なし、*1：①投与群、②部分集団（*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）及び③投与群と部分集団との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：①投与群、②部分集団（*BRCA* 遺伝子変異陽性集団及び *BRCA* 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性集団）及び③投与群と部分集団との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル、*3：①投与群、②部分集団（*BRCA* 遺伝子変異陽性集団及び HRR 関連遺伝子変異陰性集団）及び③投与群と部分集団との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

- 上記の検討を踏まえ、作用機序の観点及び各集団で得られた効果の大きさを考慮すると、TALAPRO-2 試験のパート 2 において、*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に対して本薬/エンザルタミド投与のリスクを上回るベネフィットが得られることが示されているとは判断できない。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.1.R.5 用法・用量について」、「7.2.R.5 用法・用量について」及び「7.R.2 本薬の休薬・減量・中止の目安について」の項における検討の結果、本薬の①乳癌及び②前立腺癌に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ以下のように設定することが適切と判断した。

① 乳癌

<用法・用量>

通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- 中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満）では、本薬 1 日 1 回 0.75 mg を開始用量とすること。
- 1 mg カプセルと 0.25 mg カプセルの生物学的同等性は示されていないため、1 mg を投与する際に 0.25 mg カプセルを使用しないこと。
- 本薬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薬を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本薬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薬を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本薬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薬を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本薬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薬を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本薬の投与を再開できる。

* : Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

② 前立腺癌

<用法・用量>

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。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- 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。
- 中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30 mL/min/1.73 m²以上 60 mL/min/1.73 m²未満）では本薬1日1回0.35mgを開始用量とすること。
- 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。
- 本薬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 8 g/dL 未満	ヘモグロビン値が 9 g/dL 以上に回復するまで本薬を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本薬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	<ul style="list-style-type: none"> 初発の場合、血小板数が 50,000/μL 以上に回復するまで本薬を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本薬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薬を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本薬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薬を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本薬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薬を休薬する。休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本薬の投与を再開できる。

* : Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌患者、及び *CRPC* 患者における本薬の安全性等を検討することを目的として、調査予定症例数をそれぞれ 84 例及び 104 例、観察期間をいずれも 24 週間と設定した製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、①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患者及び②*BRCA* 遺伝子変異陽性の *mCRPC* 患者を対象とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

また、上記①及び②の患者を対象とした製造販売後調査の計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項については、骨髄抑制、ILD、血栓塞栓症及び二次性悪性腫瘍を設定した上で、腎機能障害患者における本薬の安全性情報も情報収集することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、上記①及び②に係る製造販売後調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- いずれの調査においても安全性検討事項は、骨髄抑制、ILD、血栓塞栓症及び二次性悪性腫瘍を設定した上で、腎機能障害患者における本薬の安全性情報も情報収集する計画とする。
- 調査予定症例数及び観察期間については、安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮し、それぞれ下記のとおり設定する。

- ① 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患者を対象とした製造販売後調査：調査予定症例数 37 例、観察期間 52 週間

- ② *BRCA* 遺伝子変異陽性の mCRPC 患者を対象とした製造販売後調査：調査予定症例数 104 例、観察期間 52 週間

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 75 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 76～表 78 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 75 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> 骨髄抑制 ILD 血栓塞栓症 	<ul style="list-style-type: none"> 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
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 76 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査（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） 使用成績調査（<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の mCRPC） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

表 77 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患者を対象とした使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	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
観察期間	本薬投与開始日より 52 週間
調査予定症例数	安全性解析対象集団として 37 例
主な調査項目	安全性検討事項：骨髄抑制、ILD、血栓塞栓症、二次性悪性腫瘍 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、前治療歴、既往歴、ECOG PS、腎機能障害の有無等）、本薬の投与状況、有害事象等

表 78 *BRCA* 遺伝子変異陽性の mCRPC 患者を対象とした使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の mCRPC 患者
観察期間	本薬投与開始日より 52 週間
調査予定症例数	安全性解析対象集団として 104 例
主な調査項目	安全性検討事項：骨髄抑制、ILD、血栓塞栓症、二次性悪性腫瘍 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、前治療歴、既往歴、ECOG PS、腎機能障害の有無等）、本薬の投与状況、有害事象等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は毒薬に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

①ターゼナカプセル 0.1 mg

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

②ターゼナカプセル 0.25 mg

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

③ターゼナカプセル 1 mg

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

[用法・用量]

①ターゼナカプセル 0.1 mg

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0.5 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

②ターゼナカプセル 0.25 mg

〈*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0.5 mg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〉

通常、成人にはタラゾパリブとして1日1回1 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

③ターゼナカプセル 1 mg

通常、成人にはタラゾパリブとして1日1回1 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[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。

[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。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・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〉

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。
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。

〈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〉

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。
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. 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。

[用法・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〉

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。
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。
3. 中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満）では本剤 1 日 1 回 0.35 mg を開始用量とすること。
4. 0.1 mg カプセルと 0.25 mg カプセルの生物学的同等性は示されていないため、0.5 mg を投与する際に 0.1 mg カプセルを使用しないこと。
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 0.5 mg
1 段階減量	1 日 1 回 0.35 mg
2 段階減量	1 日 1 回 0.25 mg
3 段階減量	1 日 1 回 0.1 mg
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 8 g/dL 未満	ヘモグロビン値が 9 g/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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	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〉

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. 中等度の腎機能障害のある患者（*eGFR* 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満）では、本剤 1 日 1 回 0.75 mg を開始用量とすること。
8. 1 mg カプセルと 0.25 mg カプセルの生物学的同等性は示されていないため、1 mg を投与する際に 0.25 mg カプセルを使用しないこと。
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 1 mg
1 段階減量	1 日 1 回 0.75 mg
2 段階減量	1 日 1 回 0.5 mg
3 段階減量	1 日 1 回 0.25 mg
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 8 g/dL 未満	ヘモグロビン値が 9 g/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	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	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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン除去療法
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myelogenous leukemia	急性骨髄性白血病
AR	androgen receptor	アンドロゲン受容体
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATM	ataxia-telangiectasia mutated	
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
ATR	ataxia telangiectasia and Rad3 related	
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価
BID	bis in die	1日2回
BRCA1	BRCA1 DNA repair associated	
BRCA2	BRCA2 DNA repair associated	
BRCA 遺伝子	breast cancer susceptibility gene	乳癌感受性遺伝子
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CDK12	cyclin dependent kinase 12	
CHEK1	checkpoint kinase 1	
CHEK2	checkpoint kinase 2	
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
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
CMC	carboxymethylcellulose	カルボキシメチルセルロース
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CPS	combined positive score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞数 (腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球) 数を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
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
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したタラゾパリプトシル酸塩
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSB	double strand break	二本鎖切断
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
eGFR	estimated glomerular filtration rate	糸球体濾過量推定値

略語	英語	日本語
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
F1	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FANCA	fanconi anemia, complementation group A	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
gBRCA 遺伝子変異		生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
γ -GTP	γ -glutamyl transferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HLGT	high level group term	高位グループ語
HR	hormone receptor	ホルモン受容体 (エストロゲン受容体 又はプロゲステロン受容体)
HRR	homologous recombination repair	相同組換え修復
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IRF	independent radiology facility	独立画像中央判定機関
ITT	intention-to-treat	
ka	first-order absorption rate constant	1 次吸収速度定数
KLK3	kallikrein 3	
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LSD	least significant difference	
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer	遠隔転移を有する CRPC
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
M/E 比	myeloid/erythroid ratio	骨髄球/赤芽球比
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MLH-1	mutL homolog 1	
MMS	methyl methanesulfonate	メチルメタンスルホン酸
MRE11A	meiotic recombination 11 homolog A	
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	mass spectrum	質量スペクトル
NAD	nicotinamide adenine dinucleotide	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NBN	nibrin	ニブリン
NCCN ガイドライン (前立腺癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer	

略語	英語	日本語
NCCN ガイドライン (乳癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NE	not evaluable	評価不能
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PALB2	partner and localizer of BRCA2	
P _{app A→B}	apparent permeability in apical to basal direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
PAR	poly (ADP-ribose)	ポリ (ADP-リボース)
PARP	poly (ADP-ribose) polymerase	ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ
PD	progressive disease	
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
PT	preferred term	基本語
PTEN	phosphatase and tensin homolog	
QD	quaque die	1日1回
QOL	quality of life	生活の質
ΔQTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
QW	quaque a week	1週間間隔
RAD51C	RAD51 paralog C	
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
RP2D	recommended phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
RPSFTM	rank-preserving structural failure time model	
rPFS	radiographic progression free survival	画像上の無増悪生存期間
S-1		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
SD	stable disease	安定
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SSB	single strand break	一本鎖切断
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal	正常上限

略語	英語	日本語
UV-VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V ₂ /F	apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
アピラテロン		アピラテロン酢酸エステル
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン (前立腺癌)		前立腺癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編
国内診療ガイドライン (乳癌)		乳癌診療ガイドライン 日本乳癌学編
ABRAZO 試験		C3441008 試験
EMBRACA 試験		C3441009 試験
TALAPRO-1 試験		C3441006 試験
TALAPRO-2 試験		C3441021 試験
001 試験		C3441001 試験
002 試験		C3441002 試験
003 試験		C3441003 試験
004 試験		C3441004 試験
005 試験		C3441005 試験
007 試験		C3441007 試験
010 試験		C3441010 試験
022 試験		C3441022 試験
023 試験		C3441023 試験
030 試験		C3441030 試験
承認申請		製造販売承認申請
ドセタキセル		ドセタキセル水和物
本薬		タラゾパリプトシル酸塩
本薬/エンザルタミド		本薬とエンザルタミドとの併用
プラセボ/エンザルタミド		プラセボとエンザルタミドとの併用