

ターゼナカプセル 0.1mg  
ターゼナカプセル 0.25mg  
ターゼナカプセル 1mg  
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

タラズパリプトシル酸塩

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

---

開発の経緯図を除く当該内容については、[2.5.1](#) 項を参照。

1. 開発の経緯図

開発の経緯図を Table 1 に示す。

Table 1. 開発の経緯図

試験項目		試験内容	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
品質に関する試験	外国	原薬														
		製剤														
薬理試験	外国	効力を裏付ける試験														
		副次的薬理試験														
		安全性薬理試験														
薬物動態試験	外国	分析法														
		吸収														
		分布														
		代謝														
		排泄														
		DDI (非臨床)														
毒性試験	外国	反復投与毒性試験														
		遺伝毒性試験														
		生殖発生毒性試験														
		その他の試験														

タラゾパリプトシル酸塩

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験項目	試験内容	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	
		平成21	平成22	平成23	平成24	平成25	平成26	平成27	平成28	平成29	平成30	令和元	令和2	令和3	令和4	令和5	
臨床試験	バイオアベイラビリティ (BA) 試験																
	第1相	C3441023※ (食事の影響)					2										
	患者における PK 及び初期忍容性試験																
	第1相	C3441003※ (マスバランス)								9	6						
	内因性要因を検討した PK 試験																
	第1相	C3441001※ (腎機能)									2	1					
	第1相	C3441002※ (肝機能)								9				2			
	外因性要因を検討した PK 試験																
	第1相	C3441004※ (DDI)									11	1					
	患者における PD 試験及び PK/PD 試験																
	第1相	C3441005※ (再分極)									10	6					
	申請する適応症に関する比較対照試験 (乳癌)																
	第3相	C3441009 (乳癌)					10									3	
	非対照試験 (乳癌)																
	第1相	C3441007 (固形癌)			1											3	
第2相	C3441008 (乳癌)						5						10				
第2相	C3441020※ (乳癌)										8		9				
国内	第1相	C3441030 (固形癌, 乳癌)										11				継続中	
その他の試験 (乳癌)																	
外国	第2相	C3441010※ (固形癌)										11				7	

タラゾパリプトシル酸塩

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験項目	試験内容	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	
		平成21	平成22	平成23	平成24	平成25	平成26	平成27	平成28	平成29	平成30	令和元	令和2	令和3	令和4	令和5	
臨床試験	外国 第1相	C3441022※（血液がん）															
	国内及び外国	申請する適応症に関する比較対照試験（前立腺癌）															
	外国 第3相	C3441021（前立腺癌）															継続中
	外国	非対照試験（前立腺癌）															
	外国 第2相	C3441006（前立腺癌）									7						継続中

※参考資料

2023年8月時点で、タラゾパリブは、生殖細胞系列乳癌感受性遺伝子（gBRCA）変異陽性ヒト上皮増殖因子受容体2（HER2）陰性の局所進行または転移乳癌に対し、米国（2018年10月承認）および欧州連合（2019年6月承認）を含む80以上の国または地域で承認されている。また、米国において相同組換え修復（HRR）遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に関する効能・効果が2023年6月に承認されており、欧州連合を含む複数の国または地域で遠隔転移を有するCRPCについて承認申請されている。

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**

These highlights do not include all the information needed to use TALZENNA safely and effectively. See full prescribing information for TALZENNA.

TALZENNA® (talazoparib) capsules, for oral use  
Initial U.S. Approval: 2018

**RECENT MAJOR CHANGES**

Indications and Usage (1)	6/2023
Dosage and Administration (2)	6/2023
Warnings and Precautions (5)	6/2023

**INDICATIONS AND USAGE**

TALZENNA is a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor indicated for:

Breast Cancer

- As a single agent, 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. (1.1)

HRR Gene-mutated mCRPC

- In combination with enzalutamide for the treatment of adult patients with HRR gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). (1.2)

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- Take TALZENNA with or without food. (2.4)

Breast Cancer

- The recommended dosage of TALZENNA is 1 mg taken orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity. (2.2)
- For adverse reactions, consider dosing interruption or dose reduction. (2.5)

HRR Gene-Mutated mCRPC

- The recommended dosage of TALZENNA is 0.5 mg taken orally once daily in combination with enzalutamide until disease progression or unacceptable toxicity. (2.3)
- Patients should also receive a gonadotropic-releasing hormone (GnRH) analog concurrently or should have had bilateral orchiectomy. (2.3)

**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

Capsules: 0.1 mg, 0.25 mg, 0.35 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, and 1 mg (3)

**CONTRAINDICATIONS**

None. (4)

**WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia (MDS/AML): MDS/AML occurred in patients exposed to TALZENNA, and some cases were fatal. Monitor patients for hematological toxicity and discontinue if MDS/AML is confirmed. (5.1)
- Myelosuppression: TALZENNA may affect hematopoiesis and can cause anemia, neutropenia, and/or thrombocytopenia. (5.2)
- Embryo-Fetal Toxicity: TALZENNA can cause fetal harm. Advise of the potential risk to the fetus and to use effective contraception. (5.3, 8.1, 8.3)

**ADVERSE REACTIONS**

Most common adverse reactions (≥20%) as a single agent, including laboratory abnormalities, are:

- Hemoglobin decreased, neutrophils decreased, lymphocytes decreased, platelets decreased, fatigue, glucose increased, aspartate aminotransferase increased, alkaline phosphatase increased, alanine aminotransferase increased, calcium decreased, nausea, headache, vomiting, alopecia, diarrhea, and decreased appetite. (6.1)

Most common adverse reactions (≥10%) in combination with enzalutamide, including laboratory abnormalities, are:

- Hemoglobin decreased, neutrophils decreased, lymphocytes decreased, fatigue, platelets decreased, calcium decreased, nausea, decreased appetite, sodium decreased, phosphate decreased, fractures, magnesium decreased, dizziness, bilirubin increased, potassium decreased, and dysgeusia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc. at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

**DRUG INTERACTIONS**

- P-gp Inhibitors: Reduce the dose when coadministered with certain P-gp inhibitors. Monitor for increased adverse reactions. (2.7, 7.1)
- BCRP Inhibitors: Monitor for potential increased adverse reactions. (7.1)

**USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- Lactation: Advise women not to breastfeed. (8.2)
- Renal Impairment: Reduce the dose and monitor for increased adverse reactions for patients with moderate or severe renal impairment. (2.6, 8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 6/2023

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\***

**1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 BRCA-mutated (gBRCAm) HER2-negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer
- 1.2 HRR Gene-mutated mCRPC

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Patient Selection
- 2.2 Recommended Dosage for gBRCAm HER2-negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer
- 2.3 Recommended Dosage for HRR Gene-mutated mCRPC
- 2.4 Administration
- 2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions
- 2.6 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment
- 2.7 Dosage Modifications for P-glycoprotein Inhibitors

**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

**4 CONTRAINDICATIONS**

**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia
- 5.2 Myelosuppression
- 5.3 Embryo-Fetal Toxicity

**6 ADVERSE REACTIONS**

- 6.1 Clinical Trials Experience

**7 DRUG INTERACTIONS**

- 7.1 Effect of Other Drugs on TALZENNA

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

**10 OVERDOSAGE**

**11 DESCRIPTION**

**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

**14 CLINICAL STUDIES**

- 14.1 Deleterious or Suspected Deleterious Germline BRCA-mutated HER2-negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer
- 14.2 HRR Gene-mutated mCRPC

**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

\* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

#### 1.1 BRCA-mutated (gBRCAm) HER2-negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer

TALZENNA is indicated as a single agent for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline breast cancer susceptibility gene (BRCA)-mutated (gBRCAm) human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for TALZENNA [see *Dosage and Administration (2.1)*].

#### 1.2 HRR Gene-mutated mCRPC

TALZENNA is indicated in combination with enzalutamide for the treatment of adult patients with homologous recombination repair (HRR) gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [see *Dosage and Administration (2.3)*].

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 Patient Selection

Information on the FDA-approved tests for the detection of genetic mutations is available at <http://www.fda.gov/companiondiagnostics>.

##### gBRCAm HER2-negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer

Select patients for the treatment of advanced breast cancer with TALZENNA based on the presence of germline BRCA mutations [see *Indications and Usage (1.1)*, *Clinical Studies (14.1)*].

##### HRR Gene-mutated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Select patients for the treatment of HRR gene-mutated mCRPC with TALZENNA based on the presence of HRR gene mutations (*ATM*, *ATR*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *MLH1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, or *RAD51C*) [see *Indications and Usage (1.2)*, *Clinical Studies (14.2)*].

An FDA-approved test for the detection of HRR gene mutations for use with TALZENNA is not currently available.

#### 2.2 Recommended Dosage for gBRCAm HER2-negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer

The recommended dosage of TALZENNA is 1 mg taken orally once daily, until disease progression or unacceptable toxicity.

#### 2.3 Recommended Dosage for HRR Gene-mutated mCRPC

The recommended dosage of TALZENNA is 0.5 mg taken orally once daily in combination with enzalutamide until disease progression or unacceptable toxicity.

Refer to the enzalutamide prescribing information for recommended enzalutamide dosing information.

Patients receiving TALZENNA and enzalutamide should also receive a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog concurrently or should have had bilateral orchiectomy.

## 2.4 Administration

Take TALZENNA with or without food.

Swallow TALZENNA capsules whole. Do not open or dissolve.

If a patient vomits or misses a dose of TALZENNA, instruct them to take the next prescribed dose at the usual time.

## 2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions

To manage adverse reactions, consider interruption of treatment with or without dose reduction based on severity and clinical presentation. Recommended dose reductions are indicated in Table 1 and Table 2. Treatment with TALZENNA should be discontinued if more than three dose reductions are required.

### gBRCAm HER2-negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer

**Table 1. Dose Reduction Levels for Adverse Reactions—Breast Cancer**

Dose Reductions	Dose Level
Recommended starting dose	1 mg once daily
First dose reduction	0.75 mg once daily
Second dose reduction	0.5 mg once daily
Third dose reduction	0.25 mg once daily

### HRR Gene-mutated mCRPC

**Table 2. Dose Reduction Levels for Adverse Reactions—mCRPC**

Dose Reductions	Dose Level
Recommended starting dose	0.5 mg once daily
First dose reduction	0.35 mg once daily
Second dose reduction	0.25 mg once daily
Third dose reduction	0.1 mg once daily

Refer to the enzalutamide prescribing information for dose modifications for adverse reactions associated with enzalutamide.

gBRCAm HER2-negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and HRR Gene-mutated mCRPC  
Monitor complete blood counts monthly and as clinically indicated [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

**Table 3. Dose Modification and Management for Adverse Reactions**

Adverse Reactions	Withhold TALZENNA Until Levels Resolve To	Resume TALZENNA
Hemoglobin <8 g/dL	≥9 g/dL	Resume TALZENNA at a reduced dose
Platelet count <50,000/μL	≥75,000/μL	
Neutrophil count <1,000/μL	≥1500/μL	
Non-hematologic Grade 3 or Grade 4	≤Grade 1	Consider resuming TALZENNA at a reduced dose or discontinue

## 2.6 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment

### gBRCAm HER2-negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer

The recommended dosage of TALZENNA for patients with moderate renal impairment (CLcr 30 - 59 mL/min) is 0.75 mg taken orally once daily [see *Use in Specific Populations (8.7)*].

The recommended dosage of TALZENNA for patients with severe renal impairment (CLcr 15 - 29 mL/min) is 0.5 mg taken orally once daily [see *Use in Specific Populations (8.7)*].

### HRR Gene-mutated mCRPC

The recommended dosage of TALZENNA for patients with moderate renal impairment (CLcr 30 - 59 mL/min) is 0.35 mg taken orally once daily in combination with enzalutamide [see *Use in Specific Populations (8.7)*].

The recommended dosage of TALZENNA for patients with severe renal impairment (CLcr 15 - 29 mL/min) is 0.25 mg taken orally once daily in combination with enzalutamide [see *Use in Specific Populations (8.7)*].

## 2.7 Dosage Modifications for P-glycoprotein Inhibitors

### gBRCAm HER2-negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer

Avoid coadministration of TALZENNA with the following P-glycoprotein (P-gp) inhibitors: itraconazole, amiodarone, carvedilol, clarithromycin, itraconazole, and verapamil. If coadministration of TALZENNA with these P-gp inhibitors cannot be avoided, reduce the dose of TALZENNA to 0.75 mg taken orally once daily. When the P-gp inhibitor is discontinued, increase the dose of TALZENNA (after 3 – 5 half-lives of the P-gp inhibitor) to the dose of TALZENNA that was used before starting the P-gp inhibitor [see *Drug Interactions (7.1)*].

Monitor for increased adverse reactions and modify the dosage as recommended for adverse reactions when TALZENNA is coadministered with other P-gp inhibitors [see *Dosage and Administration (2.5)*].

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

**Table 4. Dosage Forms and Strengths**

<b>Capsule Strength</b>	<b>Description</b>
0.1 mg	White cap (printed with “Pfizer” in black) and a white body (printed with “TLZ 0.1” in black)
0.25 mg	Ivory cap (printed with “Pfizer” in black) and a white body (printed with “TLZ 0.25” in black)
0.35 mg	Ivory cap (printed with “Pfizer” in black) and an ivory body (printed with “TLZ 0.35” in black)
0.5 mg	Light pink cap (printed with “Pfizer” in black) and a white body (printed with “TLZ 0.5” in black)
0.75 mg	Light orange cap (printed with “Pfizer” in black) and a white body (printed with “TLZ 0.75” in black)
1 mg	Light red cap (printed with “Pfizer” in black) and a white body (printed with “TLZ 1” in black)

### 4 CONTRAINDICATIONS

None.

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia

Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia (MDS/AML), including cases with a fatal outcome, has been reported in patients who received TALZENNA.

Overall, MDS/AML has been reported in 0.4% (3 out of 788) of solid tumor patients treated with TALZENNA as a single agent in clinical studies. In TALAPRO-2, MDS/AML occurred in 2 out of 511 (0.4%) patients treated with TALZENNA and enzalutamide and in 0 out of 517 (0%) patients treated with placebo and enzalutamide [see *Adverse Reactions* (6.1)]. The durations of TALZENNA treatment in these five patients prior to developing MDS/AML were 0.3, 1, 2, 3, and 5 years, respectively. Most of these patients had received previous chemotherapy with platinum agents and/or other DNA damaging agents including radiotherapy.

Do not start TALZENNA until patients have adequately recovered from hematological toxicity caused by previous chemotherapy. Monitor blood counts monthly during treatment with TALZENNA. For prolonged hematological toxicities, interrupt TALZENNA and monitor blood counts weekly until recovery. If counts do not recover within 4 weeks, refer the patient to a hematologist for further investigations including bone marrow analysis and blood sample for cytogenetics. If MDS/AML is confirmed, discontinue TALZENNA.

#### 5.2 Myelosuppression

Myelosuppression consisting of anemia, neutropenia, and/or thrombocytopenia, have been reported in patients treated with TALZENNA [see *Adverse Reactions* (6.1)].

Grade  $\geq 3$  anemia, neutropenia, and thrombocytopenia were reported, respectively, in 39%, 21%, and 15% of patients receiving TALZENNA as a single agent. Discontinuation due to anemia, neutropenia, and thrombocytopenia occurred, respectively, in 0.7%, 0.3%, and 0.3% of patients.

In TALAPRO-2, Grade  $\geq 3$  anemia, neutropenia, and thrombocytopenia were reported, respectively, in 45%, 18%, and 8% of patients receiving TALZENNA and enzalutamide. Overall, 39% of patients (199/511) required a red blood cell transfusion, including 22% (111/511) who required multiple transfusions. Discontinuation due to anemia, neutropenia, and thrombocytopenia occurred, respectively, in 7%, 3%, and 0.4% of patients.

Withhold TALZENNA until patients have adequately recovered from hematological toxicity caused by previous therapy. Monitor blood counts monthly during treatment with TALZENNA. If hematological toxicities do not resolve within 28 days, discontinue TALZENNA and refer the patient to a hematologist for further investigations including bone marrow analysis and blood sample for cytogenetics [see *Dosage and Administration* (2.5)].

### 5.3 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action and findings from animal data, TALZENNA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In an animal reproduction study, administration of talazoparib to pregnant rats during the period of organogenesis caused fetal malformations and structural skeletal variations, and embryo-fetal death at exposures that were 0.24 times the area under the concentration-time curve (AUC) in patients receiving the recommended human dose of 1 mg daily. Apprise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 7 months following the last dose of TALZENNA [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3), *Clinical Pharmacology* (12.1)].

Based on findings from genetic toxicity and animal reproduction studies, advise male patients with female partners of reproductive potential or who are pregnant to use effective contraception during treatment and for 4 months following the last dose of TALZENNA [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3), *Nonclinical Toxicology* (13.1)].

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Myelosuppression [see *Warnings and Precautions* (5.2)]

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS section reflect exposure to single agent TALZENNA in solid tumor clinical studies, including 286 patients enrolled in EMBRACA trial and to TALZENNA 0.5 mg daily in combination with enzalutamide in 511 patients enrolled in the TALAPRO-2 trial that included 197 patients with HRR gene-mutated mCRPC.

## gBRCAm HER2-negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer

### EMBRACA

The safety of TALZENNA as a single agent was evaluated in gBRCAm patients with HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer who had previously received no more than 3 lines of chemotherapy for the treatment of locally advanced/metastatic disease [see *Clinical Studies (14.1)*]. EMBRACA was a randomized, open-label, multi-center study in which 412 patients received either TALZENNA 1 mg once daily (N=286) or a chemotherapy agent (capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine) of the healthcare provider's choice (N=126) until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of study treatment was 6.1 months in patients who received TALZENNA and 3.9 months in patients who received chemotherapy.

Serious adverse reactions of TALZENNA occurred in 32% of patients. Serious adverse reactions reported in >2% of patients included anemia (6%) and pyrexia (2%). Fatal adverse reactions occurred in 1% of patients, including cerebral hemorrhage, liver disorder, veno-occlusive liver disease, and worsening neurological symptoms (1 patient each).

Permanent discontinuation due to adverse reactions occurred in 5% of TALZENNA patients. Dosing interruptions due to an adverse reaction of any grade occurred in 65% of patients receiving TALZENNA; dose reductions due to any cause occurred in 53% of TALZENNA patients.

The most common ( $\geq 20\%$ ) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were hemoglobin decreased, neutrophils decreased, lymphocytes decreased, platelets decreased, fatigue, glucose increased, aspartate aminotransferase increased, alkaline phosphatase increased, alanine aminotransferase increased, calcium decreased, nausea, headache, vomiting, alopecia, diarrhea, and decreased appetite.

Table 5 and Table 6 summarize the most common adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, in patients treated with TALZENNA or chemotherapy in the EMBRACA study.

**Table 5. Adverse Reactions<sup>a</sup> ( $\geq 20\%$ ) in Patients Receiving TALZENNA in EMBRACA**

Adverse Reactions	TALZENNA N=286 (%)			Chemotherapy N=126 (%)		
	Grades 1-4	Grade 3	Grade 4	Grades 1-4	Grade 3	Grade 4
<b>General disorders and administration site conditions</b>						
Fatigue <sup>b</sup>	62	3	0	50	5	0
<b>Gastrointestinal disorders</b>						
Nausea	49	0.3	0	47	2	0
Vomiting	25	2	0	23	2	0
Diarrhea	22	1	0	26	6	0
<b>Nervous system disorders</b>						
Headache	33	2	0	22	1	0
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>						
Alopecia	25	0	0	28	0	0
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>						
Decreased appetite	21	0.3	0	22	1	0

Abbreviation: N=number of patients.

<sup>a</sup>. Graded according to NCI CTCAE 4.03.

<sup>b</sup>. Includes fatigue and asthenia.

Clinically relevant adverse reactions in <20% of patients who received TALZENNA included abdominal pain (19%), dizziness (17%), dysgeusia (10%), dyspepsia (10%), stomatitis (8%), and febrile neutropenia (0.3%).

**Table 6. Select Laboratory Abnormalities ( $\geq 25\%$ ) of Patients in EMBRACA**

Parameter	TALZENNA N <sup>a</sup> =286 (%)			Chemotherapy N <sup>a</sup> =126 (%)		
	Grades 1-4	Grade 3	Grade 4	Grades 1-4	Grade 3	Grade 4
Hemoglobin decreased	90	39	0	77	6	0
Neutrophils decreased	68	17	3	70	21	17
Lymphocytes decreased	76	17	0.7	53	8	0.8
Platelets decreased	55	11	4	29	2	0
Glucose increased <sup>b</sup>	54	2	0	51	2	0
Aspartate aminotransferase Increased	37	2	0	48	3	0
Alkaline phosphatase increased	36	2	0	34	2	0
Alanine aminotransferase increased	33	1	0	37	2	0
Calcium decreased	28	1	0	16	0	0

Abbreviation: N=number of patients.

<sup>a</sup>. This number represents the safety population. The derived values in the table are based on the total number of evaluable patients for each laboratory parameter.

<sup>b</sup>. This number represents non-fasting glucose.

### HRR Gene-mutated mCRPC

The safety of TALZENNA in combination with enzalutamide was evaluated in patients with HRR gene-mutated mCRPC enrolled in TALAPRO-2 [see *Clinical Studies (14.2)*]. Patients were randomized to receive either TALZENNA 0.5 mg in combination with enzalutamide 160 mg once daily (n=197), or placebo in enzalutamide 160 mg once daily (n=199) until disease progression or unacceptable toxicity. Among patients receiving TALZENNA, 86% were exposed for 6 months or longer, 60% were exposed for greater than one year, and 18% were exposed for greater than two years.

Serious adverse reactions of TALZENNA in combination with enzalutamide occurred in 30% of patients. Serious adverse reactions reported in  $>2\%$  of patients included anemia (9%) and fracture (3%). Fatal adverse reactions occurred in 1.5% of patients, including pneumonia, COVID infection, and sepsis (1 patient each).

Permanent discontinuation of TALZENNA due to adverse reactions occurred in 10% of patients treated in the TALZENNA with enzalutamide arm. The most common adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of TALZENNA were anemia (4%), fatigue, bone fracture, ischemic heart disease, and spinal cord compression (1% each).

Dosage interruption of TALZENNA due to adverse reactions occurred in 58% of patients treated in the TALZENNA with enzalutamide arm. The most common adverse reactions which resulted in dose interruption of TALZENNA were anemia (42%), neutropenia (15%), and platelet count decreased (9%) and fatigue (5%).

Dose reduction of TALZENNA due to adverse reactions occurred in 52% of patients treated in the TALZENNA with enzalutamide arm. The most common adverse reactions which resulted in dose reduction of TALZENNA were anemia (43%), neutrophil count decreased (15%), platelet count decreased (6%), and fatigue (4%).

The most common adverse reactions ( $\geq 10\%$ ), including laboratory abnormalities, in patients who received TALZENNA with enzalutamide were hemoglobin decreased, neutrophils decreased, lymphocytes decreased, fatigue, platelets decreased, calcium decreased, nausea, decreased appetite, sodium decreased, phosphate decreased, fractures, magnesium decreased, dizziness, bilirubin increased, potassium decreased, and dysgeusia.

Table 7 and Table 8 summarize the most common adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, in the TALAPRO-2 study.

**Table 7. Adverse Reactions<sup>a</sup> ( $\geq 10\%$ ) in Patients Receiving TALZENNA [with a Difference Between Arms of  $\geq 2\%$ ] in TALAPRO-2**

	TALZENNA with Enzalutamide N=197			Placebo with Enzalutamide N=199		
	Grades 1-4 %	Grade 3 %	Grade 4 %	Grades 1-4 %	Grade 3 %	Grade 4 %
Fatigue <sup>b</sup>	49	4	0	40	1	0
Nausea	21	2	0	17	1	0.5
Decreased appetite	20	1	0	14	1	1
Fractures <sup>c</sup>	14	3	0	10	1.5	0
Dizziness <sup>d</sup>	13	1.5	0	9	1.5	0
Dysgeusia <sup>e</sup>	10	0	0	4.5	0	0

Abbreviation: N=number of patients.

- a. Graded according to NCI CTCAE 4.03.
- b. Includes fatigue and asthenia.
- c. Fractures include multiple similar terms.
- d. Includes dizziness, dizziness postural, vertigo.
- e. Includes ageusia, anosmia, dysgeusia.

Clinically relevant adverse reactions in  $< 10\%$  of patients who received TALZENNA with enzalutamide included abdominal pain (9%), vomiting (9%), alopecia (7%), dyspepsia (4%), venous thromboembolism (3%) and stomatitis (2%).

**Table 8. Select Laboratory Abnormalities (≥10%) That Worsened from Baseline in Patients Who Received TALZENNA in TALAPRO-2**

Laboratory Abnormality	TALZENNA with Enzalutamide N=197 <sup>a</sup>			Placebo with Enzalutamide N=199 <sup>a</sup>		
	Grades 1-4 %	Grade 3 %	Grade 4 %	Grades 1-4 %	Grade 3 %	Grade 4 %
Hemoglobin decreased	79	41	0	34	6	0
Neutrophils decreased	60	18	1	18	0	1
Lymphocytes decreased	58	13	0	36	7	0
Platelets decreased	45	6	3	8	0.5	0
Calcium decreased	25	0	1	11	0	1
Sodium decreased	22	3	0	20	1.5	0
Phosphate decreased	17	3	1	13	2	0
Magnesium decreased	14	0	1	12	0	0.5
Bilirubin increased	11	0.5	0	7	0	0
Potassium decreased	11	0	1	7	1	0.5

Abbreviation: N=number of patients.

<sup>a</sup>. The denominator used to calculate the rate varied from 198 to 199 in the placebo with enzalutamide arm based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Effect of Other Drugs on TALZENNA

#### Effect of P-gp Inhibitors

##### *Breast Cancer*

Avoid coadministration of TALZENNA with the following P-gp inhibitors: itraconazole, amiodarone, carvedilol, clarithromycin, itraconazole, and verapamil. If coadministration of TALZENNA with these P-gp inhibitors cannot be avoided, reduce the dose of TALZENNA [see *Dosage and Administration (2.7)*]. When the P-gp inhibitor is discontinued, increase the dose of TALZENNA [see *Dosage and Administration (2.7)*].

Coadministration of TALZENNA with these P-gp inhibitors increased talazoparib concentrations [see *Clinical Pharmacology (12.3)*], which may increase the risk of adverse reactions.

Monitor for increased adverse reactions and modify the dosage as recommended for adverse reactions when TALZENNA is coadministered with other P-gp inhibitors [see *Dosage and Administration (2.5)*].

##### *HRR Gene-mutated mCRPC*

The effect of coadministration of P-gp inhibitors on talazoparib exposure when TALZENNA is taken in combination with enzalutamide has not been studied. Monitor patients for increased adverse reactions and

modify the dosage as recommended for adverse reactions when TALZENNA is coadministered with a P-gp inhibitor [see *Dosage and Administration (2.5)*].

#### Effect of BCRP Inhibitors

Monitor patients for increased adverse reactions and modify the dosage as recommended for adverse reactions when TALZENNA is coadministered with a BCRP inhibitor [see *Dosage and Administration (2.5)*].

Coadministration of TALZENNA with BCRP inhibitors may increase talazoparib exposure [see *Clinical Pharmacology (12.3)*], which may increase the risk of adverse reactions.

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

#### Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action [see *Clinical Pharmacology (12.1)*], TALZENNA can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on TALZENNA use in pregnant women to inform a drug-associated risk. In an animal reproduction study, the administration of talazoparib to pregnant rats during the period of organogenesis caused fetal malformations and structural skeletal variations and embryo-fetal death at maternal exposures that were 0.24 times the AUC in patients receiving the recommended dose of 1 mg daily (*see Data*). Apprise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the general U.S. population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

#### Data

##### *Animal Data*

In an embryo-fetal development toxicity study, pregnant rats received oral doses of 0.015, 0.05, and 0.15 mg/kg/day talazoparib during the period of organogenesis. Talazoparib caused embryo-fetal death at doses  $\geq 0.015$  mg/kg/day (approximately 0.24 times the AUC in patients at the recommended dose of 1 mg daily). A dose of 0.015 mg/kg/day caused decreased fetal body weights and an increased incidence of fetal malformations (depressed eye bulge, small eye, split sternbra, and fused cervical vertebral arch) and structural variations including misshapen or incomplete ossification of the sternbra, skull, rib, and vertebra.

### **8.2 Lactation**

#### Risk Summary

There are no data on the presence of talazoparib in human milk, the effects of the drug on milk production, or the effects of the drug on the breastfed child. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from talazoparib, advise lactating women not to breastfeed during treatment with TALZENNA and for 1 month after the final dose.

### **8.3 Females and Males of Reproductive Potential**

TALZENNA can cause fetal harm when administered to pregnant women [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

### Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating TALZENNA treatment.

### Contraception

#### *Females*

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 7 months following the last dose of TALZENNA.

#### *Males*

Based on genotoxicity and animal reproduction studies, advise male patients with female partners of reproductive potential and pregnant partners to use effective contraception during treatment with TALZENNA and for 4 months following the last dose [see *Use in Specific Populations (8.1)*, *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

### Infertility

#### *Males*

Based on animal studies, TALZENNA may impair fertility in males of reproductive potential [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

## **8.4 Pediatric Use**

The safety and effectiveness of TALZENNA have not been established in pediatric patients.

## **8.5 Geriatric Use**

In clinical trials of TALZENNA enrolling 494 patients with advanced solid tumors who received TALZENNA 1 mg daily as a single agent, 85 (17%) patients were  $\geq 65$  years of age, and this included 19 (4%) patients who were  $\geq 75$  years old. There were 5 patients  $\geq 85$  years old. In the TALAPRO-2 trial, of 197 patients who received TALZENNA, 77% were  $\geq 65$  years of age, while 30% were  $\geq 75$  years of age. No overall differences in safety or effectiveness of TALZENNA were observed between these patients and younger patients.

## **8.6 Hepatic Impairment**

No dosage modification is recommended for patients with hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

## **8.7 Renal Impairment**

Reduce the recommended dosage of TALZENNA in patients with moderate (CLCr 30 – 59 mL/min) and severe (CLCr 15 – 29 mL/min) renal impairment [see *Dosage and Administration (2.7)*]. Monitor patients with severe renal impairment for increased adverse reactions and modify the dosage as recommended for adverse reactions [see *Dosage and Administration (2.5)*].

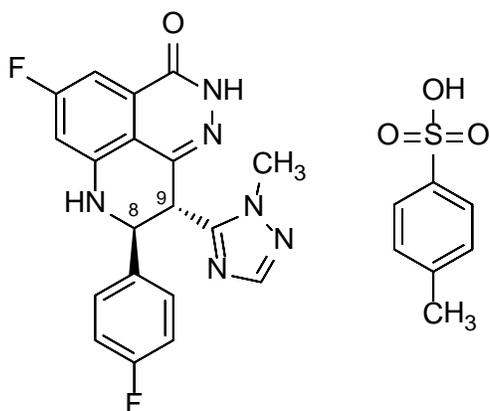
No dose adjustment is recommended for patients with mild renal impairment (CLCr 60 – 89 mL/min). TALZENNA has not been studied in patients requiring hemodialysis.

## 10 OVERDOSAGE

There is no specific treatment in the event of TALZENNA overdose, and symptoms of overdose have not been established. In the event of overdose, discontinue treatment with TALZENNA, consider gastric decontamination, follow general supportive measures, and treat symptomatically.

## 11 DESCRIPTION

Talazoparib is an inhibitor of mammalian polyadenosine 5'-diphosphoribose polymerase (PARP) enzyme. The chemical name of talazoparib tosylate is (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 4-methylbenzenesulfonate (1:1). The chemical formula of talazoparib tosylate is C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, and the relative molecular mass is 552.56 Daltons. The chemical structure of talazoparib tosylate is shown below:



Talazoparib tosylate is a white to yellow solid. TALZENNA capsules for oral use are available as:

- 0.1 mg hard hypromellose (HPMC) capsule that contains 0.145 mg talazoparib tosylate equivalent to 0.1 mg talazoparib free base, or
- 0.25 mg HPMC capsule that contains 0.363 mg talazoparib tosylate equivalent to 0.25 mg talazoparib free base, or
- 0.35 mg HPMC capsule that contains 0.509 mg talazoparib tosylate equivalent to 0.35 mg talazoparib free base, or
- 0.5 mg HPMC capsule that contains 0.727 mg talazoparib tosylate equivalent to 0.5 mg talazoparib free base, or
- 0.75 mg HPMC capsule that contains 1.09 mg talazoparib tosylate equivalent to 0.75 mg talazoparib free base, or
- 1 mg HPMC capsule that contains 1.453 mg talazoparib tosylate equivalent to 1 mg talazoparib free base.

Inactive ingredients: silicified microcrystalline cellulose (sMCC). The capsule shells contain hypromellose (HPMC), yellow iron oxide, red iron oxide and titanium dioxide; and the printing ink contains shellac, black iron oxide, potassium hydroxide, ammonium hydroxide, and propylene glycol.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Talazoparib is an inhibitor of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) enzymes, including PARP1 and PARP2, which play a role in DNA repair. *In vitro* studies with cancer cell lines that harbored defects in DNA repair genes, including BRCA1 and BRCA2, have shown that talazoparib-induced cytotoxicity may involve inhibition of PARP enzymatic activity and increased formation of PARP-DNA complexes resulting in DNA damage, decreased cell proliferation, and apoptosis. Talazoparib anti-tumor activity was observed in patient-derived xenograft breast cancer models bearing mutated BRCA1 or mutated BRCA2 or wild type BRCA1 and BRCA2.

### 12.2 Pharmacodynamics

The exposure-response relationship and time course of pharmacodynamic response for the safety and effectiveness of TALZENNA have not been fully characterized.

#### Cardiac Electrophysiology

At a dose of 1 mg (the recommended dosage for treatment of breast cancer), TALZENNA had no large QTc prolongation (i.e., >20 ms).

### 12.3 Pharmacokinetics

After administration of TALZENNA 1 mg orally once daily as a single agent (the recommended dosage for breast cancer), the mean [% coefficient of variation (CV%)] AUC and maximum observed plasma concentration ( $C_{max}$ ) of talazoparib at steady-state was 208 (37%) ng.hr/mL and 16.4 (32%) ng/mL, respectively. The mean (CV%) steady-state  $C_{trough}$  was 3.53 (61%) ng/mL.

After administration of TALZENNA 0.5 mg orally once daily (the recommended dosage for prostate cancer) in combination with enzalutamide, the mean (CV%) steady-state  $C_{trough}$  ranged from 3.29 to 3.68 ng/mL (45% to 48%).

The pharmacokinetics (PK) of talazoparib is linear from 0.025 mg to 2 mg (2 times the recommended dose for breast cancer). The median accumulation ratio of talazoparib following 1 mg orally once daily is 2.3 to 5.2. Talazoparib plasma concentrations reached steady-state within 2 to 3 weeks when administered as a single agent and within 9 weeks when coadministered with enzalutamide.

#### Absorption

The median time to  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) was generally between 1 to 2 hours after dosing.

#### *Food Effect*

Following a single TALZENNA 0.5 mg dose with high-fat, high-calorie food (approximately 800 to 1000 calories with 150, 250, and 500 to 600 calories from protein, carbohydrate, and fat, respectively), the mean  $C_{max}$  was decreased by 46%, the median  $T_{max}$  was delayed from 1 to 4 hours, and AUC was not affected.

#### Distribution

The mean apparent volume of distribution of talazoparib is 420 L. *In vitro*, protein binding of talazoparib is 74% and is independent of talazoparib concentration.

## Elimination

The mean terminal plasma half-life ( $\pm$ standard deviation) is 90 ( $\pm$ 58) hours and the mean apparent oral clearance (inter-subject variability) is 6.45 L/h (31%).

## *Metabolism*

Talazoparib undergoes minimal hepatic metabolism. The identified metabolic pathways include mono-oxidation, dehydrogenation, cysteine conjugation of mono-desfluoro-talazoparib, and glucuronide conjugation.

## *Excretion*

Excretion of talazoparib in urine was the major route of elimination. Approximately 68.7% (54.6% unchanged) of the total administered radiolabeled dose of talazoparib was recovered in urine, and 19.7% (13.6% unchanged) was recovered in feces.

## Specific Populations

Age (18 to 88 years), sex, race (361 White, 41 Asian, 16 Black, 9 Others, and 63 Not Reported), body weight (36 to 162 kg), and mild to severe hepatic impairment had no clinically significant effect on the PK of talazoparib.

## *Patients with Renal Impairment*

Mild (eGFR 60 – 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) renal impairment had no clinically significant effect on talazoparib pharmacokinetics. Talazoparib steady-state total exposure (AUC) increased by 43% in subjects with moderate (eGFR 30 – 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) renal impairment and 163% in patients with severe (eGFR 15 – 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) renal impairment relative to subjects with normal renal function (eGFR  $\geq$  90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Talazoparib steady-state peak concentration (C<sub>max</sub>) increased by 32% in subjects with moderate renal impairment and 89% in subjects with severe renal impairment, relative to subjects with normal renal function. Similar increases in AUC were observed with talazoparib when given in combination with enzalutamide for patients with moderate and severe renal impairment. The PK of talazoparib has not been studied in patients requiring hemodialysis. There was no evidence of a relationship between the protein binding of talazoparib and renal function.

## Drug Interaction Studies

### *Clinical Studies*

*Effect of P-gp Inhibitors:* Coadministration of a P-gp inhibitor (itraconazole) with a single 0.5 mg dose of TALZENNA increased talazoparib AUC and C<sub>max</sub> by approximately 56% and 40%, respectively.

Coadministration with the following other P-gp inhibitors: amiodarone, carvedilol, clarithromycin, itraconazole, and verapamil increased talazoparib exposure by 45%.

Coadministration with other P-gp inhibitors (including azithromycin, atorvastatin, diltiazem, felodipine, fluvoxamine, and quercetin) had no clinically significant effect on talazoparib pharmacokinetics.

*Effect of P-gp Inducers:* Coadministration of a P-gp inducer (rifampin) with a single 1 mg dose of TALZENNA increased talazoparib C<sub>max</sub> by 37% with no effect on talazoparib AUC.

*Effect of Acid-Reducing Agents:* Coadministration of acid-reducing agents including proton pump inhibitors (PPI), histamine receptor 2 antagonists (H<sub>2</sub>RA), or other acid reducing agents has no effect on the absorption of talazoparib.

*Enzalutamide*: Coadministration of enzalutamide with TALZENNA increased talazoparib exposure approximately 2-fold.

#### *In Vitro Studies*

*Transporters*: Talazoparib is a substrate of P-gp and BCRP transporters, but not a substrate of OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, BSEP, MATE1, or MATE2-K.

Talazoparib is not an inhibitor of P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, BSEP, MATE1, or MATE2-K.

*CYP Enzymes*: Talazoparib is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4/5.

Talazoparib is not an inducer of CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4.

*UGT*: Talazoparib is not an inhibitor of UGT isoforms (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7, and 2B15).

## **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

Carcinogenicity studies have not been conducted with talazoparib.

Talazoparib was clastogenic in an *in vitro* chromosomal aberration assay in human peripheral blood lymphocytes and in an *in vivo* bone marrow micronucleus assay in rats. This clastogenicity is consistent with genomic instability resulting from the primary pharmacology of talazoparib, indicating the potential for genotoxicity in humans. Talazoparib was not mutagenic in a bacterial reverse mutation (Ames) test.

Fertility studies in animals have not been conducted with talazoparib. In repeat-dose toxicity studies up to 3-months duration, talazoparib-related findings in the testis and epididymis at doses  $\geq 0.04$  mg/kg/day in rats and  $\geq 0.01$  mg/kg/day in dogs included decreased organ weights, luminal cellular debris, reduced sperm, and degeneration/atrophy. These doses in rats and dogs resulted in approximately 1.0 times and 0.2 times, respectively, the exposure (AUC) in humans at the recommended dose of 1 mg daily. Follicular atresia of the ovary was observed in rats at doses  $\geq 1$  mg/kg/day talazoparib, approximately 9.5 times the AUC in patients at the recommended dose of 1 mg daily.

## **14 CLINICAL STUDIES**

### **14.1 Deleterious or Suspected Deleterious Germline BRCA-mutated HER2-negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer**

EMBRACA (NCT01945775) was an open label study in which patients (N=431) with gBRCAm HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer were randomized 2:1 to receive TALZENNA 1 mg or healthcare provider's choice of chemotherapy (capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine) until disease progression or unacceptable toxicity. Randomization was stratified by prior lines of chemotherapy for metastatic disease (0 versus 1, 2, or 3), by triple-negative disease status [triple-negative breast cancer (TNBC) versus non-TNBC], and history of central nervous system (CNS) metastasis (yes versus no).

Patients received no more than 3 prior cytotoxic chemotherapy regimens for their metastatic or locally advanced disease. Patients were required to have received treatment with an anthracycline and/or a taxane (unless contraindicated) in the neoadjuvant, adjuvant, and/or metastatic treatment setting. First-line treatment for advanced or metastatic disease with no prior adjuvant chemotherapy was allowed if the investigator determined that 1 of the 4 chemotherapy choices in the control arm would be an appropriate treatment option for the patient. Patients with prior platinum therapy for advanced disease were required to have no evidence of disease progression during platinum therapy. No prior treatment with a PARP inhibitor was permitted. Of the 431 patients randomized in the EMBRACA study, 408 (95%) were centrally confirmed to have a deleterious or suspected deleterious gBRCAm using a clinical trial assay; out of which 354 (82%) were confirmed using the BRACAnalysis CDx<sup>®</sup>. BRCA mutation status [breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1)-positive or breast cancer susceptibility gene 2 (BRCA2)-positive] was similar across both treatment arms.

The median age of patients treated with TALZENNA was 46 years (range 28 to 84) and 51 years (range 24 to 89) among patients treated with chemotherapy. Among all randomized patients, 1% versus 2% were males, 67% versus 75% were White; 11% versus 11% were Asian, and 4% versus 1% were Black or African American in the TALZENNA and chemotherapy arms, respectively. Almost all patients (98%) in both arms had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1. Approximately 56% of patients had estrogen receptor-positive and/or progesterone receptor-positive disease; 44% of patients had triple-negative disease, and the proportions were balanced across both treatment arms. Fifteen percent (15%) of patients in the TALZENNA arm and 14% of patients in the chemotherapy arm had a history of CNS metastases. Ninety-one percent (91%) of patients in the TALZENNA arm had received prior taxane therapy, and 85% had received prior anthracycline therapy in any setting. Sixteen percent (16%) of patients in the TALZENNA arm and 21% of patients in the chemotherapy arm had received prior platinum treatment in any setting. The median number of prior cytotoxic regimens for patients with advanced breast cancer was one; 38% received no prior cytotoxic regimens for advanced or metastatic disease, 37% received one, 20% received two, and 5% received three or more prior cytotoxic regimens.

The major efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) evaluated according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1, as assessed by blinded independent central review (BICR). A statistically significant improvement in PFS was demonstrated for TALZENNA compared with chemotherapy. A sensitivity analysis of investigator-assessed PFS was consistent with the BICR-assessed PFS results. Consistent PFS results were observed across patient subgroups defined by study stratification factors (prior lines of chemotherapy, TNBC status, and history of CNS metastases). Efficacy data from the EMBRACA study are summarized in Table 9, and the Kaplan-Meier curves for PFS are shown in Figure 1 and final overall survival (OS) in Figure 2.

**Table 9. Summary of Efficacy Results—EMBRACA Study**

	<b>TALZENNA</b>	<b>Chemotherapy</b>
<b>PFS by BICR</b>	N=287	N=144
Disease progression or deaths, n (%)	186 (65)	83 (58)
Median months (95% CI)	8.6 (7.2, 9.3)	5.6 (4.2, 6.7)
Hazard ratio (95% CI) <sup>a</sup>	0.54 (0.41, 0.71)	
p-value <sup>b</sup>	p<0.0001	
<b>Patients with measurable disease by investigator<sup>c</sup></b>	N=219	N=114
ORR, % (95% CI) <sup>d</sup>	50.2 (43.4, 57.0)	18.4 (11.8, 26.8)
Median <sup>e</sup> DOR months (95% CI)	6.4 (5.4, 9.5)	3.9 (3.0, 7.6)
<b>OS</b>	N=287	N=144
Deaths, n (%)	216 (75)	108 (75)
Median months (95% CI)	19.3 (16.6, 22.5)	19.5 (17.4, 22.4)
Hazard ratio (95% CI) <sup>a</sup>	0.85 (0.67, 1.07)	
p-value <sup>b</sup>	p=0.1693	

Abbreviations: BICR=blinded independent central review; CI=confidence interval; DOR=duration of response; ITT=intent-to-treat; N=number of patients; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

<sup>a</sup> Hazard ratio is estimated from a Cox proportional hazards model stratified by prior use of chemotherapy for metastatic disease (0 versus 1, 2, or 3), by triple-negative disease status (triple-negative breast cancer [TNBC] versus non-TNBC), and by history of central nervous system metastasis (yes versus no) and was relative to overall chemotherapy with <1 favoring talazoparib.

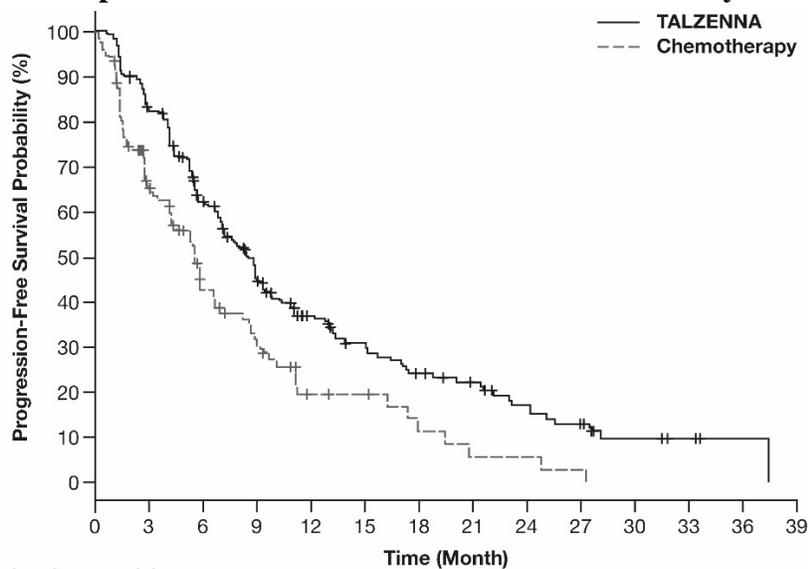
<sup>b</sup> P-values (2-sided) from the log-rank test stratified by number of prior cytotoxic chemotherapy regimens, triple negative status and history of central nervous system metastasis.

<sup>c</sup> Conducted in ITT population with measurable disease at baseline.

<sup>d</sup> Response rate based on confirmed responses.

<sup>e</sup> Median estimated from Kaplan-Meier probabilities.

**Figure 1. Kaplan-Meier Curves of PFS – EMBRACA Study**

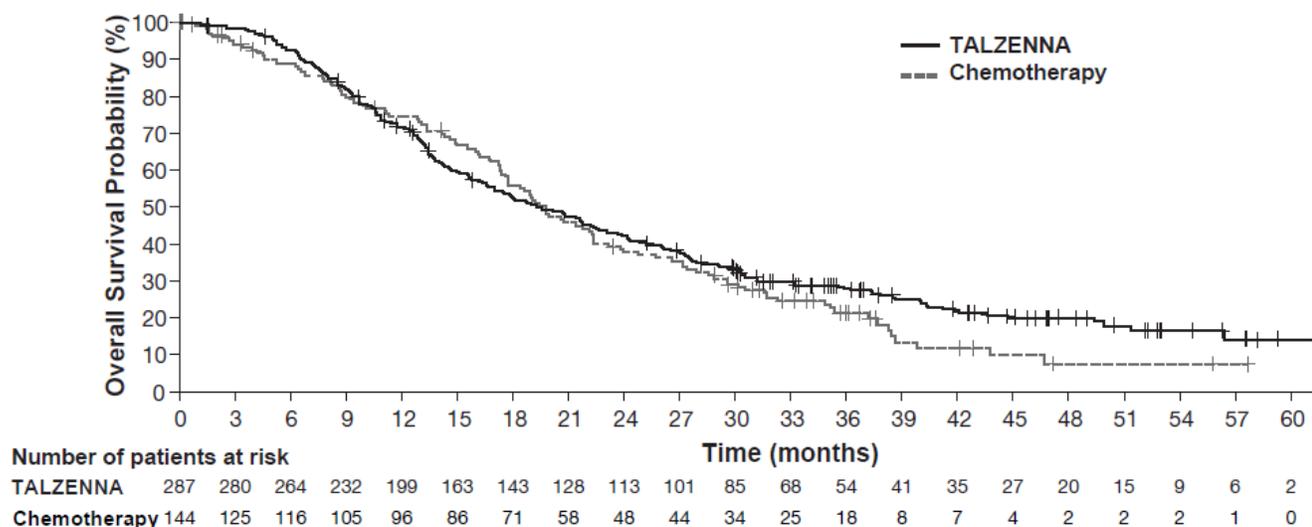


Number of patients at risk

<b>TALZENNA</b>	287	229	148	91	55	42	29	23	16	12	5	3	1
<b>Chemotherapy</b>	144	68	34	22	9	8	4	2	2	1			

Abbreviation: PFS=progression-free survival.

**Figure 2. Kaplan-Meier Curves of OS – EMBRACA Study (ITT Population)**



Abbreviations: ITT=intent-to-treat; OS=overall survival.

## 14.2 HRR Gene-mutated mCRPC

The efficacy of TALZENNA in combination with enzalutamide was evaluated in TALAPRO-2 (NCT03395197), a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-cohort trial in which 399 patients with HRR gene-mutated (HRRm) mCRPC were randomized 1:1 to receive enzalutamide 160 mg daily plus either TALZENNA 0.5 mg or placebo daily until unacceptable toxicity or progression. All patients received a GnRH analog or had prior bilateral orchiectomy and needed to have progressed on prior androgen deprivation therapy. Prior treatment with a CYP17 inhibitor or docetaxel for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) was permitted. Mutation status of HRR genes was determined prospectively using solid tumor tissue or circulating tumor DNA (ctDNA)-based next generation sequencing assays. Patients were required to have a mutation in at least one of 12 genes involved in the HRR pathway (*ATM*, *ATR*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *MLH1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, or *RAD51C*).

Randomization was stratified by previous treatment with a CYP17 inhibitor or docetaxel (yes/no).

The median age was 70 years (range: 41 to 90); 100% were male; 68% were White, 21% Asian, 2.8% Black, 0.8% Other, 7% unknown/not reported; 12% were Hispanic/Latino; and baseline ECOG performance status was 0 (62%) or 1 (38%). Thirty-nine percent of patients had bone-only disease; 15% had visceral disease. In the mCSPC setting, 29% percent of patients had received docetaxel and 9% had received a prior CYP17 inhibitor. The most commonly mutated HRR genes (>5%), including co-occurring mutations, were: *BRCA2* (34%), *ATM* (22%), *CDK12* (19%), *CHEK2* (18%), and *BRCA1* (6%).

The major efficacy outcome measure was radiographic progression-free survival (rPFS) evaluated according to RECIST, version 1.1 and Prostate Cancer Working Group (PCWG3) (bone) criteria, assessed by BICR. An additional efficacy outcome measure was OS.

A statistically significant improvement in rPFS was demonstrated at the pre-specified interim analysis in patients randomized to TALZENNA in combination with enzalutamide compared with placebo in combination with enzalutamide. Consistent rPFS results were observed in patients who received or did not receive a prior CYP17 inhibitor or docetaxel. The OS data were not mature at the time of the rPFS analysis (24% of patients had died). Efficacy results are presented in Table 10 and Figure 3.

**Table 10. Efficacy Results for TALAPRO-2 (HRR Gene-mutated mCRPC)**

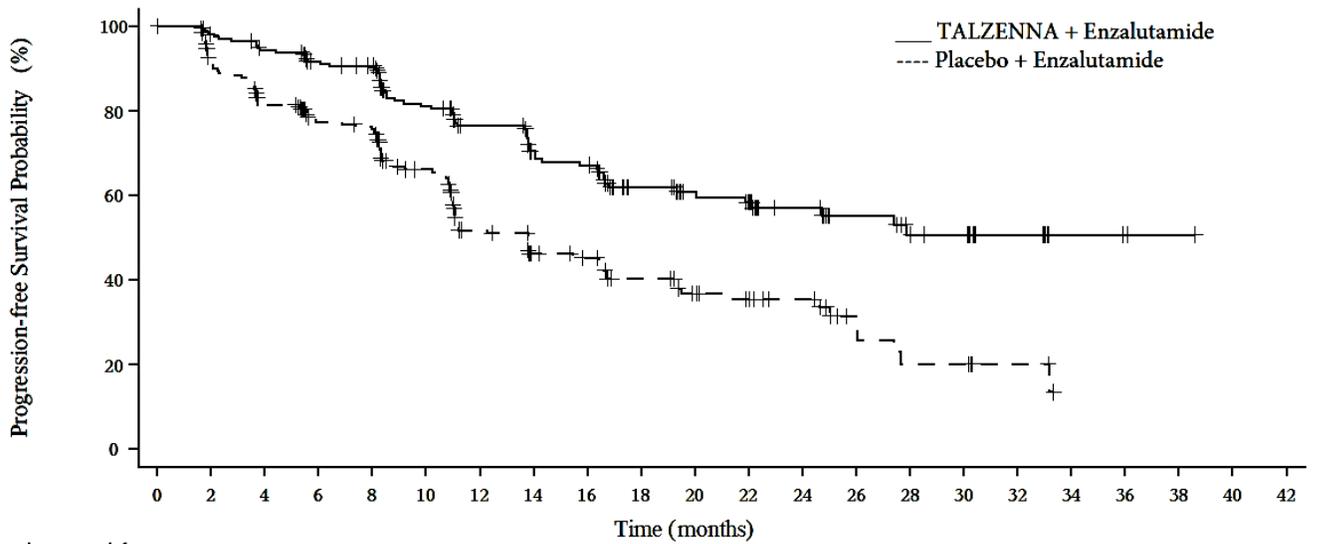
	<b>TALZENNA with Enzalutamide (N=200)</b>	<b>Placebo with Enzalutamide (N=199)</b>
<b>Radiographic Progression-free Survival (rPFS) by BICR</b>		
Number of rPFS events, n (%)	66 (33)	104 (52)
Median months (95% CI)	NE (21.9, NE)	13.8 (11.0, 16.7)
Hazard ratio (95% CI)*	0.45 (0.33, 0.61)	
p-value <sup>†</sup>	<0.0001	

Abbreviations: BICR=blinded independent central review; CI=confidence interval; CSPC=castration-sensitive prostate cancer; HRRm=homologous recombination repair gene-mutated; mCRPC=metastatic castration-resistant prostate cancer; N=number of patients; NE=not evaluable.

\* Hazard ratio and CI were based on Cox PH model stratified by previous treatment for CSPC.

† p-value was based on log-rank test stratified by previous treatment for CSPC and compared with the boundary 0.0076.

**Figure 3. Kaplan-Meier Curve for rPFS in TALAPRO-2 (HRR Gene-mutated mCRPC)**



Number of patients at risk

TALZENNA + Enzalutamide	200	191	180	168	163	131	107	86	82	60	49	45	34	26	21	19	9	4	2	1	0
Placebo + Enzalutamide	199	171	149	131	126	96	67	51	47	38	29	25	21	11	7	7	4	0	0	0	0

Abbreviations: HRRm=homologous recombination repair gene-mutated; mCRPC=metastatic castration-resistant prostate cancer; rPFS=radiographic progression-free survival.

Exploratory subgroup analyses of rPFS for patients with BRCA-mutated (BRCAm) and non-BRCAm HRRm are presented in Table 11.

**Table 11. Exploratory rPFS Subgroup Analyses by BRCAm Status for TALAPRO-2 (HRR Gene-mutated mCRPC)**

	BRCAm		Non-BRCAm HRRm*	
	TALZENNA with Enzalutamide N=71	Placebo with Enzalutamide N=84	TALZENNA with Enzalutamide N=129	Placebo with Enzalutamide N=115
<b>rPFS</b>				
Number of events, n (%)	15 (21)	54 (64)	51 (40)	50 (43)
Median months (95% CI)	NE (NE, NE)	11.0 (8.3, 11.1)	24.7 (16.4, NE)	16.7 (13.8, 27.7)
Hazard ratio (95% CI)	0.20 (0.11, 0.36)		0.72 (0.49, 1.07)	

Abbreviations: BRCAm=breast cancer susceptibility gene-mutated; CI=confidence interval; HRRm=homologous recombination repair gene-mutated; NE=not evaluable; rPFS=radiographic progression-free survival.

\* Includes 4 patients who were incorrectly randomized in the HRRm stratum who did not have HRR gene mutations.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

TALZENNA is supplied in strengths and package configurations as described in Table 12:

**Table 12. TALZENNA Capsules**

Package Configuration	Capsule Strength (mg)	NDC	Print
Bottles of 30 capsules	0.1	NDC 0069-1031-30	White cap (printed with “Pfizer” in black) and a white body (printed with “TLZ 0.1” in black).
Bottles of 30 capsules	0.25	NDC 0069-0296-30	Ivory cap (printed with “Pfizer” in black) and a white body (printed with “TLZ 0.25” in black).
Bottles of 30 capsules	0.35	NDC 0069-1235-30	Ivory cap (printed with “Pfizer” in black) and an ivory body (printed with “TLZ 0.35” in black).
Bottles of 30 capsules	0.5	NDC 0069-1501-30	Light pink cap (printed with “Pfizer” in black) and a white body (printed with “TLZ 0.5” in black).
Bottles of 30 capsules	0.75	NDC 0069-1751-30	Light orange cap (printed with “Pfizer” in black) and a white body (printed with “TLZ 0.75” in black).
Bottles of 30 capsules	1	NDC 0069-1195-30	Light red cap (printed with “Pfizer” in black) and a white body (printed with “TLZ 1” in black).

### Storage

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F). [See USP Controlled Room Temperature].

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

- **MDS/AML:** Advise patients to contact their healthcare provider if they experience weakness, feeling tired, fever, weight loss, frequent infections, bruising, bleeding easily, breathlessness, blood in urine or stool, and/or laboratory findings of low blood cell counts, or a need for blood transfusions. This may be a sign of hematological toxicity or a more serious uncommon bone marrow problem called MDS or AML, which have been reported in patients who received PARP inhibitors [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- **Myelosuppression:** Advise patients that TALZENNA may affect hematopoiesis and can cause anemia, leukopenia/neutropenia, and/or thrombocytopenia [*see Warnings and Precautions (5.2)*].
- **Administration Instructions:** Advise patients that TALZENNA can be taken once daily with or without food. Instruct patients that if they miss a dose of TALZENNA, they should take their next normal dose at the usual time. Also advise patients to swallow each capsule whole, and that capsules must not be opened or dissolved [*see Dosage and Administration (2.4)*].
- **Embryo-Fetal Toxicity:** Advise females to inform their healthcare provider if they are pregnant or become pregnant. Inform female patients of the risk to a fetus and potential loss of the pregnancy [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TALZENNA and for 7 months after the last dose. Advise male patients with female partners of reproductive potential or who are pregnant to use effective contraception during treatment and for 4 months after receiving the last dose of TALZENNA [*see Warnings and Precautions (5.3), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*].
- **Lactation:** Advise patients not to breastfeed while taking TALZENNA and for 1 month after receiving the last dose [*see Use in Specific Populations (8.2)*].

This product's labeling may have been updated. For the most recent prescribing information, please visit <http://www.pfizer.com>.



Distributed by  
**Pfizer Labs**  
 Division of Pfizer Inc.  
 New York, NY 10001

LAB-1271-7.0

**PATIENT INFORMATION**  
**TALZENNA® (Tal-ZEN-ah)**  
**(talazoparib)**  
**capsules**

**What is the most important information I should know about TALZENNA?**

**TALZENNA may cause serious side effects, including:**

**Bone marrow problems called Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Acute Myeloid Leukemia (AML).** Some people who have cancer and who have received previous treatment with chemotherapy or certain other medicines for their cancer have developed MDS or AML during or after treatment with TALZENNA. MDS or AML may lead to death. If you develop MDS or AML, your healthcare provider will stop treatment with TALZENNA.

Symptoms of low blood cell counts are common during treatment with TALZENNA, but can be a sign of serious problems, including MDS or AML. Tell your healthcare provider if you have any of the following symptoms during treatment with TALZENNA:

- weakness
- weight loss
- fever
- frequent infections
- blood in urine or stool
- shortness of breath
- feeling very tired
- bruising or bleeding more easily

Your healthcare provider will do blood tests to check your blood cell counts:

- every month during treatment with TALZENNA.
- weekly if you have low blood cell counts that last a long time. Your healthcare provider may stop treatment with TALZENNA until your blood cell counts improve.

**See “What are the possible side effects of TALZENNA?” below for other side effects of TALZENNA.**

**What is TALZENNA?**

TALZENNA is a prescription medicine used:

- alone to treat adults with a certain type of breast cancer (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]-negative)
  - who have an abnormal inherited BRCA gene, **and**
  - whose cancer has spread to other parts of the body (locally advanced or metastatic).
- in combination with a medicine called enzalutamide, to treat adults with prostate cancer
  - with certain abnormal inherited or acquired genes called homologous recombination repair (HRR genes) **and**
  - which no longer responds to a hormone therapy or surgical treatment to lower testosterone and has spread to other parts of the body (metastatic).

Your healthcare provider will perform a test to make sure that TALZENNA is right for you.

It is not known if TALZENNA is safe and effective in children.

**Before taking TALZENNA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:**

- have kidney problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. TALZENNA can harm your unborn baby, and may cause loss of pregnancy (miscarriage). You should not become pregnant during treatment with TALZENNA. Tell your healthcare provider right away if you are pregnant or become pregnant during treatment with TALZENNA.
  - If you are able to become pregnant, your healthcare provider may do a pregnancy test before you start treatment with TALZENNA.
  - **Females** who are able to become pregnant should use effective birth control (contraception) during treatment with TALZENNA and for at least 7 months after receiving the last dose of TALZENNA. Talk to your healthcare provider about forms of birth control that may be right for you.
  - **Males** with female partners who are pregnant or are able to become pregnant should use effective birth control during treatment with TALZENNA and for at least 4 months after receiving the last dose of TALZENNA.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TALZENNA passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment with TALZENNA and for at least 1 month after receiving the last dose of TALZENNA. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during this time.

**Tell your healthcare provider about all the medicines you take**, including prescription medicines, over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Taking TALZENNA and certain other medicines can affect how TALZENNA works and may cause side effects.

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

### **How should I take TALZENNA?**

- Take TALZENNA exactly as your healthcare provider tells you.
- Do not change your dose or stop taking TALZENNA without first talking with your healthcare provider.
- For breast cancer, take TALZENNA 1 time a day.
- For prostate cancer, take TALZENNA in combination with enzalutamide 1 time a day.
- You should start or continue a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog therapy during your treatment with TALZENNA and enzalutamide unless you have had a surgery to lower the amount of testosterone in your body (surgical castration).
- Take TALZENNA with or without food.
- Swallow TALZENNA capsules whole. Do not dissolve or open TALZENNA capsules.
- Your healthcare provider may change your dose of TALZENNA or tell you to stop taking TALZENNA depending on how you respond to treatment.
- If you miss a dose of TALZENNA or vomit, take your next dose at your regular time. Do not take an extra dose to make up for a missed dose.
- If you take too much TALZENNA, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

### **What are the possible side effects of TALZENNA?**

**TALZENNA may cause serious side effects, including:**

- See “What is the most important information I should know about TALZENNA?”

**The most common side effects of TALZENNA when taken alone include:**

- |                                  |                            |
|----------------------------------|----------------------------|
| • low red blood cell counts      | • low calcium in the blood |
| • low white blood cell counts    | • nausea                   |
| • low platelet counts            | • headache                 |
| • tiredness or weakness          | • vomiting                 |
| • increased blood glucose levels | • hair loss                |
| • increased liver function tests | • diarrhea                 |
|                                  | • decreased appetite       |

**The most common side effects of TALZENNA when taken in combination with enzalutamide include:**

- |                               |                                    |
|-------------------------------|------------------------------------|
| • low red blood cell counts   | • low phosphate in the blood       |
| • low white blood cell counts | • bone injuries                    |
| • tiredness or weakness       | • low magnesium in the blood       |
| • low platelet counts         | • dizziness                        |
| • low calcium in the blood    | • increased bilirubin in the blood |
| • nausea                      | • low potassium in the blood       |
| • decreased appetite          | • changes in your sense of taste   |
| • low sodium in the blood     |                                    |

TALZENNA may cause fertility problems in males. This may affect your ability to father a child. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.

These are not all of the possible side effects of TALZENNA.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

### **How should I store TALZENNA?**

- Store TALZENNA at 68°F to 77°F (20°C to 25°C ).

**Keep TALZENNA and all medicines out of the reach of children.**

### **General information about the safe and effective use of TALZENNA.**

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use TALZENNA for a condition for which it is not prescribed. Do not give TALZENNA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about TALZENNA that is written for health professionals.

**What are the ingredients in TALZENNA?**

**Active ingredient:** talazoparib tosylate.

**Inactive ingredients:** silicified microcrystalline cellulose (sMCC). The capsule shells contain hypromellose (HPMC), yellow iron oxide, red iron oxide and titanium dioxide. The printing ink contains shellac, black iron oxide, potassium hydroxide, ammonium hydroxide, and propylene glycol.



Distributed by

**Pfizer Labs**

Division of Pfizer Inc.

New York, NY 10001

For more information, go to [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com) or call 1-800-438-1985.

LAB-1272-4.0

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: 6/2023

## 1. 効能・効果

### 1.1. 生殖細胞系列の BRCA 変異を有する HER2 陰性の局所進行または転移乳癌

TALZENNA は、単剤投与で、有害なまたは有害の疑いがある生殖細胞系列の乳癌感受性遺伝子 (BRCA) 変異を有する、ヒト上皮増殖因子受容体 2 (HER2) 陰性の局所進行または転移乳癌成人患者の治療を適応とする。FDA が承認した TALZENNA 用のコンパニオン診断の結果に基づいて患者を選択すること [用法・用量 (2.1 項) 参照]。

### 1.2. HRR 遺伝子変異を有する mCRPC

TALZENNA は、エンザルタミドとの併用投与で、相同組換え修復 (HRR) 遺伝子変異を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) 成人患者の治療を適応とする [用法・用量 (2.3 項) 参照]。

## 2. 用法・用量

### 2.1. 患者の選択

遺伝子変異を検出するための FDA が承認した検査法の情報については、FDA のウェブサイト (<http://www.fda.gov/companiondiagnostics>) で入手できる。

#### 生殖細胞系列の BRCA 変異を有する HER2 陰性の局所進行または転移乳癌

生殖細胞系列の BRCA 変異の有無に基づいて、TALZENNA による進行乳癌の治療を行う患者を選択すること [効能・効果 (1.1 項), 臨床試験 (14.1 項) 参照]。

#### HRR 遺伝子変異を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌

HRR 遺伝子変異 (*ATM*, *ATR*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *MLH1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2* または *RAD51C*) の有無に基づいて、TALZENNA による HRR 遺伝子変異を有する mCRPC の治療を行う患者を選択すること [効能・効果 (1.2 項), 臨床試験 (14.2 項) 参照]。

TALZENNA の使用について、HRR 遺伝子変異を検出するための FDA が承認した検査法は現在利用できない。

### 2.2. 生殖細胞系列の BRCA 変異を有する HER2 陰性の局所進行または転移乳癌に対する推奨用量

TALZENNA の推奨用量は 1 mg 1 日 1 回経口投与である。疾患進行または許容できない毒性が発現するまで投与することが推奨される。

### 2.3. HRR 遺伝子変異を有する mCRPC に対する推奨用量

TALZENNA の推奨用量はエンザルタミドとの併用投与において 0.5 mg 1 日 1 回経口投与である。疾患進行または許容できない毒性が発現するまで投与することが推奨される。

エンザルタミドの推奨用量に関する情報は、エンザルタミドの処方情報を参照のこと。

TALZENNA およびエンザルタミドの投与を受ける患者は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) アナログとの併用投与または両側精巣摘除術を受けること。

## 2.4. 投与

食事の有無によらず、TALZENNA を服用する。

TALZENNA カプセル剤はそのまま服用し、カプセルを開いたり、溶解させたりしてはならない。

患者が TALZENNA を吐いたか服用を忘れた場合は、所定の時刻に次回の処方量を服用するよう患者に指導すること。

## 2.5. 副作用に対する用量調節

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

生殖細胞系列の BRCA 変異を有する HER2 陰性の局所進行または転移乳癌

**Table 1. 副作用に対する減量レベル—乳癌**

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

HRR 遺伝子変異を有する mCRPC

**Table 2. 副作用に対する減量レベル—mCRPC**

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

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

生殖細胞系列の BRCA 変異を有する HER2 陰性の局所進行または転移乳癌および HRR 遺伝子変異を有する mCRPC

月 1 回および臨床的に必要な場合に全血球数をモニタリングすること [警告および使用上の注意 (5.2 項) 参照]。

**Table 3. 副作用に対する用量調節および管理**

副作用	下記のレベルに回復するまで TALZENNA 投与を中断	TALZENNA 投与の再開
ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	9 g/dL 以上	減量した用量で TALZENNA 投与を再開
血小板数が 50,000/ $\mu$ L 未満	75,000/ $\mu$ L 以上	
好中球数が 1000/ $\mu$ L 未満	1500/ $\mu$ L 以上	減量した用量で TALZENNA 投与の再開を検討または投与中止
グレード 3 または 4 の非血液学的副作用	グレード 1 以下	

## 2.6. 腎機能障害を有する患者の推奨用量

### 生殖細胞系列の BRCA 変異を有する HER2 陰性の局所進行または転移乳癌

中等度腎機能障害 ( $CL_{cr}$  が 30~59 mL/min) を有する患者に対する TALZENNA の推奨用量は、0.75 mg 1 日 1 回経口投与である [特別な集団への投与 (8.7 項) 参照]。

重度腎機能障害 ( $CL_{cr}$  が 15~29 mL/min) を有する患者に対する TALZENNA の推奨用量は、0.5 mg 1 日 1 回経口投与である [特別な集団への投与 (8.7 項) 参照]。

### HRR 遺伝子変異を有する mCRPC

中等度腎機能障害 ( $CL_{cr}$  が 30~59 mL/min) を有する患者に対する TALZENNA の推奨用量は、エンザルタミドとの併用投与で、0.35 mg 1 日 1 回経口投与である [特別な集団への投与 (8.7 項) 参照]。

重度腎機能障害 ( $CL_{cr}$  が 15~29 mL/min) を有する患者に対する TALZENNA の推奨用量は、エンザルタミドとの併用投与で、0.25 mg 1 日 1 回経口投与である [特別な集団への投与 (8.7 項) 参照]。

## 2.7. P-糖蛋白質阻害薬に対する用量調節

### 生殖細胞系列の BRCA 変異を有する HER2 陰性の局所進行または転移乳癌

TALZENNA と次の P-糖蛋白質 (P-gp) 阻害薬の併用投与は避けること：イトラコナゾール、アミオダロン、カルベジロール、クラリスロマイシンおよびベラパミル。TALZENNA とこれらの P-gp 阻害薬の併用投与を避けられない場合は、TALZENNA を 0.75 mg 1 日 1 回経口投与に減量すること。P-gp 阻害薬の投与を中止した場合は、(P-gp 阻害薬の半減期の 3~5 倍の時間が経過した後) P-gp 阻害薬の投与開始前の TALZENNA の用量に TALZENNA を増量すること [薬物相互作用 (7.1 項) 参照]。

TALZENNA と他の P-gp 阻害薬を併用投与する場合は、副作用の増加をモニタリングし、副作用に対して推奨される用量調節を行うこと [用法・用量 (2.5 項) 参照]。

### 3. 製剤中の組成・性状

**Table 4. 剤形および含量**

カプセル剤の含量	説明
0.1 mg	白色のキャップ部（黒字で「Pfizer」と印字）および白色のボディ部（黒字で「TLZ 0.1」と印字）
0.25 mg	帯黄白色のキャップ部（黒字で「Pfizer」と印字）および白色のボディ部（黒字で「TLZ 0.25」と印字）
0.35 mg	帯黄白色のキャップ部（黒字で「Pfizer」と印字）および帯黄白色のボディ部（黒字で「TLZ 0.35」と印字）
0.5 mg	微赤色のキャップ部（黒字で「Pfizer」と印字）および白色のボディ部（黒字で「TLZ 0.5」と印字）
0.75 mg	淡橙色のキャップ部（黒字で「Pfizer」と印字）および白色のボディ部（黒字で「TLZ 0.75」と印字）
1 mg	淡赤色のキャップ部（黒字で「Pfizer」と印字）および白色のボディ部（黒字で「TLZ 1」と印字）

### 4. 禁忌

なし。

### 5. 警告および使用上の注意

#### 5.1. 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病

TALZENNA の投与を受けた患者において、骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病（MDS/AML）（致命的転帰例を含む）が報告されている。

全体として、臨床試験において、TALZENNA の単剤投与を受けた固形癌患者の 0.4%（788 例中 3 例）で MDS/AML が報告されている。TALAPRO-2 試験では、TALZENNA およびエンザルタミドの投与を受けた患者 511 例中 2 例（0.4%）、プラセボおよびエンザルタミドの投与を受けた患者 517 例中 0 例（0%）に MDS/AML が発現した [副作用 (6.1 項) 参照]。5 例では、MDS/AML の発現までの TALZENNA 投与期間は、それぞれ 0.3、1、2、3 および 5 年であった。これらの患者のほとんどは、過去に白金製剤による化学療法および（または）その他の DNA 損傷剤、放射線療法を受けていた。

過去の化学療法による血液学的毒性から患者が十分回復するまで、TALZENNA 投与を開始してはならない。TALZENNA 投与中は月 1 回の頻度で、血球数をモニタリングすること。血液学的毒性が持続する場合は TALZENNA 投与を中断し、回復するまで週 1 回の頻度で血球数をモニタリングすること。4 週間以内に血球数が回復しない場合は患者を血液専門医に紹介し、骨髄検査および血液検体の細胞遺伝学的評価などにより、精査すること。MDS/AML が確認された場合は、TALZENNA の投与を中止すること。

#### 5.2. 骨髄抑制

TALZENNA の投与を受けた患者において、貧血、好中球減少症および（または）血小板減少症の骨髄抑制が報告されている [副作用 (6.1 項) 参照]。

グレード3以上の貧血、好中球減少症および血小板減少症は、TALZENNAの単剤投与を受けた患者のそれぞれ39%、21%および15%で認められた。貧血、好中球減少症および血小板減少症によりそれぞれ0.7%、0.3%および0.3%の患者が投与を中止した。

TALAPRO-2試験では、グレード3以上の貧血、好中球減少症および血小板減少症は、TALZENNAおよびエンザルタミドの投与を受けた患者のそれぞれ45%、18%および8%で認められた。全体で、患者の39%（511例中199例）が赤血球輸血を必要とし、22%（511例中111例）は複数回の輸血を必要とした。貧血、好中球減少症および血小板減少症によりそれぞれ7%、3%および0.4%の患者が投与を中止した。

前治療による血液学的毒性から患者が十分回復するまで、TALZENNA投与を中断すること。TALZENNA投与中は月1回の頻度で、血球数をモニタリングすること。血液学的毒性が28日以内に回復しない場合は、TALZENNA投与を中止し、患者を血液専門医に紹介し、骨髄検査および血液検体の細胞遺伝学的評価などにより、精査すること。[用法・用量(2.5項)参照]。

### 5.3. 胚・胎児毒性

作用機序および動物試験の結果に基づくと、妊婦に投与した場合にTALZENNAは胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。動物を用いた生殖発生試験では、器官形成期の妊娠ラットにタラゾパリプトを投与した場合に、ヒト推奨用量である1mgを反復投与した患者の濃度-時間曲線下面積(AUC)の0.24倍の曝露量で、胎児奇形、骨格変異および胚・胎児の死亡が認められた。妊婦および妊娠可能な女性には、胎児に対して有害である可能性があることを説明すること。妊娠可能な女性に対し、TALZENNAの投与期間中および最終投与後7ヵ月は、有効な避妊法を使用するよう指示すること [特別な集団への投与(8.1項, 8.3項), 臨床薬理(12.1項)参照]。

遺伝毒性試験および動物を用いた生殖発生試験の結果に基づき、妊娠可能な女性パートナーまたは妊娠したパートナーがいる男性患者には、TALZENNAの投与期間中および最終投与後4ヵ月は有効な避妊法を使用するよう指示すること [特別な集団への投与(8.1項, 8.3項), 非臨床毒性(13.1項)参照]。

## 6. 副作用

以下の臨床的に重大な副作用については、添付文書の他の項に示す。

- 骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病 [警告および使用上の注意(5.1項)参照]。
- 骨髄抑制 [警告および使用上の注意(5.2項)参照]。

### 6.1. 臨床試験での使用経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現頻度を他の薬剤の臨床試験での発現頻度と直接比較することはできず、実臨床における発現頻度を反映していない可能性がある。

「警告および使用上の注意」の項に記載されたデータは、固形癌を対象とした臨床試験(EMBRACA試験に登録された286例を含む)におけるTALZENNA単剤投与、TALAPRO-2試

験に登録された 511 例（HRR 遺伝子変異を有する mCRPC 患者 197 例を含む）における TALZENNA 0.5 mg 1 日 1 回とエンザルタミドの併用投与に基づいている。

生殖細胞系列の BRCA 変異を有する HER2 陰性の局所進行または転移乳癌への投与

*EMBRACA*

生殖細胞系列の BRCA 変異を有する HER2 陰性の局所進行または転移乳癌患者のうち、局所進行または転移乳癌に対して 3 レジメン以下の化学療法を受けた患者を対象に、TALZENNA 単剤投与の安全性を評価した [臨床試験 (14.1 項) 参照]。EMBRACA は無作為化、非盲検、多施設共同試験であり、412 例に対して疾患進行または許容できない毒性が発現するまで、TALZENNA 1 mg 1 日 1 回 (N = 286) または医療従事者が選択した化学療法（カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビンまたはビノレルビン）(N = 126) のいずれかを投与した。治験薬の投与期間の中央値は、TALZENNA 群では 6.1 ヶ月、化学療法群では 3.9 ヶ月であった。

TALZENNA の重篤な副作用は患者の 32% で認められた。2% 超で認められた重篤な副作用は、貧血 (6%) および発熱 (2%) であった。1% で認められた死亡に至った副作用は、脳出血、肝障害、静脈閉塞性肝疾患および神経学的症状の悪化であった (各 1 例)。

副作用による投与中止は TALZENNA 群の 5% で認められた。グレードを問わない副作用による投与中断は TALZENNA 群の 65% で認められ、原因を問わない減量は TALZENNA 群の 53% で認められた。

主な副作用 (20% 以上) (臨床検査値異常を含む) は、ヘモグロビン減少、好中球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少、疲労、グルコース増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アルカリホスファターゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、カルシウム減少、悪心、頭痛、嘔吐、脱毛症、下痢および食欲減退であった。

EMBRACA 試験の TALZENNA 群または化学療法群で認められた主な副作用および臨床検査値異常の要約を、それぞれ Table 5 および Table 6 に示す。

**Table 5. EMBRACA 試験の TALZENNA 群で認められた副作用<sup>a</sup> (20%以上)**

副作用	TALZENNA N = 286 (%)			化学療法 N = 126 (%)		
	グレード 1~4	グレード 3	グレード 4	グレード 1~4	グレード 3	グレード 4
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労 <sup>b</sup>	62	3	0	50	5	0
胃腸障害						
悪心	49	0.3	0	47	2	0
嘔吐	25	2	0	23	2	0
下痢	22	1	0	26	6	0
神経系障害						
頭痛	33	2	0	22	1	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	25	0	0	28	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	21	0.3	0	22	1	0

略語：N = 患者数

<sup>a</sup>. NCI CTCAE 4.03 に従ってグレード分類した。

<sup>b</sup>. 疲労および無力症を含む。

TALZENNA 群で 20%未満に認められた臨床的に意義のある副作用は、腹痛（19%）、浮動性めまい（17%）、味覚不全（10%）、消化不良（10%）、口内炎（8%）および発熱性好中球減少症（0.3%）であった。

**Table 6. EMBRACA 試験の患者で認められた特定の臨床検査値異常 (25%以上)**

パラメータ	TALZENNA N <sup>a</sup> = 286 (%)			化学療法 N <sup>a</sup> = 126 (%)		
	グレード 1~4	グレード 3	グレード 4	グレード 1~4	グレード 3	グレード 4
ヘモグロビン減少	90	39	0	77	6	0
好中球数減少	68	17	3	70	21	17
リンパ球数減少	76	17	0.7	53	8	0.8
血小板数減少	55	11	4	29	2	0
グルコース増加 <sup>b</sup>	54	2	0	51	2	0
アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加	37	2	0	48	3	0
アルカリホスファ ターゼ増加	36	2	0	34	2	0

**Table 6. EMBRACA 試験の患者で認められた特定の臨床検査値異常 (25%以上)**

パラメータ	TALZENNA N <sup>a</sup> = 286 (%)			化学療法 N <sup>a</sup> = 126 (%)		
	グレード 1~4	グレード3	グレード4	グレード 1~4	グレード3	グレード4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33	1	0	37	2	0
カルシウム減少	28	1	0	16	0	0

略語：N = 患者数

- a. 安全性解析対象集団の患者数を示す。表中の値は、各臨床検査パラメータについて評価可能な総患者数に基づく。  
b. グルコース（非空腹時）の値に基づく。

### HRR 遺伝子変異を有する mCRPC

TALAPRO-2 試験に登録された HRR 遺伝子変異を有する mCRPC 患者を対象に、TALZENNA とエンザルタミドの併用投与の安全性を評価した [臨床試験 (14.2 項) 参照]。患者を、疾患進行または許容できない毒性が発現するまで、TALZENNA 0.5 mg とエンザルタミド 160 mg 1 日 1 回の併用投与 (n = 197) またはプラセボとエンザルタミド 160 mg 1 日 1 回の併用投与 (n = 199) のいずれかの投与に無作為に割り付けた。TALZENNA 群の患者の 86%が 6 ヶ月以上、60%が 1 年以上、18%が 2 年以上の投与を受けた。

TALZENNA とエンザルタミド併用投与の重篤な副作用は、患者の 30%で認められた。2%超で認められた重篤な副作用は、貧血 (9%) および骨折 (3%) であった。1.5%で認められた死亡に至った副作用は、肺炎、COVID 感染および敗血症 (各 1 例) であった。

副作用による TALZENNA の投与中止は TALZENNA とエンザルタミド併用投与群の 10%で認められた。TALZENNA の投与中止に至った主な副作用は、貧血 (4%)、疲労、骨折、虚血性心疾患および脊髄圧迫 (各 1%) であった。

副作用による TALZENNA の投与中断は TALZENNA とエンザルタミド併用投与群の 58%で認められた。TALZENNA の投与中断に至った主な副作用は、貧血 (42%)、好中球減少症 (15%)、血小板数減少 (9%) および疲労 (5%) であった。

副作用による TALZENNA の減量は TALZENNA とエンザルタミド併用投与群の 52%で認められた。TALZENNA の減量に至った主な副作用は、貧血 (43%)、好中球数減少 (15%)、血小板数減少 (6%) および疲労 (4%) であった。

TALZENNA とエンザルタミド併用投与群の主な副作用 (10%以上) (臨床検査値異常を含む) は、ヘモグロビン減少、好中球数減少、リンパ球数減少、疲労、血小板数減少、カルシウム減少、悪心、食欲減退、ナトリウム減少、リン酸塩減少、骨折、マグネシウム減少、浮動性めまい、ビリルビン増加、カリウム減少および味覚不全であった。

TALAPRO-2 試験で認められた主な副作用および臨床検査値異常の要約を、それぞれ Table 7 および Table 8 に示す。

**Table 7. TALAPRO-2 試験の TALZENNA 群（群間差 2%以上）で認められた副作用<sup>a</sup>（10%以上）**

	TALZENNA とエンザルタミド N = 197			プラセボとエンザルタミド N = 199		
	グレード 1~4	グレード 3	グレード 4	グレード 1~4	グレード 3	グレード 4
	%	%	%	%	%	%
疲労 <sup>b</sup>	49	4	0	40	1	0
悪心	21	2	0	17	1	0.5
食欲減退	20	1	0	14	1	1
骨折 <sup>c</sup>	14	3	0	10	1.5	0
浮動性めまい <sup>d</sup>	13	1.5	0	9	1.5	0
味覚不全 <sup>e</sup>	10	0	0	4.5	0	0

略語：N = 患者数

<sup>a</sup>. NCI CTCAE 4.03 に従ってグレード分類した。

<sup>b</sup>. 疲労および無力症を含む。

<sup>c</sup>. 複数の類似する用語を含む骨折

<sup>d</sup>. 浮動性めまい，体位性めまい，回転性めまいを含む。

<sup>e</sup>. 味覚消失，無嗅覚，味覚不全を含む。

TALZENNA とエンザルタミド併用投与群で 10%未満に認められた臨床的に意義のある副作用は、腹痛（9%），嘔吐（9%），脱毛症（7%），消化不良（4%），静脈血栓塞栓症（3%）および口内炎（2%）であった。

**Table 8. TALAPRO-2 試験の TALZENNA 群で認められたベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常（10%以上）**

臨床検査値異常	TALZENNA とエンザルタミド N = 197 <sup>a</sup>			プラセボとエンザルタミド N = 199 <sup>a</sup>		
	グレード 1~4	グレード 3	グレード 4	グレード 1~4	グレード 3	グレード 4
	%	%	%	%	%	%
ヘモグロビン減少	79	41	0	34	6	0
好中球数減少	60	18	1	18	0	1
リンパ球数減少	58	13	0	36	7	0
血小板数減少	45	6	3	8	0.5	0
カルシウム減少	25	0	1	11	0	1
ナトリウム減少	22	3	0	20	1.5	0
リン酸塩減少	17	3	1	13	2	0
マグネシウム減少	14	0	1	12	0	0.5
ビリルビン増加	11	0.5	0	7	0	0
カリウム減少	11	0	1	7	1	0.5

**Table 8. TALAPRO-2 試験の TALZENNA 群で認められたベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常 (10%以上)**

臨床検査値異常	TALZENNA とエンザルタミド N = 197 <sup>a</sup>			プラセボとエンザルタミド N = 199 <sup>a</sup>		
	グレード	グレード	グレード	グレード	グレード	グレード 4
	1~4	3	4	1~4	3	%
	%	%	%	%	%	%

略語：N = 患者数

<sup>a</sup>. ベースライン値および投与後値が 1 つ以上ある患者数に基づき、プラセボとエンザルタミド併用投与群の 198~199 例を分母として発現頻度を算出した。

## 7. 薬物相互作用

### 7.1. 他の薬剤が TALZENNA に及ぼす影響

#### P-gp 阻害薬の影響

##### 乳癌

TALZENNA と次の P-gp 阻害薬の併用投与は避けること：イトラコナゾール、アミオダロン、カルベジロール、クラリスロマイシンおよびベラパミル。TALZENNA とこれらの P-gp 阻害薬の併用投与を避けられない場合は、TALZENNA を減量すること [用法・用量 (2.7 項) 参照]。P-gp 阻害薬の投与を中止した場合は、TALZENNA を増量すること [用法・用量 (2.7 項) 参照]。

TALZENNA とこれらの P-gp 阻害薬の併用投与によってタラゾパリブの濃度が上昇し [臨床薬理 (12.3 項) 参照]，これにより副作用のリスクが増加する可能性がある。

TALZENNA と他の P-gp 阻害薬を併用投与する場合は、副作用の増加をモニタリングし、副作用に対して推奨される用量調節を行うこと [用法・用量 (2.5 項) 参照]。

##### *HRR 遺伝子変異を有する mCRPC*

TALZENNA とエンザルタミド併用投与時のタラゾパリブの曝露量に対する P-gp 阻害薬の併用投与の影響についての試験は実施されていない。TALZENNA と P-gp 阻害薬を併用投与する場合は、副作用の増加について患者をモニタリングし、副作用に対して推奨される用量調節を行うこと [用法・用量 (2.5 項) 参照]。

#### BCRP 阻害薬の影響

TALZENNA と BCRP 阻害薬を併用投与する場合は、副作用の増加について患者をモニタリングし、副作用に対して推奨される用量調節を行うこと [用法・用量 (2.5 項) 参照]。

TALZENNA と BCRP 阻害薬の併用投与によって、タラゾパリブの曝露量が増加する可能性があり [臨床薬理 (12.3 項) 参照]，これにより副作用のリスクが増加する可能性がある。

## 8. 特別な集団への投与

### 8.1. 妊婦

#### リスクの要約

動物試験の結果および作用機序に基づく [臨床薬理 (12.1 項) 参照] , 妊婦に投与した場合に TALZENNA は胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。妊婦への TALZENNA 投与に関して、薬剤に関連したリスクを特徴付けるデータは得られていない。動物を用いた生殖発生試験では、器官形成期の妊娠ラットにタラゾパリブを投与した場合に、推奨用量である 1 mg を反復投与した患者の AUC の 0.24 倍の母動物の曝露量で、胎児奇形、骨格変異および胚・胎児の死亡が認められた (データ参照)。妊婦および妊娠可能な女性には、胎児に対して有害である可能性があることを説明すること。

該当する患者集団での重大な先天性欠損および流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨床的に判明した妊婦での重大な先天性欠損および流産の背景リスクの推定値は、それぞれ 2%~4%および 15%~20%である。

#### データ

##### 動物データ

胚・胎児発生毒性試験では、器官形成期の妊娠ラットに 0.015, 0.05 および 0.15 mg/kg/日のタラゾパリブを経口投与した。0.015 mg/kg/日 (推奨用量である 1 mg/日を投与した患者での AUC の約 0.24 倍) 以上のタラゾパリブを投与したとき、胚・胎児の死亡が認められた。0.015 mg/kg/日の用量で、胎児重量減少のほか、胎児奇形 (眼部隆起の扁平化、小眼球、胸骨分節の分離および頸椎椎弓の癒合) および骨格変異 (胸骨分節、頭蓋骨、肋骨および椎骨の骨化異常または骨化遅延を含む) の発現頻度上昇が認められた。

### 8.2. 授乳婦

#### リスクの要約

ヒト乳汁中へのタラゾパリブの移行性、薬剤が乳汁産生または母乳育児された小児に及ぼす影響について、データは得られていない。母乳哺育児にタラゾパリブによる重篤な副作用が生じる可能性があるため、授乳婦には TALZENNA の投与期間中および最終投与後 1 ヶ月は授乳しないよう助言すること。

### 8.3. 生殖能のある女性および男性患者

妊婦に投与した場合に TALZENNA は胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性がある [特別な集団への投与 (8.1 項) 参照] 。

#### 妊娠検査

TALZENNA の投与開始前に、妊娠可能な女性の妊娠の有無を確認すること。

## 避妊

### 女性患者

妊娠可能な女性に対し、TALZENNA の投与期間中および最終投与後 7 ヶ月は、有効な避妊法を実施するよう指示すること。

### 男性患者

遺伝毒性試験および動物を用いた生殖発生試験の結果に基づき、妊娠可能な女性パートナーまたは妊娠したパートナーがいる男性患者には、TALZENNA の投与期間中および最終投与後 4 ヶ月は有効な避妊法を実施するよう指示すること [特別な集団への投与 (8.1 項), 非臨床毒性 (13.1 項) 参照]。

## 不妊症

### 男性患者

動物試験の結果から、TALZENNA は生殖能を有する男性の受胎能を害する可能性がある [非臨床毒性 (13.1 項) 参照]。

## 8.4. 小児患者への投与

小児患者における TALZENNA の安全性および有効性は確立されていない。

## 8.5. 高齢者への投与

進行固形癌患者 494 例に TALZENNA 1 mg を単剤連続投与した臨床試験において、85 例 (17%) が 65 歳以上、19 例 (4%) が 75 歳以上であった。また、5 例は 85 歳以上であった。TALAPRO-2 試験では、TALZENNA 群の 197 例の 77% が 65 歳以上、30% が 75 歳以上であった。これらの患者と若年患者の間で、TALZENNA の安全性または有効性に全体的な差は認められなかった。

## 8.6. 肝機能障害

肝機能障害を有する患者では、用量調節は推奨されない [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

## 8.7. 腎機能障害

中等度 ( $CL_{cr}$  が 30~59 mL/min) および重度 ( $CL_{cr}$  が 15~29 mL/min) の腎機能障害を有する患者では、TALZENNA を減量すること [用法・用量 (2.7 項) 参照]。重度の腎機能障害を有する患者に対しては、副作用の増加についてモニタリングし、副作用に対して推奨される用量調節を行うこと [用法・用量 (2.5 項) 参照]。

軽度の腎機能障害 ( $CL_{cr}$  が 60~89 mL/min) を有する患者では用量調節は推奨されない。血液透析を要する患者を対象とした TALZENNA の試験は実施されていない。

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Talzenna 0.25 mg hard capsules  
Talzenna 1 mg hard capsules

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

### Talzenna 0.25 mg hard capsules

Each hard capsule contains talazoparib tosylate equivalent to 0.25 mg talazoparib.

### Talzenna 1 mg hard capsules

Each hard capsule contains talazoparib tosylate equivalent to 1 mg talazoparib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Hard capsule (capsule).

### Talzenna 0.25 mg hard capsules

Opaque, approximately 14.30 mm x 5.32 mm hard capsule with an ivory cap (printed with “Pfizer” in black) and a white body (printed with “TLZ 0.25” in black).

### Talzenna 1 mg hard capsules

Opaque, approximately 14.30 mm x 5.32 mm hard capsule with a light red cap (printed with “Pfizer” in black) and a white body (printed with “TLZ 1” in black).

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

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 (see section 5.1). 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.

### **4.2 Posology and method of administration**

Treatment with Talzenna should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products.

Patients should be selected for the treatment of breast cancer with Talzenna based on the presence of deleterious or suspected deleterious germline BRCA mutations determined by an experienced laboratory using a validated test method.

Genetic counselling for patients with BRCA mutations should be performed according to local regulations, as applicable.

### Posology

The recommended dose is 1 mg talazoparib once daily. Patients should be treated until disease progression or unacceptable toxicity occurs.

#### *Missing dose*

If the patient vomits or misses a dose, an additional dose should not be taken. The next prescribed dose should be taken at the usual time.

#### *Dose adjustments*

To manage adverse drug reactions, interruption of treatment or dose reduction based on severity and clinical presentation should be considered (see Table 2). Recommended dose reductions are indicated in Table 1.

**Table 1. Dose adjustments for toxicities**

	<b>Dose level</b>
Recommended starting dose	1 mg (one 1 mg capsule) once daily
First dose reduction	0.75 mg (three 0.25 mg capsules) once daily
Second dose reduction	0.5 mg (two 0.25 mg capsules) once daily
Third dose reduction	0.25 mg (one 0.25 mg capsule) once daily

Complete blood count should be obtained prior to starting Talzenna therapy and monitored monthly and as clinically indicated (see Table 2 and section 4.4).

**Table 2. Dose modification and management**

	<b>Withhold Talzenna until levels resolve to</b>	<b>Resume Talzenna</b>
Haemoglobin < 8 g/dL	≥ 9 g/dL	Resume Talzenna at next lower dose
Platelet count < 50,000/μL	≥ 75,000/μL	
Neutrophil count < 1,000/μL	≥ 1,500/μL	
Non-haematologic adverse reaction Grade 3 or Grade 4	≤ Grade 1	Consider resuming Talzenna at next lower dose or discontinue

#### *Concomitant treatment with inhibitors of P-glycoprotein (P-gp)*

Strong inhibitors of P-gp may lead to increased talazoparib exposure. Concomitant use of strong P-gp inhibitors during treatment with talazoparib should be avoided. Co-administration should only be considered after careful evaluation of the potential benefits and risks. If co-administration with a strong P-gp inhibitor is unavoidable, the Talzenna dose should be reduced to the next lower dose. When the strong P-gp inhibitor is discontinued, the Talzenna dose should be increased (after 3-5 half-lives of the P-gp inhibitor) to the dose used prior to the initiation of the strong P-gp inhibitor (see section 4.5).

### Special populations

#### *Hepatic impairment*

No dose adjustment is required for patients with mild hepatic impairment (total bilirubin ≤ 1 × upper limit of normal [ULN] and aspartate aminotransferase (AST) > ULN, or total bilirubin > 1.0 to

1.5 × ULN and any AST), moderate hepatic impairment (total bilirubin > 1.5 to 3.0 × ULN and any AST), or severe hepatic impairment (total bilirubin > 3.0 × ULN and any AST) (see section 5.2).

#### *Renal impairment*

No dose adjustment is required for patients with mild renal impairment (60 mL/min ≤ creatinine clearance [CrCL] < 90 mL/min). For patients with moderate renal impairment (30 mL/min ≤ CrCL < 60 mL/min), the recommended starting dose of Talzenna is 0.75 mg once daily. For patients with severe renal impairment (15 mL/min ≤ CrCL < 30 mL/min), the recommended starting dose of Talzenna is 0.5 mg once daily. Talzenna has not been studied in patients with CrCL < 15 mL/min or patients requiring haemodialysis (see section 5.2).

#### *Elderly*

No dose adjustment is necessary in elderly (≥ 65 years of age) patients (see section 5.2).

#### *Paediatric population*

The safety and efficacy of Talzenna in children and adolescents < 18 years of age have not been established. No data are available.

#### Method of administration

Talzenna is for oral use. To avoid contact with the capsule content, the capsules should be swallowed whole, and must not be opened or dissolved. They can be taken with or without food (see section 5.2).

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Breast-feeding (see section 4.6).

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Myelosuppression

Myelosuppression consisting of anaemia, leucopenia/neutropenia, and/or thrombocytopenia, have been reported in patients treated with talazoparib (see section 4.8). Talazoparib should not be started until patients have recovered from haematological toxicity caused by previous therapy (≤ Grade 1).

Precautions should be taken to routinely monitor haematology parameters and signs and symptoms associated with anaemia, leucopenia/neutropenia, and/or thrombocytopenia in patients receiving talazoparib. If such events occur, dose modifications (reduction or interruption) are recommended (see section 4.2). Supportive care with or without blood and/or platelet transfusions and/or administration of colony stimulating factors may be used as appropriate.

#### Myelodysplastic syndrome/Acute myeloid leukaemia

Myelodysplastic syndrome/Acute Myeloid Leukaemia (MDS/AML) have been reported in patients who received poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase (PARP) inhibitors, including talazoparib. Overall, MDS/AML has been reported in < 1% of solid tumour patients treated with talazoparib in clinical studies. Potential contributing factors for the development of MDS/AML include previous platinum-containing chemotherapy, other DNA damaging agents or radiotherapy. Complete blood counts should be obtained at baseline and monitored monthly for signs of haematologic toxicity during treatment. If MDS/AML is confirmed, talazoparib should be discontinued.

## Contraception in women of childbearing potential

Talazoparib was clastogenic in an *in vitro* chromosomal aberration assay in human peripheral blood lymphocytes and in an *in vivo* bone marrow micronucleus assay in rats but not mutagenic in Ames assay (see section 5.3), and may cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Pregnant women should be advised of the potential risk to the foetus (see section 4.6). Women of childbearing potential should not become pregnant while receiving Talzenna and should not be pregnant at the beginning of treatment. A pregnancy test should be performed on all women of childbearing potential prior to treatment.

A highly effective method of contraception is required for female patients during treatment with Talzenna, and for at least 7 months after completing therapy. Since the use of hormonal contraception is not recommended in patients with breast cancer, two non-hormonal and complementary contraception methods should be used (see section 4.6).

Male patients with female partners of reproductive potential or pregnant partners should be advised to use effective contraception (even after vasectomy), during treatment with Talzenna and for at least 4 months after the final dose.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Talazoparib is a substrate for drug transporters P-gp and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) and it is mainly eliminated by renal clearance as unchanged compound.

#### Agents that may affect talazoparib plasma concentrations

##### *P-gp inhibitors*

Data from a drug-drug interaction study in patients with advanced solid tumours indicated that co-administration of multiple daily doses of a P-gp inhibitor, itraconazole 100 mg twice daily with a single 0.5 mg talazoparib dose increased talazoparib total exposure ( $AUC_{inf}$ ) and peak concentration ( $C_{max}$ ) by approximately 56% and 40%, respectively, relative to a single 0.5 mg talazoparib dose administered alone. Population pharmacokinetic (PK) analysis has also shown that concomitant use of strong P-gp inhibitors increased talazoparib exposure by 45%, relative to talazoparib given alone.

Concomitant use of strong P-gp inhibitors (including but not limited to amiodarone, carvedilol, clarithromycin, cobicistat, darunavir, dronedarone, erythromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lapatinib, lopinavir, propafenone, quinidine, ranolazine, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, and verapamil) should be avoided. If co-administration with a strong P-gp inhibitor is unavoidable, the Talzenna dose should be reduced (see section 4.2).

##### *P-gp inducers*

Data from a drug-drug interaction study in patients with advanced solid tumours indicated that co-administration of single 1 mg talazoparib dose with multiple daily doses of a P-gp inducer, rifampin 600 mg, with rifampin co-administered 30 minutes before talazoparib on the day of talazoparib dosing, increased talazoparib  $C_{max}$  by approximately 37% whereas  $AUC_{inf}$  was not affected relative to a single 1 mg talazoparib dose administered alone. This is probably the net effect of both P-gp induction and inhibition by rifampin under the tested conditions in the drug-drug interaction study. No talazoparib dose adjustments are required when co-administered with rifampin. However, the effect of other P-gp inducers on talazoparib exposure has not been studied. Other P-gp inducers (including but not limited to carbamazepine, phenytoin, and St. John's wort) may decrease talazoparib exposure.

##### *BCRP inhibitors*

The effect of BCRP inhibitors on PK of talazoparib has not been studied *in vivo*. Co-administration of talazoparib with BCRP inhibitors may increase talazoparib exposure. Concomitant use of strong BCRP inhibitors (including but not limited to curcumin and cyclosporine) should be avoided. If co-administration of strong BCRP inhibitors cannot be avoided, patient should be monitored for potential increased adverse reactions.

#### *Effect of acid-reducing agents*

Population PK analysis indicates that co-administration of acid-reducing agents including proton pump inhibitors and histamine receptor 2 antagonists (H<sub>2</sub>RA), or other acid-reducing agents had no significant impact on the absorption of talazoparib.

#### *Systemic hormonal contraception*

Drug-drug interaction studies between talazoparib and oral contraceptives have not been conducted.

### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

#### Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Women of childbearing potential should not become pregnant while receiving Talzenna and should not be pregnant at the beginning of treatment. A pregnancy test should be performed on all women of childbearing potential prior to treatment (see section 4.4).

Women of childbearing potential must use highly effective forms of contraception (see section 4.4) prior to starting treatment with talazoparib, during treatment, and for 7 months after stopping treatment with talazoparib. Since the use of hormonal contraception is not recommended in patients with breast cancer, two non-hormonal and complementary contraception methods should be used. Male patients with female partners of reproductive potential or pregnant partners should be advised to use effective contraception (even after vasectomy) during treatment with Talzenna, and for at least 4 months after the final dose (see section 4.4).

#### Pregnancy

There are no data from the use of Talzenna in pregnant women. Studies in animals have shown embryo-foetal toxicity (see section 5.3). Talzenna may cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Talzenna is not recommended during pregnancy or for women of childbearing potential not using contraception (see section 4.4).

#### Breast-feeding

It is unknown whether talazoparib is excreted in human breast milk. A risk to breast-fed children cannot be excluded and therefore breast-feeding is not recommended during treatment with Talzenna and for at least 1 month after the final dose.

#### Fertility

There is no information on fertility in patients. Based on non-clinical findings in testes (partially reversible) and ovary (reversible), Talzenna may impair fertility in males of reproductive potential (see section 5.3).

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Talzenna may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Fatigue/asthenia or dizziness may occur following administration of talazoparib.

### **4.8 Undesirable effects**

#### Summary of the safety profile

The overall safety profile of Talzenna is based on pooled data from 494 patients who received talazoparib at 1 mg daily in clinical studies for solid tumours, including 286 patients from a randomised Phase 3 study with germline BRCA-mutated (gBRCAm), HER2-negative locally

advanced or metastatic breast cancer and 83 patients from a nonrandomised Phase 2 study in patients with germline BRCA-mutated locally advanced or metastatic breast cancer.

The most common ( $\geq 25\%$ ) adverse reactions in patients receiving talazoparib in these clinical studies were fatigue (57.1%), anaemia (49.6%), nausea (44.3%), neutropenia (30.2%), thrombocytopenia (29.6%), and headache (26.5%). The most common ( $\geq 10\%$ ) Grade  $\geq 3$  adverse reactions of talazoparib were anaemia (35.2%), neutropenia (17.4%), and thrombocytopenia (16.8%).

Dose modifications (dose reductions or dose interruptions) due to any adverse reaction occurred in 62.3% of patients receiving Talzenna. The most common adverse reactions leading to dose modifications were anaemia (33.0%), neutropenia (15.8%), and thrombocytopenia (13.4%).

Permanent discontinuation due to an adverse reaction occurred in 3.6% of patients receiving Talzenna. The median duration of exposure was 5.4 months (range 0.03-61.1).

### Tabulated list of adverse reactions

Table 3 summarises adverse reactions based on pooled dataset listed by system organ class, and frequency category. Frequency categories are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ) and common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

**Table 3. Adverse reactions based on pooled dataset from 5 studies (N=494)**

<b>System organ class</b> <b>Frequency</b> <b>Preferred term</b>	<b>All grades*</b> <b>n (%)</b>	<b>Grade 3</b> <b>n (%)</b>	<b>Grade 4</b> <b>n (%)</b>
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>			
<i>Very common</i>			
Thrombocytopenia <sup>a</sup>	146 (29.6)	63 (12.8)	20 (4.0)
Anaemia <sup>b</sup>	245 (49.6)	172 (34.8)	2 (0.4)
Neutropenia <sup>c</sup>	149 (30.2)	77 (15.6)	9 (1.8)
Leucopenia <sup>d</sup>	77 (15.6)	24 (4.9)	1 (0.2)
<i>Common</i>			
Lymphopenia <sup>e</sup>	30 (6.1)	13 (2.6)	0 (0.0)
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>			
<i>Very common</i>			
Decreased appetite	100 (20.2)	2 (0.4)	0 (0.0)
<b>Nervous system disorders</b>			
<i>Very common</i>			
Dizziness	69 (14.0)	1 (0.2)	N/A
Headache	131 (26.5)	5 (1.0)	N/A
<i>Common</i>			
Dysgeusia	42 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>Gastrointestinal disorders</b>			
<i>Very common</i>			
Vomiting	110 (22.3)	7 (1.4)	0 (0.0)
Diarrhoea	112 (22.7)	3 (0.6)	0 (0.0)
Nausea	219 (44.3)	4 (0.8)	N/A
Abdominal pain <sup>f</sup>	105 (21.3)	8 (1.6)	N/A
<i>Common</i>			
Stomatitis	32 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspepsia	41 (8.3)	0 (0.0)	N/A
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>			
<i>Very common</i>			
Alopecia <sup>g</sup>	110 (22.3)	N/A	N/A

**Table 3. Adverse reactions based on pooled dataset from 5 studies (N=494)**

<b>System organ class Frequency Preferred term</b>	<b>All grades* n (%)</b>	<b>Grade 3 n (%)</b>	<b>Grade 4 n (%)</b>
<b>General disorders and administration site conditions</b> <i>Very common</i> Fatigue <sup>h</sup>	282 (57.1)	17 (3.4)	1 (0.2)

Abbreviations: n=number of patients; N/A=not applicable.

\* There were no Grade 5 adverse drug reactions.

a. Includes preferred terms of thrombocytopenia and platelet count decreased.

b. Includes preferred terms of anaemia, haematocrit decreased and haemoglobin decreased.

c. Includes preferred terms of neutropenia and neutrophil count decreased.

d. Includes preferred terms of leucopenia and white blood cell count decreased.

e. Includes preferred terms of lymphocyte count decreased and lymphopenia.

f. Includes preferred terms of abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal discomfort and abdominal pain lower.

g. For talazoparib Grade 1 is 21% and Grade 2 is 2%.

h. Includes preferred terms of fatigue and asthenia.

### Description of selected adverse reactions

#### *Myelosuppression*

Myelosuppression-related adverse reactions of anaemia, neutropenia, and thrombocytopenia were very commonly reported in patients treated with talazoparib 1 mg/day. Grade 3 and Grade 4 myelosuppression-related events were reported for anaemia 34.8% and 0.4%, neutropenia 15.6% and 1.8%, and thrombocytopenia 12.8% and 4.0%. No deaths were reported due to myelosuppression-related adverse reactions. Myelosuppression-related adverse events associated with dose modifications were reported for up to approximately 30% of patients in the talazoparib 1 mg/day population and those associated with permanent study drug discontinuation were reported for less than 1% of patients.

### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

## **4.9 Overdose**

There is limited experience of overdose with talazoparib. No adverse reactions were reported in one patient who accidentally self-administered thirty 1-mg capsules of talazoparib on Day 1 and was immediately treated with gastric decontamination. Symptoms of overdose are not established. In the event of overdose, treatment with talazoparib should be stopped, and physicians should consider gastric decontamination, follow general supportive measures and treat symptomatically.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: other antineoplastic agents, ATC code: L01XK04

#### Mechanism of action

Talazoparib is an inhibitor of PARP enzymes, PARP1, and PARP2. PARP enzymes are involved in cellular DNA damage response signalling pathways such as DNA repair, gene transcription, and cell death. PARP inhibitors (PARPi) exert cytotoxic effects on cancer cells by 2 mechanisms, inhibition of

PARP catalytic activity and by PARP trapping, whereby PARP protein bound to a PARPi does not readily dissociate from a DNA lesion, thus preventing DNA repair, replication, and transcription, thereby resulting in apoptosis and/or cell death. Treatment of cancer cell lines that are harbouring defects in DNA repair genes with talazoparib single agent leads to increased levels of  $\gamma$ H2AX, a marker of double stranded DNA breaks, and results in decreased cell proliferation and increased apoptosis. Talazoparib anti-tumour activity was also observed in a patient-derived xenograft (PDX) BRCA mutant breast cancer model where the patient was previously treated with a platinum-based regimen. In this PDX model talazoparib decreased tumour growth and increased  $\gamma$ H2AX level and apoptosis in the tumours.

### Cardiac electrophysiology

The effect of talazoparib on cardiac repolarisation was evaluated using time-matched electrocardiograms (ECGs) in assessing the relationship between the change of the QT interval corrected for heart rate (QTc) from baseline and the corresponding plasma talazoparib concentrations in 37 patients with advanced solid tumours. Talazoparib did not have a clinically relevant effect on QTc prolongation at the maximum clinically recommended dose of 1 mg once daily.

### Clinical efficacy and safety

#### *Randomised phase 3 study EMBRACA*

EMBRACA was an open-label, randomised, parallel, 2-arm multicentre study of Talzenna versus chemotherapy (capecitabine, eribulin, gemcitabine, vinorelbine) in patients with germline BRCA-mutated HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer who received no more than 3 prior cytotoxic chemotherapy regimens for their metastatic or locally advanced disease. Patients were required to have received treatment with an anthracycline and/or a taxane (unless contraindicated) in the neoadjuvant, adjuvant and/or metastatic setting. Patients with prior platinum therapy for advanced disease were required to have no evidence of disease progression during platinum therapy. No prior treatment with a PARP inhibitor was permitted.

Of the 431 patients randomised in the EMBRACA study, 408 (95%) were centrally confirmed to have a deleterious or suspected deleterious gBRCAm using a clinical trial assay; out of which 354 (82%) were confirmed using the BRCAAnalysis CDx<sup>®</sup>. BRCA mutation status (breast cancer susceptibility gene 1 [BRCA1] positive or breast cancer susceptibility gene 2 [BRCA2] positive) was similar across both treatment arms.

A total of 431 patients were randomised 2:1 to receive Talzenna 1 mg capsules once daily or chemotherapy at standard doses until progression or unacceptable toxicity. Of the 431 patients randomised onto EMBRACA, 287 were randomised to the Talzenna arm and 144 to the chemotherapy arm. Randomisation was stratified by prior use of chemotherapy for metastatic disease (0 versus 1, 2, or 3), by triple-negative disease status (triple-negative breast cancer [TNBC] versus non-TNBC), and history of central nervous system metastasis (yes versus no).

Patient demographic, baseline, and disease characteristics were generally similar between the study treatment arms (see Table 4).

**Table 4. Demographic, baseline, and disease characteristics – EMBRACA study**

	<b>Talazoparib (N=287)</b>	<b>Chemotherapy (N=144)</b>
Median age (y [range])	45.0 (27.0, 84.0)	50.0 (24.0, 88.0)
Age category (y), n (%)		
< 50	182 (63.4%)	67 (46.5%)
50 to < 65	78 (27.2%)	67 (46.5%)
≥ 65	27 (9.4%)	10 (6.9%)
Gender, n (%)		
Female	283 (98.6%)	141 (97.9%)
Male	4 (1.4%)	3 (2.1%)
Race, n (%)		
Asian	31 (10.8%)	16 (11.1%)
Black or African American	12 (4.2%)	1 (0.7%)
White	192 (66.9%)	108 (75.0%)
Other	5 (1.7%)	1 (0.7%)
Not reported	47 (16.4%)	18 (12.5%)
ECOG performance status, n (%)		
0	153 (53.3%)	84 (58.3%)
1	127 (44.3%)	57 (39.6%)
2	6 (2.1%)	2 (1.4%)
Missing	1 (0.3%)	1 (0.7%)
Hormone receptor status, n (%)		
HER2-positive	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Triple-negative	130 (45.3%)	60 (41.7%)
Hormone receptor-positive (ER positive or PgR positive)	157 (54.7%)	84 (58.3%)
BRCA status by central or local laboratory assessment, n (%)	287 (100.0%)	144 (100.0%)
BRCA1-mutation positive	133 (46.3%)	63 (43.8%)
BRCA2-mutation positive	154 (53.7%)	81 (56.3%)
Time from initial diagnosis of breast cancer to diagnosis of advanced breast cancer (years)		
n	286	144
Median	1.9	2.7
Minimum, maximum	0, 22	0, 24
Categories for time from initial diagnosis of breast cancer to diagnosis of advanced breast cancer		
< 12 months	108 (37.6%)	42 (29.2%)
≥ 12 months	178 (62.0%)	102 (70.8%)
Number of prior cytotoxic regimens for locally advanced or metastatic disease		
Mean (Std Dev)	0.9 (1.01)	0.9 (0.89)
Median	1	1
Minimum, maximum	0, 4	0, 3
Number of patients who received prior cytotoxic regimens for locally advanced or metastatic disease, n (%)		
0	111 (38.7%)	54 (37.5%)
1	107 (37.3%)	54 (37.5%)
2	57 (19.9%)	28 (19.4%)
3	11 (3.8%)	8 (5.6%)
≥ 4	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Number of patients who received following prior therapies, n (%)		
Taxane	262 (91.3%)	130 (90.3%)
Anthracycline	243 (84.7%)	115 (79.9%)
Platinum	46 (16.0%)	30 (20.8%)

Abbreviations: BRCA=breast cancer susceptibility gene; ER=estrogen receptor; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; N=number of patients; n=number of patients in category; PgR=progesterone receptor.

The primary efficacy endpoint was progression-free survival (PFS) evaluated according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1, as assessed by blinded independent central review (BICR). The secondary objectives were objective response rate (ORR), overall survival (OS), safety, and PK.

The study demonstrated a statistically significant improvement in PFS, the primary efficacy outcome, for Talazenna compared with chemotherapy. There was no statistically significant effect on OS at the time of final OS analysis. Efficacy data for EMBRACA are summarised in Table 5. The Kaplan-Meier curves for PFS and OS are displayed in Figure 1 and Figure 3, respectively.

**Table 5. Summary of efficacy results – EMBRACA study\***

	<b>Talazoparib</b>	<b>Chemotherapy</b>
PFS by BICR	N=287	N=144
Events, number (%)	186 (65%)	83 (58%)
Median (95% CI), months	8.6 (7.2, 9.3)	5.6 (4.2, 6.7)
Hazard ratio <sup>a</sup> (95% CI)	0.54 (0.41, 0.71)	
2-sided p-value <sup>b</sup>	p<0.0001	
OS (final analysis) <sup>c</sup>	N=287	N=144
Events, number (%)	216 (75.3%)	108 (75%)
Median (95% CI), months	19.3 (16.6, 22.5)	19.5 (17.4, 22.4)
Hazard ratio <sup>a</sup> (95% CI)	0.85 (0.67, 1.07) <sup>c</sup>	
2-sided p-value <sup>b</sup>	p=0.1693	
Objective response by investigator <sup>d,e</sup>	N=219	N=114
ORR, % (95% CI)	62.6 (55.8, 69.0)	27.2 (19.3, 36.3)
Odds ratio (95% CI)	4.99 (2.93, 8.83)	
2-sided p-value <sup>f</sup>	p<0.0001	
Duration of response by investigator <sup>d</sup>	N=137	N=31
Median (IQR), months	5.4 (2.8, 11.2)	3.1 (2.4, 6.7)

Abbreviations: BICR=blinded independent central review; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CR=complete response; IQR=interquartile range; ITT=intent-to-treat; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PARP=poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase; PFS=progression-free survival; PR=partial response; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

\* PFS, ORR and Duration of response are based on the data cutoff date of 15 September 2017 and a median follow-up for PFS of 13.0 months (95% CI: 11.1, 18.4) in the talazoparib arm and 7.2 months (95% CI: 4.6, 11.1) in the chemotherapy arm. OS is based on the data cutoff date 30 September 2019 and a median follow-up of 44.9 months (95% CI: 37.9, 47.0) in the talazoparib arm and 36.8 months (95% CI: 34.3, 43.0) in the chemotherapy arm.

<sup>a</sup>. Hazard ratio was based on stratified Cox regression model with treatment as the only covariate (stratification factors: number of prior cytotoxic chemotherapy regimens, triple-negative status, history of central nervous system metastasis) and was relative to overall chemotherapy with < 1 favouring talazoparib.

<sup>b</sup>. Stratified log-rank test.

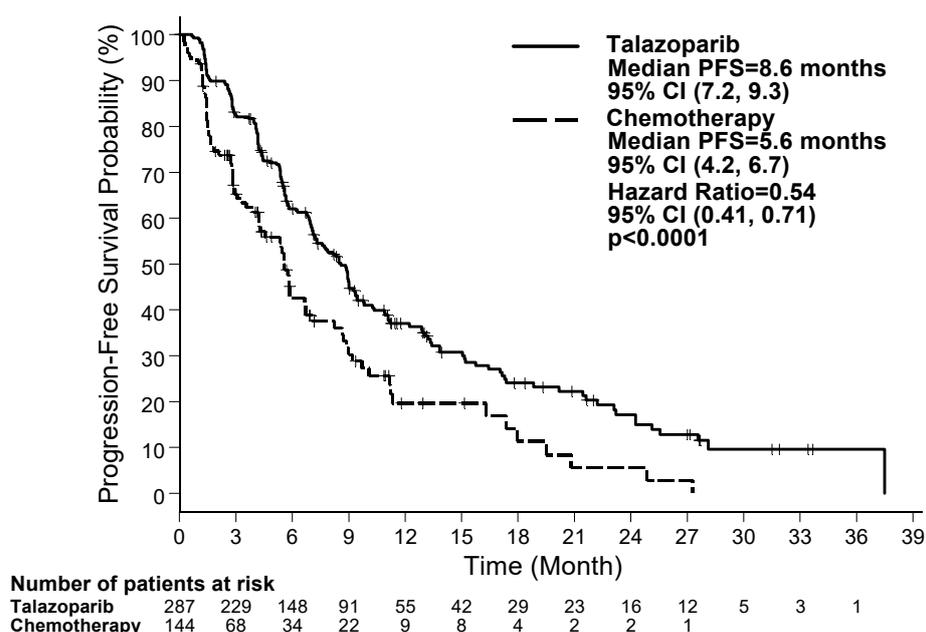
<sup>c</sup>. At the time of the final OS analysis, 46.3% versus 41.7% of patients randomised in the talazoparib and chemotherapy arms, respectively, received subsequently a platinum therapy, and 4.5% versus 32.6% received subsequently a PARP inhibitor treatment.

<sup>d</sup>. Conducted in ITT with measurable disease population who had an objective response. The complete response rate was 5.5% for talazoparib compared to 0% for the chemotherapy arm.

<sup>e</sup>. Per RECIST 1.1, confirmation of CR/PR was not required.

<sup>f</sup>. Stratified CMH test.

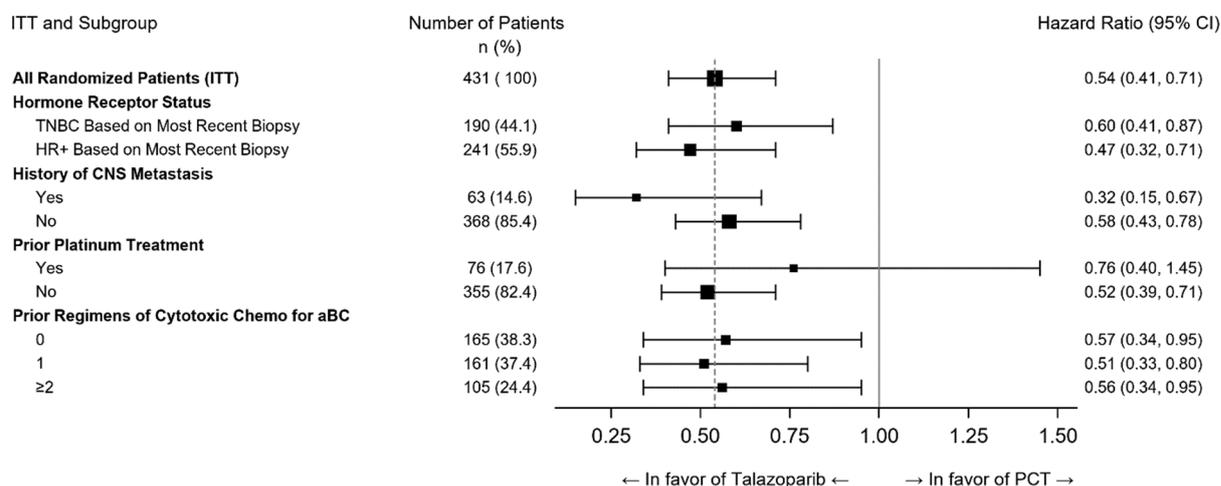
**Figure 1. Kaplan-Meier curves of PFS – EMBRACA study**



Abbreviations: CI=confidence interval; PFS=progression-free survival.

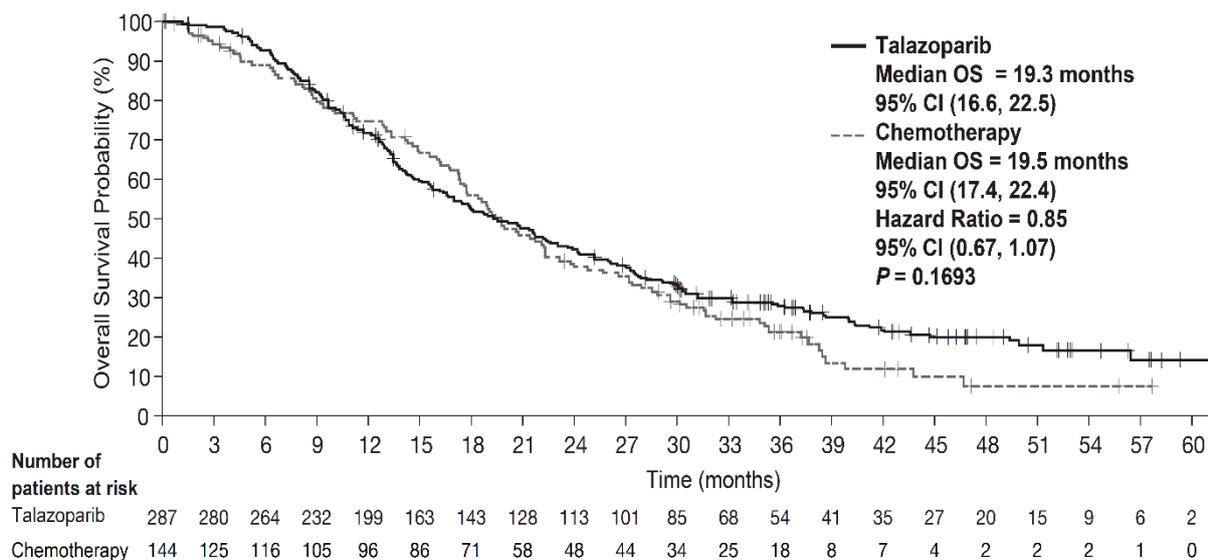
A series of prespecified subgroup PFS analyses was performed based on prognostic factors and baseline characteristics to investigate the internal consistency of treatment effect. Consistent with the overall results, a reduction in the risk of disease progression or death in favour of the talazoparib arm was observed in all individual patient subgroups (Figure 2).

**Figure 2. Forest plot of PFS analyses for key subgroups – EMBRACA study**



Abbreviations: aBC=advanced breast cancer; CI=confidence interval; CNS=central nervous system; HR+=hormone receptor-positive; ITT=intent-to-treat; PCT=physician’s choice treatment (chemotherapy); PFS=progression-free survival; TNBC=triple-negative breast cancer.

**Figure 3 Kaplan-Meier curves of overall survival – EMBRACA study**



Abbreviations: CI=confidence interval; OS=overall survival.  
 Primary analysis' p-value was based on a stratified log-rank test.

### Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with talazoparib in all subsets of the paediatric population in breast cancer (see section 4.2 for information on paediatric use).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

Talazoparib exposure generally increased proportionally with dose across the range of 0.025 mg to 2 mg after daily administration of multiple doses. Following repeated daily dosing of 1 mg talazoparib to patients, the geometric mean (% coefficient of variation [CV%]) area under the plasma concentration-time curve (AUC) and maximum observed plasma concentration ( $C_{max}$ ) of talazoparib at steady-state was in the range of 126 (107) ng•hr/mL to 208 (37) ng•hr/mL and 11 (90) ng/mL to 19 (27) ng/mL, respectively. Following repeated daily dosing, plasma talazoparib concentrations reached steady-state within 2 to 3 weeks. The median accumulation ratio of talazoparib following repeated oral administration of 1 mg once daily was in the range of 2.3 to 5.2. Talazoparib is a substrate of P-gp and BCRP transporters.

### Absorption

Following oral administration of talazoparib, the median time to  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) was generally between 1 to 2 hours after dosing. The absolute bioavailability study has not been conducted in humans. However, based on urinary excretion data the absolute bioavailability is at least 41% with fraction absorbed of at least 69% (see Elimination). No significant effect of acid-reducing agents on talazoparib exposure is expected, given sufficient solubility of talazoparib at all pHs between 1 and 6.8. Twenty-eight percent (28%) of the patients in the pivotal study were taking acid-reducing agents, mainly proton pump inhibitors.

#### *The effect of food*

Food intake decreased the rate but not the extent of talazoparib absorption. Following a single oral dose of talazoparib with high-fat, high-calorie food (approximately 827 calories, 57% fat), the mean  $C_{max}$  of talazoparib was decreased by approximately 46%, the median  $T_{max}$  was delayed from 1 to 4 hours, while the  $AUC_{inf}$  was not affected. Based on these results, Talzenna can be administered with or without food (see section 4.2).

## Distribution

The population mean apparent volume of distribution ( $V_{ss}/F$ ) of talazoparib was 420 L. *In vitro*, talazoparib is approximately 74% bound to plasma proteins with no concentration dependence over the concentration range of 0.01  $\mu\text{M}$  to 1  $\mu\text{M}$ . Renal or hepatic impairment does not appear to impact talazoparib protein binding as there was no obvious trend in the mean talazoparib fraction of unbound drug ( $f_u$ ) in human plasma *in vivo* with worsening renal function or hepatic function.

## Biotransformation

Talazoparib undergoes minimal hepatic metabolism in humans. Following oral administration of a single 1 mg dose of [ $^{14}\text{C}$ ]talazoparib to humans, no major circulating metabolites were identified in plasma, and talazoparib was the only circulating drug-derived entity identified. No metabolites that individually represented more than 10% of the administered dose were recovered in the urine or faeces.

*In vitro*, talazoparib was not an inhibitor of cytochrome (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4/5 or inducer of CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4 at clinically relevant concentrations.

*In vitro*, talazoparib did not inhibit any of the major intestinal, hepatic or renal membrane transporters (P-gp, BCRP, organic anion transporting polypeptide [OATP]1B1, OATP1B3, organic cationic transporter [OCT]1, OCT2, organic anion transporter [OAT]1, OAT3, bile salt export pump [BSEP], multidrug and toxin extrusion [MATE]1 and MATE2-K) at clinically relevant concentrations.

*In vitro*, talazoparib did not inhibit any of the major uridine-diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) isoforms (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7, and 2B15) at clinically relevant concentrations.

## Elimination

Renal elimination of unchanged drug (passive filtration and active secretion) is the major route of talazoparib elimination. P-gp is likely involved in talazoparib active renal secretion. The mean ( $\pm$ standard deviation) terminal plasma half-life of talazoparib was 90 ( $\pm$ 58) hours and the population mean (inter-subject variability) apparent oral clearance (CL/F) was 6.5 (31%) L/h in cancer patients. In 6 female patients given a single oral dose of [ $^{14}\text{C}$ ]talazoparib, a mean of 69% ( $\pm$ 8.6%) and 20% ( $\pm$ 5.5%) of the total administered radioactive dose was recovered in urine and faeces, respectively. Excretion of unchanged talazoparib in urine was the major route of elimination accounting for 55% of the administered dose, while unchanged talazoparib recovered in the faeces accounted for 14%.

## Age, sex, and body weight

A population PK analysis was conducted using data from 490 patients with cancer to evaluate the impact of age (ranging from 18 to 88 years), sex (53 males and 437 females), and body weight (ranging from 35.7 kg to 162 kg) on the PK of talazoparib. The results have shown that age, sex, and body weight had no clinically relevant effect on the PK of talazoparib.

## Race

Based on a population PK analysis that included 490 patients, where 41 patients were Asian and 449 patients were Non-Asian (361 White, 16 Black, 9 Others, and 63 Not reported), talazoparib CL/F was higher in Asian patients compared to Non-Asian patients, leading to 19% lower exposure (AUC) in Asian patients.

## Paediatric population

Pharmacokinetics of talazoparib have not been evaluated in patients < 18 years of age.

## Renal impairment

Data from a PK trial in advanced cancer patients with varying degrees of renal impairment indicated that talazoparib total exposure ( $AUC_{0-24}$ ) after multiple talazoparib once daily doses increased by 92% and 169% in patients with moderate ( $eGFR\ 30 - < 60\ mL/min$ ) and severe ( $eGFR < 30\ mL/min$ ) renal impairment, respectively, relative to patients with normal renal function ( $eGFR \geq 90\ mL/min$ ). Talazoparib  $C_{max}$  increased by 90% and 107% in patients with moderate and severe renal impairment, respectively, relative to patients with normal renal function. Talazoparib exposure was similar for patients with mild renal impairment ( $eGFR\ 60 - < 90\ mL/min$ ) and those with normal renal function. In addition, based on a population PK analysis that included 490 patients, where 132 patients had mild renal impairment ( $60\ mL/min \leq CrCL < 90\ mL/min$ ), 33 patients had moderate renal impairment ( $30\ mL/min \leq CrCL < 60\ mL/min$ ), and 1 patient had severe renal impairment ( $CrCL < 30\ mL/min$ ), talazoparib CL/F was decreased by 14% and 37% in patients with mild and moderate renal impairment, corresponding to 17% and 59% increase in AUC, respectively, when compared to patients with normal renal function ( $CrCL \geq 90\ mL/min$ ). The PK of talazoparib have not been studied in patients requiring haemodialysis (see section 4.2).

## Hepatic impairment

Based on a population PK analysis that included 490 patients, where 118 patients had mild hepatic impairment (total bilirubin  $\leq 1.0 \times ULN$  and  $AST > ULN$ , or total bilirubin  $> 1.0$  to  $1.5 \times ULN$  and any  $AST$ ), mild hepatic impairment had no effect on the PK of talazoparib. The PK of talazoparib in patients with normal hepatic function, mild hepatic impairment, moderate hepatic impairment (total bilirubin  $> 1.5$  to  $3.0 \times ULN$  and any  $AST$ ) or severe hepatic impairment (total bilirubin  $> 3.0 \times ULN$  and any  $AST$ ) was studied in a PK trial. Population PK analysis using data from this PK trial indicated that mild, moderate or severe hepatic impairment had no significant impact on the PK of talazoparib (see section 4.2).

## **5.3 Preclinical safety data**

### Carcinogenicity

Carcinogenicity studies have not been conducted with talazoparib.

### Genotoxicity

Talazoparib was not mutagenic in a bacterial reverse mutation (Ames) test. Talazoparib was clastogenic in an *in vitro* chromosomal aberration assay in human peripheral blood lymphocytes and in an *in vivo* micronucleus assay in rats at exposures similar to clinically relevant doses. This clastogenicity is consistent with genomic instability resulting from the primary pharmacology of talazoparib, indicating the potential for genotoxicity in humans.

### Repeat-dose toxicity

In repeat-dose toxicity studies in rats and in dogs, the main findings at subtherapeutic exposures included bone marrow hypocellularity with dose-dependent decrease in haematopoietic cells, depletion of lymphoid tissue in multiple organs and atrophy and/or degenerative changes in testes, epididymis and seminiferous tubules. Additional findings at higher exposures included dose-dependent increase in apoptosis/necrosis in the gastrointestinal (GI) tract, liver and ovary. Most of the histopathologic findings were generally reversible while the testes findings were partially reversible after 4 weeks of dosing cessation. These toxicity findings are consistent with the pharmacology of talazoparib and its tissue distribution pattern.

### Developmental toxicology

In an embryo-foetal development study in rats, talazoparib resulted in embryo-foetal death, foetal malformation (depressed eye bulge, small eye, split sternebrae, fused cervical vertebral arch) and

structural variations in bones at a maternal systemic AUC<sub>24</sub> exposure approximately 0.09-fold the relevant human exposure at the recommended dose.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Capsule content

Silicified microcrystalline cellulose (sMCC) (microcrystalline cellulose and silicone dioxide)

#### 0.25 mg capsule shell

Hypromellose (HPMC)  
Yellow iron Oxide (E172)  
Titanium dioxide (E171)

#### 1 mg capsule shell

Hypromellose (HPMC)  
Red iron oxide (E172)  
Yellow iron oxide (E172)  
Titanium dioxide (E171)

#### Printing ink

Shellac (E904)  
Propylene glycol (E1520)  
Ammonium hydroxide (E527)  
Black iron oxide (E172)  
Potassium hydroxide (E525)

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

4 years.

### **6.4 Special precautions for storage**

This medicinal product does not require any special storage conditions.

### **6.5 Nature and contents of container**

#### Talzenna 0.25 mg hard capsules

High-density polyethylene (HDPE) bottle and polypropylene (PP) closure with heat induction seal liner. Pack size: cartons of 30 capsules in a HDPE bottle.

Polyvinyl chloride/polyvinylidene chloride (PVC/PVdC) perforated unit dose blister with an aluminum peel off foil lidding. Pack sizes: cartons of 30 × 1 capsules, or 60 × 1 capsules, or 90 × 1 capsules in unit dose blisters.

### Talzenna 1 mg hard capsules

High-density polyethylene (HDPE) bottle and polypropylene (PP) closure with heat induction seal liner. Pack size: cartons of 30 capsules in a HDPE bottle.

Polyvinyl chloride/polyvinylidene chloride (PVC/PVdC) perforated unit dose blister with an aluminum peel off foil lidding. Pack size: cartons of 30 × 1 capsules in unit dose blisters.

Not all pack sizes may be marketed.

### **6.6 Special precautions for disposal**

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

### Talzenna 0.25 mg hard capsules

EU/1/19/1377/001  
EU/1/19/1377/002  
EU/1/19/1377/003  
EU/1/19/1377/004

### Talzenna 1 mg hard capsules

EU/1/19/1377/005  
EU/1/19/1377/006

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 20 June 2019

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

## **A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Excella GmbH & Co. KG  
Nürnberger Str. 12  
90537 Feucht  
Germany

## **B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

## **C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

## **D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- **Risk management plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

**ANNEX III**  
**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

## **A. LABELLING**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**BOTTLE OUTER CARTON**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Talzenna 0.25 mg hard capsules  
talazoparib

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each capsule contains talazoparib tosylate equivalent to 0.25 mg talazoparib.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Hard capsule  
30 capsules

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.  
Oral use  
Swallow whole. Do not open, crush or chew the capsules.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/19/1377/001 (30 hard capsules)

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Talzenna 0.25 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING**

**BOTTLE LABEL**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Talzenna 0.25 mg hard capsules  
talazoparib

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each capsule contains talazoparib tosylate equivalent to 0.25 mg talazoparib.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Hard capsule  
30 capsules

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.  
Oral use. Swallow whole.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/19/1377/001 (30 hard capsules)

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**BLISTER OUTER CARTON**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Talzenna 0.25 mg hard capsules  
talazoparib

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each capsule contains talazoparib tosylate equivalent to 0.25 mg talazoparib.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Hard capsule  
30 × 1 capsules  
60 × 1 capsules  
90 × 1 capsules

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.  
Oral use  
Swallow whole. Do not open, crush or chew the capsules.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/19/1377/002 (30 hard capsules)  
EU/1/19/1377/003 (60 hard capsules)  
EU/1/19/1377/004 (90 hard capsules)

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Talzenna 0.25 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**

**BLISTER**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Talzenna 0.25 mg capsules  
talazoparib

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Pfizer

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**BOTTLE OUTER CARTON**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Talzenna 1 mg hard capsules  
talazoparib

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each capsule contains talazoparib tosylate equivalent to 1 mg talazoparib.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Hard capsule  
30 capsules

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.  
Oral use  
Swallow whole. Do not open, crush or chew the capsules.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/19/1377/005 (30 hard capsules)

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Talzenna 1 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING**

**BOTTLE LABEL**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Talzenna 1 mg hard capsules  
talazoparib

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each capsule contains talazoparib tosylate equivalent to 1 mg talazoparib.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Hard capsule  
30 capsules

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.  
Oral use. Swallow whole.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/19/1377/005 (30 hard capsules)

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**BLISTER OUTER CARTON**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Talzenna 1 mg hard capsules  
talazoparib

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each capsule contains talazoparib tosylate equivalent to 1 mg talazoparib.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Hard capsule  
30 × 1 capsules

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.  
Oral use  
Swallow whole. Do not open, crush or chew the capsules.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/19/1377/006 (30 hard capsules)

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Talzenna 1 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**

**BLISTER**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Talzenna 1 mg capsules  
talazoparib

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Pfizer

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**

**B. PACKAGE LEAFLET**

## Package leaflet: Information for the patient

### Talzenna 0.25 mg hard capsules Talzenna 1 mg hard capsules talazoparib

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

#### **Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

#### **What is in this leaflet**

1. What Talzenna is and what it is used for
2. What you need to know before you take Talzenna
3. How to take Talzenna
4. Possible side effects
5. How to store Talzenna
6. Contents of the pack and other information

#### **1. What Talzenna is and what it is used for**

##### **What Talzenna is and how it works**

Talzenna contains the active substance talazoparib. It is a type of anticancer medicine known as a 'PARP (poly-ADP ribose polymerase) inhibitor'.

Patients with changes (mutations) in genes called BRCA are at risk of developing some forms of cancer. Talzenna works by blocking PARP, which is an enzyme that repairs damaged DNA in certain cancer cells. As a result, the cancer cells can no longer repair themselves and they die.

##### **What Talzenna is used for**

Talzenna is used to treat adults with breast cancer of a type known as HER2-negative breast cancer who have an abnormal inherited BRCA gene.

Talzenna is used when the cancer has spread beyond the original tumour or to other parts of the body.

Your healthcare provider will perform a test to make sure that Talzenna is right for you.

If you have any questions about how Talzenna works or why this medicine has been prescribed for you, ask your doctor.

#### **2. What you need to know before you take Talzenna**

##### **Do not take Talzenna**

- If you are allergic to talazoparib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- If you are breast-feeding.

## **Warnings and precautions**

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Talzenna and during your treatment if you experience signs or symptoms described in this section.

### Low blood cell counts

Talzenna lowers your blood cell counts, such as your red blood cell count (anaemia), white blood cell count (neutropenia), or blood platelet count (thrombocytopenia). Signs and symptoms you need to look out for include:

- **Anaemia:** Being short of breath, feeling very tired, pale skin, or fast heartbeat – these may be signs of a low red blood cell count
- **Neutropenia:** Infection, developing chills or shivering, or fever – these may be signs of a low white blood cell count
- **Thrombocytopenia:** Bruising or bleeding for longer than usual if you hurt yourself – these may be signs of a low blood platelet count

You will have regular blood tests during treatment with Talzenna to check your blood cells (white blood cells, red blood cells, and platelets).

### Serious problems with the bone marrow

Rarely, low blood cell counts may be a sign of more serious problems with the bone marrow such as myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukaemia (AML). Your doctor may want to test your bone marrow to check for these problems.

### Male and female contraception

Women who can become pregnant and men with partners who are or can become pregnant should use effective contraception.

Please see section “Male and female contraception” below.

## **Children and adolescents**

Talzenna is not to be used in children or adolescents (under 18 years of age).

## **Other medicines and Talzenna**

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription and herbal medicines. This is because Talzenna can affect the way some other medicines work. Also some medicines can affect the way Talzenna works.

In particular, the following may increase the risk of side effects with Talzenna:

- Amiodarone, carvedilol, dronedarone, propafenone, quinidine, ranolazine and verapamil – generally used to treat heart problems.
- Clarithromycin and erythromycin antibiotics – used to treat bacterial infections.
- Itraconazole and ketoconazole – used to treat fungal infections.
- Cobicistat, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir and tipranavir used to treat HIV infections/AIDS.
- Ciclosporin – used in organ transplantation to prevent rejection.
- Lapatinib – used to treat patients with certain types of breast cancer.
- Curcumin (e.g. found in turmeric root) in some medicines (see also section Talzenna with food and drink below).

The following medicines may reduce the effect of Talzenna:

- Carbamazepine and phenytoin – anti-epileptics used to treat seizures or fits.
- St. John’s wort (*Hypericum perforatum*) – a herbal remedy used to treat mild depression and anxiety.

**Talzenna with food and drink**

Do not use curcumin in food supplements while you are taking Talzenna as it may increase Talzenna's side effects. Curcumin is found in turmeric root and you should not use large amounts of turmeric root, but using spices in food is not likely to cause a problem.

**Pregnancy**

Talzenna could harm an unborn baby. If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine. Your doctor will perform a pregnancy test prior to starting Talzenna.

- You should not use Talzenna if you are pregnant.
- You should not become pregnant while taking Talzenna.
- Discuss contraception with your doctor if there is any possibility that you or your partner may become pregnant.

**Male and female contraception**

**Women** who are able to become pregnant should use effective birth control (contraception) during treatment with Talzenna and for at least 7 months after the last dose of Talzenna. Since the use of hormonal contraception is not recommended if you have breast cancer, you should use two non-hormonal contraception methods.

Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you.

**Men** with female partners who are pregnant or able to become pregnant should use effective birth control (contraception), even after a vasectomy, during treatment with Talzenna and for at least 4 months after the last dose.

**Breast-feeding**

You should not breast-feed while taking Talzenna and for at least 1 month after the last dose. It is not known if Talzenna passes into breast milk.

**Fertility**

Talazoparib may reduce fertility in men.

**Driving and using machines**

Talzenna may have a minor influence on the ability to drive and use machines. If you feel dizzy, weak, or tired (these are very common side effects of Talzenna), you should not drive or use machines.

**3. How to take Talzenna**

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

**How much to take**

The recommended dose is one 1-mg capsule taken by mouth once daily.

If you get certain side effects while you are taking Talzenna (see section 4), your doctor may lower your dose or stop treatment, either temporarily or permanently. The dose may be lowered to 0.75 mg (taken as three 0.25-mg capsules) once daily, or 0.5 mg (two 0.25-mg capsules) once daily, or 0.25 mg (one 0.25-mg capsule) once daily.

Swallow the capsule whole with a glass of water. Do not chew or crush the capsules. You can take Talzenna with food or between meals. Do not open the capsules. Contact with the capsule content should be avoided.

**If you take more Talzenna than you should**

If you have taken more Talzenna than your normal dose, contact your doctor or nearest hospital right away. Urgent treatment may be necessary.

Take the carton and this leaflet so that the doctor knows what you have been taking.

**If you forget to take Talzenna**

If you miss a dose or vomit, take your next dose as scheduled. Do not take a double dose to make up for the forgotten or vomited capsules.

**If you stop taking Talzenna**

Do not stop taking Talzenna unless your doctor tells you to.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist or nurse.

**4. Possible side effects**

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

**Tell your doctor straight away if you notice any of the following symptoms which could be a sign of serious blood disorder:****Very common** (may affect more than 1 in 10 people)

- Being short of breath, feeling very tired, having pale skin, or fast heartbeat – these may be signs of a low red blood cell count (anaemia).
- Infection, developing chills or shivering, or fever or feeling hot – these may be signs of a low white blood cell count (neutropenia).
- Bruising or bleeding for longer than usual if you hurt yourself – these may be signs of a low blood platelet count (thrombocytopenia).

**Talk to your doctor if you get any other side effects. These can include:****Very common** (may affect more than 1 in 10 people)

- Low counts of white blood cells, red blood cells, and blood platelets
- Decreased appetite
- Feeling dizzy
- Headache
- Feeling sick (nausea)
- Being sick (vomiting)
- Diarrhoea
- Pain in the abdomen
- Hair loss

**Common** (may affect up to 1 in 10 people)

- Alteration in taste (dysgeusia)
- Indigestion
- Mouth inflammation

**Reporting of side effects**

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

## 5. How to store Talzenna

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the bottle or blister after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not use this medicine if the pack is damaged or shows signs of tampering.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

## 6. Contents of the pack and other information

### What Talzenna contains

- The active substance is talazoparib. Talzenna hard capsules come in different strengths.
- Talzenna 0.25 mg hard capsules: each capsule contains talazoparib tosylate equivalent to 0.25 mg talazoparib.
- Talzenna 1 mg hard capsules: each capsule contains talazoparib tosylate equivalent to 1 mg talazoparib.

The other ingredients are:

- Capsule content: silicified microcrystalline cellulose (sMCC) (microcrystalline cellulose and silicone dioxide).
- 0.25 mg capsule shell: hypromellose (HPMC), yellow iron oxide (E172), and titanium dioxide (E171)
- 1 mg capsule shell: hypromellose (HPMC), yellow iron oxide (E172), titanium dioxide (E171), and red iron oxide (E172)

Printing ink: shellac (E904), propylene glycol (E1520), ammonium hydroxide (E527), black iron oxide (E172), and potassium hydroxide (E525).

### What Talzenna looks like and contents of the pack

Talzenna 0.25 mg is supplied as opaque, approximately 14.30 mm x 5.32 mm hard capsule with an ivory cap (printed with “Pfizer” in black) and a white body (printed with “TLZ 0.25” in black).

Talzenna 1 mg is supplied as opaque, approximately 14.30 mm x 5.32 mm hard capsule with a light red cap (printed with “Pfizer” in black) and a white body (printed with “TLZ 1” in black).

Talzenna 0.25 mg is available in perforated unit dose blister packs of 30, or 60, or 90 hard capsules and in plastic bottles of 30 hard capsules.

Talzenna 1 mg is available in perforated unit dose blister packs of 30 hard capsules and in plastic bottles of 30 hard capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

### Marketing Authorisation Holder

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium

**Manufacturer**

Excella GmbH & Co. KG  
Nürnberger Strasse 12  
90537 Feucht  
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785 800

**España**  
Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: + 370 52 51 4000

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel.: +36-1-488-37-00

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd  
Tel: +356 21344610

**Nederland**  
Pfizer BV  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.:+48 22 335 61 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutvske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: + 371 670 35 775

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**This leaflet was last revised in MM/YYYY.**

**Other sources of information**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 4. 臨床に関する詳細

### 4.1. 効能・効果

Talzenna は、生殖細胞系列の BRCA1/2 変異を有する、HER2 陰性の局所進行または転移乳癌成人患者に対する単剤療法を適応とする。患者がアントラサイクリン系および（または）タキサン系抗がん剤による治療が適用とならない場合を除き、過去に術前または術後補助療法として、あるいは局所進行または転移乳癌に対してこれらの薬剤の投与を受けている必要がある（5.1 項参照）。ホルモン受容体（HR）陽性の乳癌患者は、過去に内分泌療法を受けているか、内分泌療法は適切ではないとみなされている必要がある。

### 4.2. 用法・用量

抗がん剤の使用経験が豊富な医師が Talzenna 投与の開始および監督を行うこと。

バリデーション済みの検査法を用いて十分な経験を有する検査室で特定された、病的変異または病的変異が疑われる生殖細胞系列の BRCA 変異を有することに基づいて、Talzenna による乳癌治療を行う患者を選択すること。

各国の規制に従って、適宜、BRCA 変異を有する患者に対する遺伝カウンセリングを行うこと。

#### 用量

タラゾパリブの推奨用量は 1 mg 1 日 1 回である。疾患進行または許容できない毒性が発現するまで投与すること。

#### 服用忘れ

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

#### 用量調節

副作用の管理のため、重症度および臨床症状に応じて投与の中断または減量を検討すること（Table 2 参照）。推奨される減量法を Table 1 に示す。

**Table 1. 毒性に対する用量調節**

	用量レベル
推奨開始用量	1 mg (1 mg カプセル 1 個) , 1 日 1 回
初回減量	0.75 mg (0.25 mg カプセル 3 個) , 1 日 1 回
2 回目減量	0.5 mg (0.25 mg カプセル 2 個) , 1 日 1 回
3 回目減量	0.25 mg (0.25 mg カプセル 1 個) , 1 日 1 回

Talzenna の投与開始前に全血球数の確認を行い、月 1 回および臨床的に必要な場合に血算値をモニタリングすること（Table 2 および 4.4 項参照）。

**Table 2. 用量調節および管理**

	下記のレベルに回復するまで Talzena 投与を中断	Talzena 投与の再開
ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	9 g/dL 以上	1 段階低い用量で Talzena 投与を再開
血小板数が 50,000/ $\mu$ L 未満	75,000/ $\mu$ L 以上	
好中球数が 1000/ $\mu$ L 未満	1500/ $\mu$ L 以上	
グレード 3 または 4 の非血液学的副作用	グレード 1 以下	1 段階低い用量での Talzena 投与の再開を検討または投与中止

#### *P*-糖蛋白質 (*P*-gp) 阻害薬との併用投与

強い *P*-gp 阻害薬によってタラゾパリブの曝露量が増加する可能性がある。タラゾパリブの投与期間中は強い *P*-gp 阻害薬の併用は避けること。潜在的なベネフィットとリスクを慎重に評価した後、併用を検討すること。強い *P*-gp 阻害薬との併用を避けられない場合は、Talzena を 1 段階低い用量に減量すること。強い *P*-gp 阻害薬の投与を中止した場合は、(*P*-gp 阻害薬の半減期の 3~5 倍の時間が経過した後に) 強い *P*-gp 阻害薬の投与開始前の用量に Talzena を増量すること (4.5 項参照)。

#### 特別な集団

##### 肝機能障害

軽度の肝機能障害 [総ビリルビンが基準値上限 (ULN) の 1 倍以下かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が ULN を上回る, あるいは総ビリルビンが ULN の 1.0 倍超~1.5 倍で AST の値は規定なし], 中等度の肝機能障害 (総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超~3.0 倍で AST の値は規定なし) または重度の肝機能障害 (総ビリルビンが ULN の 3.0 倍超, AST の値は規定なし) を有する患者に対し, 用量調節は不要である (5.2 項参照)。

##### 腎機能障害

軽度の腎機能障害 [クレアチニンクリアランス ( $CL_{cr}$ ) が 60 mL/min 以上かつ 90 mL/min 未満] を有する患者に対し, 用量調節は不要である。中等度の腎機能障害 ( $CL_{cr}$  が 30 mL/min 以上かつ 60 mL/min 未満) を有する患者に対する Talzena の推奨開始用量は, 0.75 mg 1 日 1 回投与である。重度の腎機能障害 ( $CL_{cr}$  が 15 mL/min 以上かつ 30 mL/min 未満) を有する患者に対する Talzena の推奨開始用量は, 0.5 mg 1 日 1 回投与である。 $CL_{cr}$  が 15 mL/min 未満の患者または血液透析を要する患者を対象とした Talzena の試験は実施していない (5.2 項参照)。

##### 高齢者

高齢患者 (65 歳以上) に対する用量調節は不要である (5.2 項参照)。

##### 小児患者

18 歳未満の小児患者および青年患者における Talzena の安全性および有効性は確立されていない。データは得られていない。

## 投与方法

Talzenna は経口製剤である。カプセル内容物との接触を避けるため、カプセルはそのまま服用し、カプセルを開いたり、溶解させたりしてはならない。本薬は食事の有無によらず服用できる (5.2 項参照)。

### 4.3. 禁忌

Talzenna の有効成分または 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対し過敏症を有する患者

授乳婦 (4.6 項参照)

### 4.4. 警告および使用上の注意

#### 骨髄抑制

タラゾパリブの投与を受けた患者において、貧血、白血球減少症/好中球減少症および (または) 血小板減少症の骨髄抑制が報告されている (4.8 項参照)。前治療による血液学的毒性から患者が回復するまで (グレード 1 以下)、タラゾパリブ投与を開始しないこと。

タラゾパリブの投与を受けている患者では、貧血、白血球減少症/好中球減少症および (または) 血小板減少症と関連する血液学的検査パラメータならびに徴候および症状を日常的にモニタリングするよう注意すること。そのような事象が発現した場合は用量調節 (減量または中断) が推奨される (4.2 項参照)。血液や血小板の輸血および (または) コロニー刺激因子の投与を伴うまたは伴わない支持療法を適宜行う場合がある。

#### 骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病

タラゾパリブなどのポリ (アデノシン二リン酸-リボース) ポリメラーゼ (PARP) 阻害薬の投与を受けた患者において、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病 (MDS/AML) が報告されている。全般的に臨床試験では、タラゾパリブの投与を受けた固形癌患者の 1%未満で MDS/AML が報告されている。MDS/AML の発現に寄与する可能性がある要因として、過去の白金製剤による化学療法、その他の DNA 損傷剤または放射線療法が挙げられる。ベースライン時に全血球数の確認を行い、投与期間中は血液学的毒性の徴候について月 1 回モニタリングすること。MDS/AML が確認された場合は、タラゾパリブの投与を中止すること。

#### 妊娠可能な女性の避妊

タラゾパリブは、Ames 試験では変異原性を示さなかったが、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験およびラット骨髄を用いた *in vivo* 小核試験で染色体異常誘発性を示し (5.3 項参照)、妊婦に投与した場合に胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。妊婦には胎児に対して有害な可能性があることを説明すること (4.6 項参照)。妊娠可能な女性は、Talzenna の投与期間中に妊娠すべきではなく、投与開始時に妊娠状態であるべきではない。投与開始前にすべての妊娠可能な女性に妊娠検査を行うこと。

女性患者は、Talzena の投与期間中および投与期間終了後 7 ヶ月以上は、極めて有効な避妊法を使用する必要がある。乳癌患者にはホルモン避妊薬の使用は推奨されないため、ホルモン避妊薬以外の相補的な 2 つの避妊法を使用すること (4.6 項参照)。

妊娠可能な女性パートナーまたは妊娠したパートナーがいる男性患者には、Talzena の投与期間中および最終投与後 4 ヶ月以上は、(精管切除後であっても) 有効な避妊法を使用するよう指示すること。

#### 4.5. 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用

タラゾパリブは薬物トランスポーターである P-gp および乳癌耐性タンパク質 (BCRP) の基質であり、主に腎クリアランスによって未変化体として排泄される。

##### タラゾパリブの血漿中濃度に影響を及ぼす可能性がある薬剤

##### *P-gp 阻害薬*

進行固形癌患者を対象とした薬物相互作用試験から得られたデータでは、P-gp 阻害薬のイトラコナゾール 100 mg の 1 日 2 回反復投与とタラゾパリブ 0.5 mg の単回投与を併用した場合に、タラゾパリブ 0.5 mg の単剤単回投与時と比較して、タラゾパリブの全身曝露量 (AUC<sub>inf</sub>) および最高濃度 (C<sub>max</sub>) がそれぞれ約 56% および 40% 増加することが示された。母集団薬物動態 (PK) 解析の結果からも、強い P-gp 阻害薬との併用投与により、タラゾパリブの単剤投与時と比較して、タラゾパリブの曝露量が 45% 増加することが示されている。

強い P-gp 阻害薬 (アミオダロン、カルベジロール、クラリスロマイシン、コビススタット、ダルナビル、dronedarone、エリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ラパチニブ、ロピナビル、プロパフェノン、キニジン、ranolazine、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、tipranavir およびベラパミルを含むが、これらに限定しない) との併用投与を避けること。強い P-gp 阻害薬との併用投与を避けられない場合は、Talzena を減量すること (4.2 項参照)。

##### *P-gp 誘導薬*

進行固形癌患者を対象とした薬物相互作用試験から得られたデータでは、P-gp 誘導薬のリファンピシン 600 mg の反復投与 (タラゾパリブ投与日にはタラゾパリブ投与の 30 分前に投与) とタラゾパリブ 1 mg の単回投与を併用した場合に、タラゾパリブ 1 mg の単剤単回投与時と比較して、タラゾパリブの C<sub>max</sub> は約 37% 増加したが、AUC<sub>inf</sub> に影響は認められなかった。この結果は、おそらく薬物相互作用試験で実施した条件下でのリファンピシンによる P-gp の誘導および阻害の両作用の最終的な結果と考えられる。リファンピシンとの併用投与の際に、タラゾパリブの用量調節は不要である。しかしながら、他の P-gp 誘導薬がタラゾパリブの曝露量に及ぼす影響については評価されていない。他の P-gp 誘導薬 (カルバマゼピン、フェニトインおよびセント・ジョーンズ・ワートを含むが、これらに限定しない) により、タラゾパリブの曝露量が減少する可能性がある。

### BCRP 阻害薬

BCRP 阻害薬がタラゾパリブの PK に及ぼす影響について、in vivo 試験は実施していない。タラゾパリブと BCRP 阻害薬を併用投与した場合、タラゾパリブの曝露量が増加する可能性がある。強い BCRP 阻害薬（curcumin およびシクロスポリンを含むが、これらに限定しない）の併用投与は避けること。強い BCRP 阻害薬との併用投与が避けられない場合は、副作用が増加する可能性について患者をモニタリングすること。

### 制酸薬の影響

母集団 PK 解析の結果から、プロトンポンプ阻害薬やヒスタミン H2 受容体拮抗薬（H<sub>2</sub>RA）などを含む制酸薬との併用投与は、タラゾパリブの吸収に顕著な影響を及ぼさないことが示されている。

### 全身性ホルモン避妊薬

タラゾパリブと経口避妊薬の薬物相互作用試験は実施していない。

## 4.6. 受胎能、妊娠および授乳

### 妊娠可能な女性／男性および女性患者の避妊

妊娠可能な女性は、Talzena の投与期間中に妊娠すべきではなく、投与開始時に妊娠状態であるべきではない。投与開始前にすべての妊娠可能な女性に妊娠検査を行うこと（4.4 項参照）。

妊娠可能な女性は、タラゾパリブの投与開始前、投与期間中および投与期間終了後 7 ヶ月以上は、極めて有効な避妊法を使用しなければならない（4.4 項）。乳癌患者にはホルモン避妊薬の使用は推奨されないため、ホルモン避妊薬以外の相補的な 2 つの避妊法を使用すること。妊娠可能な女性パートナーまたは妊娠したパートナーがいる男性患者には、Talzena の投与期間中および最終投与後 4 ヶ月以上は、（精管切除後であっても）有効な避妊法を使用するよう助言すること（4.4 項参照）。

### 妊婦

妊婦の Talzena 使用のデータは得られていない。動物試験の結果から、胚・胎児毒性が示されている（5.3 項参照）。妊婦に投与すると、Talzena は胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。妊婦または避妊法を使用しない妊娠可能な女性では、Talzena の使用は推奨されない（4.4 項参照）。

### 授乳婦

タラゾパリブがヒト乳汁中に移行するか否かは不明である。母乳哺育された児に対するリスクを排除することはできないため、Talzena の投与期間中および最終投与後少なくとも 1 ヶ月は授乳は推奨されない。

## 受胎能

患者の受胎能に関する情報は得られていない。非臨床試験での精巣における所見（回復傾向を示した）および卵巣における所見（回復性を示した）に基づき、Talzena は生殖能を有する男性患者の受胎能を害する可能性がある（5.3 項参照）。

## 4.7. 自動車の運転能力および機械の操作能力に対する影響

Talzena は、自動車の運転能力および機械の操作能力にわずかな影響を及ぼす可能性がある。タラゾパリブの投与後に、疲労／無力症または浮動性めまいが生じる可能性がある。

## 4.8. 副作用

### 安全性プロファイルの要約

Talzena の全体的な安全性プロファイルは、固形癌の治療として 494 例がタラゾパリブ 1 mg の反復投与を受けた臨床試験の併合データに基づいており、これらの被験者には、無作為化第 3 相試験に参加した生殖細胞系列の BRCA 変異を有する HER2 陰性の局所進行または転移乳癌 286 例および非無作為化第 2 相試験に参加した生殖細胞系列の BRCA 変異を有する局所進行または転移乳癌 83 例が含まれる。

これらの臨床試験でタラゾパリブ投与を受けた患者に認められた主な副作用（発現頻度 25%以上）は、疲労（57.1%）、貧血（49.6%）、悪心（44.3%）、好中球減少症（30.2%）、血小板減少症（29.6%）および頭痛（26.5%）であった。グレード 3 以上の主なタラゾパリブの副作用（発現頻度 10%以上）は、貧血（35.2%）、好中球減少症（17.4%）および血小板減少症（16.8%）であった。

副作用による用量調節（減量または投与中断）は、Talzena の投与を受けた患者の 62.3%で認められた。用量調節に至った主な副作用は、貧血（33.0%）、好中球減少症（15.8%）および血小板減少症（13.4%）であった。

副作用による投与中止は、Talzena の投与を受けた患者の 3.6%で認められた。曝露期間の中央値は 5.4 カ月（範囲 0.03～61.1 カ月）であった。

### 副作用の一覧表

併合データセットに基づき、器官別大分類および発現頻度カテゴリー別に要約した副作用を [Table 3](#) に示す。発現頻度カテゴリーの定義は、very common（10%以上）および common（1%以上 10%未満）とする。各発現頻度カテゴリー内で、重篤度の高い順に副作用を示す。

**Table 3. 5 試験の併合データセットに基づく副作用 (N = 494)**

器官別大分類 発現頻度 基本語	全グレード* n (%)	グレード 3 n (%)	グレード 4 n (%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>			
<i>Very common</i>			
血小板減少症 <sup>a</sup>	146 (29.6)	63 (12.8)	20 (4.0)
貧血 <sup>b</sup>	245 (49.6)	172 (34.8)	2 (0.4)
好中球減少症 <sup>c</sup>	149 (30.2)	77 (15.6)	9 (1.8)
白血球減少症 <sup>d</sup>	77 (15.6)	24 (4.9)	1 (0.2)
<i>Common</i>			
リンパ球減少症 <sup>e</sup>	30 (6.1)	13 (2.6)	0 (0.0)
<b>代謝および栄養障害</b>			
<i>Very common</i>			
食欲減退	100 (20.2)	2 (0.4)	0 (0.0)
<b>神経系障害</b>			
<i>Very common</i>			
浮動性めまい	69 (14.0)	1 (0.2)	N/A
頭痛	131 (26.5)	5 (1.0)	N/A
<i>Common</i>			
味覚不全	42 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>胃腸障害</b>			
<i>Very common</i>			
嘔吐	110 (22.3)	7 (1.4)	0 (0.0)
下痢	112 (22.7)	3 (0.6)	0 (0.0)
悪心	219 (44.3)	4 (0.8)	N/A
腹痛 <sup>f</sup>	105 (21.3)	8 (1.6)	N/A
<i>Common</i>			
口内炎	32 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	41 (8.3)	0 (0.0)	N/A
<b>皮膚および皮下組織障害</b>			
<i>Very common</i>			
脱毛症 <sup>g</sup>	110 (22.3)	N/A	N/A
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>			
<i>Very common</i>			
疲労 <sup>h</sup>	282 (57.1)	17 (3.4)	1 (0.2)

略語：n = 患者数，N/A = 該当せず

\* グレード 5 の副作用は認められなかった。

a. 血小板減少症および血小板数減少の基本語を含む。

b. 貧血，ヘマトクリット減少およびヘモグロビン減少の基本語を含む。

c. 好中球減少症および好中球数減少の基本語を含む。

d. 白血球減少症および白血球数減少の基本語を含む。

e. リンパ球数減少およびリンパ球減少症の基本語を含む。

f. 腹痛，上腹部痛，腹部不快感および下腹部痛の基本語を含む。

g. タラゾパリブ群ではグレード 1 は 21%，グレード 2 は 2% の患者で認められた。

h. 疲労および無力症の基本語を含む。

## 特定の副作用の記述

### 骨髄抑制

骨髄抑制と関連する副作用である貧血、好中球減少症および血小板減少症は、タラゾパリブ 1 mg/日の投与を受けた患者で非常に高頻度に認められた。骨髄抑制と関連したグレード 3 およびグレード 4 の副作用の発現頻度は、貧血はそれぞれ 34.8%および 0.4%、好中球減少症はそれぞれ 15.6%および 1.8%、血小板減少症はそれぞれ 12.8%および 4.0%であった。骨髄抑制と関連する副作用による死亡は認められなかった。骨髄抑制と関連する副作用により用量調節を必要としたタラゾパリブ 1 mg/日投与の患者の割合は約 30%までであり、骨髄抑制と関連する副作用により治験薬の投与中止に至った患者の割合は 1%未満であった。

### 副作用と疑われる事象の報告

タラゾパリブの承認後に副作用と疑われる事象を報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット・リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、付録 V に記載の国の報告制度を通じて、副作用と疑われる事象をすべて報告するよう求められる。

### 4.9. 過量投与

タラゾパリブを過量投与した経験は限られている。第 1 日にタラゾパリブ 1 mg カプセル 30 個を偶発的に自己投与し、直ちに胃洗浄の処置を受けた 1 例では、副作用は認められなかった。過量投与の症状は明らかにされていない。過量投与の際にはタラゾパリブの投与を中止して、医師は胃洗浄を検討し、一般的な支持療法に従って対症療法を行うこと。

**PREPARED BY PFIZER INC**

**CDS EFFECTIVE DATE: ■-■-20■**

**Date of Superseded CDS: ■-■-20■**

**TALAZOPARIB**

**CORE DATA SHEET**

**VERSION ■**

本剤および本剤の同種同効品として、リムパーザ®錠 [一般名：オラパリブ] 他，効能又は効果ごとに〈がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌〉は [Table 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〉は [Table 2](#) に示す。

Table 1. 同種同効品一覧表 〈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〉

販売名	ターゼナ®カプセル 1mg ターゼナ®カプセル 0.25mg ターゼナ®カプセル 0.1mg	ハラヴェン®静注 1mg	ゼロダ®錠 300	ジェムザール®注射用 200mg ジェムザール®注射用 1g	ナベルピン®注 10 ナベルピン®注 40	リムバーザ®錠 100mg リムバーザ®錠 150mg
一般名	タラゾパリプトシル酸塩	エリブリンメシル酸塩	カペシタビン	ゲムシタビン塩酸塩	ビノレルビン酒石酸塩	オラパリブ
会社名	ファイザー株式会社	エーザイ株式会社	中外製薬株式会社	日本イーライリリー株式会社	協和キリン株式会社	アストラゼネカ株式会社
効能・効果	<p>〈ターゼナカプセル 0.1mg〉</p> <p>○<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌</p> <p>〈ターゼナカプセル 0.25mg〉</p> <p>○<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌</p> <p>○がん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌</p> <p>〈ターゼナカプセル 1mg〉</p> <p>○がん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌</p>	<p>手術不能又は再発乳癌、悪性軟部腫瘍</p>	<p>○手術不能又は再発乳癌</p> <p>○結腸・直腸癌</p> <p>○胃癌</p>	<p>○非小細胞肺癌</p> <p>○睪癌</p> <p>○胆道癌</p> <p>○尿路上皮癌</p> <p>○手術不能又は再発乳癌</p> <p>○がん化学療法後に増悪した卵巣癌</p> <p>○再発又は難治性の悪性リンパ腫</p>	<p>○非小細胞肺癌</p> <p>○手術不能又は再発乳癌</p>	<p>○白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法</p> <p>○<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法</p> <p>○相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法</p> <p>○がん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌</p> <p>○<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法</p> <p>○<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺</p>

タラズパリプトシル酸塩

1.7 同種同効品一覧表

						癌 ○ <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法
作成・改訂年月	20XX年XX月作成(第1版)	2022年1月改訂(第1版)	2020年11月改訂(第2版)	2021年8月改訂(第1版)	2023年2月改訂(第1版)	2023年8月改訂(第5版)
備考	—	C3441009 試験の対照薬	C3441009 試験の対照薬	C3441009 試験の対照薬	C3441009 試験の対照薬	—

Table 2. 同種同効品一覧表 (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)

販売名	ターゼナ®カプセル 1mg ターゼナ®カプセル 0.25mg ターゼナ®カプセル 0.1mg	リムパーザ®錠 100mg リムパーザ®錠 150mg	ザイティガ®錠 250mg ザイティガ®錠 500mg	イクスタンジ®錠 40mg イクスタンジ®錠 80mg
一般名	タラゾパリプトシル酸塩	オラパリブ	アピラテロン酢酸エステル	エンザルタミド
会社名	ファイザー株式会社	アストラゼネカ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	アステラス製薬株式会社
効能・効果	<p>〈ターゼナカプセル 0.1mg〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○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</li> </ul> <p>〈ターゼナカプセル 0.25mg〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○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</li> </ul> <p>○がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌</p> <p>〈ターゼナカプセル 1mg〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法</li> <li>○BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法</li> <li>○相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ (遺伝子組換え) を含む初回化学療法後の維持療法</li> <li>○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</li> <li>○BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法</li> <li>○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</li> <li>○BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○去勢抵抗性前立腺癌</li> <li>○内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○去勢抵抗性前立腺癌</li> <li>○遠隔転移を有する前立腺癌</li> </ul>
作成・改訂年月	20XX年XX月作成 (第1版)	2023年8月改訂 (第5版)	2023年6月改訂 (第3版)	2020年5月改訂 (第1版)
備考	—	—	—	—

貯 法：室温保存  
有効期間：4年

承認番号 22300AMX00520000

販売開始 2011年7月

抗悪性腫瘍剤  
エリブリンメシル酸塩製剤

毒薬、処方箋医薬品<sup>※</sup>

**ハラヴェン**<sup>®</sup> 静注 1mg  
Halaven<sup>®</sup> Injection

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

**1. 警告**

- 1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分な対応が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、本療法が適切と判断される症例についてののみ実施すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」及び「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照し、適応患者の選択を慎重に行うこと。[2.1、8.1、9.1.1、9.2、9.3、9.8、11.1.1参照]

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- 2.1 高度な骨髄抑制のある患者  
[骨髄抑制を悪化させる可能性がある。] [1.2参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

**3. 組成・性状****3.1 組成**

販売名	ハラヴェン静注1mg
有効成分	エリブリンメシル酸塩 1.0mg (1バイアル (2.0mL) 中の分量)
添加剤	無水エタノール 0.10mL (1バイアル (2.0mL) 中の分量)
	塩酸 適量 (1バイアル (2.0mL) 中の分量)
	水酸化ナトリウム 適量 (1バイアル (2.0mL) 中の分量)

**3.2 製剤の性状**

販売名	ハラヴェン静注1mg
性状	無色澄明の液
pH	6.0～9.0
浸透圧比	約3 (0.5mg/mL、希釈しない場合) (生理食塩液に対する比)
	約1 (0.0203mg/mL <sup>※</sup> ) (生理食塩液に対する比)

注) 平均的な体表面積から換算した投与量 (2.03mg) を生理食塩液で100mLに希釈した時の濃度  
(エリブリンメシル酸塩2.03mg相当量/100mL生理食塩液)

**4. 効能又は効果**

手術不能又は再発乳癌、悪性軟部腫瘍

**5. 効能又は効果に関連する注意****〈手術不能又は再発乳癌〉**

- 5.1 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 本剤の投与を行う場合には、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を施行後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

**〈悪性軟部腫瘍〉**

- 5.3 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.4 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3、17.1.4参照]

**6. 用法及び用量**

通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1日1回1.4mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を2～5分間かけて、週1回、静脈内投与する。これを2週連続で行い、3週目は休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

**7. 用法及び用量に関連する注意**

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、投与を延期、減量又は休薬すること。

〈各サイクル1週目〉

投与開始基準	下記の基準を満たさない場合、投与を延期する。 ・好中球数：1,000/mm <sup>3</sup> 以上 ・血小板数：75,000/mm <sup>3</sup> 以上 ・非血液毒性：Grade2 <sup>※1)</sup> 以下
減量基準	前サイクルにおいて以下の副作用等が発現した場合、減量した上で投与する <sup>※2)</sup> 。 ・7日間を超えて継続する好中球数減少 (500/mm <sup>3</sup> 未満) ・発熱又は感染を伴う好中球数減少 (1,000/mm <sup>3</sup> 未満) ・血小板数減少 (25,000/mm <sup>3</sup> 未満) ・輸血を要する血小板数減少 (50,000/mm <sup>3</sup> 未満) ・Grade3 <sup>※1)</sup> 以上の非血液毒性 ・副作用等により、2週目に休薬した場合

〈各サイクル2週目〉

投与開始基準	下記の基準を満たさない場合、投与を延期する。 ・好中球数：1,000/mm <sup>3</sup> 以上 ・血小板数：75,000/mm <sup>3</sup> 以上 ・非血液毒性：Grade2 <sup>※1)</sup> 以下
投与再開基準	投与延期後1週間以内に上記の投与開始基準を満たした場合、減量して投与する <sup>※2)</sup> 。
休薬基準	投与延期後1週間以内に上記の投与開始基準を満たさない場合は、休薬する。

注1) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) に基づく。

注2) 減量を行う際、次の用量を参考にすること。

減量前の投与量	→	減量後の投与量
1.4mg/m <sup>2</sup>	→	1.1mg/m <sup>2</sup>
1.1mg/m <sup>2</sup>	→	0.7mg/m <sup>2</sup>
0.7mg/m <sup>2</sup>	→	投与中止を考慮

**8. 重要な基本的注意**

- 8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。[1.2、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 QT間隔延長があらわれたとの報告があるので、投与開始前は心電図検査及び電解質検査を行うこと。本剤投与中は適宜心電図検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。
- 8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]
- 8.4 間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査を行うなどして、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意****9.1 合併症・既往歴等のある患者**

9.1.1 骨髄抑制のある患者 [1.2、8.1、11.1.1参照]

**9.2 腎機能障害患者**

本剤のAUCが増加する傾向がある。[1.2、16.6.1参照]

### 9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を有する患者に投与する場合は、減量を考慮すること。本剤のAUCが増加し、好中球減少の発現頻度が高くなる傾向がある。[1.2、16.6.2参照]

### 9.4 生殖能を有する者

生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。動物実験（ラット、イヌ）において精巣毒性が認められている。

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で胚致死作用及び催奇形作用が報告されている。[2.3参照]

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多く、骨髄抑制や消化器症状等の副作用があらわれやすい。[1.2参照]

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	併用により、骨髄抑制が増強するおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて減量又は休薬期間の延長を行うこと。	ともに骨髄抑制作用を有し、骨髄抑制が増強するおそれがある。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 骨髄抑制

白血球減少（99.2%）、好中球減少（98.5%）、リンパ球減少（63.6%）、貧血（23.5%）、ヘモグロビン減少（21.2%）、発熱性好中球減少（12.1%）、血小板減少（9.1%）、赤血球減少（3.8%）、汎血球減少（頻度不明）等があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量や休薬等を行い、必要に応じて、G-CSF製剤や抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。Grade3以上の白血球及び好中球減少の最低値は、ともに投与開始14日後（中央値）にあらわれ、最低値発現日からともに7日後（中央値）に回復した。[1.2、8.1、9.1.1参照]

#### 11.1.2 感染症（頻度不明）

敗血症、肺炎等があらわれることがある。

#### 11.1.3 末梢神経障害（末梢性ニューロパチー）（28.0%）

観察を十分に行い、しびれ等の症状が認められた場合には、減量や休薬等の適切な処置を行うこと。

#### 11.1.4 肝機能障害（8.3%）[8.3参照]

#### 11.1.5 間質性肺炎（1.5%）[8.4参照]

#### 11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

### 11.2 その他の副作用

	30%以上	5~30%未満	5%未満	頻度不明
血液			血小板増加	
消化器	悪心(40.2%)、 口内炎(34.1%)	嘔吐、便秘、 下痢、腹痛	口唇炎、口内乾燥、 口の感覚鈍麻、 流涎過多、 歯痛、歯肉痛、 歯周炎、舌炎、 舌苔、嚥下障害、 腹部不快感、 消化不良、 胃腸粘膜障害、 胃炎、 裂肛、 肛門周囲痛	肺炎、 粘膜の炎症
全身症状	疲労(34.1%)、 発熱(31.1%)	倦怠感、 浮腫	無力症、 疼痛、 インフルエンザ 様疾患	
精神神経系		味覚異常、 頭痛、 めまい	同名性半盲、 傾眠、 不眠症、 不安、 感覚鈍麻、 感覚障害	

	30%以上	5~30%未満	5%未満	頻度不明
代謝	食欲減退(34.8%)	血中アルブミン、 カリウム、 リンの低下、 総コレステロールの 上昇、 耐糖能障害	血中ナトリウム、 クロール、 カルシウム、 総蛋白、 血糖の低下、 血中リン、 トリグリセリドの上昇	
筋骨格系		筋肉痛、 関節痛	頸部痛、 背部痛、 肩径部痛、 四肢痛、 筋固縮、 筋痙攣、 関節炎、 変形性関節症	骨痛
呼吸器		咳嗽、 口腔咽頭痛	呼吸困難、 鼻出血、 鼻漏、 口腔咽頭不快感、 上気道炎、 胸膜炎、 放射線性 肺臓炎、 発声障害、 肺塞栓症、 咯血、 胸水	
皮膚	脱毛症(46.2%)	発疹	湿疹、 蕁麻疹、 そう痒症、 光線過敏性 反応、 皮膚乾燥、 皮膚筋炎	
肝臓		AST、 ALT、 Al-P、 γ-GTP、 LDHの上昇	総ビリルビンの 上昇、 脂肪肝	
循環器			動悸、 血圧上昇、 頻脈、 心電図QT 延長、 心室性期外 収縮	
泌尿器		蛋白尿、 尿潜血	尿意切迫、 BUN、 血中クレアチニンの 上昇、 尿路感染、 排尿障害、 腎不全	
感覚器			結膜炎、 眼の異常感、 複視、 眼脂、 眼痛、 眼乾燥、 流涙増加、 耳漏、 耳鳴、 白内障	
その他		CK、 CRPの上 昇、 体重減少	注射部位 反応（ そう痒感 等）、 注射部位 漏出、 胸痛、 口渇、 過敏症、 膈分泌物、 血管炎、 出血、 ほてり、 体重増加、 不規則月経	

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を他の医薬品と混注しないこと。

14.1.2 本剤を5%ブドウ糖注射液で希釈した場合、反応生成物が検出されるため、希釈する場合は日本薬局方生理食塩液を使用すること。また、0.01mg/mL未満の濃度に希釈しないこと。

14.1.3 調製時には手袋、ゴーグル及び保護衣の着用が望ましい。本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤をシリンジに入れ、室温で保存した場合は6時間以内、冷蔵で保存した場合は24時間以内に投与すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

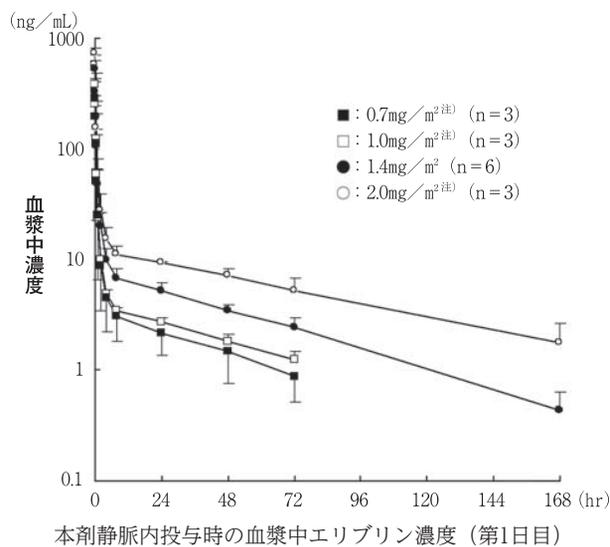
前治療歴を有する患者において、本剤の投与後に骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人固形がん患者15例に本剤0.7<sup>(注)</sup>、1.0<sup>(注)</sup>、1.4又は2.0<sup>(注)</sup>mg/m<sup>2</sup>を2~10分間かけて静脈内投与したとき、本剤は3相性の消失推移を示した<sup>1)</sup>。



本剤静脈内投与時の血漿中エリブリン濃度 (第1日目)

薬物動態パラメータ (1.4mg/m<sup>2</sup>投与時)

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL (L/hr/m <sup>2</sup> )	V <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )
第1日目	519.4±107.2	672.7±113.7	39.4±8.3	1.89±0.33	76.3±19.2
第8日目	544.4±52.5	698.5±128.8	38.6±5.2	1.82±0.34	67.8±12.4

(第1日目n=6、第8日目n=5、平均値±標準偏差)

注) 本剤の承認された用量は、成人1日1回1.4mg/m<sup>2</sup> (体表面積) である。

### 16.3 分布

*In vitro*試験におけるエリブリン (100~1,000ng/mL) のヒト血漿蛋白結合率は48.92~65.07%であった<sup>2)</sup>。

ラットに<sup>14</sup>C標識エリブリン酢酸塩0.75mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後7日目までに多くの組織に放射能が分布していた。特に、肺、膀胱、腎皮質、腎髄質、肝臓、脾臓、甲状腺、胃、唾液腺で高い放射能が認められ、中枢神経系では低かった。

イヌに<sup>14</sup>C標識エリブリン酢酸塩0.08mg/kgを単回静脈内投与したとき、血液中放射能/血漿中放射能の比は0.94~1.25であった<sup>3)</sup>。

### 16.4 代謝

固形がん患者6例に<sup>14</sup>C標識体を単回静脈内投与したとき、血漿中の放射能の大部分が未変化体であった。また、投与後168時間までに尿糞中に排泄された放射能の78.6%が未変化体であった<sup>4)</sup> (外国人データ)。

*In vitro*試験の結果から、CYP3A4が主にエリブリンの代謝に寄与すると考えられた<sup>5)</sup>。

### 16.5 排泄

固形がん患者6例に<sup>14</sup>C標識体を単回投与したとき、投与後168時間までに、投与した放射能の8.9%が尿中に、77.6%が糞中に排泄された。尿糞中の放射能のうち、78.6%が未変化体として排泄された<sup>4)</sup> (外国人データ)。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害患者

固形がん患者19例の腎機能をクレアチニンクリアランスによって、正常 (≥80mL/min)、中等度腎機能障害 (30-50mL/min) 及び重度腎機能障害 (15-29mL/min) に分類し、それぞれ本剤を1.4mg/m<sup>2</sup>、1.4mg/m<sup>2</sup>及び0.7mg/m<sup>2</sup>投与した際の薬物動態パラメータにおいて、腎機能の低下に伴い半減期は変化しないものの、クリアランスの低下、AUC (投与量補正時) の増加及びC<sub>max</sub> (投与量補正時) の増加が認められた<sup>6)</sup> (外国人データ)。[9.2参照]

腎機能正常患者及び腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

	正常 (N=6)	中等度 (N=7)	重度 (N=6)
用量 (mg/m <sup>2</sup> )	1.4	1.4	0.7
C <sub>max</sub> (ng/mL/mg) <sup>注)</sup>	109±50.4	140±51.6	236±176
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL/mg) <sup>注)</sup>	408±224	595±299 <sup>a)</sup>	575±232
t <sub>1/2</sub> (hr)	43.4±15.3	43.9±10.9 <sup>a)</sup>	38.7±12.5
CL (L/hr)	3.13±1.65	2.07±1.03 <sup>a)</sup>	2.01±0.875
V <sub>ss</sub> (L)	144±73.7	86.5±32.7 <sup>a)</sup>	66.6±26.8

注) エリブリン1mgあたりに補正した数値を示す。

a) n=6

#### 16.6.2 肝機能障害患者

固形がん患者18例の肝機能をChild-Pugh分類によって、正常、軽度肝機能障害 (Child-Pugh A) 及び中等度肝機能障

害 (Child-Pugh B) に分類し、それぞれ本剤を1.4mg/m<sup>2</sup>、1.1mg/m<sup>2</sup>及び0.7mg/m<sup>2</sup>投与した際の薬物動態パラメータにおいて、肝機能の低下に伴いクリアランスの低下、半減期の延長、AUC (投与量補正時) の増加及びC<sub>max</sub> (投与量補正時) の増加が認められた<sup>7)</sup> (外国人データ)。[9.3参照]

肝機能正常患者及び肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

	正常 (N=6)	Child-Pugh A (N=7)	Child-Pugh B (N=5)
用量 (mg/m <sup>2</sup> )	1.4	1.1	0.7
C <sub>max</sub> (ng/mL/mg) <sup>注)</sup>	72.0±20.2	83.9±28.5	100±46.2
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL/mg) <sup>注)</sup>	229±58.3	420±175.4	646±412.6
t <sub>1/2</sub> (hr)	36.1±8.65	41.1±12.73	65.9±18.50
CL (L/hr)	4.57±0.959	2.75±1.094	2.06±1.028
V <sub>ss</sub> (L)	166±50.1	113±29.1	149±81.5

注) エリブリン1mgあたりに補正した数値を示す。

### 16.6.3 高齢者

母集団薬物動態解析より、エリブリンのクリアランスは、65歳以上の患者と65歳未満の患者において有意な差は認められなかった<sup>6)</sup>。

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 その他

*In vitro*試験においてエリブリンはCYP3A4に対して可逆的な競合阻害作用 (K<sub>i</sub>: 3~17μmol/L) を示したが、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP2E1に対してはほとんど阻害作用を示さなかった。また、ヒト肝細胞においてCYP1A、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3Aの酵素活性及び蛋白発現量に影響を及ぼさなかった<sup>5)</sup>。

外国人固形がん患者10例に本剤とケトコナゾールを併用投与した際に、エリブリンの薬物動態パラメータはケトコナゾールの影響を受けなかった<sup>9)</sup>。

外国人固形がん患者11例にリファンピシンを反復投与した後に本剤と併用投与した際に、エリブリンの薬物動態パラメータはリファンピシンの影響を受けなかった<sup>10)</sup>。

### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### 〈手術不能又は再発乳癌〉

#### 17.1.1 進行又は再発乳癌を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験

アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤を含む前治療を有する進行又は再発乳癌患者に対し、奏効率率は21.3% (17/80例) であった<sup>11)</sup>。

安全性解析対象症例81例中全例に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少 (98.8%)、白血球減少 (98.8%)、脱毛症 (58.0%)、リンパ球減少 (54.3%)、疲労 (44.4%)、食欲減退 (43.2%)、悪心 (42.0%)、口内炎 (39.5%)、味覚異常 (33.3%)、ヘモグロビン減少 (32.1%)、ASTの上昇 (29.6%)、ALTの上昇 (27.2%)、CKの上昇 (25.9%)、発熱 (24.7%)、末梢神経障害 (24.7%)、γ-GTPの上昇 (19.8%)、耐糖能障害 (16.0%)、嘔吐 (14.8%)、頭痛 (14.8%)、発熱性好中球減少 (14.8%)、下痢 (13.6%)、Al-Pの上昇 (13.6%)、LDHの上昇 (12.3%)、筋肉痛 (12.3%)、発疹 (12.3%)、便秘 (12.3%)、血小板減少 (11.1%)、倦怠感 (11.1%) であった。(試験終了時の集計)

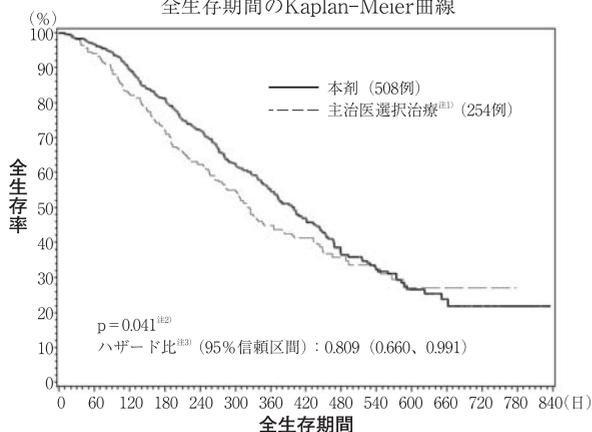
#### 17.1.2 進行又は再発乳癌を対象とした外国臨床第Ⅲ相試験

アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤を含む前治療2~5レジメンの進行又は再発乳癌患者 (762例) において、主治医選択治療を比較対照とし、全生存期間を主要評価項目として本剤の主治医選択治療に対する優越性の検証を目的とした第Ⅲ相比較試験が実施された。

その結果、全生存期間において、本剤の主治医選択治療に対する優越性が確認された。

本剤投与群における全生存期間の中央値は399日であった<sup>12)</sup>。安全性解析対象症例のうち本剤が投与された503例中475例 (94.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少 (52.7%)、脱毛症 (44.3%)、末梢神経障害 (31.6%)、悪心 (29.8%)、疲労 (25.6%)、白血球減少 (24.1%)、無力症 (22.3%)、貧血 (16.7%)、食欲減退 (16.5%)、便秘 (15.1%)、発熱 (13.5%)、嘔吐 (12.9%)、下痢 (12.9%)、体重減少 (11.7%)、頭痛 (10.3%) であった。(試験終了時の集計)

全生存期間のKaplan-Meier曲線



注1) 主治医選択治療のうち、10例以上で使用された薬剤は以下の通り。

薬剤名：例数 (%)	
ピノレルピン：61 (24.0)	パクリタキセル：26 (10.2)
ゲムシタピン：46 (18.1)	ドキシソルピシン：23 (9.1)
カペシタピン：44 (17.3)	ドセタキセル：10 (3.9)

注2) HER2/neu、カペシタピン前治療歴及び地域を層とした層別log-rank検定

注3) 本剤/主治医選択治療

HER2/neu、カペシタピン前治療歴及び地域を層としたCox回帰モデルに基づき算出した。

### 〈悪性軟部腫瘍〉

#### 17.1.3 進行又は再発悪性軟部腫瘍を対象とした国内臨床第II相試験

1レジメン以上の前治療歴を有する進行又は再発の悪性軟部腫瘍患者 (51例) に対し、有効性及び安全性を評価した。有効性は2つの腫瘍組織型群別 (平滑筋肉腫又は脂肪肉腫群、その他組織型群) に評価を行った。本試験では、胎児性横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍、消化管間質腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞腫、神経芽細胞腫、悪性中皮腫、子宮の中胚葉性混合腫瘍を組み入れ対象から除外した。

主要評価項目である投与12週時のprogression-free rate (PF率：その時点の評価がCR、PR又はSDであった被験者の割合) は以下の通りであった<sup>13)</sup>。

投与12週時のPF率

	脂肪肉腫/平滑筋肉腫 (N=35)	その他組織型 (N=16)
12週時評価		
CR	0	0
PR	0	0
SD	21	5
PF率 (%)	60	31
(90%信頼区間)	(44.7, 74.0)	(13.2, 54.8)

安全性解析対象症例51例中全例に副作用が認められた。主な副作用は、白血球減少 (100.0%)、好中球減少 (98.0%)、リンパ球減少 (78.4%)、貧血 (47.1%)、発熱 (41.2%)、倦怠感 (39.2%)、悪心 (37.3%)、末梢神経障害 (33.3%)、脱毛症 (27.5%)、口内炎 (25.5%)、味覚異常 (23.5%)、ALTの上昇 (23.5%)、ASTの上昇 (23.5%)、食欲減退 (21.6%)、疲労 (17.6%)、便秘 (15.7%)、発疹 (15.7%)、血中アルブミンの低下 (15.7%)、LDHの上昇 (15.7%)、鼻咽頭炎 (13.7%)、CKの上昇 (13.7%)、蛋白尿 (13.7%)、頭痛 (11.8%)、上気道感染 (11.8%)、血中リンの低下 (11.8%)、肝機能障害 (11.8%) であった。(効能追加承認時の集計) [5.4参照]

#### 17.1.4 進行又は再発悪性軟部腫瘍を対象とした外国臨床第III相試験

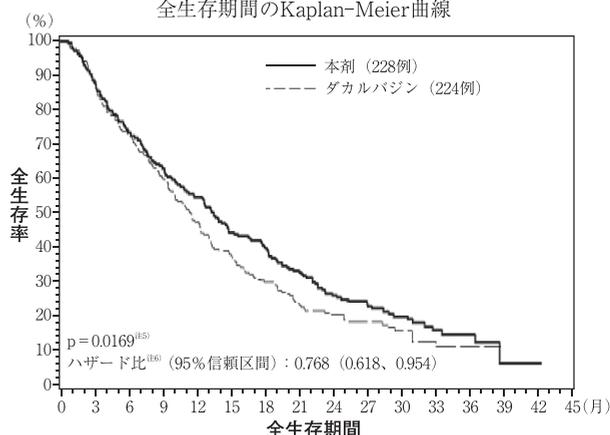
2レジメン以上の前治療歴を有する進行又は再発の脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者 (452例) において、ダカルバジン<sup>注4)</sup>を比較対照とし、全生存期間を主要評価項目として本剤のダカルバジンに対する優越性の検証を目的とした第III相比較試験が実施された。その結果、全生存期間において、本剤のダカルバジンに対する優越性が確認された。

本剤投与群における全生存期間の中央値は13.5ヵ月であった<sup>14)</sup>。安全性解析対象症例のうち本剤が投与された226例中210例 (92.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少 (50.0%)、疲労 (36.7%)、脱毛症 (34.5%)、悪心 (33.2%)、末梢神経障害 (26.1%)、貧血 (24.3%)、白血球減少 (22.6%)、便秘 (16.8%)、無力症 (15.9%)、発熱 (14.6%)、食欲減退

(14.2%)、下痢 (13.3%)、口内炎 (12.8%)、嘔吐 (11.9%)、頭痛 (10.2%) であった。(効能追加承認時の集計) [5.4参照]

注4) ダカルバジンは悪性軟部腫瘍に対して国内未承認

全生存期間のKaplan-Meier曲線



注5) 組織型、地域、前化学療法のレジメン数を層とした層別log-rank検定

注6) 本剤/ダカルバジン

組織型、地域、前化学療法のレジメン数を層としたCox回帰モデルに基づき算出した。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

エリブリンメシル酸塩は、チューブリンの重合を阻害して微小管の伸長を抑制することで正常な紡錘体形成を妨げる。その結果、G<sub>2</sub>/M期で細胞分裂を停止させてアポトーシスによる細胞死を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示す<sup>15)~18)</sup>。

### 18.2 抗腫瘍効果

#### 18.2.1 *in vitro*試験

(1) エリブリンメシル酸塩は、ヒト乳癌由来細胞株 (MDA-MB-231, MDA-MB-435, MDA-MB-468及びHCC1806) に対して、細胞増殖抑制作用を示した<sup>15)、19)</sup>。

(2) β-チューブリン変異を有するパクリタキセル耐性ヒト卵巣癌由来細胞株 (1A9PTX10及び1A9PTX22) に対して、エリブリンメシル酸塩の細胞増殖抑制作用は減弱しなかった<sup>19)</sup>。

#### 18.2.2 *in vivo*試験

エリブリンメシル酸塩は、ヒト乳癌由来細胞株 (MDA-MB-435, MX-1及びUISO-BCA-1)、ヒト線維肉腫由来細胞株 (HT-1080)、ヒト平滑筋肉腫由来細胞株 (SK-LMS-1) 及びヒトユーイング肉腫由来細胞株 (A673) 皮下移植マウスに対して、腫瘍増殖抑制作用を示し、実験終了時点まで腫瘍の完全退縮が維持されていたマウスも観察された<sup>15)、20)、21)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エリブリンメシル酸塩 (Eribulin Mesilate)

化学名：(2*R*, 3*R*, 3*aS*, 7*R*, 8*aS*, 9*S*, 10*aR*, 11*S*, 12*R*, 13*aR*, 13*bS*, 15*S*, 18*S*, 21*S*, 24*S*, 26*R*, 28*R*, 29*aS*) -2- [(2*S*) -3-Amino-2-hydroxypropyl] -3-methoxy-26-methyl-20,27-dimethylidenehexacosahydro-11,15:18,21:24,28-triepoxy-7,9-ethano-12,15-methano-9*H*,15*H*-furo [3,2-*l*] furo [2',3':5,6] pyrano [4,3-*b*] [1,4] dioxacyclopentacosin-5 (4*H*) -one monomethanesulfonate

分子式：C<sub>40</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>11</sub>・CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

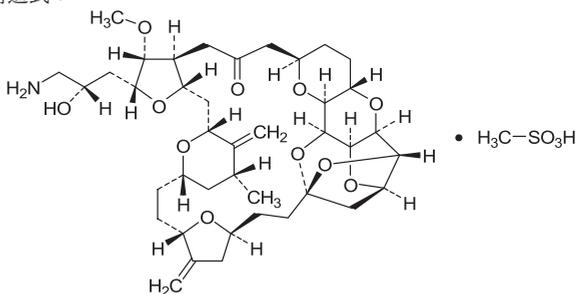
分子量：826.00

性状：エリブリンメシル酸塩は白色の粉末である。

本品は水、メタノール、エタノール(99.5)及びジメチルスルホキシドに溶けやすい。

本品は吸湿性である。

構造式：



## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

2.0mL [1バイアル]

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料：日本人固形がん患者を対象とした臨床第Ⅰ相試験（国内試験）（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.3） [HAL-0050]
- 2) 社内資料：エリブリンメシル酸塩の血漿たん白結合（2011年4月22日承認、CTD 2.6.4.4.3） [HAL-0051]
- 3) 社内資料：<sup>14</sup>C-エリブリン酢酸塩由来放射能の分布（ラット、イス）（2011年4月22日承認、CTD 2.6.4.4.2.2） [HAL-0052]
- 4) 社内資料：固形がん患者を対象としたマスバランス試験（外国試験）（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.4） [HAL-0053]
- 5) 社内資料：エリブリンメシル酸塩の*in vitro*代謝（2011年4月22日承認、CTD 2.6.4.5.3） [HAL-0054]
- 6) 社内資料：エリブリンメシル酸塩の母集団薬物動態解析（2011年4月22日承認、CTD 2.7.2.3.2.3） [HAL-0055]
- 7) Devriese L. A. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 2012 ; 70 (6) : 823-832 [HAL-0168]
- 8) Tan A. R. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 2015 ; 76 (5) : 1051-1061 [HAL-0638]
- 9) Devriese L. A. et al. : Invest. New Drugs, 2013 ; 31 (2) : 381-389 [HAL-0119]
- 10) Devriese L. A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 2013 ; 75 (2) : 507-515 [HAL-0135]
- 11) 社内資料：進行又は再発乳癌を対象とした臨床第Ⅱ相試験（国内試験）（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.11） [HAL-0058]
- 12) 社内資料：進行又は再発乳癌を対象とした臨床第Ⅲ相試験（外国試験）（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.12） [HAL-0059]
- 13) 社内資料：進行又は再発悪性軟部腫瘍を対象とした臨床第Ⅱ相試験（国内試験）（2016年2月29日承認、CTD 2.7.6.3） [HAL-0342]
- 14) 社内資料：進行又は再発悪性軟部腫瘍を対象とした臨床第Ⅲ相試験（外国試験）（2016年2月29日承認、CTD 2.7.6.1） [HAL-0343]
- 15) Towle M. J. et al. : Cancer Res., 2001 ; 61 (3) : 1013-1021 [HAL-0002]
- 16) Kuznetsov G. et al. : Cancer Res., 2004 ; 64 (16) : 5760-5766 [HAL-0003]
- 17) Jordan M. A. et al. : Mol. Cancer Ther., 2005 ; 4 (7) : 1086-1095 [HAL-0004]
- 18) 社内資料：エリブリンメシル酸塩の作用機序に関する検討（2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.2） [HAL-0060]
- 19) 社内資料：エリブリンメシル酸塩のがん細胞増殖抑制作用（*in vitro*）（2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.1） [HAL-0061]
- 20) 社内資料：エリブリンメシル酸塩の抗腫瘍効果（*in vivo*）（2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2.2.1） [HAL-0062]
- 21) 社内資料：エリブリンメシル酸塩と他の抗がん剤の併用効果（*in vivo*）（2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2.2.4） [HAL-0063]

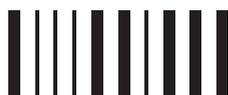
## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社 hhcホットライン  
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10  
フリーダイヤル 0120-419-497

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元（輸入元）

エーザイ株式会社  
東京都文京区小石川4-6-10





\*添付文書は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

\*2020年11月改訂(第2版、用法及び用量変更)  
2019年10月改訂

日本標準商品分類番号  
874223

貯法：室温保存  
有効期間：4年

抗悪性腫瘍剤

カペシタビン錠

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

ゼローダ<sup>®</sup>錠300

XELODA<sup>®</sup> Tablets

承認番号 21500AMZ00400  
販売開始 2003年6月



Roche ロシュグループ

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

### 1. 警告

- 1.1 本剤を含むがん化学療法は、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、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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。
- 1.2 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。[2.2、8.1、10.1参照]
- 1.3 本剤とワルファリンカリウムとの併用により、血液凝固能検査値異常、出血が発現し死亡に至った例も報告されている。これらの副作用は、本剤とワルファリンカリウムの併用開始数日後から本剤投与中止後1ヶ月以内の期間に発現しているため、併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。[10.2、16.7.1参照]

### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者 [1.2、8.1、10.1参照]
- 2.3 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1、16.6.1参照]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	ゼローダ錠300
有効成分	1錠中 カペシタビン300mg
添加剤	無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化チタン

#### 3.2 製剤の性状

販売名	ゼローダ錠300	
剤形	フィルムコーティング錠	
色調	白色	
外形	平面	
	側面	
長径	約13.4mm	
短径	約7.1mm	
厚さ	約4.8mm	
質量	約385mg	
識別コード	ゼローダ300	

### 4. 効能又は効果

- 手術不能又は再発乳癌
- 結腸・直腸癌
- 胃癌

### 5. 効能又は効果に関連する注意

(手術不能又は再発乳癌)

- 5.1 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 単剤投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の増悪若しくは再発例に限る。
- 5.3 併用療法に関して、初回化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

### \*6. 用法及び用量

手術不能又は再発乳癌にはA法又はB法を使用し、ラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合にはC法を使用する。結腸・直腸癌における補助化学療法にはB法を使用し、オキサリプラチンと併用する場合にはC法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でC法又はE法を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合にはD法を使用する。胃癌には白金製剤との併用でC法を使用する。

A法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、21日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

体表面積	1回用量
1.31m <sup>2</sup> 未満	900mg
1.31m <sup>2</sup> 以上1.64m <sup>2</sup> 未満	1,200mg
1.64m <sup>2</sup> 以上	1,500mg

B法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.33m <sup>2</sup> 未満	1,500mg
1.33m <sup>2</sup> 以上1.57m <sup>2</sup> 未満	1,800mg
1.57m <sup>2</sup> 以上1.81m <sup>2</sup> 未満	2,100mg
1.81m <sup>2</sup> 以上	2,400mg

C法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.36m <sup>2</sup> 未満	1,200mg
1.36m <sup>2</sup> 以上1.66m <sup>2</sup> 未満	1,500mg
1.66m <sup>2</sup> 以上1.96m <sup>2</sup> 未満	1,800mg
1.96m <sup>2</sup> 以上	2,100mg

D法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、5日間連日経口投与し、その後2日間休薬する。これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.31m <sup>2</sup> 未満	900mg
1.31m <sup>2</sup> 以上1.64m <sup>2</sup> 未満	1,200mg
1.64m <sup>2</sup> 以上	1,500mg

E法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.31m <sup>2</sup> 未満	900mg
1.31m <sup>2</sup> 以上1.69m <sup>2</sup> 未満	1,200mg
1.69m <sup>2</sup> 以上2.07m <sup>2</sup> 未満	1,500mg
2.07m <sup>2</sup> 以上	1,800mg

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈効能共通〉

\*7.1 各用法の開始用量（1回用量）は以下の体表面積あたりの用量から算出している。

- ・A法：825mg/m<sup>2</sup>
- ・B法：1,250mg/m<sup>2</sup>
- ・C法：1,000mg/m<sup>2</sup>
- ・D法：825mg/m<sup>2</sup>
- ・E法：800mg/m<sup>2</sup>

### 7.2 休薬・減量について

7.2.1 B法及びC法において副作用が発現した場合には、以下の規定を参考にして休薬・減量を行うこと。なお、胃癌における術後補助化学療法においてGrade2の非血液毒性が発現した場合には、以下のGrade3の休薬・減量規定を参考にして休薬・減量を考慮すること。

#### 休薬・減量の規定

NCIによる毒性のGrade判定 <sup>注)</sup>	治療期間中の処置	治療再開時の投与量
Grade1	休薬・減量不要	減量不要
Grade2 初回発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量不要
2回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階1
3回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階2
4回目発現	投与中止・再投与不可	—
Grade3 初回発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階1
2回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階2
3回目発現	投与中止・再投与不可	—
Grade4 初回発現	投与中止・再投与不可 あるいは治療継続が患者にとって望ましいと判定された場合は、Grade0-1に軽快するまで投与中断	減量段階2

上記の休薬・減量の規定に応じて減量を行う際、以下の用量を参考にすること。

・1,250mg/m<sup>2</sup>相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階1	減量段階2
1.13m <sup>2</sup> 未満	900mg	600mg
1.13m <sup>2</sup> 以上1.21m <sup>2</sup> 未満	1,200mg	
1.21m <sup>2</sup> 以上1.45m <sup>2</sup> 未満		1,500mg
1.45m <sup>2</sup> 以上1.69m <sup>2</sup> 未満	1,800mg	
1.69m <sup>2</sup> 以上1.77m <sup>2</sup> 未満		1,200mg
1.77m <sup>2</sup> 以上		

・1,000mg/m<sup>2</sup>相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階1	減量段階2
1.41m <sup>2</sup> 未満	900mg	600mg
1.41m <sup>2</sup> 以上1.51m <sup>2</sup> 未満	1,200mg	
1.51m <sup>2</sup> 以上1.81m <sup>2</sup> 未満		1,500mg
1.81m <sup>2</sup> 以上2.11m <sup>2</sup> 未満	1,200mg	
2.11m <sup>2</sup> 以上		

7.2.2 一旦減量した後に増量は行わないこと。

注) B法による国内臨床試験においてはNCI-CTC (Ver.2.0)によりGradeを判定した。手足症候群は以下の判定基準に従った。また、C法による国内臨床試験においては手足症候群も含めてCTCAE v3.0又はCTCAE v4.03によりGradeを判定した。

Grade	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることはない症状
2	腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み	日常生活を遂行できない症状
該当する症状のGradeが両基準（臨床領域、機能領域）で一致しない場合は、より適切と判断できるGradeを採用する		

### 〈治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

\*7.3 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。[17.1.9-17.1.11参照]

### 〈胃癌における術後補助化学療法〉

7.4 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。[17.1.12参照]

### 〈結腸癌及び胃癌における術後補助化学療法〉

7.5 投与期間が8コースを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。[1.2、2.2、10.1参照]

8.2 本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、9.2.2、11.1.4-11.1.6、11.1.13参照]

\*8.3 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。

8.4 治療切除不能な進行・再発の胃癌、直腸癌における補助化学療法に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」<sup>1),2)</sup>等）を熟読すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 冠動脈疾患の既往歴のある患者  
心障害があらわれるおそれがある。[11.1.3参照]

### 9.1.2 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強するおそれがある。[8.2、11.1.6参照]

### 9.1.3 消化管潰瘍又は出血のある患者

症状が悪化するおそれがある。

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。[2.3、9.2.2参照]

#### 9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

副作用が重症化又は発現率が上昇するおそれがある。[8.2、9.2.1、16.6.1参照]

### 9.3 肝機能障害患者

### 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

\*9.4.2 妊娠可能な女性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

\*9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胚致死作用及び催奇形作用が報告されている。マウスにおいて、早期胚死亡、脳室拡張、骨格変異の増加、化骨遅延（198mg/kg/日以上 反復投与）、サルにおいて、流産、胚死亡（90mg/kg/日以上 反復投与）が報告されている。[2.4、9.4.2参照]

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（マウス）において、乳汁への移行（198mg/kg 単回投与）が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。特に80歳以上の高齢者において、重症の下痢、嘔気、嘔吐等の発現率が上昇したとの報告がある。

10. 相互作用

本剤が肝チトクロームP450 (CYP2C9) の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下する可能性があるため、CYP2C9で代謝を受ける薬剤と併用する場合に併用薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (ティーエスワン) [1.2、2.2、8.1参照]	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム [1.3、16.7.1参照]	併用開始数日後から本剤投与中止後1ヶ月以内の期間に血液凝固能検査値異常、出血の発現が報告されている。定期的に血液凝固能検査 (プロトロンビン時間、INR等) を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。	本剤が肝チトクロームP450 (CYP2C9) の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇したとの報告があるので、フェニトインの血中濃度の変化に注意すること。	本剤が肝チトクロームP450 (CYP2C9) の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	副作用が増強するおそれがある。	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 脱水症状 (頻度不明<sup>注1)</sup>)

激しい下痢 (初期症状: 腹痛、頻回の軟便等) があらわれ脱水症状まで至ることがある。このような症状があらわれた場合には、投与を中止し補液、電解質投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 手足症候群 (Hand-foot syndrome) (頻度不明<sup>注1)</sup>)

手掌及び足底に湿性落屑、皮膚潰瘍、水疱、疼痛、知覚不全、有痛性紅斑、腫脹等の手足症候群があらわれることがある。

11.1.3 心障害 (頻度不明<sup>注1)</sup>)

心筋梗塞、狭心症、律動異常、心停止、心不全、突然死、心電図異常 (心房性不整脈、心房細動、心室性期外収縮等) 等の心障害があらわれることがある。[9.1.1参照]

11.1.4 肝障害、黄疸 (頻度不明<sup>注1)</sup>)

肝機能検査値異常、黄疸を伴う肝障害があらわれ、肝不全に至った症例も報告されている。なお、肝機能検査値異常を伴わない黄疸があらわれることが報告されている。[8.2参照]

11.1.5 腎障害 (頻度不明)

腎機能検査値異常を伴う腎障害があらわれることがある。[8.2参照]

\* 11.1.6 骨髄抑制 (頻度不明<sup>注1)</sup>)

汎血球減少、顆粒球減少等の骨髄抑制が、また、骨髄抑制の持続により易感染症、敗血症等があらわれることがある。[8.2、9.1.2参照]

11.1.7 口内炎 (頻度不明<sup>注1)</sup>)

口内炎 (粘膜炎、粘膜潰瘍、口腔内潰瘍等) があらわれることがある。有痛性の紅斑、口内潰瘍、舌潰瘍等が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

11.1.8 間質性肺炎 (頻度不明)

間質性肺炎 (初期症状: 咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等) があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 重篤な腸炎 (頻度不明)

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがある。激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 重篤な精神神経系障害 (白質脳症等) (頻度不明)

歩行障害、麻痺、錐体外路症状、失調、協調運動障害、平衡障害、構音障害、意識障害、嗜眠、錯乱、健忘、指南力低下、知覚障害、尿失禁等があらわれることがある。また、このような症状が白質脳症等の初期症状としてあらわれることがある。

11.1.11 血栓塞栓症 (頻度不明)

深部静脈血栓症、脳梗塞、肺塞栓症等があらわれることがある。

11.1.12 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明)

11.1.13 溶血性貧血 (頻度不明) [8.2参照]

11.2 その他の副作用

11.2.1 単剤療法における報告

	10%以上 <sup>注2)</sup>	10%未満 <sup>注2)</sup>	頻度不明 <sup>注1)</sup>
精神神経系		味覚異常、頭痛、浮動性めまい	不眠症、うつ病、錯覚
消化器	悪心 (33.2%)、食欲不振 (30.5%)、嘔吐	便秘、腹痛、上腹部痛、口唇炎	消化不良、鼓腸、食道炎、十二指腸炎、胃腸出血、胃炎、口内乾燥、軟便、口渇、胃不快感
循環器			胸痛、下肢浮腫、心筋症、心筋虚血、頻脈
呼吸器		咳嗽	呼吸困難
血液	赤血球数減少 (26.2%)、白血球数減少 (24.8%)、リンパ球数減少 (21.5%)、ヘモグロビン減少	ヘマトクリット減少、血小板数減少、単球数増加、プロトロンビン時間延長、好中球数減少	貧血
皮膚	色素沈着障害	発疹、脱毛症	爪の異常 (爪甲離床症、脆弱爪、爪変色、爪ジストロフィー等)、紅斑性皮膚疹、皮膚亀裂、光線過敏、放射線照射リコール症候群、皮膚乾燥、剥脱性皮膚炎、皮膚落屑、そう痒症、皮膚炎
眼			眼障害 (結膜炎、角膜炎、眼刺激等)、流涙増加
肝臓・腎臓	血中ビリルビン増加 (24.2%)、AST増加、LDH増加、ALT増加、Al-P増加	尿沈渣陽性、蛋白尿、BUN増加、尿中ブドウ糖陽性	肝機能異常、血中クレアチニン増加
その他	倦怠感、体重減少、発熱、血中ブドウ糖増加	鼻咽頭炎、体重増加、疲労、背部痛、血中アルブミン減少、関節痛、血圧上昇	無力症、脱力、四肢痛、電解質異常、胸痛、筋痛、高トリグリセリド血症

### 11.2.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における報告

	10%以上 <sup>注3)</sup>	10%未満 <sup>注3)</sup>	頻度不明 <sup>注1)</sup>
精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー等）（93.9%）、味覚異常（32.3%）、神経痛	浮動性めまい、頭痛、不眠症	錯感覚、異常感覚、感覚鈍麻
消化器	悪心（82.9%）、食欲不振（75.0%）、嘔吐（40.9%）、便秘、腹痛	口唇炎、胃不快感、下腹部痛、歯周病、歯痛、歯肉出血、上腹部痛、齲歯、歯肉炎	消化不良、口内乾燥
呼吸器	鼻出血	鼻漏、発声障害、鼻粘膜障害、咽喉痛、しゃっくり	呼吸困難
血液	好中球数減少（66.5%）、血小板数減少（35.4%）、白血球数減少	ヘモグロビン減少、貧血、リンパ球数減少	発熱性好中球減少症
皮膚	色素沈着障害（35.4%）、発疹	爪の障害、脱毛症、爪囲炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、そう痒症	
眼		流涙増加、霧視	
肝臓・腎臓	蛋白尿、AST増加、肝機能異常	血尿、ALT増加、血中ビリルビン増加、Al-P増加、γ-GTP増加、血中アルブミン減少	
その他	疲労（57.9%）、注射部位反応（疼痛、血管炎、紅斑、腫脹等）（40.9%）、過敏症、倦怠感、体重減少	背部痛、胸部不快感、潮紅、膀胱炎、高血圧、発熱、上気道感染（鼻咽頭炎等）、四肢痛、浮腫、関節痛、筋骨格痛、起立性低血圧、血中リン減少、CRP増加、頰脈	無力症、温度変化不耐症、低カリウム血症、顎痛、低ナトリウム血症、悪寒、粘膜の炎症、口腔カンジダ症、疼痛、高トリグリセリド血症

注1) 国内外の臨床試験及び自発報告で報告され、頻度を算出できない副作用

注2) A法若しくはB法で実施した国内臨床試験（固形癌に対する国内第Ⅰ相臨床試験 [JO14865試験]、進行・再発乳癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験 [JO15151試験、JO15154試験、JO15155試験、JO16526試験]、進行・再発胃癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験 [JO15152試験]、進行・再発結腸・直腸癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験 [JO15153試験]、進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験 [JO15951試験]）の集計

注3) C法で実施した国内臨床試験（進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 [JO19380試験]、StageⅡ及びⅢの胃癌の治療切除施行後の患者に対する国内第Ⅱ相臨床試験 [MO28223試験]）の集計

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘

膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。

### \* 15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の代謝物である5-FUについて、酵母を用いた検診において、遺伝子突然変異誘発作用を示すことが報告されている<sup>3)</sup>。[9.4.3参照]

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 A法で投与した場合の血漿中濃度

固形癌患者12名にカベシタピン829mg/m<sup>2</sup>(注1)を食後に単回経口投与したとき、カベシタピン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUは、投与後1.1~1.3時間でC<sub>max</sub>に到達し、半減期0.4~0.8時間で減少した。5-FUのAUC<sub>last</sub>は、5'-DFURの約1/20であった<sup>4)</sup>。

A法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較 (n=12)

化合物	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>last</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
カベシタピン	1.1±0.7	4.85±3.74	4.77±2.51	0.42±0.70
5'-DFCR	1.3±0.7	5.35±3.04	9.63±4.25	0.79±0.19
5'-DFUR	1.3±0.7	4.33±2.09	6.96±1.66	0.67±0.11
5-FU	1.3±0.7	0.25±0.18	0.39±0.20	0.69±0.17

mean ± SD

また固形癌患者16名に251~1,255mg/m<sup>2</sup>(注1)の投与量で、カベシタピン及び各代謝物のC<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>は投与量に比例して増加し、初回投与後のカベシタピン及び各代謝物の体内動態は線形性を示すことが示唆された<sup>5)</sup>。

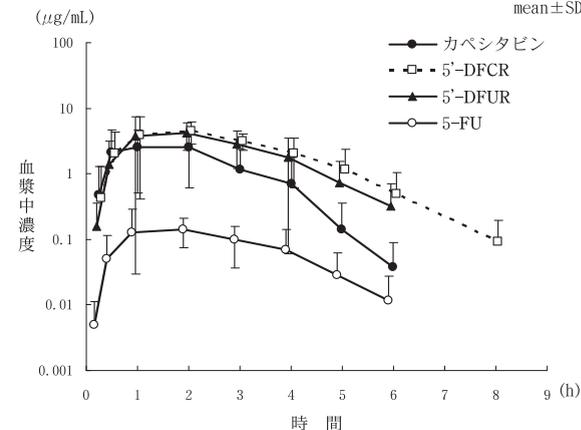
注1) 承認された用法・用量は体表面積にあわせてA法及びD法では1回900~1,500mgを、B法では1回1,500~2,400mgを、C法では1回1,200~2,100mgを、E法では1回900~1,800mgを1日2回である。

#### 16.1.2 B法で投与した場合の血漿中濃度

結腸・直腸癌患者20名にカベシタピン1,250mg/m<sup>2</sup>を食後1日2回連日経口投与したときの投与1日目<sup>注2)</sup>のカベシタピン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUの血漿中濃度は、投与後1.7~2.3時間でC<sub>max</sub>に到達し、半減期0.55~0.81時間で減少した。投与1日目の5-FUのAUC<sub>last</sub>は、5'-DFURの約1/30であった。投与14日目の薬物動態パラメータは5-FUを除き、初回投与後の値とはほぼ同様であった<sup>6)</sup>。

注2) 投与1日目は1,250mg/m<sup>2</sup>を朝食後に1日1回経口投与した。

カベシタピン1,250mg/m<sup>2</sup>経口投与1日目の血漿中濃度推移 (n=20)



B法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較

化合物	C <sub>max</sub> (μg/mL)		AUC <sub>last</sub> (μg·h/mL)		n	
	1日目	14日目	1日目	14日目	1日目	14日目
カベシタピン	4.80±1.75	4.19±2.55	6.91±2.40	6.14±1.92	20	19
5'-DFCR	5.95±2.50	5.20±1.90	15.1±4.31	14.1±4.58	20	19
5'-DFUR	6.02±2.49	6.59±2.83	12.8±3.74	13.0±3.31	20	19
5-FU	0.22±0.12	0.38±0.21	0.45±0.18	0.71±0.23	20	19

mean ± SD

## 16.3 分布

### 16.3.1 組織内移行性

マウス及びサルに<sup>14</sup>C標識カベシタピンをそれぞれ198mg/kg及び54mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能は速やかに吸収された後、体内に広く分布したが、投与後24時間までにそのほとんどが体内より消失した。本薬の吸収、代謝、排泄に関する消化管、肝臓、腎臓における放射能は高かったが、放射能の脳への移行は低かった<sup>7)</sup>。妊娠マウスに<sup>14</sup>C標識カベシタピン (198mg/kg) を単回経口投与したとき、放射能の胎児への移行が認められた<sup>8)</sup>。

### 16.3.2 腫瘍選択的5-FUの生成

ヒト結腸癌HCT116、CXF280及びCOLO205株 (カベシタピン感受性) 担癌ヌードマウスに本薬 (経口投与)、ドキシフルリジン (5'-DFUR、経口投与) 及び5-FU (腹腔内投与) を等毒性用量 (長期投与時の最大耐量) 投与し、経時的に腫瘍組織、筋肉及び血漿中の5-FU量を測定した。本薬投与マウスで腫瘍組織に選択的に高濃度の5-FUが検出された。腫瘍組織5-FU AUCは筋肉及び血漿中の5-FU AUCに比べ本薬投与でそれぞれ22倍及び114~209倍、5-DFUR投与でそれぞれ6倍及び21~34倍高い値を示した。一方、5-FU投与では、5-FUは腫瘍組織ばかりでなく筋肉及び血漿中にも同様に分布した。本薬投与マウスの腫瘍組織5-FU AUCは5'-DFUR及び5-FU投与マウス腫瘍組織5-FU AUCに比べ、それぞれ3.6~4.3倍及び16~35倍高い値を示した<sup>9)</sup>。

## 16.4 代謝

カベシタピンはカルボキシルエステラーゼにより5'-DFURに代謝され、さらにシチジンデアミナーゼにより5'-DFURへ変換される。5'-DFURはピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼ (PyNPase) (ヒトの場合チミジンホスホリラーゼ、げっ歯類の場合ウリジンホスホリラーゼが関与) により5-FUに変換される<sup>10)</sup>。

## 16.5 排泄

結腸・直腸癌患者20名にカベシタピン1,250mg/m<sup>2</sup>を経口投与したとき、投与後24時間までに投与量の69~80%に相当する量が尿中へ排泄された。このうち未変化体の尿中排泄率は約3%と低値を示し、FBALは約50%を示した<sup>6)</sup>。

固形癌患者6名に<sup>14</sup>Cで標識したカベシタピン水溶液2,000mgを食後単回経口投与したとき、7日目までの尿中累積排泄率は投与量の96%に相当し、投与量のほとんどが尿中に排泄された。尿中排泄は、大部分 (平均84%) が投与後12時間以内に排泄され、約144時間で完了した。尿中で認められたカベシタピンの代謝物は5'-DFUR、5'-DFUR、5-FU、FUH<sub>2</sub>、FUPA及びFBALであり、また血漿中に認められた代謝物は5'-DFUR、5'-DFUR、5-FU、FUH<sub>2</sub>及びFBALであった。血漿中及び尿中における総放射能と各化合物の合計がほぼ同様であったことから、血漿中及び尿中に未知代謝物が存在する可能性は低いことが示唆された<sup>11)</sup> (外国人データ)。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害患者

固形癌患者27名の腎機能をクレアチニン・クリアランスによって、正常 (>80mL/min)、腎機能障害軽度 (51~80mL/min)、中等度 (30~50mL/min) 及び高度 (<30mL/min) に分類し、カベシタピン1,255mg/m<sup>2</sup>(<sup>21</sup>) を経口投与した際のカベシタピンとその代謝物のAUC<sub>inf</sub>は以下のとおりであった<sup>12)</sup> (外国人データ)。[2.3、9.2.2参照]

腎機能障害度別のカベシタピン及び代謝物のAUC<sub>inf</sub> (μg・h/mL)

化合物	クレアチニン・クリアランス (mL/min)			
	>80 n=6	51-80 n=8	30-50 n=6	<30 n=4
カベシタピン	6.24±2.06	5.98±3.06	7.88±4.32	7.79±4.43
5'-DFUR	11.6±4.12	12.4±2.25	13.5±7.18	12.0±2.09
5-DFUR	13.7±2.62	13.8±3.57	19.4±7.16	23.4±5.38
5-FU	0.87±0.45	0.57±0.17	0.78±0.27	1.07±0.43
FBAL	39.6±14.6	42.6±12.8	73.5±28.2	142±53.2

mean±SD

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 ワルファリン

固形癌患者4名にカベシタピン2,500mg/m<sup>2</sup>/日を食後1日2回、2週間経口投与、1週間休薬を1コースとした間欠投与を3コース行う前後でそれぞれワルファリンナトリウム20mgを経口投与した。カベシタピン投与前と比較して投与後におけるS-ワルファリン (光学異性体のS体) のAUC<sub>inf</sub>は57%、INRは91%増加した<sup>13)</sup> (外国人データ)。[1.3、10.2参照]

### 16.7.2 その他

ヒト肝ミクロゾーム画分を用いてカベシタピン、5'-DFUR、5-FU及びFBALの薬物代謝酵素系 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4) への影響を *in vitro* で検討した。その結果、カベシタピンは日本人において推定される血中非結合型薬物濃度 (約0.007mM、2.5μg/mL) の14倍に相当する濃度 (0.1mM、約36μg/mL) では阻害は認められなかったが、280倍に相当する高濃度 (2mM、約700μg/mL) においてCYP2C9、CYP2E1を50%近く阻害した。一方、代謝物については薬物代謝酵素系への直接的な阻害は認められなかった<sup>14)</sup>。固形癌患者12名にカベシタピン1,250mg/m<sup>2</sup>を食後水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムを含む制酸剤と併用投与したとき、カベシタピン及び5'-DFURのC<sub>max</sub>は単独投与時と比較して約20%上昇したものの、その他の代謝物に影響は認められなかった<sup>15)</sup> (外国人データ)。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### <手術不能又は再発乳癌>

##### 17.1.1 国内前期第Ⅱ相臨床試験

前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した (825mg/m<sup>2</sup> 1日2回、21日間投与・7日間休薬)。有効性解析対象例22例に対する奏効率は45.5% (10/22) であった<sup>16)</sup>。副作用は19/23例 (82.6%) に発現した。主な副作用は、総ビリルビン上昇10例 (43.5%)、赤血球減少10例 (43.5%)、皮膚色素沈着7例 (30.4%)、LDH上昇7例 (30.4%)、白血球減少7例 (30.4%) 等であった。

##### 17.1.2 国内後期第Ⅱ相臨床試験

前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した (825mg/m<sup>2</sup> 1日2回、21日間投与・7日間休薬)。有効性解析対象例46例に対する奏効率は28.3% (13/46) であった<sup>17)</sup>。副作用は50/50例 (100.0%) に発現した。主な副作用は、手足症候群33例 (66.0%)、赤血球減少26例 (52.0%)、白血球減少25例 (50.0%)、リンパ球減少25例 (50.0%)、顆粒球減少19例 (38.0%)、ビリルビン値上昇17例 (34.0%) 等であった。

##### 17.1.3 国内後期第Ⅱ相臨床試験

ドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した (825mg/m<sup>2</sup> 1日2回、21日間投与・7日間休薬)。有効性解析対象例55例に対する奏効率は20.0% (11/55) であった<sup>18)</sup>。副作用は58/60例 (96.7%) に発現した。主な副作用は、手足症候群36例 (60.0%)、AST上昇29例 (48.3%)、リンパ球減少26例 (43.3%)、LDH上昇26例 (43.3%)、赤血球減少25例 (41.7%)、食欲不振24例 (40.0%)、悪心22例 (36.7%)、Al-P上昇18例 (30.0%)、白血球減少18例 (30.0%)、ビリルビン値上昇18例 (30.0%)、顆粒球減少18例 (30.0%) 等であった。

##### 17.1.4 国内第Ⅱ相臨床試験

タキサン系薬剤 (パクリタキセル又はドセタキセル) 無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した (1,250mg/m<sup>2</sup> 1日2回、14日間投与・7日間休薬)。有効性解析対象例32例に対する奏効率は21.9% (7/32) であった<sup>19)</sup>。副作用は35/35例 (100.0%) に発現した。主な副作用は、手足症候群29例 (82.9%)、悪心19例 (54.3%)、食欲不振18例 (51.4%)、口内炎16例 (45.7%)、下痢14例 (40.0%)、嘔吐11例 (31.4%) 等であった。

##### 17.1.5 海外第Ⅱ相臨床試験

パクリタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した (1,250mg/m<sup>2</sup> 1日2回、14日間投与・7日間休薬)。有効性解析対象例135例に対する奏効率は20.0% (27/135) であった<sup>20)</sup>。副作用は150/162例 (92.6%) に発現した。主な副作用は、手足症候群91例 (56.2%)、下痢88例 (54.3%)、悪心84例 (51.9%)、嘔吐60例 (37.0%)、疲労59例 (36.4%) 等であった。

##### 17.1.6 海外第Ⅱ相臨床試験

パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した (1,250mg/m<sup>2</sup> 1日2回、14日間投与・7日間休薬)。有効性解析対象例69例に対する奏効率は24.6% (17/69) であった<sup>21)</sup>。副作用は66/74例 (89.2%) に発現した。主な副作用は、手足症候群46例 (62.2%)、下痢43例 (58.1%)、悪心41例 (55.4%)、嘔吐27例 (36.5%)、口内炎25例 (33.8%) 等であった。

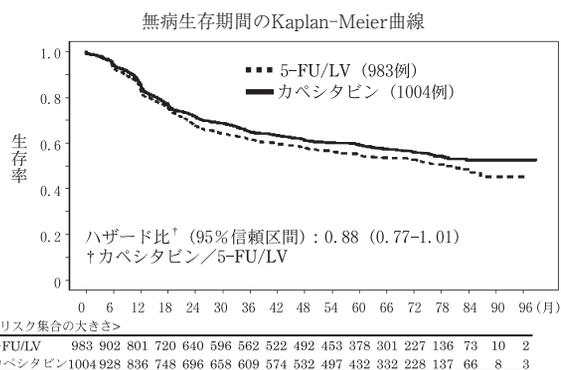
#### <結腸癌における術後補助化学療法>

##### 17.1.7 海外第Ⅲ相臨床試験

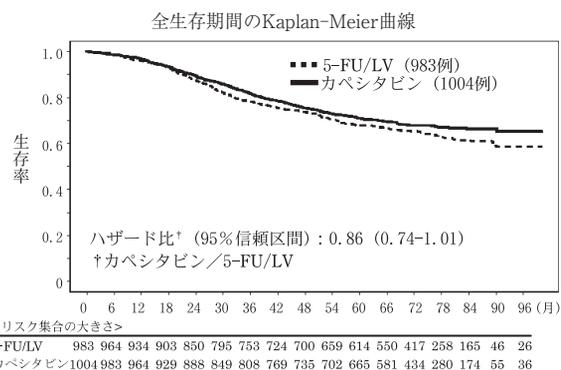
外科的切除が実施されたDukes Cの結腸癌患者 (1,987例) を対象に、フルオロウラシル・ホリナート療法 (5-FU/LV療法、Mayoレジメン<sup>註1)</sup>) 又は本剤を単独投与する試験を実施した (本剤：1,250mg/m<sup>2</sup> 1日2回、14日間投与・7日間休薬)。その結果、無病

生存期間、無再発生存期間、全生存期間において、本剤の5-FU/LV療法に対する非劣性が確認された<sup>22), 23)</sup>。

注1) 本試験における5-FU/LV療法は国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法及びレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法の用法・用量とは異なる。



カットオフ日：2007年6月4日

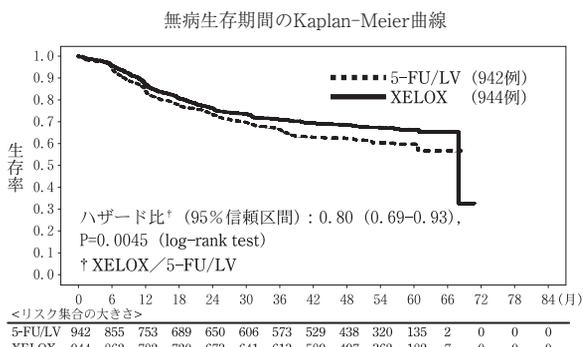


カットオフ日：2007年6月4日

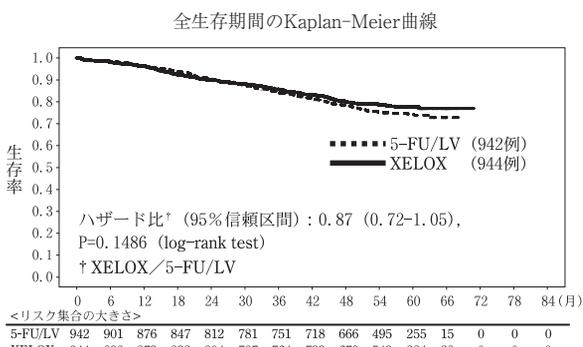
副作用は本剤群では868/995例 (87.2%) に発現した。主な副作用は、手足症候群594例 (59.7%)、下痢458例 (46.0%)、悪心326例 (32.8%) 等であった (カットオフ日：2004年4月1日)。

### 17.1.8 海外第Ⅲ相臨床試験

外科的切除が実施されたDukes Cの結腸癌患者 (1,886例) を対象に、フルオロウラシル・ホリナート療法 (5-FU/LV療法、Mayoレジメン<sup>注1)</sup>又はRoswell Parkレジメン) 又はXELOX療法 (本剤とオキサリプラチン併用) を行う試験を実施した (本剤：1,000mg/m<sup>2</sup> 1日2回、14日間投与・7日間休薬)。その結果、無病生存期間においてXELOX療法の5-FU/LV療法に対する優越性が確認された<sup>24)</sup>。



カットオフ日：2009年4月30日



カットオフ日：2009年4月30日

副作用はXELOX療法では920/938例 (98.1%) に発現した。主な副作用は、悪心619例 (66.0%)、下痢566例 (60.3%)、嘔吐405例 (43.2%)、錯覚338例 (36.0%)、疲労324例 (34.5%)、末梢性ニューロパチー278例 (29.6%)、手足症候群278例 (29.6%) 等であった (カットオフ日：2009年4月30日)。

### (治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌)

#### 17.1.9 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験

進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象にXELOX療法 (本剤とオキサリプラチン併用)、XELOX+BV療法 (XELOX療法とペバシズマブ併用) を行う試験を実施した (本剤：1,000mg/m<sup>2</sup> 1日2回、14日間投与・7日間休薬)。進行・転移性結腸・直腸癌患者に対するXELOX療法の奏効率は66.7% (4/6) であり、XELOX+BV療法の奏効率は71.9% (41/57) であった。また、XELOX+BV療法の無増悪生存期間 (PFS) の中央値は336.0日 (95%信頼区間：293-380日) であった<sup>25)</sup>。副作用はXELOX療法では6/6例 (100.0%)、XELOX+BV療法では58/58例 (100.0%) に発現した。主な副作用は、XELOX療法では悪心6例 (100.0%)、末梢性感覚ニューロパチー6例 (100.0%)、食欲不振5例 (83.3%)、下痢4例 (66.7%)、手足症候群4例 (66.7%)、疲労4例 (66.7%)、発疹3例 (50.0%)、好中球数減少3例 (50.0%)、しゃっくり3例 (50.0%) 等であり、XELOX+BV療法では末梢性感覚ニューロパチー54例 (93.1%)、食欲不振50例 (86.2%)、疲労48例 (82.8%)、手足症候群44例 (75.9%)、悪心43例 (74.1%)、色素沈着障害34例 (58.6%)、下痢32例 (55.2%)、口内炎31例 (53.4%)、好中球数減少29例 (50.0%) 等であった。[7.3参照]

#### 17.1.10 海外第Ⅲ相臨床試験

転移性結腸・直腸癌患者2,035例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法 (FOLFOX4療法)、FOLFOX4療法+プラセボ (P)、FOLFOX4+ペバシズマブ (BV) 療法、XELOX療法、XELOX療法+P、XELOX+BV療法を行う試験を実施した (本剤：1,000mg/m<sup>2</sup> 1日2回、14日間投与・7日間休薬)。無増悪生存期間 (PFS) を主要評価項目、全生存期間 (OS) を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性が主要解析及び副次的解析で認められた<sup>26)</sup>。

#### FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果

主要解析			
評価項目 <sup>注2)</sup>	FOLFOX4/FOLFOX4+P/FOLFOX4+BV (N=937)	XELOX/XELOX+P/XELOX+BV (N=967)	ハザード比 (97.5%CI)
	中央値 (日)		
PFS	259.0	241.0	1.05 (0.94 : 1.18)
OS	594.0 <sup>注3)</sup>	600.0	1.00 (0.88 : 1.13)
副次的解析			
評価項目 <sup>注2)</sup>	FOLFOX4/FOLFOX4+P (N=620)	XELOX/XELOX+P (N=630)	ハザード比 (97.5%CI)
	中央値 (日)		
PFS	241.0	220.0	1.06 (0.92 : 1.22)
OS	565.0 <sup>注4)</sup>	572.0	1.01 (0.87 : 1.17)

注2) PFSカットオフ日：2006年1月31日、OSカットオフ日：2007年1月31日

注3) 解析対象集団の例数は939例

注4) 解析対象集団の例数は622例

また、化学療法 (FOLFOX4+P/XELOX+P) に対する化学療法+BV療法の優越性が主要解析で認められ、XELOX療法に対するXELOX+BV療法の優越性が副次的解析で認められた。

化学療法に対する化学療法+BV療法及びXELOX療法に対するXELOX+BV療法の優越性解析結果

主要解析			
評価項目	FOLFOX4+P/ XELOX+P (N=701)	FOLFOX4+BV/ XELOX+BV (N=699)	ハザード比 P値 (log-rank test)
	中央値 (日)	中央値 (日)	
PFS	244.0	285.0	0.83 P=0.0023
OS	606.0	646.0	0.89 P=0.0769
副次的解析			
評価項目	XELOX+P (N=350)	XELOX+BV (N=350)	ハザード比 P値 (log-rank test)
	中央値 (日)	中央値 (日)	
PFS	225.0	282.0	0.77 P=0.0026
OS	584.0	650.0	0.84 P=0.0698

副作用はXELOX療法 (XELOX療法、XELOX療法+P) では642/655例 (98.0%)、XELOX+BV療法では349/353例 (98.9%) に発現した。主な副作用は、XELOX療法では下痢414例 (63.2%)、悪心395例 (60.3%)、嘔吐262例 (40.0%)、錯感覚240例 (36.6%)、疲労238例 (36.3%)、手足症候群198例 (30.2%) 等であり、XELOX+BV療法では悪心226例 (64.0%)、下痢220例 (62.3%)、嘔吐157例 (44.5%)、手足症候群139例 (39.4%)、錯感覚131例 (37.1%)、疲労127例 (36.0%) 等であった (カットオフ日：2006年1月31日)。<sup>[7.3参照]</sup>

17.1.11 海外第Ⅲ相臨床試験

イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌患者627例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法 (FOLFOX4療法) とXELOX療法を比較する試験を実施した (本剤：1,000mg/m<sup>2</sup> 1日2回、14日間投与・7日間休薬)。無増悪生存期間 (PFS) を主要評価項目、全生存期間 (OS) を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性が認められた<sup>27)</sup>。

FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果

評価項目	FOLFOX4 (N=252)	XELOX (N=251)	ハザード比 (95%CI)
	中央値 (日)	中央値 (日)	
PFS	168.0	154.0	1.03 (0.87 ; 1.24)
OS	402.0	393.0 <sup>注6)</sup>	1.05 (0.88 ; 1.27)

注5) PFSカットオフ日：2006年8月31日、OSカットオフ日：2007年2月28日

注6) 解析対象集団の例数は252例

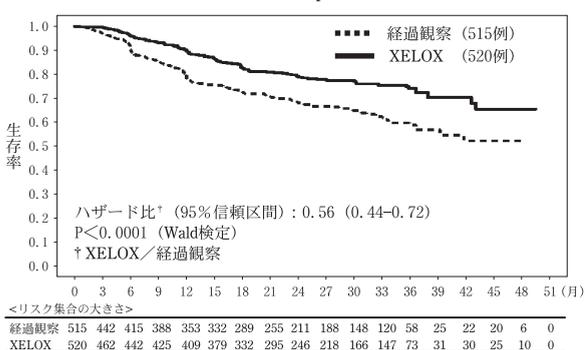
副作用はXELOX療法では302/311例 (97.1%) に発現した。主な副作用は、悪心181例 (58.2%)、下痢169例 (54.3%)、嘔吐131例 (42.1%)、疲労113例 (36.3%)、錯感覚103例 (33.1%) 等であった (カットオフ日：2006年8月31日)。<sup>[7.3参照]</sup>

〈胃癌における術後補助化学療法〉

17.1.12 海外第Ⅲ相臨床試験

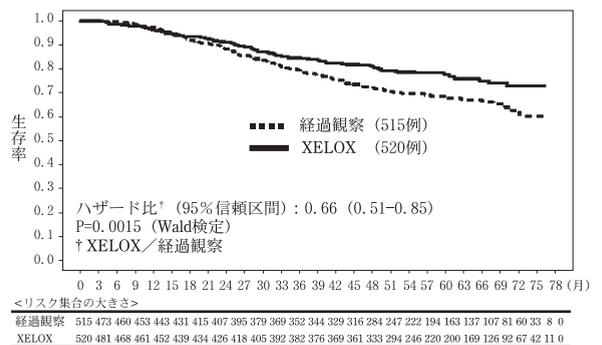
外科的切除が実施されたStage II/Ⅲの胃癌患者 (1,035例) を対象に、経過観察とXELOX療法 (本剤とオキサリプラチン併用) を比較する試験を実施した (本剤：1,000mg/m<sup>2</sup> 1日2回、14日間投与・7日間休薬)。無病生存期間を主要評価項目、全生存期間を副次的評価項目とした。その結果、経過観察に対するXELOX療法の優越性が認められた<sup>28)、29)</sup>。

無病生存期間のKaplan-Meier曲線



カットオフ日：2010年9月24日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



カットオフ日：2012年11月22日

副作用はXELOX療法では488/496例 (98.4%) に発現した。主な副作用は、悪心326例 (65.7%)、好中球減少症300例 (60.5%)、食欲減退292例 (58.9%)、末梢性ニューロパシー276例 (55.6%)、下痢230例 (46.4%)、嘔吐189例 (38.1%)、疲労152例 (30.6%) 等であった (カットオフ日：2010年9月24日)。<sup>[7.4参照]</sup>

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本薬は消化管より未変化体のまま吸収され、肝臓でカルボキシルエステラーゼにより5'-DFCRに代謝される。次に主として肝臓や腫瘍組織に存在するシチジンデアミナーゼにより5'-DFURに変換される。更に、腫瘍組織に高レベルで存在するチミジンホスホリラーゼにより活性体である5-FUに変換され抗腫瘍効果を発揮する<sup>30)</sup>。5-FUはFdUMPに代謝され、チミジル酸合成酵素及び5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸と不活性複合体を形成する。その結果チミジル酸合成を抑制することにより、DNA合成を阻害する。また、5-FUはFUTPに代謝され、UTPの代わりにRNAに取り込まれてF-RNAを生成し、リボソームRNA及びメッセンジャーRNAの機能を障害すると考えられている<sup>31)</sup>。

18.2 抗腫瘍効果

可移植性ヒト乳癌 (ZR-75-1、MCF-7、MAXF401、MX-1)、ヒト結腸癌 (CXF280、HCT116、LoVo、COLO205) 及びヒト胃癌 (MKN28、MKN45、GXF97) 担癌ヌードマウスに対して抗腫瘍効果が認められた<sup>32)</sup>。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、抗腫瘍効果の増強が認められた<sup>33)、34)</sup>。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カベシタピン (Capecitabine) (JAN)

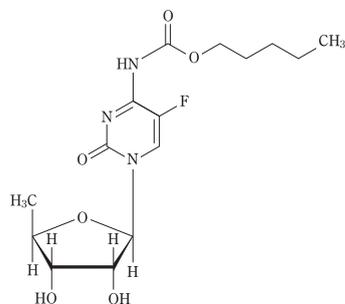
化学名：(+)-pentyl 1-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinecarbamate

分子式：C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

分子量：359.35

性状：白色の粉末。メタノールに極めて溶けやすく、ベンジルアルコール又はエタノール (99.5) に溶けやすく、水にやや溶けにくい。

構造式：



融点：約120℃ (分解)

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

56錠 (PTP14錠×4、乾燥剤入り)

140錠 (PTP14錠×10、乾燥剤入り)

## \*23. 主要文献

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カペシタビン（進行性胃癌）
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カペシタビン（直腸癌における補助化学療法）
- 3) Cavaliere A, et al. Tumori. 1990;76:179-81.
- 4) 日本人患者における薬物動態（国内前期臨床第2相試験）（2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 3-2）
- 5) 日本人患者における薬物動態（国内臨床第1相試験）（2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 3-1）
- 6) Hyodo I, et al. Jpn J Clin Oncol. 2006;36:410-7.
- 7) 臓器、組織中濃度（2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 2-2-1）
- 8) 胎児移行性（2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 2-2-3）
- 9) カペシタビンの5-FUへの腫瘍選択的変換（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1. 3-2）
- 10) 代謝経路（2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 2-3-1）
- 11) Judson IR, et al. Invest New Drugs. 1999;17:49-56.
- 12) 腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態（2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 3-3-7）
- 13) Camidge R, et al. J Clin Oncol. 2005;23:4719-25.
- 14) 肝ミクロソーム薬物代謝酵素系に対する影響（2003年4月16日承認、申請資料概要へ. 2-3-4）
- 15) Reigner B, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 1999;43:309-15.
- 16) 進行・再発乳癌を対象とした前期第2相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-2-1）
- 17) 進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-3-1）
- 18) ドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
- 19) 社内資料：タキサン系薬剤無効の乳癌を対象とした第2相臨床試験
- 20) Blum JL, et al. J Clin Oncol. 1999;17:485-93.
- 21) 社内資料：パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした第2相臨床試験
- 22) Twelves C, et al. N Engl J Med. 2005;352:2696-704.
- 23) 社内資料：Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第3相臨床試験（単剤投与）
- 24) 社内資料：Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第3相臨床試験（併用投与）
- 25) 社内資料：進行・転移性結腸・直腸癌を対象とした第1/2相臨床試験
- 26) 社内資料：転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験
- 27) 社内資料：イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験
- 28) Bang YJ, et al. Lancet. 2012;379:315-21.
- 29) Noh SH, et al. Lancet Oncol. 2014;15:1389-96.
- 30) 作用部位・作用機序（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1. 1-1）
- 31) Pinedo HM, et al. J Clin Oncol. 1988;6:1653-64.
- 32) 抗腫瘍効果（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1. 4-1）
- 33) Yanagisawa M, et al. Oncol Rep. 2009;22:241-7.
- 34) Sawada N, et al. Oncol Rep. 2007;18:775-8.

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部  
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1  
電話：0120-189706  
Fax：0120-189705  
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



**中外製薬株式会社**  
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュグループ

® F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

\*2021年8月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号  
87 4224貯 法:室温保存  
有効期間:3年代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤  
注射用ゲムシタピン塩酸塩**ジェムザール®注射用200mg**  
**ジェムザール®注射用1g**

劇薬

処方箋医薬品<sup>注</sup>)

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

Gemzar® Injection

	200mg	1g
承認番号	21300AMY00405	21300AMY00404
販売開始	1999年8月	

**1. 警告**

- 1.1 本剤の投与は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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。
- 1.2 週1回投与を30分間点滴静注により行うこと。外国の臨床試験において、週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行くと、副作用が増強した例が報告されている。
- 1.3 「2.禁忌」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
- 1.4 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている。[2.1、2.4、11.1.1参照]
- 1.5 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しないこと。間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。[2.2、11.1.2参照]
- 1.6 放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。外国の臨床試験において、本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。[2.3、10.1参照]
- 1.7 投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を、また、定期的に胸部X線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。[8.2、9.2、9.3.1、11.1.9、11.1.10、11.1.12参照]

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- 2.1 高度な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。] [1.4、2.4、11.1.1参照]
- 2.2 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者 [症状が増悪し、致命的となることがある。] [1.5、11.1.2参照]
- 2.3 胸部への放射線療法を施行している患者 [1.6、10.1参照]
- 2.4 重症感染症を合併している患者 [感染症が増悪し、致命的となることがある。] [1.4、2.1、11.1.1参照]
- 2.5 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

**3. 組成・性状****3.1 組成**

販売名	ジェムザール注射用 200mg	ジェムザール注射用 1g
有効成分	1バイアル中 ゲムシタピン塩酸塩228mg (ゲムシタピンとして200mg)	1バイアル中 ゲムシタピン塩酸塩1140mg (ゲムシタピンとして1000mg)
添加剤	D-マンニトール 200mg 無水酢酸ナトリウム 12.5mg pH調節剤 適量	D-マンニトール 1000mg 無水酢酸ナトリウム 62.5mg pH調節剤 適量

**3.2 製剤の性状**

販売名	ジェムザール注射用 200mg	ジェムザール注射用 1g
性状・剤形	白色の軽質の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)(注射剤)	
pH <sup>注)</sup>	約3 ゲムシタピン16mg相当量/mL(生理食塩液)	約3 ゲムシタピン40mg相当量/mL(生理食塩液)
	約2 ゲムシタピン16mg相当量/mL(生理食塩液)	約3 ゲムシタピン40mg相当量/mL(生理食塩液)

注) ゲムシタピン16mg相当量/mL (生理食塩液) :平均的な体表面積から換算した投与量を100mLに希釈した時の濃度 (ゲムシタピン1600mg相当量/100mL生理食塩液)  
ゲムシタピン40mg相当量/mL (生理食塩液) :用法・用量における溶解時最高濃度 (ゲムシタピン200mg相当量/5mL生理食塩液又はゲムシタピン1g相当量/25mL生理食塩液)

**4. 効能又は効果**

- 非小細胞肺癌
- 膀胱癌
- 胆道癌
- 尿路上皮癌
- 手術不能又は再発乳癌
- がん化学療法後に増悪した卵巣癌
- 再発又は難治性の悪性リンパ腫

**5. 効能又は効果に関連する注意**  
**〈胆道癌〉**

5.1 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌〉

5.2 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉

5.3 本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

## 6. 用法及び用量

〈膀胱癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫〉

通常、成人にはゲムシタピンとして1回1000mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈非小細胞肺癌〉

通常、成人にはゲムシタピンとして1回1000mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、ゲムシタピンとして1回1250mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈手術不能又は再発乳癌〉

通常、成人にはゲムシタピンとして1回1250mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

〈尿路上皮癌〉

7.1 「17.臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。[17.1.6参照]

〈手術不能又は再発乳癌〉

\*7.2 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。[17.1.7、17.1.8参照]

## 8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 腫瘍の明らかな増大、新病変の出現等、病態の進行が認められた場合には投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。

8.2 骨髄抑制、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を、また、定期的に胸部X線検査を行うこと。[1.7、8.2.1、8.2.2、8.3、9.1.1、9.1.2、9.2、9.3.1、11.1.1、11.1.2、11.1.9、11.1.10、11.1.12参照]

### 8.2.1 骨髄抑制

本剤の投与にあたっては、白血球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与当日の白血球数が2000/ $\mu$ L未満又は血小板数が7万/ $\mu$ L未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また、前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。本剤を週1回3週連続投与した場合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約2～3週間後にあらわれ、最低値発現日から約1週間で回復する。[8.2、8.3、9.1.1、11.1.1参照]

### 8.2.2 間質性肺炎等の肺毒性

本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO<sub>2</sub>）、肺泡気動脈血酸素分圧差（A-aDO<sub>2</sub>）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.2参照]

8.3 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[8.2、8.2.1、9.1.1、11.1.1参照]

8.4 本剤投与時に傾眠が認められることがあるので、このような症状が発現しないことが確認されるまで、自動車の運転等は行わないように注意すること。

〈卵巣癌、悪性リンパ腫〉

8.5 関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:ゲムシタピン塩酸塩（卵巣癌）」、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:ゲムシタピン塩酸塩（再発・難治性悪性リンパ腫）」等）を熟読すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴のある患者

#### 9.1.1 骨髄抑制のある患者（高度を除く）

[8.2、8.2.1、8.3、11.1.1参照]

#### 9.1.2 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴のある患者

間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある。[8.2、8.2.2、11.1.2参照]

#### 9.1.3 心筋梗塞の既往のある患者

心筋梗塞がみられることがある。[11.1.4参照]

### 9.2 腎機能障害患者

副作用があらわれやすくなることがある。[1.7、8.2参照]

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 肝障害（肝転移、肝炎、肝硬変等）、アルコール依存症の既往又は合併のある患者

肝機能の悪化を引き起こすことがある。[1.7、8.2、11.1.12参照]

### 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖器に対する影響を考慮すること。動物実験（マウス、ウサギ）において、生殖毒性（先天性異常、胚胎発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等）が報告されている。

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2参照]

9.4.3 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（マウス、ウサギ）で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。[2.6、9.4.3参照]

### 9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

骨髄抑制等の副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。

## 10. 相互作用

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
胸部放射線照射 [1.6、2.3参照]	外国の臨床試験で本剤(1000mg/m <sup>2</sup> /日を週1回放射線照射前に投与)と胸部への根治的放射線療法(2Gy/日を週5回)を6週連続して併用した場合に、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。放射線照射を併用した場合の本剤の至適用量は確立されていないので、放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
腹部放射線照射	腹部放射線療法(体外照射)と同時併用する場合、重篤となる局所の合併症が発現することがある。なお、術中放射線照射と併用した際の本剤の安全性は確認されていない。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤 アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗生物質 アルカロイド等	骨髄抑制が増強されることがある。	両剤とも骨髄抑制を有している。

## 11. 副作用

次の副作用<sup>注3)</sup>があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 骨髄抑制

白血球減少（72.6%、ただし、2000/ $\mu$ L未満の減少は17.5%）、好中球減少（69.2%、ただし、1000/ $\mu$ L未満の減少は32.1%）、血小板減少（41.4%、ただし、5万/ $\mu$ L未満の減少は4.2%）、貧血〔ヘモグロビン減少（66.5%、ただし、8.0g/dL未満の減少は13.1%）、赤血球減少（52.6%）〕等があらわれることがある。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。[1.4、2.1、2.4、8.2、8.2.1、8.3、9.1.1参照]

#### 11.1.2 間質性肺炎（1.0%）

間質性肺炎の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。[1.5、2.2、8.2、8.2.2、9.1.2参照]

#### 11.1.3 アナフィラキシー（0.2%）

呼吸困難、血圧低下、発疹等の症状があらわれることがある。

#### 11.1.4 心筋梗塞（0.2%）

[9.1.3参照]

#### 11.1.5 うっ血性心不全（頻度不明）

#### 11.1.6 肺水腫（頻度不明）

#### 11.1.7 気管支痙攣（頻度不明）

#### 11.1.8 成人呼吸促迫症候群（ARDS）（頻度不明）

#### 11.1.9 腎不全（頻度不明）

[1.7、8.2、11.1.10参照]

#### 11.1.10 溶血性尿毒症症候群（0.2%）

血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、LDH上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある。[1.7、8.2、11.1.9参照]

#### 11.1.11 皮膚障害（頻度不明）

重篤な皮膚障害（紅斑、水疱、落屑等）があらわれることがある。

#### 11.1.12 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、Al-Pの上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[1.7、8.2、9.3.1参照]

#### 11.1.13 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）（頻度不明）

高血圧、痙攣、頭痛、視覚異常、意識障害等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 11.2 その他の副作用

副作用分類	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
循環器		頻脈、血圧上昇	血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常(ST上昇)	
呼吸器		呼吸困難、高炭酸ガス血症 <sup>注1)</sup> 、低酸素血症、咳嗽	PIE(肺好酸球浸潤)症候群、喘鳴、喀痰、息切れ	
腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下	BUN上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇	乏尿	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下痢、便秘、口内炎、胃部不快感	歯肉炎	

副作用分類	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
肝臓	AST上昇、ALT上昇、LDH上昇、Al-P上昇	ビリルビン上昇、A/G比低下、 $\gamma$ -GTP上昇、ウロビリリン尿		
精神神経系		頭痛、めまい、不眠、知覚異常 <sup>注2)</sup>	嗜眠、しびれ	
皮膚	発疹	脱毛 <sup>注2)</sup> 、そう痒感	蕁麻疹	
注射部位		注射部位反応(静脈炎、疼痛、紅斑)		
血管障害		末梢性血管炎 <sup>注2)</sup>	末梢性壊疽	
その他	疲労感、発熱、血小板増加	体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛 <sup>注2)</sup> 、悪寒、味覚異常 <sup>注2)</sup> 、鼻出血、倦怠感 <sup>注2)</sup> 、浮腫、CRP上昇、体重増加、疼痛 <sup>注2)</sup> 、ほてり、胸部不快感	眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼脂、無力症、顔面浮腫	インフルエンザ様症状(倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等)、放射線照射リコール反応

注1) 肺癌の臨床試験11例における発現頻度である。

注2) 国内における本剤とパクリタキセルとの併用投与の臨床試験においては30%以上の頻度で認められている。

注3) 国内の本剤単独投与の臨床試験において認められた副作用の発現頻度を記載した。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いること。

14.1.2 溶解後は速やかに投与すること。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出することがあるので、保存する場合でも室温（15~30℃）で保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。

14.1.3 皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

## 15. その他の注意

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

変異原性試験のうち、マウスリンフォーマ細胞を用いた*in vitro* 遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。[9.4.2参照]

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

肺癌患者11例に本剤1回1000mg/m<sup>2</sup>を30分間かけて点滴静注し、高速液体クロマトグラフ（HPLC）法にて未変化体（ゲムシタピン）の血漿中濃度を測定した。第1コースの第1投与日に得られたゲムシタピンの血漿中濃度推移を以下の図に示した。

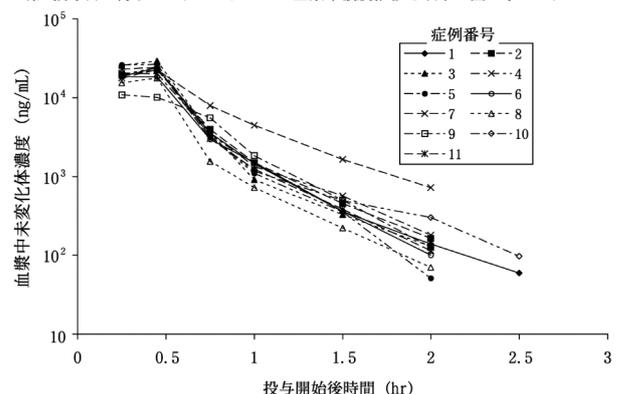


図1) 肺癌患者11例での血漿中未変化体濃度推移

2コンパートメントモデル薬物動態解析により算出された未変化体の薬物動態パラメータを以下に示した。

パラメータ	平均±標準偏差
血漿クリアランス(CL)	85.6±17.8(L/hr/m <sup>2</sup> )
中心コンパートメントの分布容積(V <sub>1</sub> )	8.80±7.49(L/m <sup>2</sup> )
末梢コンパートメントの分布容積(V <sub>2</sub> )	6.95±2.26(L/m <sup>2</sup> )
コンパートメント間分布クリアランス(Q)	22.3±11.1(L/hr/m <sup>2</sup> )
α相の消失半減期(t <sub>1/2α</sub> )	3.1±2.0(min)
β相の消失半減期(t <sub>1/2β</sub> )	18.9±4.0(min)
最高血漿中濃度(C <sub>max</sub> )	21865±4165(ng/mL)
血漿中濃度時間下面積(AUC <sub>0-∞</sub> )	12100±2227(ng・hr/mL)

### 16.1.2 Population Pharmacokinetics解析

非小細胞肺癌患者45例に本剤1回800～1250mg/m<sup>2</sup>(注1)を、30分間かけて点滴静注し、未変化体及びそのウラシル体代謝物(2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロウリジン:dFdU)の血漿中濃度をHPLC法により測定し、本剤の薬物動態に対する症例背景(性・年齢など)の影響をNONMEM法を用いたpopulation pharmacokinetics解析により検討した。

その結果得られた未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す。

注1) 本剤の非小細胞肺癌における承認された1回用量は1000mg/m<sup>2</sup>である。

パラメータ	母集団平均値の推定値 <>:個体間変動、():範囲
血漿クリアランス(CL)	187L/hr<35.5%>
中心コンパートメントの分布容積(V <sub>1</sub> )	17.1L<69.4%>
末梢コンパートメントの分布容積(V <sub>2</sub> )	26.8L
コンパートメント間分布クリアランス(Q)	(男性) 97.5L/hr (女性) 33.2L/hr
消失半減期(t <sub>1/2</sub> )	(男性) 19.7min(15～27min) (女性) 40.9min(36～44min)
定常状態における分布容積(V <sub>ss</sub> )	46.1L(36.2～85.3L)

血漿クリアランスは非常に大きかった。未変化体の消失半減期は男性よりも女性で長かったが、いずれも1時間以内と速やかであり男女間の差は臨床的に有意ではないと考えられた。なお、1000mg/m<sup>2</sup>投与時の血漿中濃度時間下面積(AUC<sub>0-∞</sub>)は血漿クリアランス(CL)から、5347.6ng・hr/mL・m<sup>2</sup>と算出される。

### 16.1.3 外国での臨床試験におけるPopulation Pharmacokinetics解析

国内での成績とはほぼ同様の結果であったが、外国における試験では血漿クリアランスが年齢によって影響を受けることが示唆されており、高齢者では血漿クリアランスが減少する傾向を認めた。しかしながら、血漿クリアランスは比較的高値のため、投与量を減じる必要はないものと考えられた(外国人データ)。

## 16.3 分布

In vitroにおけるヒト血漿中蛋白結合率は約10%であった<sup>1)</sup>。

## 16.5 排泄

外国で実施した臨床試験において、進行性癌患者5例に<sup>14</sup>C-ゲムシタピン塩酸塩1000mg/m<sup>2</sup>を点滴静注した後に、7日間採取した尿・糞中から92～98%の放射活性が回収された。そのうち99%以上が尿に回収されたので、ゲムシタピンの主な排泄経路は尿とされた。尿中総放射活性は未変化体の放射活性とウラシル体代謝物の放射活性の和に等しいことより、ヒトの主な代謝物はウラシル体と考えられた。尿中未変化体量は投与量の10%未満であった(外国人データ)。

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 乳癌患者におけるパクリタキセルとの併用

外国で実施した臨床試験において、転移性乳癌患者に本剤とパクリタキセルを併用投与(16例)(3週を1コースとして、1日目に本剤1250mg/m<sup>2</sup>及びパクリタキセル175mg/m<sup>2</sup>を投与し、8日目に本剤1250mg/m<sup>2</sup>を投与)した<sup>2)</sup>。本剤とパクリタキセルを併用投与した1日目及び本剤を単独投与した8日目の本剤の未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す(外国人データ)。

パラメータ	併用投与(1日目)	単独投与(8日目)
最高血漿中濃度(C <sub>max</sub> ) <sup>注2)</sup>	33500±18700 (ng/mL)	30300±10200 (ng/mL)
血漿中濃度時間下面積(AUC <sub>0-∞</sub> ) <sup>注2)</sup>	19100±9300 (ng・hr/mL)	16900±4670 (ng・hr/mL)
血漿クリアランス(CL)	76.4±27.3 (L/hr/m <sup>2</sup> )	78.7±19.9 (L/hr/m <sup>2</sup> )
定常状態における分布容積(V <sub>ss</sub> )	17.4±9.44 (L/m <sup>2</sup> )	15.9±10.1 (L/m <sup>2</sup> )
消失半減期(t <sub>1/2</sub> )	0.276±0.0531 (hr)	0.318±0.103 (hr)

平均±標準偏差

注2) 投与量を1250mg/m<sup>2</sup>に標準化した値

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### (非小細胞肺癌)

#### 17.1.1 国内後期第II相試験(試験A及び試験B)

本剤単独投与による非小細胞肺癌の化学療法初回治療例に対する後期第II相試験2試験(試験A及びB)における適格例での奏効率及び効果が認められるまでの期間は以下のとおりであった<sup>3),4)</sup>。

試験	適格例数	奏効率数 (奏効率:%)	効果が認められる <sup>注1)</sup> までの期間[日] 中央値(範囲)
A	73	19 (26.0)	33(4～82)
B	67	14 (20.9)	34.5(20～76)
合計	140	33 (23.6)	34(4～82)

注1) この場合、「投与開始後50%以上の腫瘍縮小に到達」の意味

以前に化学療法を受けたことのある非小細胞肺癌例における有効性については十分確認されておらず前期第II相試験での16例の検討においては、奏効率は認められなかった<sup>5)</sup>。

試験A及びBにおいて認められた副作用は以下のとおりであった。

重篤な副作用は心筋梗塞、アルカリフォスファターゼ上昇が各1例に認められた。グレード3以上の主な臨床検査値異常変動は、白血球数減少10.0% (14/140例)、好中球数減少28.3% (39/138例)、ヘモグロビン減少17.1% (24/140例)、血小板数減少2.9% (4/140例)であった。また、グレード3以上の主な自覚的副作用は、食欲不振5.0% (7/140例)、悪心・嘔吐2.9% (4/140例)、疲労感5.0% (7/140例)であった。

#### 17.1.2 国内臨床試験における骨髄抑制発現及び回復の期間

本剤の投与後に認めた白血球減少、好中球減少、血小板減少及びヘモグロビン減少の最低値、最低値までの期間及び最低値からの回復期間を下表に示す。本データは国内で実施された臨床試験での肺癌204例でのデータであり、それぞれの副作用を認めた症例における1コース目の数値である。4コース目まで同様の解析を行ったが、いずれの副作用もコースを経るに従い増悪する傾向を認めなかった。

項目	発現例数 (%)	投与前値 [μL] <sup>注2)</sup> 中央値(範囲)	最低値 [μL] <sup>注2)</sup> 中央値(範囲)	最低値までの 期間[日] 中央値(範囲)	最低値からの 回復期間 <sup>注3)</sup> [日] 中央値(範囲)
白血球減少	131 (64.2)	6700 (4200～23800)	2800 (700～3900)	17 (3～31)	7 (1～42)
好中球減少	128 (62.7)	4060 (1872～21182)	1202.2 (49～1989)	19 (3～31)	7 (1～24)
血小板減少	42 (20.6)	22.7万 (10.0万～51.8万)	7万 (1.2万～9.9万)	14 (7～50)	7 (2～13)
ヘモグロビン 減少	126 (61.8)	11.7 (9.0～15.0)	9.55 (6.3～10.9)	20 (5～48)	7 (1～65)

注2) 「ヘモグロビン減少」での単位は(g/dL)

注3) 回復は各副作用において、日本癌治療学会の「副作用様式」グレード0又は投与前値のいずれか低い値に回復したとき

これらの副作用で最低値に至るまでの日数は14～20日(中央値)であり、回復までの期間はいずれも7日(中央値)であった。

#### (肺癌)

#### 17.1.3 国内第III相試験

本邦における本剤単独投与による肺癌の化学療法初回治療例に対する第I相試験(レベル2の第1コースのみ週1回7週連続投与<sup>注5)</sup>)において、疼痛、鎮痛剤の使用量及びKarnofsky Performance Status (KPS)を総合的に評価する症状緩和効果を用いて検討を行った結果、症状緩和効果における評価対象例での有効率は28.6% (2/7例)であった<sup>6)</sup>。

また本試験では、第1コースの投与で忍容性に問題の認められない患者においては、第2コース以降は外来での投与も可としていたが、第1コースのみで試験を中止又は終了した4例を除く7例全てで入院から外来へ移行することができた。本試験における副作用(臨床検査値異常変動を含む)は11例中11例(100.0%)に認められた。主な臨床検査値異常変動は、白血球減少90.9% (10/11例)、好中球減少72.7% (8/11例)、ヘモグロビン減少、γ-GTP上昇、アルカリフォスファターゼ上昇がそれぞれ63.6% (7/11例)、血小板減少、ALT上昇、AST上昇がそれぞれ54.5% (6/11例)、CRP上昇、LDH上昇がそれぞれ45.5% (5/11例)であった。また、主な自覚的副作用は、悪心・嘔吐90.9% (10/11例)、食欲不振72.7% (8/11例)であった。

#### 17.1.4 海外第II相試験、海外第III相試験

外国における本剤単独投与による肺癌の5-FU無効例に対する第II相試験及び化学療法初回治療例に対する第III相試験において(いずれも第1コースのみ週1回最長7週連続投与<sup>注5)</sup>)、評価対象例での症状緩和効果における有効率及び生存期間は下表のとおりであった<sup>7),8)</sup>。

試験	症状緩和効果における有効率 <sup>注4)</sup>	生存期間 中央値	6ヵ月生存率	9ヵ月生存率	1年生存率
第II相試験 (n=63)	27.0% (17/63)	3.85ヵ月	31%	15%	4%
第III相試験 (n=63)	23.8% (15/63)	5.7ヵ月	46%	24%	18%

注4) 海外での症状緩和効果(Clinical Benefit Response)は、疼痛、鎮痛剤の使用量、Karnofsky Performance Status (KPS)及び体重を総合的に評価する評価方法である。

外国における本剤単独投与による化学療法初回治療例に対する第III相試験において本剤群（第1コースのみ週1回最長7週連続投与<sup>注5)</sup>）に認められた副作用は以下のとおりであった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は63例中63例（100.0%）に認められた。主な事象は白血球減少（44例）、ALT上昇（44例）、AST上昇（44例）であった。主な重篤な有害事象としてインフルエンザ様症状（10例）、末梢性浮腫（25例）、全身性浮腫（1例）、浮腫（4例）が認められた。

注5) 本剤の膀胱癌における承認用法・用量は、ゲムシタピンとして1回1000mg/m<sup>2</sup>週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

#### 〈胆道癌〉

##### 17.1.5 国内第II相試験

本剤単独投与による局所進行又は遠隔転移がある胆道癌の化学療法初回治療例に対する第II相試験において、適格例での奏効率<sup>注6)</sup>及び生存期間は以下のとおりであった<sup>9)</sup>。

試験	奏効率 <sup>注6)</sup> (例数)	生存期間 中央値	1年 生存率
第II相試験 (n=40)	17.5%(7/40) 内訳 初発例1/23(乳頭部癌0/0、胆嚢癌1/18、肝外胆管癌0/5)術後再発例6/17(乳頭部癌3/6、胆嚢癌2/4、肝外胆管癌1/7)	7.6ヵ月	25.0%

注6) 腫瘍縮小効果は固形がん化学療法直接効果判定基準に従って判定した。

本試験において認められた副作用は以下のとおりであった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は40例中40例（100.0%）に認められた。主な副作用は、悪心及び食欲不振がそれぞれ52.5%（21/40例）、発熱37.5%（15/40例）、疲労35.0%（14/40例）、嘔吐32.5%（13/40例）であった。重篤な副作用として、ALT増加及びAST増加が1例、胆管炎及び嘔吐が1例、吐血及び出血性ショックが1例、嘔吐及び悪心が1例のほか、脱水、浮動性めまい、溶血性尿毒症症候群、食欲不振がそれぞれ1例に認められた。

主な臨床検査値異常変動は、好中球数減少及び白血球数減少がそれぞれ75.0%（30/40例）、ヘモグロビン減少62.5%（25/40例）、血小板数減少及び血小板数増加がそれぞれ55.0%（22/40例）、ALT増加及びAST増加がそれぞれ32.5%（13/40例）、血中アルカリホスファターゼ増加22.5%（9/40例）、総蛋白減少20.0%（8/40例）であった。

#### 〈尿路上皮癌〉

##### 17.1.6 海外第III相試験

外国で実施された局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌の化学療法初回治療例（Stage IV）に対して、本剤とシスプラチンとの併用投与（GC療法:4週間を1コースとして、本剤1000mg/m<sup>2</sup>を1日目、8日目及び15日目に、シスプラチン70mg/m<sup>2</sup>を2日目に投与）をM-VAC療法（メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩、ドコソルビン硫酸塩及びシスプラチン併用療法）と比較した第III相試験において、GC群203例、M-VAC群202例が割り付けられ、得られた結果は以下のとおりであった<sup>10)</sup>。

	GC群	M-VAC群	HR(95%CI)	p値
生存期間 中央値	12.8ヵ月	14.8ヵ月	1.08(0.84-1.40)	0.55 <sup>注7)</sup>
腫瘍増大までの 期間中央値	7.4ヵ月	7.6ヵ月	1.02(0.82-1.28)	0.84 <sup>注7)</sup>
奏効率(例数)	49.4% (81/164例)	45.7% (69/151例)	—	0.51 <sup>注8)</sup>

注7) log-rank検定

注8) カイ2乗検定

また、本剤群（本剤とシスプラチンの併用投与）に認められた副作用は以下のとおりであった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は203例中191例（94.1%）に認められた。主な副作用はヘモグロビン減少（188例）、白血球数減少（184例）、好中球数減少（176例）であった。重篤な副作用は、貧血38例（18.7%）、血小板減少症32例（15.8%）及び発熱22例（10.8%）等であった。[7.1参照]

#### 〈手術不能又は再発乳癌〉

##### 17.1.7 海外第III相試験 [JHQC試験]

外国で実施された術前又は術後にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬を投与された切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者を対象<sup>注9)</sup>に本剤及びパクリタキセルとの併用投与（GT群:3週を1コースとして、1日目に本剤1250mg/m<sup>2</sup>及びパクリタキセル175mg/m<sup>2</sup>を投与し、8日目に本剤1250mg/m<sup>2</sup>を投与）をパクリタキセル単独投与（T群:3週を1コースとして、1日目にパクリタキセル175mg/m<sup>2</sup>を投与）と比較した第III相試験を実施した。その結果は以下のとおりであった<sup>11)</sup>。

注9) 臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の使用が禁忌で他の1レジメンの化学療法剤による術前・術後補助化学療法後の手術不能又は再発乳癌患者も対象患者に含まれている。

	GT群	T群	HR(95%CI)	p値
生存期間	18.6ヵ月 <sup>注10)</sup>	15.8ヵ月 <sup>注10)</sup>	0.817 (0.667-1.000)	0.0489 <sup>注11)</sup>
無増悪 生存期間	5.3ヵ月 <sup>注10)</sup>	3.4ヵ月 <sup>注10)</sup>	0.74 (0.62-0.88)	0.0008 <sup>注11)</sup>
奏効率	41.4% (110/266)	26.2% (69/263)	奏効率の差 <sup>注12)</sup> :15.1% (95%CI:1.7-23.2)	

注10) 中央値

注11) log-rank検定

注12) GT群-T群

本試験の本剤群における副作用（臨床検査値異常変動を含む）は262例中256例（97.7%）に認められた。主な副作用は脱毛症（231例）、ニューロパシー（167例）、ヘモグロビン減少（158例）であった。重篤な副作用は発熱性好中球減少症8例

（3.1%）、好中球数減少6例（2.3%）、ヘモグロビン減少、発熱4例（1.5%）等であった。[7.2参照]

##### \*17.1.8 国際共同第III相試験（KEYNOTE-355試験）

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌患者847例（日本人87例を含む）を対象に、ペムプロリズマブ200mg3週間隔投与+化学療法（本剤 [3週を1コースとし、本剤1000mg/m<sup>2</sup>を各コースの1日目、8日目に投与] 及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法<sup>注14)</sup>の有効性及び安全性が、プラセボ+化学療法（本剤及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法<sup>注15)</sup>を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、本剤及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムプロリズマブの投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、ペムプロリズマブ+化学療法の併用療法はプラセボ+化学療法の併用療法と比較して、PD-L1陽性（CPS<sup>注13)</sup> ≥10）の患者323例（日本人28例を含む）においてPFSを有意に延長した（表1及び図1）<sup>12)</sup>。PD-L1陽性（CPS ≥10）のペムプロリズマブ+本剤及びカルボプラチンが併用投与された患者における安全性解析対象例125例中122例（97.6%）（日本人14例中14例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血75例（60.0%）、悪心64例（51.2%）、好中球減少症63例（50.4%）、好中球数減少44例（35.2%）、疲労42例（33.6%）、血小板数減少41例（32.8%）、血小板減少症40例（32.0%）、白血球減少症35例（28.0%）、ALT増加35例（28.0%）、嘔吐30例（24.0%）、白血球数減少30例（24.0%）及びAST増加27例（21.6%）であった。[7.2参照]

注13) PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

表1) 有効性成績（KEYNOTE-355試験）

[PD-L1陽性（CPS ≥10）の患者]

		ペムプロリズマブ 200mg Q3W +化学療法 <sup>注14)</sup> (220例)	プラセボ +化学療法 <sup>注15)</sup> (103例)
PFS <sup>†</sup>	中央値[月] (95%信頼区間)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
	ハザード比 <sup>‡</sup> (95%信頼区間)	0.65 (0.49, 0.86)	—
	P値 <sup>§</sup>	0.0012	

†:RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

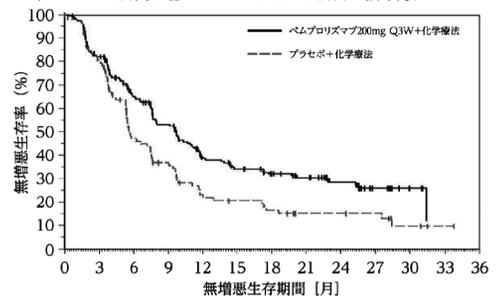
‡:層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ+化学療法との比較

§:層別ログランク検定

Q3W:3週間隔投与

注14) ペムプロリズマブ200mg Q3W（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した [本剤1000mg/m<sup>2</sup>及びカルボプラチンAUC 2mg・min/mL相当量（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、パクリタキセル90mg/m<sup>2</sup>（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）又はnab-パクリタキセル100mg/m<sup>2</sup>（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）]。

注15) プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した [本剤1000mg/m<sup>2</sup>及びカルボプラチンAUC 2mg・min/mL相当量（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、パクリタキセル90mg/m<sup>2</sup>（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）又はnab-パクリタキセル100mg/m<sup>2</sup>（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）]。



at risk数

ペムプロリズマブ200mg Q3W + 化学療法 220 173 122 96 63 52 44 37 25 12 5 0 0  
プラセボ + 化学療法 103 80 41 30 18 15 12 8 8 7 3 1 0

図1) PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-355試験）

[PD-L1陽性（CPS ≥10）の患者]

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ゲムシタピン（dFdC）は細胞内で代謝されて活性型のヌクレオチドである二リン酸化物（dFdCDP）及び三リン酸化物（dFdCTP）となり<sup>13)</sup>、これらがDNA合成を直接的及び間接的に阻害することにより殺細胞作用を示す<sup>14)</sup>。直接的には、dFdCTPがデオキシシチジン三リン酸（dCTP）と競合しながら<sup>14)</sup>DNAポリメラーゼによりDNA鎖に取り込まれた後、細胞死（アポトーシス）を誘発する<sup>15)</sup>。また、dFdCDPはリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することにより<sup>16)</sup>、細胞内のdCTP濃度を低下させるため、間接的にDNA合成阻害が増強される。

### 18.2 抗腫瘍効果

ゲムシタピン（dFdC）は、非小細胞肺癌や乳癌をはじめとする第1継代ヒト固形腫瘍細胞、並びに他の様々なマウス及びヒトの腫瘍細胞に対して殺細胞作用を示し<sup>18)</sup>、その作用は濃度及び時間依存的であった<sup>19)</sup>、<sup>21)</sup>。dFdCは、異種移植ヒト固形腫瘍モデル

を用いた試験においても、非小細胞肺癌細胞 (CALU-6)、乳癌細胞 (H-31、H-71) 及び他の様々な腫瘍細胞に対してスケジュール依存的に<sup>2,3)</sup>抗腫瘍効果を示した<sup>24),26)-29)</sup>。

すなわち、3~4日に1回の投与により非致死量で優れた抗腫瘍効果がみられるのに対して、1日1回の投与においては毒性が強く抗腫瘍効果は認められなかった。この異種移植ヒト腫瘍モデルにおいては、従来の抗癌剤には低感受性であることが知られているヒト肺癌細胞 (H-74及びCPH SCLC54B) にも有効性がみられた<sup>27),28)</sup>。また、ヒト膀胱癌細胞 (MIA PaCa-2及びPANC-1)<sup>30)</sup>、ヒト胆道癌細胞 (TGBC2TKB及びHuCC1) 及びヒト尿路上皮癌細胞 (639-V、BFTC-909、RT-4、RT-112) においても腫瘍増殖抑制効果が認められた。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:ゲムシタピン塩酸塩 (Gemcitabine Hydrochloride) [JAN]

略号:GEM

化学名:(+)-2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidine monohydrochloride

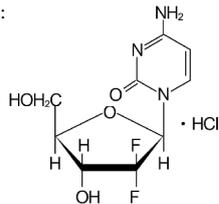
分子式:C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · HCl

分子量:299.66

性状:白色~微黄白色の結晶性の粉末である。

水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式:



融点:約237℃ (分解)

## 22. 包装

〈ジェムザール注射用200mg〉

1バイアル

〈ジェムザール注射用1g〉

1バイアル

## 23. 主要文献

- 1) Esumi Y, et al.: Xenobiotica. 1994; 24(10): 957-964
- 2) 社内資料: 転移性乳癌患者におけるゲムシタピンとパクリタキセル併用投与時の薬物動態
- 3) 福岡正博 他: 癌と化学療法. 1996; 23(13): 1825-1832
- 4) 横山晶 他: 癌と化学療法. 1996; 23(12): 1681-1688
- 5) 福岡正博 他: 癌と化学療法. 1996; 23(13): 1813-1824
- 6) Okada S, et al.: Japanese Journal of Clinical Oncology. 2001; 31(1): 7-12
- 7) Rothenberg M. L, et al.: Annals of Oncology.1996; 7(4): 347-353
- 8) Burris H. A, et al.: Journal of Clinical Oncology. 1997; 15(6): 2403-2413
- 9) Okusaka T, et al.: Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2006; 57(5): 647-653
- 10) Von der Maase H, et al.: Journal of Clinical Oncology. 2000; 18(17): 3068-3077
- 11) Albain K. S, et al.: Journal of Clinical Oncology. 2008; 26(24): 3950-3957
- \*12) Cortes J, et al.: Lancet. 2020; 396: 1817-28
- 13) Plunkett W, et al.: Cancer Research. 1988; 48(14): 4024-4031
- 14) Plunkett W, et al.: Cancer Research. 1991; 51(22): 6110-6117
- 15) Plunkett W, et al.: Seminars in Oncology. 1995; 22(4 Suppl II): 19-25
- 16) Plunkett W, et al.: Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII. 1991; Part A: 125-130
- 17) Plunkett W, et al.: Molecular Pharmacology. 1990; 38(4): 567-572
- 18) Von Hoff D. D, et al.: Anti-Cancer Drugs. 1992; 3(2): 143-146
- 19) Peters G. J, et al.: Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII. 1991; Part A, 57-60
- 20) Bhalla K, et al.: Gynecologic Oncology. 1992; 45(1): 32-39
- 21) Momparler R. L, et al.: Anti-Cancer Drugs. 1991; 2(1): 49-55
- 22) Weber G, et al.: Biochemical and Biophysical Research Communications. 1992; 184(2): 551-559
- 23) Rockwell S, et al.: Oncology Research. 1992; 4(4-5): 151-155
- 24) Hertel L. W, et al.: Cancer Research. 1990; 50(14): 4417-4422
- 25) Plunkett W, et al.: Cancer Research. 1990; 50(12): 3675-3680
- 26) Braakhuis B. J. M, et al.: Cancer Research. 1991; 51(1): 211-214
- 27) Kristjansen P. E. G, et al.: Annals Oncology. 1993; 4(2): 157-160
- 28) 藤田昌英 他: 癌と化学療法. 1994; 21(4): 517-523
- 29) Peters G. J, et al.: Seminars in Oncology. 1995; 22(4 Suppl II.): 72-79
- 30) Schultz R. M, et al.: Oncology Research. 1993; 5(6-7): 223-228

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口  
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号  
TEL:0120-360-605 (医療関係者向け)  
www.lillymedical.jp

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社  
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤  
ビノレルビン酒石酸塩注射液

# ナベルビン<sup>®</sup>注 10

# ナベルビン<sup>®</sup>注 40

Navelbine<sup>®</sup>Injection

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	10mg注	40mg注
承認番号	21100AMY00087	21100AMY00088
販売開始	1999年5月	1999年5月

## 1. 警告

- 1.1 本剤を含むがん化学療法は、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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。
- 1.2 骨髄機能抑制に起因すると考えられる死亡症例が認められているので、投与に際しては、頻りに臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.1参照]

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 骨髄機能低下の著しい患者[重症感染症を併発し、致命的となることがある。] [9.1.1参照]
- 2.2 重篤な感染症を合併している患者[感染症が悪化し、致命的となるおそれがある。]
- 2.3 本剤及び他のビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 髄腔内には投与しないこと。[14.2.2参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	ナベルビン注10	ナベルビン注40
容量(1瓶中)	1mL	4mL
有効成分 ビノレルビン酒石酸塩 (ビノレルビンとして)	13.85mg (10mg)	55.4mg (40mg)

### 3.2 製剤の性状

販売名	ナベルビン注10	ナベルビン注40
色・性状	無色～微黄色澄明の注射液	
pH	3.3～3.8	
浸透圧比	約0.1	

## 4. 効能又は効果

- 非小細胞肺癌
- 手術不能又は再発乳癌

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈手術不能又は再発乳癌〉

- 5.1 本剤の術前・術後化学療法における有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。
- 5.2 本剤の投与を行う場合には、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化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。
- 5.3 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

## 6. 用法及び用量

〈非小細胞肺癌〉

通常、成人にはビノレルビンとして1回20～25mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で静脈内に緩徐に注射する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回最高用量は25mg/m<sup>2</sup>とする。

〈手術不能又は再発乳癌〉

通常、成人にはビノレルビンとして1回25mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で2週連続投与し、3週目は休薬する。  
なお、年齢、症状により適宜減量する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 投与前の白血球数が2,000/mm<sup>3</sup>未満であった場合には投与を延期し、2,000/mm<sup>3</sup>以上に回復するのを待って投与する。

〈手術不能又は再発乳癌〉

7.2 本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行った場合の有効性及び安全性は確立されていない。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄機能抑制、間質性肺炎、イレウス等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻りに臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査、心肺機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれることがあるので、投与は慎重に行うこと。[1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、11.1.4参照]

8.2 感染症の発現又は悪化に十分注意すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能抑制のある患者(骨髄機能低下の著しい患者を除く)

骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。[2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴のある患者

症状が再発するおそれがある。[8.1、11.1.2参照]

9.1.3 神経・筋疾患の合併あるいは既往歴のある患者

末梢神経障害(知覚異常、腱反射減弱等)が強くあらわれるおそれがある。

9.1.4 虚血性心疾患又はその既往歴のある患者

症状を誘発若しくは悪化させるおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.5 便秘傾向の強い患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験で催奇形性(ラット：頸椎椎弓の癒合、頸椎配列異常等の骨格変異、ウサギ：耳介低形成、側脳室拡張、腰肋等の骨格変異)が報告されている。

## 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

## 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

用量、投与間隔等に注意して、患者の状態を観察し慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、白血球減少、貧血、血小板減少、BUN上昇、発熱、間質性肺炎、便秘等の副作用があらわれやすい。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等 マクロライド系抗生剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニフェジピン ベラパミル等 ベンゾジアゼピン系 薬剤 ジアゼパム トリアゾラム ミダゾラム等	他のピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤との併用で筋神経系の副作用の増強が報告されている。	左記薬剤は肝チトクロームP-450(CYP3A4)を阻害するので、併用によりピンカアルカロイドの代謝を阻害する。
マイトマイシンC [11.1.3参照]	息切れ及び気管支痙攣が発現しやすいことが報告されている。	作用機序は不明。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線療法	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 骨髄機能抑制

汎血球減少・無顆粒球症・白血球減少(84.4%)、好中球減少(75.8%)、貧血(74.1%)、血小板減少(28.5%)等があらわれることがある。[8.1、9.1.1参照]

#### 11.1.2 間質性肺炎(1.4%)、肺水腫(0.1%未満)

胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.2参照]

#### 11.1.3 気管支痙攣(0.1%未満)

息切れ、呼吸困難等の異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。なお、本症状は投与直後から2時間以内に発現する例が多い。[10.2参照]

#### 11.1.4 麻痺性イレウス(0.4%)

[8.1参照]

#### 11.1.5 心不全(0.1%)、心筋梗塞(0.1%未満)、狭心症(0.1%未満)

[9.1.4参照]

#### 11.1.6 ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー(0.1%未満)

発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれることがある。

#### 11.1.7 肺塞栓症(頻度不明)

#### 11.1.8 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(0.1%)

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

### 11.1.9 重篤な腎障害

急性腎障害(0.2%)等があらわれることがある。

#### 11.1.10 急性膀胱炎(0.1%未満)

腹痛、血清アミラーゼ上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 11.2 その他の副作用

	20%以上	5~20%未満	5%未満	頻度不明
過敏症			アレルギー様症状	
呼吸器			呼吸困難、喘鳴	
循環器			不整脈、血圧低下、血圧上昇、動悸、頻脈	
神経・筋症状			知覚異常・腱反射減弱、筋肉痛、関節痛、筋力低下、腰背痛、筋痙攣、運動障害、排尿障害	
精神神経系			頭痛、不穏、めまい、不眠	激越
肝臓		AST上昇、ALT上昇、AI-P上昇、LDH上昇	肝機能障害、総ビリルビン上昇、ウロビリノーゲン陽性、γ-GTP上昇	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇	蛋白尿、クレアチニンクリアランス低下	
消化器	食欲不振、嘔気	嘔吐、便秘、下痢	口内炎、腹痛、腹部不快感、腹部膨満感、腹部膨隆、嚥下障害	
皮膚		脱毛	紅斑・丘疹、水疱・落屑、爪の異常、そう痒	
注射部位		静脈炎		
代謝栄養障害	総蛋白低下、血漿中電解質(ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム)異常	アルブミン低下	尿糖	
その他		発熱、全身倦怠感、CRP上昇	血尿、体重減少、体重増加、味覚異常、疼痛、出血、胸痛、浮腫、出血性膀胱炎、潮紅、しゃっくり	

注)発現頻度は非小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査を含む。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤投与による血管痛、静脈炎及び薬液の血管外漏出による重篤な組織障害を防止する意味で、本剤をあらかじめ日局生理食塩液、日局5%ブドウ糖注射液、日局リンゲル液又は乳酸リンゲル液約50mLに希釈すること。

14.1.2 他の注射剤と配合した場合ピノレルビンが析出するおそれがあるので、原則として他の注射剤との同時混合投与を避けること。

14.1.3 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹼及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

14.1.4 眼には接触させないこと。眼に入った場合は、直ちに水で洗浄すること。眼に入った場合、激しい刺激や角膜潰瘍が起こることがある。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与は開始から10分以内に終了することが望ましい。

14.2.2 静脈内注射のみに使用し、髄腔内には投与しないこと。海外で誤ってピンカアルカロイド系薬剤を髄腔内に投与し、死亡したとの報告がある。[2.4参照]

14.2.3 薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、点滴の側管を利用するなど、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

14.2.4 血管痛、静脈炎を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、投与後は補液等により薬液を十分洗い流すこと。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

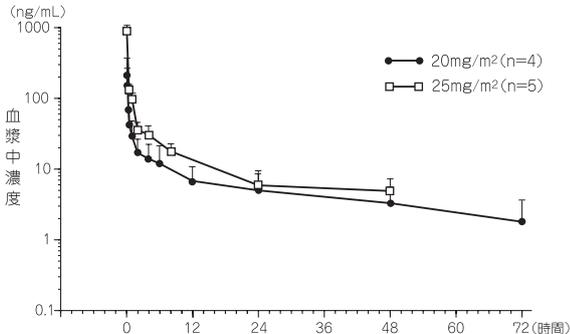
他のピンカアルカロイド系薬剤により脳梗塞等が発現したとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

各種悪性腫瘍患者を対象に、ナベルピン20mg/m<sup>2</sup>ないし25mg/m<sup>2</sup>を単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>1)</sup>。



各種悪性腫瘍患者に単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

各種悪性腫瘍患者に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg/m <sup>2</sup> )	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h/m <sup>2</sup> )	Vd <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )	MRT (h)
20	553±379	32.5±13.2	56.6±47.5	1790±1450	35.5±15.5
25	1140±550	22.2±8.2	28.5±17.2	419±177	16.6±6.2

平均値±標準偏差

### 16.3 分布

#### 16.3.1 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は以下のとおりであった<sup>2)</sup> (*in vitro*)。

標識体濃度 (ng eq./mL)	50	1000
ヒト血漿蛋白結合率 (%)	89	88

限外ろ過法による

### 16.4 代謝

*in vitro*試験において、本剤の代謝には、主として肝チトクロームP-450(CYP3A4)が関与することが示された<sup>3,4)</sup>。

### 16.5 排泄

各種悪性腫瘍患者を対象に、本剤10~35mg/m<sup>2</sup> (注)を静脈内投与したときの、24時間までの未変化体の累積尿中排泄率は5.8~12.4%であった<sup>1)</sup>。

海外の報告では、30mg/m<sup>2</sup> (注)を静脈内投与したとき、血清中においてほとんどが未変化体であった。また、主として肝代謝されて、糞中に排泄された<sup>5)</sup>。

注)本剤の承認用量は、非小細胞肺癌に対して1回20~25mg/m<sup>2</sup>、ただし1回最高用量は25mg/m<sup>2</sup>、手術不能又は再発乳癌に対して1回25mg/m<sup>2</sup>である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### (非小細胞肺癌)

##### 17.1.1 国内早期第Ⅱ相試験

非小細胞肺癌患者を対象に、本剤20mg/m<sup>2</sup>又は25mg/m<sup>2</sup>を1週1回反復静脈内投与した。奏効率は20mg/m<sup>2</sup>投与群が16.1%(5/31例)、25mg/m<sup>2</sup>投与群が20.5%(8/39例)であり、そのうち化学療法初回治療においては、20mg/m<sup>2</sup>投与群が21.7%(5/23例)、25mg/m<sup>2</sup>投与群が38.1%(8/21例)の奏効率であった<sup>6)</sup>。

副作用発現頻度は、97.1%(66/68例)であった。主な副作用は白血球数減少及び好中球数減少で、20mg/m<sup>2</sup>投与群では各々80.0%(24/30例)、75.0%(21/28例)、25mg/m<sup>2</sup>投与群では各々100%(38/38例)、94.7%(36/38例)であった。

##### 17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験

化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤25mg/m<sup>2</sup>を1週1回反復静脈内投与した。奏効率は30.7%(23/75例)であった<sup>7)</sup>。副作用発現頻度は、100%(75/75例)であった。主な副作用は白血球数減少96.0%(72/75例)及び好中球数減少93.3%(70/75例)であった。

##### 17.1.3 国内後期第Ⅱ相比較試験

化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤25mg/m<sup>2</sup>又はビンデシン硫酸塩3mg/m<sup>2</sup>を1週1回反復静脈内投与した。奏効率はビンデシン硫酸塩投与群が9.2%(9/98例)であったのに対して、本剤投与群が31.1%(32/103例)と有意に高い奏効率が得られた(p<0.01)<sup>8,9)</sup>。本剤投与群の副作用発現頻度は、100.0%(103/103例)であった。主な副作用は白血球数減少95.1%(98/103例)及び好中球数減少92.2%(94/102例)であった。

##### 17.1.4 国内3剤併用後期第Ⅱ相比較試験

化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤25mg/m<sup>2</sup>又はビンデシン硫酸塩3mg/m<sup>2</sup>を第1、8日目に、シスプラチン80mg/m<sup>2</sup>、マイトマイシンC 8mg/m<sup>2</sup>を第1日目に静脈内投与し、2コース繰り返すことを原則とした。なお、2コースへの移行は4週間隔で行い、それ以降のコースへの移行は6週間隔とした。奏効率はビンデシン硫酸塩群が38.5%(20/52例)であったのに対して、本剤併用投与群が57.4%(31/54例)と有意に高い奏効率であった(p<0.05)<sup>10)</sup>。本剤併用投与群の副作用発現頻度は、100.0%(54/54例)であった。主な副作用は白血球数減少100.0%(54/54例)及び好中球数減少98.1%(53/54例)であった。

#### (手術不能又は再発乳癌)

##### 17.1.5 国内後期第Ⅱ相試験

進行・再発乳癌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の既治療例を対象として、3週を1コースとし本剤25mg/m<sup>2</sup>を第1、8日目に静脈内投与した結果、抗腫瘍効果は次表のとおりであった<sup>11)</sup>。

前治療歴	奏効例/評価例 (奏効率)
アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤+タキサン系抗悪性腫瘍剤 1剤	10/34
アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤+タキサン系抗悪性腫瘍剤 2剤	0/16
計	10/50(20.0%)

副作用発現頻度は、100.0%(50/50例)であった。主な副作用は好中球数減少94.0%(47/50例)、白血球数減少92.0%(46/50例)、赤血球数減少78.0%(39/50例)及びヘモグロビン減少76.0%(38/50例)であった。

#### (効能共通)

##### 17.1.6 承認時データにおける白血球数及び好中球数

#### ・白血球減少、好中球減少の発現数と頻度

承認時(非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌)までの国内臨床試験における本剤単独あるいは他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時の白血球減少(2,000/mm<sup>3</sup>未満)、好中球減少(1,000/mm<sup>3</sup>未満)の発現数と頻度について、次表に示した。

	単剤投与時	併用投与時 <sup>a)</sup>	計
白血球減少 (2,000/mm <sup>3</sup> 未満)	55.5% (324/584)	77.1% (162/210)	61.2% (486/794)
好中球減少 (1,000/mm <sup>3</sup> 未満)	68.6% (376/548)	84.6% (176/208)	73.0% (552/756)

#### a) シスプラチンとの併用投与時

シスプラチン、マイトマイシンCとの併用投与時

フルオロウラシルとの併用投与時

ドキソルピシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物との併用投与時

#### ・白血球数、好中球数の推移

本剤の主たる副作用で用量規制因子である白血球減少、好中球減少について本剤単独あるいは他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における推移を①最低値②白血球数が2,000/mm<sup>3</sup>未満あるいは好中球数が1,000/mm<sup>3</sup>未満となるまでの日数③最低値となるまでの日数④白血球数が2,000/mm<sup>3</sup>未満あるいは好中球数が1,000/mm<sup>3</sup>未満となった後、それぞれ白血球数が2,000/mm<sup>3</sup>以上あるいは好中球数が1,000/mm<sup>3</sup>以上に回復するまでの日数⑤最低値となった後、それぞれ白血球数が2,000/mm<sup>3</sup>以上あるいは好中球数が1,000/mm<sup>3</sup>以上に回復するまでの日数について次表に示した。なお、本剤投与中には白血球減少、好中球減少を繰り返し発現することになるので、最初の最低値を経験して回復するまでの期間について集計を行った。

表に示すとおり、白血球数、好中球数の最低値はGrade3あるいはGrade4で、4から6週で最低値となった。また、回復には1週程度を要した。安全のため、本剤投与時には白血球数2,000/mm<sup>3</sup>以上、好中球数1,000/mm<sup>3</sup>以上を確認する必要がある。本剤反復投与によって2ないし3週でこの基準未満まで減少し、回復には1週程度を要した<sup>6-18)</sup>。

	最低値 (mm <sup>3</sup> )	投与開始から白血球2,000/mm <sup>3</sup> 未満、あるいは好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 未満に減少するまでの日数	投与開始から最低値に至るまでの日数	白血球数2,000/mm <sup>3</sup> 未満、あるいは好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 未満からそれぞれ2,000/mm <sup>3</sup> 以上あるいは1,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復する日数	最低値から白血球数2,000/mm <sup>3</sup> 以上、あるいは好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復する日数
単剤投与	1,600 (400~1,980) [1,200, 1,745]	20 (6~162) [15, 29]	27 (7~241) [19, 47]	8 (2~57) [5, 8]	8 (1~57) [4, 8]
併用投与	1,400 (200~1,900) [1,010, 1,700]	15 (8~120) [14, 20]	43 (5~145) [15, 52]	5 (2~24) [4, 8]	5 (2~24) [4, 8]
併用投与	378 (0~987) [162, 568]	15 (8~50) [14, 17]	43 (11~141) [16, 52]	5 (2~24) [4, 8]	6 (2~24) [4, 8]

a) 評価例数：単剤投与[白血球数(n=473)、好中球数(n=451)]  
併用投与[白血球数(n=210)、好中球数(n=208)]

b) 枠内の数値は、中央値(最小値~最大値)[第1四分位値、第3四分位値]を示す。  
注) 単剤投与群では約9割がG-CSF製剤未使用例であったが、併用投与群では約6割の症例でG-CSF製剤が使用されており、両群の背景が異なる。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

有糸分裂微小管の構成蛋白質チュブリンに選択的に作用し、その重合を阻害することにより抗腫瘍効果を示す<sup>19)</sup>。

### 18.2 抗腫瘍性

#### 18.2.1 実験腫瘍に対する効果

マウス可移植性腫瘍系でB16メラノーマ、FM3A乳癌、Lewis肺癌、Sarcoma180等の固形腫瘍及びP388、L1210白血病等の腹水型腫瘍に対して優れた抗腫瘍作用を示した。また、*in vitro*ヒト腫瘍細胞系及びヌードマウス移植ヒト腫瘍である非小細胞肺癌(Lu-65、Lu-99、LC-6、L-27)、乳癌(MX-1、Br-10)に対しても優れた増殖抑制効果を示した<sup>20)</sup>。

#### 18.2.2 細胞学的効果

細胞の有糸分裂中期に作用し、細胞周期のG<sub>2</sub>+M期に細胞が集積した<sup>19),21)</sup>(*in situ*, *in vitro*)。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 一般名

ビノレルビン酒石酸塩(Vinorelbine ditartrate)

### 化学名

(+)-Methyl(3aR,4R,5S,5aR,10bR,13aR)-4-acetoxy-3a-ethyl-9-[(2R,6R,8S)-4-ethyl-1,3,6,7,8,9-hexahydro-8-methoxycarbonyl-2,6-methano-2H-azecino[4,3-b]indol-8-yl]-5-hydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1H-indolizino[8,1-cd]carbazole-5-carboxylate ditartrate

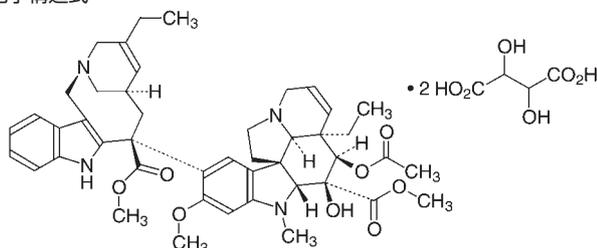
### 分子式

C<sub>45</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> · 2C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>

### 分子量

1079.11

### 化学構造式



### 性状

白色~微黄白色の粉末で、においはない。

### 溶解性

水、メタノール、無水エタノールに極めて溶けやすく、アセトンに溶けやすく、エーテル、ヘキサンにはほとんど溶けない。またpH4以下では極めて水に溶けやすいが、pH7以上では急激な溶解度の低下が認められた。

### 融点

明確な融点はないが、約190℃で赤褐色に変色し、約240℃で液化した。

### 旋光度

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+17.0°

### 分配係数

logP'<sub>OCT</sub>=2.76

(測定法：フラスコシェイキング法、*n*-オクタノール/pH7緩衝液)

## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

## 22. 包装

(ナベルピン注10)

1mL[1瓶]

(ナベルピン注40)

4mL[1瓶]

## 23. 主要文献

- 社内資料：国内第I相臨床試験におけるKW-2307単回及び反復静脈内投与時の血漿中動態及び尿中排泄
- Kobayashi S, et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1993; 43: 1367-1377
- 社内資料：ヒト肝ミクロゾームによるKW-2307の代謝酵素の推定及びP-450活性に与える影響
- F. Jehl, et al. : *J. Chromatogr.* 1990; 525: 225-233
- P. Bore, et al. : *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1989; 23: 247-251
- 古瀬清行ほか：癌と化学療法。1994; 21: 785-793
- 古瀬清行ほか：癌と化学療法。1994; 21: 1941-1947
- 古瀬清行ほか：癌と化学療法。1995; 22: 67-76
- Y. Kusunoki, et al. : *Proc. ASCO.* 1995; 14: 353(抄録#1071)
- 古瀬清行ほか：新薬と臨床。1998; 47: 1101-1113
- M. Toi, et al. : *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2005; 35: 310-315
- 仁井谷久暢ほか：癌と化学療法。1994; 21: 177-187
- 古瀬清行ほか：新薬と臨床。1998; 47: 1089-1100
- 富永健ほか：癌と化学療法。1994; 21: 801-808
- 富永健ほか：癌と化学療法。1994; 21: 809-816
- T. Tominaga, et al. : 17th International Cancer Congress. 1998(抄録#668)
- 富永健ほか：癌と化学療法。2005; 32: 983-990
- T. Saeki, et al. : *Breast Cancer.* 2006; 13: 159-165
- S. Binet, et al. : *Seminars in Oncology.* 1989; 16 (Suppl.4): 5-8
- 芦沢忠ほか：癌と化学療法。1993; 20: 59-66
- A. Fellous, et al. : *Seminars in Oncology.* 1989; 16 (Suppl.4): 9-14

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**協和キリン株式会社**

東京都千代田区大手町1-9-2

### 26.2 提携

**ピエール ファーブル メディカメン-CNRS**

フランス

### 26.3 製造元



Pierre Fabre  
Médicament

**ピエール ファーブル メディカメン**  
フランス

抗悪性腫瘍剤/  
ポリアデノシン5'ニリン酸リボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤  
オラパリブ錠

リムパーザ®錠 100mg

リムパーザ®錠 150mg

Lynparza® Tablets 100mg・150mg

貯法：室温保存  
有効期間：4年劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠100mg	錠150mg
承認番号	23000AMX00022	23000AMX00023
販売開始	2018年4月	

**1. 警告**

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

**2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**3. 組成・性状****3.1 組成**

販売名	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
有効成分	1錠中 オラパリブ 100mg	1錠中 オラパリブ 150mg
添加剤	コポビドン、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、黄色三酸化鉄	コポビドン、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、黄色三酸化鉄、黒酸化鉄

**3.2 製剤の性状**

販売名	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
剤形	黄色～暗黄色のフィルムコーティング錠	緑色～灰緑色のフィルムコーティング錠
外形(表面)		
外形(裏面)		
外形(側面)		
大きさ(長径)	約14.7mm	約14.7mm
大きさ(短径)	約7.6mm	約7.6mm
大きさ(厚さ)	約4.7mm	約6.8mm
質量	約0.41g	約0.62g
識別コード	OP 100	OP 150

**\*4. 効能又は効果**

- 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法
- BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法
- 相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法
- 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
- BRCA 遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法
- 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
- BRCA 遺伝子変異陽性の治療切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法

**5. 効能又は効果に関連する注意**

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法〉

- 5.1 再発時の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間(PFI)等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]
- 〈BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉
- 5.3 国際産婦人科連合(FIGO)進行期分類III期又はIV期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。
- 5.4 承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>注</sup>)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。
- 5.5 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]
- 〈相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法〉
- 5.6 国際産婦人科連合(FIGO)進行期分類III期又はIV期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤及びペバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。
- 5.7 承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>注</sup>)を用いた検査により、相同組換え修復欠損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〉
- 5.8 本剤の投与を行う場合には、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を対象とすること。
- 5.9 承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>注</sup>)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似)を有することが確認された患者に投与すること。
- 〈BRCA 遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉
- \*5.10 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- \*5.11 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義、前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]
- \*5.12 承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>注</sup>)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。
- 〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉
- 5.13 本剤の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 5.14 承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>注</sup>)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。

- \*\*5.15** 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7、17.1.8参照]  
**〈BRCA 遺伝子変異陽性の治療切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉**  
**5.16** 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。  
**5.17** 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。  
**5.18** 臨床試験に組み入れられた患者の病期、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の投与期間等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.9参照]  
**5.19** 承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>注</sup>)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。  
 注)承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：  
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

**\*\*6. 用法及び用量**

- 〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、BRCA 遺伝子変異陽性の治療切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉**  
 通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。  
**〈相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法〉**  
 ペバシズマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、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、BRCA 遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉**  
 通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合、投与期間は1年間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。  
**〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉**  
 通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。他の薬剤と併用する場合は、アピラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンと併用すること。なお、患者の状態により適宜減量する。

**7. 用法及び用量に関連する注意**

**〈効能共通〉**

- 7.1** 100mg錠と150mg錠の生物学的同等性は示されていないため、300mgを投与する際には100mg錠を使用しないこと。  
**\*7.2** 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。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 <sup>注</sup>	処置	再開時の投与量
貧血	ヘモグロビン値がGrade 3又は4の場合	ヘモグロビン値 $\geq$ 9g/dLに回復するまで最大4週間休薬する。	・1回目の再開の場合、減量せずに投与する。 ・2回目の再開の場合、1回250mgを1日2回で投与する。
好中球減少	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。	・3回目の再開の場合、1回200mgを1日2回で投与する。
血小板減少	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで最大4週間休薬する。	減量せずに投与する。

副作用	程度 <sup>注</sup>	処置	再開時の投与量
* 間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。	減量せずに投与する。
	Grade 3又は4の場合	中止する。	再開しない。
上記以外の副作用	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。	減量せずに投与する。

注：GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

- 〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、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、BRCA 遺伝子変異陽性の治療切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉**  
**7.3** 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。  
**〈BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉**  
**7.4** 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。  
**7.5** 本剤の投与開始後2年が経過した時点で完全奏効が得られている患者においては、本剤の投与を中止すること。  
**〈相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法〉**  
**7.6** 本剤の投与開始後2年が経過した時点で完全奏効が得られている患者においては、本剤の投与を中止すること。  
**7.7** ペバシズマブ(遺伝子組換え)の投与期間等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で投与すること。[17.1.4参照]  
**〈BRCA 遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉**  
**\*7.8** 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。  
**\*7.9** 内分泌療法剤との併用の必要性について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、ホルモン受容体の発現状態等を考慮した上で判断すること。[17.1.6参照]  
**〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉**  
**\*\*7.10** アピラテロン酢酸エステル又はエンザルタミドによる治療歴のない患者における本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。  
**7.11** 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。  
**7.12** 外科的又は内科的<sup>注</sup>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。  
**8. 重要な基本的注意**  
**8.1** 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1参照]  
**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**  
**9.2 腎機能障害患者**  
 減量を考慮するとともに、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。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度の腎機能障害又は末期腎不全(クレアチニンクリアランス(CrCL)：30mL/min以下)患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]  
**9.3 肝機能障害患者**  
**9.3.1 重度の肝機能障害のある患者**  
 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]  
**\*\*9.4 生殖能を有する者**  
**9.4.1** 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。また、妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊

娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。[9.5、15.2参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた動物実験において、臨床曝露量を下回る用量で胚・胎児死亡及び催奇形性(眼球異常、椎骨及び肋骨の欠損等)が報告されている。[9.4.1参照]

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は不明である。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では、生理機能が低下している。

## 10. 相互作用

本剤は、主にCYP3Aにより代謝される。[16.4参照]

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール リトナビル ポリコナゾール等 中程度のCYP3A阻害剤 シプロフロキサシン ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル等 [16.7.1参照]	副作用の発現率及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず中程度又は強いCYP3A阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤等のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ含有食品	本剤投与時はグレープフルーツ含有食品を摂取しないよう注意すること。	
CYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)含有食品等 [16.7.2参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝活性が誘導されるため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### \*\*11.1.1 骨髄抑制

貧血(30.5%)、好中球減少(13.7%)、白血球減少(12.2%)、リンパ球減少(7.3%)、血小板減少(6.5%)等があらわれることがある。[8.1参照]

#### \*11.1.2 間質性肺疾患(0.6%)

#### \*\*11.1.3 静脈血栓塞栓症

肺塞栓症(0.4%)、深部静脈血栓症(0.1%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

#### \*\*11.1.4 感染症

肺炎(0.4%)等の重篤な感染症があらわれることがある。

#### \*\*11.2 その他の副作用

	10%以上	1%~10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚		発疹	過敏症、皮膚炎、結節性紅斑	血管性浮腫

	10%以上	1%~10%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、浮動性めまい		
呼吸器		咳嗽、呼吸困難		
消化器	悪心(48.3%)、嘔吐、下痢、食欲減退、味覚異常	消化不良、腹痛、便秘、口内炎、上腹部痛		
全身	疲労・無力症(37.9%)			
その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積(MCV)増加	

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

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

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

遺伝毒性試験において、細菌を用いる復帰突然変異試験で遺伝子突然変異誘発性は認められなかったが、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる*in vitro*染色体異常試験では染色体異常誘発作用がみられ、ラット骨髄小核試験で経口投与後に小核誘発作用が認められた<sup>1)</sup>。[9.4.1、9.4.2参照]

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人固形癌患者(7例)に本剤300mgを単回経口投与したときのオラパリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>2)</sup>。

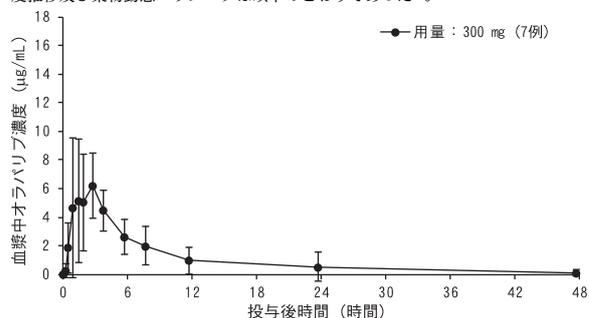


図 日本人固形癌患者に本剤300mgを単回経口投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移(算術平均値±標準偏差)

表 日本人固形癌患者に本剤300mgを単回経口投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ(算術平均値±標準偏差)

例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>*</sup>	AUC(µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
7例	8.14±2.91	1.98(1.00~3.00)	54.4±37.5	9.43±2.86

※中央値(範囲)

#### 16.1.2 反復投与

日本人固形癌患者(9例)に本剤200mg<sup>注1)</sup>及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目におけるオラパリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、300mg投与時におけるAUC<sub>(0-12時間)</sub>の累積係数は約1.8であった<sup>2)</sup>。

注1)本剤の承認用法・用量は300mgの1日2回投与である。

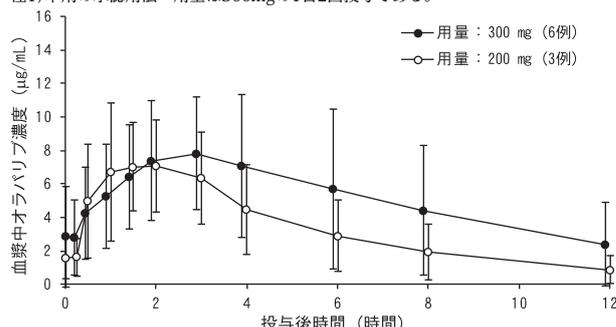


図 日本人固形癌患者に本剤200mg及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目における血漿中オラパリブ濃度推移(算術平均値±標準偏差)

表 日本人固形癌患者に本剤200mg及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日におけるオラパリブの薬物動態パラメータ(算術平均値±標準偏差)

用量	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)*	AUC <sub>(0-12時間)</sub> (µg·h/mL)
200mg	3例	8.16±3.34	1.50(1.00~3.00)	41.1±20.9
300mg	6例	8.86±3.14	3.00(1.50~3.93)	61.9±40.5

\*中央値(範囲)

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事の影響

固形癌患者(56例)に本剤300mgを食後投与したとき、空腹時投与と比較して、オラパリブのC<sub>max</sub>は21%(90%信頼区間:14%~28%)低下し、AUCは8%(90%信頼区間:1%~16%)増加した<sup>3)</sup>(外国人データ)。

## 16.3 分布

オラパリブの血漿蛋白結合率はヒトでのC<sub>max</sub>付近(10µg/mL)で82%であった。オラパリブの主要な結合蛋白は血清アルブミンであり(結合率:56%)、α<sub>1</sub>-酸性糖蛋白質との結合率は10µg/mLで29%であった<sup>4)</sup>(*in vitro*試験成績)。

## 16.4 代謝

*In vitro*試験から、オラパリブの主代謝酵素はCYP3A4/5であることが示された<sup>5)</sup>。固形癌患者に<sup>14</sup>C標識オラパリブ100mgをカプセル剤<sup>2)</sup>で単回経口投与したとき、投与12時間後までの血漿中において主成分はオラパリブであった(血漿中放射能の70%)。血漿中の主代謝物はM12(ピペラジン開環体の3位水酸化体)、M15(フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体)及びM18(ピペラジン環の3位水酸化体)であった(血漿中放射能の9~14%)。投与48時間後までの尿及び糞便中において主代謝物はM15であった(尿及び糞便中放射能のそれぞれ5~6%)<sup>6)</sup>(外国人データ)。<sup>10)</sup>参照  
注2)カプセル剤は本邦未承認である。

## 16.5 排泄

固形癌患者に<sup>14</sup>C標識オラパリブ100mgをカプセル剤<sup>3)</sup>で単回経口投与したとき、投与後7日間で投与放射能の44%が尿中に、42%が糞便中に主に代謝物として排泄された。未変化体の尿中排泄率は15%であった<sup>6)</sup>(外国人データ)。  
注3)カプセル剤は本邦未承認である。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 肝機能障害のある患者

肝機能の正常な固形癌患者並びに軽度(Child-Pugh分類A)又は中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害を有する固形癌患者を対象に本剤300mgを単回経口投与した。軽度肝機能障害者(9例)では肝機能正常者(13例)に比べオラパリブのC<sub>max</sub>は13%(90%信頼区間:-18%~56%)、AUCは15%(-28%~83%)高値を示した。中等度肝機能障害者(8例)では肝機能正常者(13例)に比べオラパリブのC<sub>max</sub>は13%(90%信頼区間:-22%~37%)低値を示したが、AUCは8%(-34%~74%)高値を示した。軽度及び中等度の肝機能障害により臨床問題となる影響は認められなかった<sup>7)</sup>(外国人データ)。<sup>9)</sup>参照

### 16.6.2 腎機能障害のある患者

腎機能の正常な固形癌患者並びに軽度(CrCL:51~80mL/min)又は中等度(CrCL:31~50mL/min)の腎機能障害を有する固形癌患者を対象に本剤300mgを単回経口投与した。軽度腎機能障害者(13例)では腎機能正常者(12例)に比べオラパリブのC<sub>max</sub>は15%(90%信頼区間:4%~27%)、AUCは24%(6%~47%)高値を示した。中等度腎機能障害者(13例)では、腎機能正常者(12例)に比べオラパリブのC<sub>max</sub>は26%(90%信頼区間:6%~48%)、AUCは44%(90%信頼区間:10%~89%)高値を示した<sup>8)</sup>(外国人データ)。<sup>9)</sup>参照

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 イトラコナゾール

固形癌患者(57例)に強いCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール200mgを1日1回7日間投与し、投与5日目に本剤100mg<sup>4)</sup>を併用投与したとき、オラパリブのC<sub>max</sub>は1.4倍(90%信頼区間:1.3~1.5倍)に増加し、AUCは2.7倍(90%信頼区間:2.4~3.0倍)に増加した<sup>9)</sup>(外国人データ)。また、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、本剤100mgと弱いCYP3A阻害剤であるフルボキサミンとの併用ではオラパリブのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>(0-12)</sub>に影響はないと推定されたものの、中程度のCYP3A阻害剤であるフルコナゾールとの併用ではオラパリブのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>(0-12)</sub>はそれぞれ平均1.14倍及び2.21倍増加すると推定された<sup>10)</sup>。<sup>10)</sup>参照  
注4)本剤の承認用法・用量は300mgの1日2回投与である。

### 16.7.2 リファンピシン

固形癌患者(22例)に強いCYP3A誘導剤であるリファンピシン600mgを1日1回13日間投与し、投与10日目に本剤300mgを併用投与したとき、オラパリブのC<sub>max</sub>は71%(90%信頼区間:67%~76%)、AUCは87%(90%信頼区間:84%~89%)低下した<sup>9)</sup>(外国人データ)。<sup>10)</sup>参照

### 16.7.3 その他

オラパリブはCYP3Aに対し阻害作用を示し<sup>10)</sup>、CYP2B6に対し誘導作用を示した<sup>11)</sup>(*in vitro*試験成績)。  
オラパリブはUDPグルクロン酸転移酵素(UGT)1A1に対し阻害作用を示した<sup>12)</sup>(*in vitro*試験成績)。  
固形癌患者(76例)を対象に、本剤300mgとタモキシフェン(20mg1日1回)、アナストロゾール(1mg1日1回)又はレトゾール(2.5mg1日1回)との併用投与を行ったところ(例数はそれぞれ29例、22例及び25例)、臨床問題となる相互作用は認められなかった<sup>13)</sup>(外国人データ)。  
オラパリブはP-糖蛋白質(P-gp)の基質であった<sup>14)</sup>。また、オラパリブはP-gp、OATP1B1、OCT1及びMATE1を阻害した<sup>15)</sup>(*in vitro*試験成績)。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法〉

##### 17.1.1 国際共同第III相試験(SOLO2試験)<sup>16)</sup>

BRCA 遺伝子変異陽性で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも2回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性<sup>17)</sup>かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効(画像診断による完全奏効又は部分奏効)が維持されている再発高異型度漿液性卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)又は再発高異型度類内膜卵巣癌患者295例(本剤群196例、プラセボ群99例、うち日本人は本剤群8例、プラセボ群6例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、本剤はプラセボに対し統計的に有意な延長を示した(ハザード比0.30、95%信頼区間0.22~0.41、p<0.0001)。無増悪生存期間の中央値は本剤群で19.1カ月、プラセボ群で5.5カ月であった。(2016年9月19日データカットオフ)

注1)PFI(platinum free interval)が6カ月以上であること。

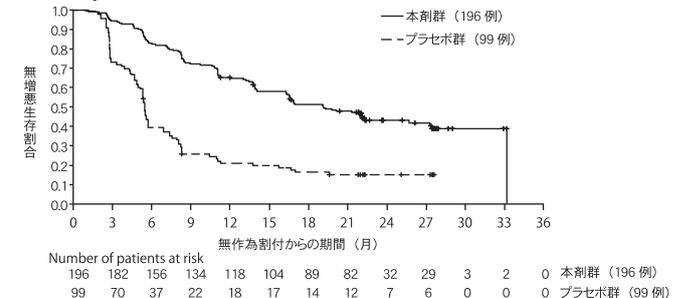


図 SOLO2試験: 無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、治験担当医師による評価)

本剤が投与された195例(日本人8例を含む)中192例(98.5%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心148例(75.9%)、貧血84例(43.1%)、疲労74例(37.9%)、嘔吐73例(37.4%)、下痢64例(32.8%)、無力症61例(31.3%)であった。(2016年9月19日データカットオフ)

##### 17.1.2 海外第II相試験(D0810C00019試験)<sup>17)</sup>

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも2回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性<sup>18)</sup>かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効(画像診断による完全奏効又は部分奏効)が維持されている再発漿液性卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)患者265例(本剤群136例、プラセボ群129例)を対象として、本剤(カプセル剤)400mg<sup>19)</sup>1日2回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第II相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、プラセボに対する本剤の優越性の評価で事前に設定した有効性判断基準を満たした(ハザード比0.35、95%信頼区間0.25~0.49、p<0.00001[両側])。無増悪生存期間の中央値は本剤群で8.4カ月、プラセボ群で4.8カ月であった。(2010年6月30日データカットオフ)

注2)PFI(platinum free interval)が6カ月以上であること。

注3)本剤の承認用法・用量は錠剤300mgの1日2回投与である。

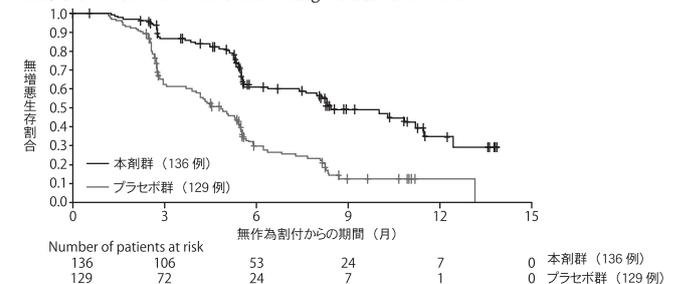


図 D0810C00019試験: 無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、治験担当医師による評価)

本剤が投与された136例中132例(97.1%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心96例(70.6%)、疲労73例(53.7%)、嘔吐48例(35.3%)であった。(2016年5月9日データカットオフ)

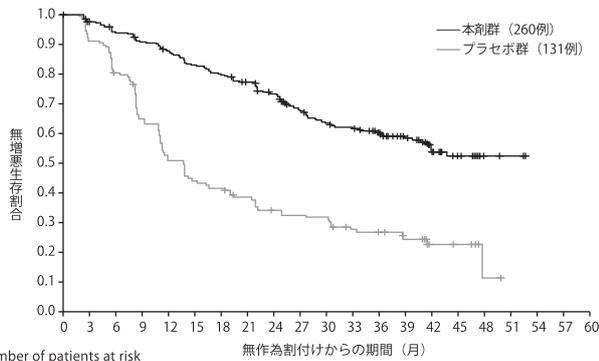
#### 〈BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

##### 17.1.3 国際共同第III相試験(SOLO1試験)<sup>18)</sup>

BRCA 遺伝子変異陽性(病的変異又は病的変異疑い)で、新たに進行卵巣癌(FIGO進行期分類III期又はIV期)であると診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法<sup>19)</sup>で奏効(画像診断による完全奏効又は部分奏効)が維持されている高異型度漿液性又は高異型度類内膜卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)患者391例(本剤群260例、プラセボ群131例、うち日本人は本剤群11例、プラセボ群3例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回投与<sup>20)</sup>の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、本剤はプラセボに対し統計的に有意な延長を示した(ハザード比0.30、95%信頼区間0.23~0.41、p<0.0001[両側])。無増悪生存期間の中央値は本剤群では未到達、プラセボ群で13.8カ月であった。(2018年5月17日データカットオフ)

注4)初回化学療法との併用又は初回化学療法後の維持療法としてペバシズマブ(遺伝子組換え)の投与を受けた患者は除外した。

注5)最長2年間又は原疾患の病勢進行が認められるまで投与した。投与開始2年後の時点で完全奏効(画像診断で病変なし)が維持されている場合は投与を中止し、投与開始2年後の時点で病変が確認され、治験担当医師が治療継続によりさらなるベネフィットが期待できると判断する場合は2年後以降も投与継続可能とした。



Number of patients at risk  
 無増悪割付けからの期間 (月)  
 本剤群 260 240 229 221 212 201 194 184 172 149 138 133 111 88 45 36 4 3 0 0 0  
 プラセボ群 131 118 103 82 65 56 53 47 41 39 38 31 28 22 6 5 1 0 0 0 0 0  
 図 SOLO1試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、治験担当医師による評価)

本剤が投与された260例(日本人11例を含む)中256例(98.5%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心201例(77.3%)、疲労106例(40.8%)、嘔吐104例(40.0%)、貧血99例(38.1%)、下痢89例(34.2%)であった。(2018年5月17日データカットオフ)

(相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法)

17.1.4 国際共同第III相試験 (PAOLA-1試験)<sup>19)</sup>

新たに進行卵巣癌(FIGO進行期分類III期又はIV期)であると診断され、白金系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びペバシズマブによる初回化学療法<sup>注6)</sup>で奏効(画像診断による無病状態、完全奏効又は部分奏効)が維持されている高異型度漿液性又は類内膜卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)患者806例(本剤/ペバシズマブ群537例、プラセボ/ペバシズマブ群269例、うち日本人は本剤/ペバシズマブ群15例、プラセボ/ペバシズマブ群9例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回及びペバシズマブ併用投与<sup>注7)</sup>の有効性及び安全性をプラセボ及びペバシズマブ併用投与と比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、本剤/ペバシズマブ群はプラセボ/ペバシズマブ群に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.59、95%信頼区間0.49~0.72、 $p<0.0001$ [両側])。(2019年3月22日データカットオフ)

また、腫瘍検体が入手可能であった755例のうち664例において相同組換え修復欠損に関する検査結果が得られ、探索的に実施された陽性・陰性<sup>注8)</sup>別の解析結果は下表のとおりであった。

注6)白金系抗悪性腫瘍剤とタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与が6~9サイクル行われ、少なくとも最後の3サイクルはペバシズマブも併用投与された患者を対象とした。

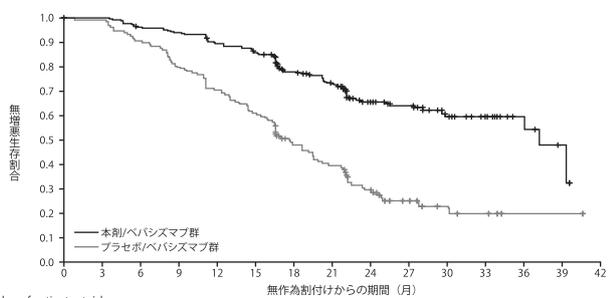
注7)最長2年間又は原疾患の病勢進行が認められるまで投与した。治験担当医師が治療継続によりさらなるベネフィットが期待できると判断する場合は2年後以降も投与継続可能とした。ペバシズマブは、無作為化前と無作為化後の合計で15か月間まで投与可能とした。

注8)Myriad社の「Myriad myChoice HRD CDx」を用いた検査により、ゲノム不安定性スコア(GIS)が42以上、又はBRCA遺伝子変異陽性の場合に陽性と判定した。

表 PAOLA-1試験：相同組換え修復欠損陽性・陰性別の無増悪生存期間(相同組換え修復欠損に関する検査結果を有する患者集団、治験担当医師による評価)

相同組換え修復欠損	投与群	例数	中央値(カ月) [95%信頼区間]	ハザード比 [95%信頼区間]*
陽性	本剤/ペバシズマブ群	255	37.2[36.0, -]	0.33[0.25, 0.45]
	プラセボ/ペバシズマブ群	132	17.7[15.8, 19.9]	
陰性	本剤/ペバシズマブ群	192	16.6[14.9, 18.0]	1.00[0.75, 1.35]
	プラセボ/ペバシズマブ群	85	16.2[13.8, 18.6]	

ー：推定不可、\*：投与群、相同組換え修復欠損(陽性・陰性)、投与群と相同組換え修復欠損の交互作用項を含めたCox比例ハザードモデルにより算出



Number of patients at risk  
 無増悪割付けからの期間 (月)  
 本剤/ペバシズマブ群 255 252 242 236 223 213 169 155 103 85 46 29 11 3 0  
 プラセボ/ペバシズマブ群 132 128 117 103 91 79 54 44 28 18 8 5 1 1 0  
 図 PAOLA-1試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(相同組換え修復欠損陽性集団、治験担当医師による評価)

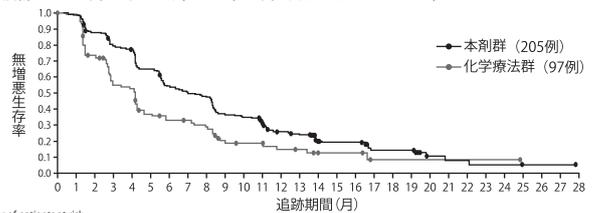
本剤が投与された535例(日本人15例を含む)中531例(99.3%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心285例(53.3%)、疲労283例(52.9%)、高血圧245例(45.8%)、貧血219例(40.9%)であった。(2019年3月22日データカットオフ)

(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)

17.1.5 国際共同第III相試験 (OlympiA試験)<sup>20)</sup>

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)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(禁忌でない場合)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302例(本剤群205例、化学療法群97例、うち日本人は本剤群15例、化学療法群9例)を対象として、本剤300mg1日2回投与の有効性及び安全性を、医師が選択した化学療法(カペタビン、エリブリン、又はビンレブリンのいずれかを選択)と比較する非盲検無作為化多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である盲検下での独立中央評価に基づく無増悪生存期間において、本剤は医師が選択した化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.58、95%信頼区間0.43~0.80、 $p=0.0009$ [両側])。無増悪生存期間の中央値は本剤群で7.0カ月、化学療法群で4.2カ月であった。(2016年12月9日データカットオフ)



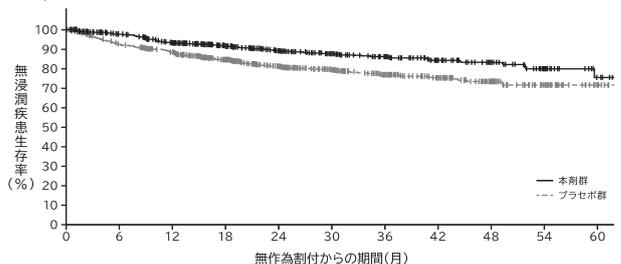
Number of patients at risk  
 追跡期間(月)  
 本剤群 205 201 177 159 154 129 107 100 94 73 69 61 40 36 23 21 21 11 11 4 3 3 2 2 1 1 0 0  
 化学療法群 97 88 63 46 44 29 25 24 21 13 11 8 7 4 4 4 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0  
 図 無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(OlympiA試験：最大解析対象集団、盲検下での独立中央評価)

本剤が投与された205例(日本人15例を含む)中200例(97.6%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心119例(58.0%)、貧血81例(39.5%)、嘔吐66例(32.2%)であった。(2017年9月25日データカットオフ)

(BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法)

\*17.1.6 国際共同第III相試験 (OlympiA試験)<sup>21)</sup>

術前又は術後化学療法<sup>注9)</sup>歴のある生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異(病的変異又は病的変異疑い)陽性かつHER2陰性で再発高リスク<sup>注10)</sup>の乳癌患者<sup>注11)</sup>1,836例(本剤群921例、プラセボ群915例、うち日本人は本剤群64例、プラセボ群76例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回投与の術後薬物療法としての有効性及び安全性を、プラセボと比較する無作為化二重盲検多施設共同第III相試験を実施した。本剤又はプラセボは最長1年間、又は疾患の再発若しくは許容できない毒性が認められるまで投与された。また、エストロゲン受容体(ER)及び/又はプロゲステロン受容体(PgR)陽性患者の場合、診療ガイドラインに従い、内分泌療法が併用された。主要評価項目である治験担当医師判定による浸潤性疾患のない生存期間(IDFS)において、本剤はプラセボに対して統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.581、95%信頼区間0.455~0.737、 $p=0.0000073$ )。2年IDFS率は本剤群で89.2%、プラセボ群で81.5%であった。(2020年3月27日データカットオフ)



評価症例数  
 本剤群 921 820 737 607 477 361 276 183 108 55 15  
 プラセボ群 915 807 732 585 452 353 256 173 101 49 12  
 図 浸潤性疾患のない生存期間のKaplan-Meier曲線(OlympiA試験：最大解析対象集団、治験担当医師による評価)

本剤が投与された911例(日本人64例を含む)中836例(91.8%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心519例(57.0%)、疲労366例(40.2%)、貧血215例(23.6%)、嘔吐206例(22.6%)であった。(2021年7月12日データカットオフ)

注9)アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤若しくはタキサン系抗悪性腫瘍剤、又はその両剤を含む術前又は術後化学療法が少なくとも6サイクル実施された患者が対象とされた。

注10)以下の①又は②に該当する患者が再発高リスクの患者と定義された。

- ① 術前化学療法歴のある場合
  - 乳房及び/又は切除リンパ節に残存浸潤性乳癌があるER及びPgR陰性かつHER2陰性乳癌患者(トリプルネガティブ乳癌患者)。
  - 乳房及び/又は切除リンパ節に残存浸潤性乳癌があり、CPS+EGスコア(臨床病期[CS]、ERの発現状態[E]、核グレード[G]及び治療後の病理学的病期[PS] - 疾患スコア評価システム)が3以上であるER及び/又はPgR陽性かつHER2陰性乳癌患者。
- ② 術後化学療法歴のある場合
  - 腋窩リンパ節転移陽性(≥pN1、腫瘍径は問わない)又は腋窩リンパ節転移陰性(pN0)である浸潤性原発腫瘍の病理学的サイズが2cmを超える(≥pT2)トリプルネガティブ乳癌患者。
  - 病理学的に確認した陽性リンパ節が4個以上あるER及び/又はPgR陽性かつHER2陰性乳癌患者。

注11)以下に該当する患者が対象とされた。

- 乳房温存手術が施行された場合には、乳房に対する放射線療法が実施された患者。
- 腋窩のセンチネルリンパ節転移陽性の場合には、腋窩リンパ節郭清又は腋窩への放射線療法が実施された患者。
- 放射線療法が実施された場合には、放射線療法終了後の患者。

(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)

17.1.7 国際共同第III相試験 (PROfound試験)<sup>22)</sup>

アピラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある相同組換え修復関連遺伝子変異陽性<sup>注12)</sup>の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者387例(本剤群256例、対照群131例、うち日本人は本剤群34例、対照群23例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回投与の有効性及び安全性を、治験担当医師が選択した治療(エンザルタミド又はアピラテロン酢酸エステル)と比較する無作為化非盲検多施設共同第III相試験を

実施した。なお、両側精巣摘除術を受けていない患者は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)アゴニスト又はアンタゴニスト療法が継続された。主要評価項目であるコホートAにおける盲検下での独立中央評価による画像診断に基づく無増悪生存期間において、本剤群は、対照群に対し統計的に有意な延長を示した(ハザード比0.34, 95%信頼区間0.25~0.47, p<0.0001[両側])。 (2019年6月4日データカットオフ)

また、探索的に実施されたBRCA1、BRCA2、ATM遺伝子変異別(該当する遺伝子変異のみが認められた患者集団)及びBRCA遺伝子変異陽性集団(少なくともBRCA1又はBRCA2遺伝子変異が認められた患者集団)の解析結果はそれぞれ下表①及び②のとおりであった。

注12) コホートAではBRCA1、BRCA2又はATM遺伝子に変異を有する患者、コホートBではBARD1、BRIP1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PALB2、PPP2R2A、RAD51B、RAD51C、RAD51D、又はRAD54Lに変異を有する患者を対象とした。

表① PROfound試験: BRCA1、BRCA2、ATM遺伝子変異別の画像診断に基づく無増悪生存期間(単一の相同組換え修復関連遺伝子変異を有する患者集団、盲検下での独立中央評価)

遺伝子変異	本剤群		対照群		ハザード比 [95%信頼区間]*
	例数	中央値(カ月) [95%信頼区間]	例数	中央値(カ月) [95%信頼区間]	
BRCA1	8	2.07 [1.38, 5.52]	5	1.84 [1.71, 3.71]	0.41 [0.13, 1.39]
BRCA2	81	10.84 [9.17, 13.08]	47	3.48 [1.74, 3.65]	0.21 [0.13, 0.32]
ATM	62	5.36 [3.61, 6.21]	24	4.70 [1.84, 7.26]	1.04 [0.61, 1.87]

\*: 投与群、各遺伝子変異(あり・なし)、投与群と各遺伝子変異の交互作用項を含めたCox比例ハザードモデルにより算出

表② PROfound試験: BRCA遺伝子変異陽性集団における画像診断に基づく無増悪生存期間(最大解析対象集団、盲検下での独立中央評価)

	本剤群	対照群
例数	102	58
イベント数(%)	62(60.8)	51(87.9)
中央値(カ月) [95%信頼区間]	9.79[7.62, 11.30]	2.96[1.81, 3.55]
ハザード比[95%信頼区間]*	0.22[0.15, 0.32]	

\*: 投与群、BRCA遺伝子変異(陽性・陰性)、投与群とBRCA遺伝子変異の交互作用項を含めたCox比例ハザードモデルにより算出

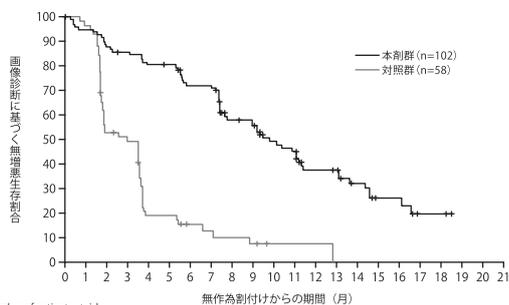


図 PROfound試験: 画像診断に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(BRCA遺伝子変異陽性集団、盲検下での独立中央評価)

本剤が投与された256例(日本人34例を含む)中244例(95.3%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、貧血118例(46.1%)、悪心106例(41.4%)、食欲減退77例(30.1%)であった。(2019年6月4日データカットオフ)

### \*17.1.8 国際共同第III相試験(PROpel試験)<sup>23)</sup>

遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)に対する薬物療法歴のない<sup>注13)</sup> mCRPC患者796例(本剤群399例、対照群397例、うち日本人は本剤群36例、対照群41例)を対象として、本剤300mg1日2回とアピラテロン酢酸エステル1000mg1日1回<sup>注14)</sup>併用投与の有効性及び安全性を、プラセボ1日2回とアピラテロン酢酸エステル1000mg1日1回併用投与と比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。なお、両側精巣摘除術を受けていない患者は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)アゴニスト又はアンタゴニスト療法が継続された。主要評価項目である試験担当医師の評価による画像診断に基づく無増悪生存期間(rPFS)において、本剤群は、プラセボ群に対して統計的に有意な延長を示した(ハザード比0.66, 95%信頼区間0.54~0.81, p<0.0001[両側])。rPFSの中央値は本剤群で24.8カ月、プラセボ群で16.6カ月であった。(2021年7月30日データカットオフ)

また、探索的に実施されたBRCA遺伝子(BRCA1又はBRCA2遺伝子)変異の有無別のrPFS及び全生存期間(OS)の解析結果はそれぞれ下表のとおりであった。(2021年7月30日データカットオフ)

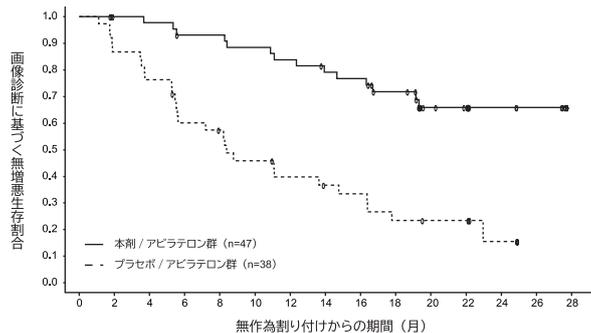
注13) 無作為化割付け4週間前までのピカルタミド、フルタミド等の抗アンドロゲン剤の使用は許容された。また、mCRPCとなる前のエンザルタミド、アパルタミド、又はゲルタミドの使用については、それらの治療中に病勢進行がなく、無作為化割付け12カ月間以上前に投与が終了している場合に限り許容された。限局性前立腺癌に対する術後・術後薬物療法中及び遠隔転移を有するホルモン感受性前立腺癌におけるドセタキセルの使用は、それらの治療中又は治療直後に治療無効又は病勢進行の徴候が認められていなければ許容された。

注14) アピラテロン酢酸エステルは、プレドニゾロン又はprednisone(国内未承認)(いずれも5mg1日2回経口投与)と併用された。

表 PROpel試験: BRCA遺伝子変異の有無別のrPFS(試験担当医師による評価)及びOS

	遺伝子変異	投与群	例数	中央値(カ月) [95%信頼区間]	ハザード比*1 [95%信頼区間]
rPFS	BRCA陽性 <sup>※2)</sup>	本剤群	47	-[-, -]	0.23 [0.12, 0.43]
		プラセボ群	38	8.4[5.5, 14.8]	
	BRCA陰性 <sup>※3)</sup>	本剤群	214	21.9[16.6, 25.2]	0.86 [0.66, 1.12]
		プラセボ群	213	16.7[13.8, 19.4]	
OS	BRCA陽性 <sup>※2)</sup>	本剤群	47	-[-, -]	0.39 [0.16, 0.86]
		プラセボ群	38	23.6[17.8, -]	
	BRCA陰性 <sup>※3)</sup>	本剤群	214	-[-, -]	1.10 [0.78, 1.57]
		プラセボ群	213	-[-, -]	

-: 推定不可、\*1: 投与群、BRCA遺伝子変異の有無、投与群とBRCA遺伝子変異の有無との交互作用項を含めた非層別Cox比例ハザードモデルにより算出、\*2: 腫瘍組織検体又は血漿検体の少なくとも一方においてBRCA遺伝子変異陽性の患者、\*3: 腫瘍組織検体及び血漿検体の両方においてBRCA遺伝子変異陰性の患者



Number of patients at risk:

Time (Month)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
本剤 / アピラテロン群 (n=47)	47	44	43	40	40	38	36	33	32	27	16	14	7	5	0
プラセボ / アピラテロン群 (n=38)	38	33	29	22	20	16	13	11	10	7	6	6	2	0	0

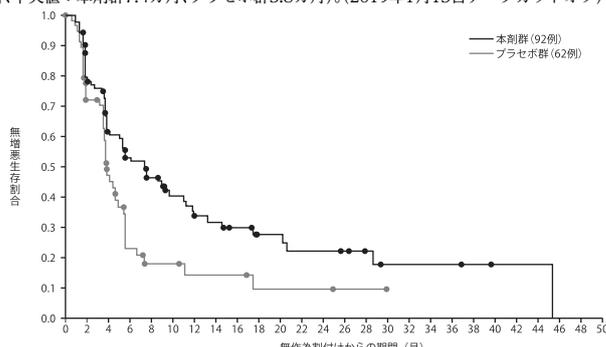
図 PROpel試験: rPFSのKaplan-Meier曲線(腫瘍組織検体又は血漿検体の少なくとも一方におけるBRCA遺伝子変異陽性集団、試験担当医師による評価)

本剤が投与された398例(日本人36例を含む)中387例(97.2%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、貧血181例(45.5%)、悪心112例(28.1%)、疲労111例(27.9%)であった。(2021年7月30日データカットオフ)

### 〈BRCA遺伝子変異陽性の治療切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉

#### 17.1.9 海外第III相試験(POLO試験)<sup>24)</sup>

生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異陽性(病的変異又は病的変異疑い)で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が16週間以上継続された後、疾患進行が認められていない遠隔転移を有する膵癌患者154例(本剤群92例、プラセボ群62例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回投与の維持療法における有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である盲検下での独立中央評価による無増悪生存期間において、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な延長を示した(ハザード比0.53, 95%信頼区間0.35~0.82, p=0.0038[両側])、中央値: 本剤群7.4カ月、プラセボ群3.8カ月。(2019年1月15日データカットオフ)



Number of patients at risk:

Time (Month)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	
本剤群 (n=92)	92	69	50	41	34	24	18	17	14	10	10	8	7	5	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0
プラセボ群 (n=62)	62	39	23	10	6	6	4	4	4	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0

図 POLO試験: 無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、盲検下での独立中央評価)

本剤が投与された91例中87例(95.6%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、疲労41例(45.1%)、悪心41例(45.1%)であった。(2019年1月15日データカットオフ)

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

#### 18.1.1 PARP阻害活性

オラパリブは、ヒトPARP-1及びPARP-2に対して阻害作用を示した(各IC<sub>50</sub>値: 5及び1nmol/L)<sup>25)</sup>。

#### 18.1.2 腫瘍増殖抑制作用

オラパリブは、ヒト卵巣癌由来細胞株(59M, OVCAR-3, IGROV-1等)及びヒト乳癌由来細胞株(MDA-MB-436, HCC1395, SUM1315MO2等)の増殖を抑制し<sup>26)</sup>、ヒト乳癌患者由来HBCx-10腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した<sup>27)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 一般的名称

オラパリブ(Olaparib) (JAN)

### 化学名

4-[(3-[[4-(Cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl]-4-fluorophenyl)methyl]phthalazin-1(2H)-one

### 分子式

C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

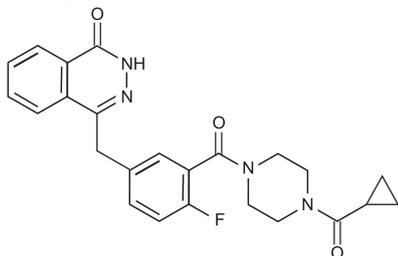
### 分子量

434.46

### 性状

本品は白色～微黄色の粉末である。

### 化学構造式



## 20. 取扱い上の注意

防湿のためPTP包装のまま保存すること。

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

〈リムパーザ錠100mg〉

56錠〔8錠(PTP)×7〕

〈リムパーザ錠150mg〉

56錠〔8錠(PTP)×7〕

## \*\*23. 主要文献

- 社内資料(遺伝毒性試験, 2017)(2018年1月19日承認、CTD2.6.6.4)
- 社内資料(日本人固形癌患者における薬物動態, 2014)(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.2.4.2.4、2.7.2.3.1.6)
- Ruth Plummer R, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;76(4):723-729.
- 社内資料(血漿蛋白結合[in vitro試験], 2017)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.3.1.2、2.7.2.4.2.1.1、2.7.2.4.2.1.2、2.7.2.4.2.1.3)
- 社内資料(代謝に関与する代謝酵素[in vitro試験], 2010)(2018年1月19日承認、CTD2.6.4.5.3)
- 社内資料(ヒトに<sup>14</sup>C-オラパリブを投与したマスバランス試験, 2009)(2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.3.1.3、2.7.2.3.1.4、2.6.4.5.4.2.4、2.6.5.9.3)
- 社内資料(肝機能障害を有する固形癌患者における薬物動態, 2016)(2018年7月2日承認、CTD2.7.2.3.2.3)
- 社内資料(腎機能障害を有する固形癌患者における薬物動態, 2015)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.3.2.4)
- Dirix L, et al. Clin Ther. 2016;38(10):2286-2299.
- 社内資料(CYPに対する阻害作用[in vitro試験], 2014)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.3.3.2.2、2.7.2.2.3.1)
- 社内資料(CYPに対する誘導作用[in vitro試験], 2015)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.3.3.2.2、2.7.2.2.3.1)
- 社内資料(UGTに対する阻害作用[in vitro試験], 2019)(2020年12月25日承認、CTD2.6.4.7.1、2.6.5.15.1)
- 社内資料(内分泌療法剤の相互作用, 2015)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2.2.10、2.7.6.2.6.2.3)
- 社内資料(P-糖蛋白質の関与, 2007)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.4.2.4.1)
- 社内資料(トランスポーターに対する阻害作用, 2014)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.3.3.2.2)
- Pujade-Lauraine E, et al. Lancet Oncol. 2017;18:1274-1284.
- Ledermann J, et al. N Engl J Med. 2012;366:1382-1392.
- Moore K, et al. N Engl J Med. 2018;379:2495-2505.
- Ray-Coquard I, et al. N Engl J Med. 2019;381:2416-2428.
- Robson M, et al. N Engl J Med. 2017;377:523-533.
- Tutt ANJ, et al. N Engl J Med. 2021;384:2394-2405.
- de Bono J, et al. N Engl J Med. 2020;382:2091-2102.
- Clarke NW, et al. N Engl J Med Evid. 2022;1(9) doi: 10.1056/EVIDoa2200043
- Golan T, et al. N Engl J Med. 2019;381:317-327.
- Menear KA, et al. J Med Chem. 2008;51:6581-6591.
- 社内資料(各種腫瘍細胞株の増殖に対するオラパリブの作用[in vitro試験], 2013)(2018年1月19日承認、CTD2.6.2.2.3)
- 社内資料(HBCx-10腫瘍移植モデルにおけるオラパリブのPK、PD及び有効性の評価[in vivo試験], 2016)(2018年1月19日承認、CTD2.6.2.2.5)

## 24. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号  
TEL 0120-189-115  
<https://www.astrazeneca.co.jp>

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**アストラゼネカ株式会社**  
大阪市北区大深町3番1号

### 26.2 プロモーション提携

**MSD株式会社**  
東京都千代田区九段北1-13-12

® : アストラゼネカグループの登録商標です。  
© AstraZeneca 2018



SN  
\* 2023年6月改訂(第3版)  
\* 2023年1月改訂  
貯法: 室温保存  
\* 有効期間: <ザイティガ錠250mg>24ヵ月、<ザイティガ錠500mg>36ヵ月

\*添付文書は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号  
874291

## 前立腺癌治療剤(CYP17阻害剤)

アピラテロン酢酸エステル錠

劇薬  
処方箋医薬品\*

# ザイティガ®錠250mg \*ザイティガ®錠500mg

### ZYTIGA® tablets

※注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	250mg	**、*500mg
承認番号	22600AMX00749000	30500AMX00013000
販売開始	2014年9月	2023年6月

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の肝機能障害患者(Child-PughスコアC) [9.3.1、16.6.1参照]

## \*3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	ザイティガ錠250mg	ザイティガ錠500mg
有効成分	(1錠中) アピラテロン酢酸エステル250mg	(1錠中) アピラテロン酢酸エステル500mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄	乳糖水和物、ケイ酸処理結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三二酸化鉄、黒酸化鉄

### 3.2 製剤の性状

販売名	ザイティガ錠250mg	ザイティガ錠500mg
色・剤形	ピンク色のフィルムコーティング錠	紫色のフィルムコーティング錠
外形	表面	AA250
	裏面	AA
	側面	
大きさ	長径(mm)	16.0
	短径(mm)	9.6
	厚さ(mm)	6.3
	重量(g)	0.736
識別コード	AA250	AA500

## 4. 効能又は効果

- 去勢抵抗性前立腺癌
- 内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌

## 5. 効能又は効果に関連する注意

ハイリスクの予後因子を有する患者の定義等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.5参照]

## 6. 用法及び用量

プレドニゾロンとの併用において、通常、成人にはアピラテロン酢酸エステルとして1日1回1,000mgを空腹時に経口投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は食事の影響によりC<sub>max</sub>及びAUCが上昇するため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.2参照]
- 7.2 プレドニゾロンの投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。[17.1.1-17.1.5参照]
- 7.3 本剤投与中に肝機能検査値の上昇が認められた場合は、以下の基準を参考に、休薬、減量又は中止すること。[8.2、11.1.2参照]

検査項目	用法・用量変更の目安
ALT、AST値 > 施設正常値上限の5倍 又は ビリルビン値 > 施設正常値上限の3倍	検査値が投与前値若しくはALT、AST値が施設正常値上限の2.5倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は750mgに減量して投与を再開する。 肝機能検査値異常が再発した場合、検査値が投与前値若しくはALT、AST値が施設正常値上限の2.5倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は500mgに減量して投与を再開する。検査値が再度悪化した場合は投与を中止する。
ALT、AST値 > 施設正常値上限の20倍 又は ビリルビン値 > 施設正常値上限の10倍	投与を中止する。

- 7.4 外科的又は内科的処置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。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 血圧の上昇、低カリウム血症、体液貯留があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。[9.1.1、9.1.2、10.2、11.1.3参照]
  - 8.1.1 本剤投与開始前に血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定し、低カリウム血症が認められた場合には、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始すること。定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定を行うこと。
  - 8.1.2 本剤投与中は定期的に血圧測定、血液検査、体重の測定等を行い、患者の状態を十分に観察すること。必要に応じて降圧剤の投与、カリウムの補給を行うなど、適切な処置を行うこと。
- 8.2 劇症肝炎があらわれることがあり、また、肝機能障害があらわれ、肝不全に至ることがあるので、本剤投与中は定期的(特に投与初期は頻回)に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、11.1.2参照]
- 8.3 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者

本剤の17 $\alpha$ -hydroxylase/C<sub>17,20</sub>-lyase(CYP17)阻害作用に伴う鉱質コルチコイド濃度の上昇により、高血圧、低カリウム血症及び体液貯留があらわれる可能性がある。[8.1参照]

#### 9.1.2 低カリウム血症の患者又は合併症等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者

低カリウム血症が発現、又は増悪するおそれがある。[8.1、10.2参照]

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害患者 (Child-PughスコアC)

投与しないこと。[2.2、16.6.1参照]

#### 9.3.2 中等度の肝機能障害患者 (Child-PughスコアB)

血漿中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

## 10. 相互作用

アピラテロンはCYP3A4の基質である。また、*in vitro*試験において、アピラテロン酢酸エステルはP-gpを阻害し、アピラテロンはCYP2C8、CYP2D6及びOATP1B1を阻害することが示されている。[16.7.4参照]

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6基質 デキストロメト ファン プロパフェノ ン フレカイニド ハロペリドール等 [16.7.1参照]	CYP2D6により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
CYP3A4誘導剤 リファンピシ ン フェニトイン カルバマゼピ ン リファブチ ン フェノバルビ タール等 [16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性がある。CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
低カリウム血症を起こすおそれのある薬剤 [8.1、9.1.2参照]	低カリウム血症が発現、又は増悪するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤は、低カリウム血症をおこすおそれがある。
ピオグリタゾン レバグリニド [16.7.3参照]	ピオグリタゾン又はレバグリニドと併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、低血糖が発現するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察すること。	本剤のCYP2C8阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 心障害

心不全(0.5%)等の重篤な心障害があらわれることがある。

#### 11.1.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害

劇症肝炎(頻度不明)があらわれることがある。また、AST増加(7.1%)、ALT増加(7.4%)、ビリルビン上昇(1.4%)等を伴う肝機能障害があらわれ、肝不全に至ることがある。[7.3、8.2参照]

#### 11.1.3 低カリウム血症(14.0%)

痙攣、筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがあり、QT延長、Torsades de Pointesを含む不整脈に至った例が報告されている。異常が認められた場合にはカリウムの補給や本剤の休業等、適切な処置を行うこと。[8.1参照]

#### 11.1.4 血小板減少(0.8%)

#### 11.1.5 横紋筋融解症(頻度不明)

筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
感染症		尿路感染		
血液			リンパ球減少症、白血球減少	発熱性好中球減少症
内分泌			副腎不全	
代謝・栄養		糖尿病、高脂血症	高アミラーゼ血症、脱水、低アルブミン血症	
電解質			高カリウム血症、高マグネシウム血症	
精神神経系		浮動性めまい、頭痛、味覚異常		
眼			眼精疲労、羞明	
循環器	高血圧		心房細動、頻脈、狭心症、不整脈、徐脈、右脚ブロック、心室性頻脈	
呼吸器			胸膜炎	アレルギー性胞隔炎
消化器	悪心、便秘、下痢	嘔吐、消化不良	胃潰瘍、膵炎	
肝臓		ALP増加	LDH増加	
皮膚				皮疹
筋骨格			骨折、骨粗鬆症	
腎臓・泌尿器		血尿		
生殖器			精巣上体炎	
全身	疲労、末梢性浮腫		浮腫、顔面浮腫、倦怠感	
その他	ほてり	体重増加	血中尿酸減少、高比重リポ蛋白増加、尿管内乳頭粘性性腫瘍	

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

過量投与により、低カリウム血症及びそれに伴う無力症、悪心、嘔吐等の症状が発現することがある。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

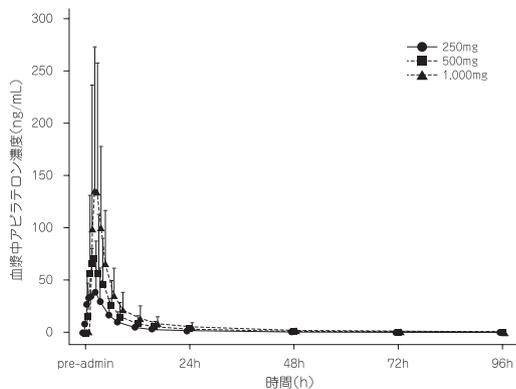
15.1.1 スピロラクトン併用時に、PSAの上昇が認められた症例が報告されている。スピロラクトンは、アンドロゲン受容体と結合しPSAを上昇させる可能性がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人に本剤250mg、500mg及び1,000mg<sup>(注)</sup>を絶食下で単回経口投与したとき、アピラテロンの血漿中濃度は投与後1.5~2.0時間(中央値)に最高濃度に達し、14.2~16.6時間(平均値)の消失半減期で消失した。血漿中アピラテロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>は、用量比を若干下回る増加を示した。<sup>1)</sup>



健康成人に本剤250mg～1,000mgを単回経口投与したときの血漿中アビラテロン濃度-時間推移(平均値+標準偏差、n=30)

健康成人に本剤250mg～1,000mgを単回経口投与したときの血漿中アビラテロンの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

薬物動態パラメータ	250mg	500mg	1,000mg
n	30	30	30
C <sub>max</sub> (ng/mL)	53.2(48.6)	90.5 (75.0)	172.1(150.4)
AUC <sub>∞</sub> (ng・h/mL)	294(290)	494 (434)	822(616)
t <sub>max</sub> (h)	2.0[1.0-4.0]	2.0[1.0-4.0]	1.5[1.0-4.0]
t <sub>1/2</sub> (h)	14.2(5.1)	15.1(6.1)	16.6(6.9)

t<sub>max</sub>: 中央値[範囲]

### 16.1.2 反復投与

前立腺癌患者に、本剤250mg、500mg及び1,000mg<sup>(注)</sup>を食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に反復経口投与したとき、血漿中アビラテロン濃度は用量によらず、投与後7日目までに定常状態に達した。反復経口投与による累積率は用量によらず1.3～1.7であった。また、プレドニゾン併用投与時の血漿中アビラテロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>24</sub>は、用量によらず、本剤単剤投与時と大きく異ならなかった。<sup>2)</sup>

前立腺癌患者に本剤250mg～1,000mgを反復経口投与したときの血漿中アビラテロンの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

投与量(mg)	250	500	1,000	1,000	
投与時期	食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後		食事の1時間以上後	食事の2時間以上後	
n	9	6	6	6	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1日目(本剤単独)	121.3 (37.9)	385.7 (181.5)	185.7 (104.4)	788.8 (343.2)
	7日目(本剤単独)	183.6 (69.8)	625.5 (253.2)	205.4 (97.2)	949.5 (338.1)
	15日目(プレドニゾン併用)	168.8 (83.0)	542.2 (231.4)	166.4 (70.9)	999.7 (386.2)
t <sub>max</sub> (h)	1日目(本剤単独)	3.00 [1.97-5.92]	2.95 [2.00-3.95]	2.00 [0.57-2.95]	2.50 [0.98-3.97]
	7日目(本剤単独)	2.97 [1.77-3.05]	1.99 [1.98-5.98]	2.00 [1.03-4.05]	2.46 [1.98-3.25]
	15日目(プレドニゾン併用)	2.08 [0.97-10.30]	2.46 [1.97-3.22]	1.98 [0.95-2.95]	2.97 [1.95-4.02]
AUC <sub>24</sub> (ng・h/mL)	1日目(本剤単独)	516.0 (114.4)	1,698.0 (830.1)	869.7 (523.9)	2,724.7 (1109.8)
	7日目(本剤単独)	708.8 (164.7)	2,348.8 (774.8)	1,137.6 (524.4)	3,924.6 (1137.2)
	15日目(プレドニゾン併用)	673.2 (131.7)	2,235.8 (1100.2)	964.8 (375.1)	3,955.7 (1260.0)

t<sub>max</sub>: 中央値[範囲]

### 16.2 吸収

#### \* 16.2.1 生物学的同等性

アビラテロン酢酸エステル250mg<sup>(注)</sup>素錠とアビラテロン酢酸エステル250mg<sup>(注)</sup>及び500mg<sup>(注)</sup>フィルムコーティング(FC)錠は生物学的に同等であることが<sup>3)</sup>、健康成人102例を対象に実施した単回経口投与クロスオーバー試験により確認されている<sup>3)</sup>。(外国人データ)

健康成人にアビラテロン酢酸エステル250mg素錠4錠、250mgFC錠4錠又は500mgFC錠2錠(1,000mg)を空腹時単回経口投与したときの血漿中アビラテロンの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]及び生物学的同等性評価パラメータの幾何平均値の比(FC錠/素錠)

薬物動態パラメータ	アビラテロン酢酸エステル			250mgFC錠/250mg素錠(90%信頼区間)(%)	500mgFC錠/250mg素錠(90%信頼区間)(%)
	250mg素錠1,000mg	250mgFC錠1,000mg	500mgFC錠1,000mg		
n	100	100	101	99	99
C <sub>max</sub> (ng/mL)	107 (76.2)	99.4 (63.6)	112 (73.6)	92.96 (84.98-101.69)	102.77 (93.95-112.43)
AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL)	629 (468)	553 (323)	632 (415)	90.68 (84.42-97.40)	100.77 (93.82-108.24)
t <sub>max</sub> (h)	2.00 [1.00-6.02]	2.00 [1.00-6.03]	2.00 [1.00-12.00]	-	-
t <sub>1/2</sub> (h)	16.3 (4.3) <sup>*</sup>	16.6 (8.0) <sup>*</sup>	16.5 (4.3)	-	-

n: 解析対象例数

AUC<sub>last</sub>: 最終定量可能時間までのAUC

t<sub>max</sub>: 中央値[範囲]

\*n=99

#### 16.2.2 食事の影響

健康成人に本剤1,000mg<sup>(注)</sup>を食後(低脂肪食又は高脂肪食)に単回経口投与したとき、絶食時投与と比較して、血漿中アビラテロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>は、それぞれ7倍及び5倍(低脂肪食)、17倍及び10倍(高脂肪食)増加した<sup>4)</sup>。(外国人データ) [7.1参照]

日本人及び外国人健康成人に本剤1,000mgを、食事1時間前(投与方法B: 投与4時間後に食事摂取)及び食事の2時間後(投与方法C: 投与2時間後に食事摂取、投与方法D: 投与4時間後に食事摂取)に単回経口投与したとき、空腹時投与(投与方法A)と比較して、血漿中アビラテロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>は、それぞれ2及び1.6倍、12及び7.5倍、10及び7倍増加した<sup>5)</sup>。 [7.1参照]

#### 16.3 分布

アビラテロンの血漿蛋白結合率は99.8%であった(*in vitro*、平衡透析法)。みかけの分布容積は4,150Lであった。<sup>6)、7)</sup>

#### 16.4 代謝

健康成人に<sup>14</sup>C-アビラテロン酢酸エステルを単回経口投与<sup>(注)</sup>したとき、アビラテロン酢酸エステルは速やかにアビラテロンに加水分解された。アビラテロンは主として肝臓で代謝され、血漿中総放射能の92%はアビラテロンの代謝物であった。血漿中の主要な代謝物は、アビラテロン硫酸抱合体及びN-オキシドアビラテロン硫酸抱合体であり、それぞれ血漿中総放射能の43%を占めた。<sup>8)</sup> (外国人データ)

#### 16.5 排泄

健康成人に<sup>14</sup>C-アビラテロン酢酸エステルを単回経口投与<sup>(注)</sup>したとき、投与後264時間までに投与した放射能の88%が糞中に、5%が尿中に排泄された。糞中には、主にアビラテロン酢酸エステル及びアビラテロンとして排泄され、それぞれ投与量の55%及び22%を占めた。<sup>8)</sup> (外国人データ)

#### 16.6 特定の背景を有する患者

##### 16.6.1 肝機能障害患者

軽度(Child-Pugh スコア A)及び中等度(Child-Pugh スコア B)の肝機能障害患者に、本剤1,000mgを単回経口投与したとき、血漿中アビラテロンのAUCは、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ11%及び260%増加した<sup>9)</sup>。(外国人データ) [9.3.2参照]

肝機能正常被験者並びに軽度及び中等度肝機能障害患者に本剤1,000mgを単回経口投与したときの血漿中アビラテロンの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

薬物動態パラメータ	肝機能正常被験者	軽度肝機能障害患者	中等度肝機能障害患者	
	n	8	8	8
t <sub>max</sub> (h)		1.75 [1.0-3.0]	2.0 [0.5-3.0]	1.5 [1.0-2.0]
C <sub>max</sub> (ng/mL)		85.7 (46.6)	71.9 (40.2)	297 (258)
AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL)		321 (166)	355 (191)	1,530 (1,350)

t<sub>max</sub>: 中央値[範囲]

重度(Child-Pughスコア C)の肝機能障害患者に、アビラテロン酢酸エステル懸濁液125mg(錠剤62.5mgに相当)<sup>(注)</sup>を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者[懸濁液2,000mg(錠剤1,000mgに相当)]<sup>(注)</sup>と比較して、用量で規格化した血漿中アビラテロンのAUC<sub>∞</sub>は597%増加した<sup>10)</sup>。(外国人データ) [2.2、9.3.1参照]

##### 16.6.2 腎機能障害患者

血液透析を受けている末期腎疾患を有する被験者に、本剤1,000mgを単回経口投与したとき、血漿中アビラテロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>は腎機能正常被験者と比較して増加しなかった<sup>11)</sup>。(外国人データ)

#### 16.7 薬物相互作用

##### 16.7.1 デキストロメトर्फアン

転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)患者に本剤1,000mg(プレドニゾン併用)とCYP2D6の基質であるデキストロメトर्फアンを併用投与したとき、デキストロメトर्फアン単剤投与時と比較して、

デキストロメトルフアンのAUC<sub>last</sub>は200%増加した。また、デキストロメトルフアンの活性代謝物であるデキストルフアンのAUCは33%増加した<sup>12)</sup>。(外国人データ) [10.2参照]

#### 16.7.2 リファンピシン

健康成人にCYP3A4の誘導作用を有するリファンピシンを6日間反復投与後、本剤1,000mgを単回経口投与したとき、アピラテロンのAUC<sub>∞</sub>は55%減少した<sup>13)</sup>。(外国人データ) [10.2参照]

#### 16.7.3 その他の薬剤

##### (1) テオフィリン

mCRPC患者に本剤1,000mg(プレドニゾン併用)とCYP1A2の基質であるテオフィリンを併用投与したとき、テオフィリンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>はテオフィリン単剤投与時と同様であった<sup>12)</sup>。(外国人データ)

##### (2) ケトコナゾール

健康成人にCYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾールを本剤1,000mgと併用投与したとき、アピラテロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>は本剤単剤投与時と同様であった<sup>14)</sup>。(外国人データ)

##### (3) ピオグリタゾン

健康成人にCYP2C8の基質であるピオグリタゾンに本剤1,000mgと併用投与したとき、ピオグリタゾンのAUCは46%増加し、その活性代謝物であるM-III、M-IVのAUCはそれぞれ10%減少した<sup>15)</sup>。(外国人データ) [10.2参照]

#### 16.7.4 In vitro

アピラテロン酢酸エステルはP-gpを阻害し、アピラテロン及びその主要代謝物は肝取り込みトランスポーターであるOATP1B1を阻害した<sup>16)</sup>、<sup>17)</sup>。[10.参照]

注)承認用法・用量はプレドニゾンとの併用において、本剤1,000mgを空腹時に1日1回経口投与

### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### (去勢抵抗性前立腺癌)

##### 17.1.1 海外第Ⅲ相臨床試験(COU-AA-302試験)

無症候性又は軽度の症状<sup>注1)</sup>を伴う化学療法歴のない転移性去勢抵抗性前立腺癌患者<sup>注2)</sup>を対象に、プレドニゾン<sup>注3)</sup>5mgの1日2回経口投与との併用下で、プラセボを対照として、本剤1,000mgを1日1回食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与した(有効性解析対象例は1,088例)。主要評価項目は、画像判定(中央判定)による無増悪生存期間(radiographic progression free survival、rPFS)及び全生存期間(OS)と設定された。rPFSの中央値は、本剤群では推定不能、プラセボ群では8.3カ月であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された(ハザード比0.425、95%信頼区間:0.347-0.522、p値<0.0001、層別ログランク検定)。また、OSに関する中間解析(目標イベント数である773イベントの43%のイベントが発生した時点)の結果、中央値は、本剤群では推定不能、プラセボ群では27.2カ月であった(ハザード比0.752、95%信頼区間:0.606-0.934、p値=0.0097、層別ログランク検定)。<sup>18)</sup>

注1) Brief Pain Inventory-Short Form(BPI-SF)の項目3のスコアが0~1(無症候性)又は2~3(軽度の症状)

注2) 肝臓等の実質臓器への転移を有する患者は除外された。

注3) 国内未承認

安全性評価対象例542例中402例(74.2%)に副作用が認められた。主なものは、疲労124例(22.9%)、ほてり92例(17.0%)、低カリウム血症78例(14.4%)、高血圧69例(12.7%)、末梢性浮腫66例(12.2%)であった。[5.、7.2参照]

##### 17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験(COU-AA-301試験)

2レジメン以内で、かつ少なくとも一つはドセタキセル水和物による化学療法歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、プレドニゾン<sup>注1)</sup>5mgの1日2回経口投与との併用下で、プラセボを対照として、本剤1,000mgを1日1回食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与した(有効性解析対象例は1,195例)。主要評価項目であるOSの中間解析(目標イベント数である797イベントの69%のイベントが発生した時点)の結果、中央値は、本剤群で14.8カ月、プラセボ群で10.9カ月であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された(ハザード比0.646、95%信頼区間:0.543-0.768、p値<0.0001、層別ログランク検定)。<sup>19)</sup>

注) 国内未承認

安全性評価対象例791例中589例(74.5%)に副作用が認められた。主なものは、疲労204例(25.8%)、悪心129例(16.3%)、低カリウム血症110例(13.9%)、ほてり110例(13.9%)、末梢性浮腫94例(11.9%)であった。[5.、7.2参照]

##### 17.1.3 国内第Ⅱ相臨床試験(JPN-201試験)

化学療法歴のない転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、プレドニゾン5mgの1日2回経口投与との併用下で、本剤1,000mgを1日1回、食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与した。治療開始12週時点までのPSA奏効率(PSA値がベースラインから50%以上低下し、その時点から4週間以降の測定においてもPSA値の50%以上低下が確認された患者の割合)(12週時のPSA奏効率は60.4%(29/48例、90%信頼区間:47.5%-72.3%)であった。<sup>20)</sup>

安全性評価対象例48例中37例(77.1%)に副作用が認められた。主なものは、糖尿病11例(22.9%)、ALT増加9例(18.8%)、AST増加9例(18.8%)、低カリウム血症8例(16.7%)、高脂血症6例(12.5%)、高血圧5例(10.4%)であった。[5.、7.2参照]

#### 17.1.4 国内第Ⅱ相臨床試験(JPN-202試験)

ドセタキセル水和物による化学療法歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、プレドニゾン5mgの1日2回経口投与との併用下で、本剤1,000mgを1日1回、食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与した。12週時のPSA奏効率は28.3%(13/46例、90%信頼区間:17.6%-41.1%)であり、90%信頼区間の下限値は閾値奏効率(20%)を下回った。<sup>21)</sup>

安全性評価対象例47例中28例(59.6%)に副作用が認められた。主なものは、糖尿病6例(12.8%)、低カリウム血症5例(10.6%)、高脂血症5例(10.6%)、AST増加5例(10.6%)、高血圧4例(8.5%)であった。[5.、7.2参照]

#### (内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌)

##### 17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験(PCR3011試験)

内分泌療法未治療<sup>注1)</sup>のハイリスクの予後因子を有する<sup>注2)</sup>前立腺癌患者を対象に、本剤及びプレドニゾン<sup>注3)</sup>の併用投与(本剤群)とプラセボ<sup>注4)</sup>(プラセボ群)を比較する二重盲検ランダム化試験を実施した(有効性解析対象例1,199例、日本人70例を含む)。本剤群では、本剤1,000mgを1日1回食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与し、プレドニゾン5mgを1日1回連日経口投与<sup>注5)</sup>した。主要評価項目は、OS及びrPFSと設定された。OSの中間解析(目標イベント数である852イベントの48%のイベントが発生した時点)の結果、中央値は、本剤群では推定不能、プラセボ群では34.73カ月であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された(ハザード比0.621、95%信頼区間:0.509-0.756、p値<0.0001、層別ログランク検定)。また、rPFSの解析の結果、中央値は、本剤群では33.02カ月、プラセボ群では14.78カ月であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された(ハザード比0.466、95%信頼区間:0.394-0.550、p値<0.0001、層別ログランク検定)。<sup>22)</sup>

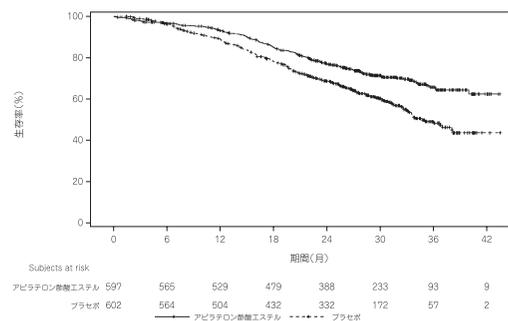
注1) 試験薬投与開始前3カ月以内のアンドロゲン除去療法の施行は許容された。

注2) 3つの予後因子((1) Gleasonスコアが8以上、(2) 骨スキャンで3カ所以上の骨病変あり、(3) 内臓転移あり(リンパ節転移を除く))のうち、2つ以上を有する。

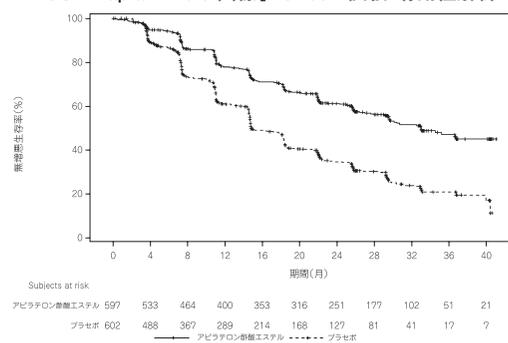
注3) 国内未承認

注4) 本剤のプラセボ及びプレドニゾンのプラセボを投与した。

注5) 鉍質コルチコイド過剰による有害事象が発現した際には、5mg/日ずつ増量可能とされた。



##### OSのKaplan-Meier曲線(PCR3011試験 有効性解析対象例)



##### rPFSのKaplan-Meier曲線(PCR3011試験 有効性解析対象例)

安全性評価対象例597例(日本人35例を含む)中336例(56.3%)に副作用が認められた。主なものは、高血圧110例(18.4%)、低カリウム血症83例(13.9%)、ALT増加70例(11.7%)、AST増加60例(10.1%)、ほてり41例(6.9%)、末梢性浮腫25例(4.2%)であった。[5.、7.2参照]

### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

アピラテロン酢酸エステルは生体内で速やかにアピラテロンへ加水分解され、アンドロゲン合成酵素である17 $\alpha$ -hydroxylase/C17 $\alpha$ -lyase(CYP17)活性を阻害する。

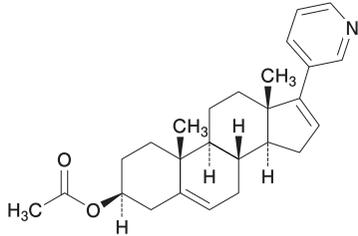
In vitroにおいて、アピラテロンはヒト副腎皮質由来腫瘍細胞株(NCI-H295R)におけるテストステロンの合成を阻害した。マウス及びラットにおいてアピラテロン酢酸エステル(反復腹腔内又は経口投与)は血漿中テストステロン濃度を低下させた。<sup>23)~27)</sup>

## 18.2 抗腫瘍効果

ヒト去勢抵抗性前立腺癌患者由来の腫瘍組織片(LuCaP23CR及びLuCaP35CR)を移植した去勢マウスにおいて、アビラテロン酢酸エステル<sup>28)</sup>の反復腹腔内投与は腫瘍内のテストステロン及びジヒドロテストステロン含量を低下させ、腫瘍の増殖を抑制し、無増悪生存期間を延長した。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アビラテロン酢酸エステル(Abiraterone Acetate)  
化学名：17-(Pyridin-3-yl)androsta-5,16-dien-3 $\beta$ -yl acetate  
分子式：C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
分子量：391.55  
性状：白色の粉末  
化学構造式：



融点：147~148℃

分配係数：LogP=5.12(1-オクタノール/水)

溶解性(20℃)：ジクロロメタン >300mg/mL

酢酸エチル 98mg/mL

エタノール 52mg/mL

水 <0.01mg/mL

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## \* 22. 包装

〈ザイティガ錠250mg〉

56錠[8錠(PTP)×7]

〈ザイティガ錠500mg〉

28錠[4錠(PTP)×7]

## 23. 主要文献

- 社内資料：健康成人におけるアビラテロンの薬物動態の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.1)
- 社内資料：患者におけるアビラテロンの薬物動態の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3.1.1)
- 社内資料：フィルムコーティング錠と素錠の生物学的同等性試験
- 社内資料：アビラテロンの薬物動態に対する食事の影響の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3.1.1)
- 社内資料：アビラテロンの薬物動態に対する食事のタイミングの影響の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3.1.1)
- 社内資料：アビラテロンの血漿蛋白結合の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3.1.2)
- 社内資料：アビラテロンの母集団薬物動態解析による検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3.5.1)
- 社内資料：アビラテロンのマスバランスの検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3.1.3)
- 社内資料：軽度及び中等度肝機能障害患者におけるアビラテロンの薬物動態の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.3)
- 社内資料：重度肝機能障害患者におけるアビラテロンの薬物動態の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.3)
- 社内資料：腎機能障害患者におけるアビラテロンの薬物動態の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.3)
- 社内資料：テオフィリン又はデキストロメトルフアンとアビラテロンの相互作用の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
- 社内資料：リファンピシンとアビラテロンの相互作用の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
- 社内資料：ケトコナゾールとアビラテロンの相互作用の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
- 社内資料：ピオグリタゾンとアビラテロンの相互作用の検討
- 社内資料：アビラテロンの排出トランスポーターを介した相互作用の検討(2014年7月4日承認、CTD2.6.4.7.1)
- 社内資料：アビラテロンのOATP1B1阻害に関する検討
- Ryan CJ, et al. : N Engl J Med. 2013 ; 368 : 138-148
- de Bono JS, et al. : N Engl J Med. 2011 ; 364 : 1995-2005
- 社内資料：化学療法未治療患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験成績(2014年7月4日承認、CTD2.7.3.2.1.2)
- 社内資料：ドセタキセルを含む化学療法既治療患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験成績(2014年7月4日承認、CTD2.7.3.2.2.1)
- 社内資料：内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験成績
- Potter GA, et al. : J Med Chem. 1995 ; 38 : 2463-2471
- Haidar S, et al. : J Steroid Biochem Mol Biol. 2003 ; 84 : 555-562

25) 社内資料：細胞内ステロイド合成阻害作用(2014年7月4日承認、CTD2.6.2.1.1.1)

26) Barrie SE, et al. : J Steroid Biochem Mol Biol. 1994 ; 50 : 267-273

27) Duc I, et al. : J Steroid Biochem Mol Biol. 2003 ; 84 : 537-542

28) Mostaghel EA, et al. : Clin Cancer Res. 2011 ; 17 : 5913-5925

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2  
フリーダイヤル 0120-183-275  
<https://www.janssenpro.jp>

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社  
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

製造販売元  
ヤンセンファーマ株式会社  
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen



日本標準商品分類番号
874291

劇薬、処方箋医薬品  
注意-医師等の処方箋により  
使用すること  
劇薬、処方箋医薬品  
注意-医師等の処方箋により  
使用すること

前立腺癌治療剤  
エンザルタミド錠

**イクスタンジ<sup>®</sup>錠40mg**  
**イクスタンジ<sup>®</sup>錠80mg**  
Xtandi<sup>®</sup> Tablets 40mg・80mg

	錠40mg	錠80mg
承認番号	23000AMX00436	23000AMX00437
販売開始	2018年6月	

貯法：室温保存  
有効期間：4年

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**3. 組成・性状**

**3.1 組成**

	有効成分(1錠中)	添加剤
イクスタンジ錠40mg	エンザルタミド40mg	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄
イクスタンジ錠80mg	エンザルタミド80mg	

**3.2 製剤の性状**

	剤形	色	外形・大きさ・重量		
			表・裏		側面
イクスタンジ錠40mg	フィルムコーティング錠	黄色			
			直径	厚さ	重量
			約10.1mm	約4.6mm	約0.335g
イクスタンジ錠80mg	フィルムコーティング錠	黄色			
			直径	厚さ	重量
			長径： 約17.2mm 短径： 約9.1mm	約5.9mm	約0.670g

**4. 効能又は効果**

- 去勢抵抗性前立腺癌
- \*○遠隔転移を有する前立腺癌

**5. 効能又は効果に関連する注意**

「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

**6. 用法及び用量**

通常、成人にはエンザルタミドとして160mgを1日1回経口投与する。

**7. 用法及び用量に関連する注意**

7.1 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

\*7.2 グレード<sup>注)</sup>3以上若しくは忍容できない副作用発現時は、休業（1週間あるいはグレード2以下になるまで）又は減量（120mgあるいは80mgを1日1回経口投与）を考慮すること。なお、再開時には減量を考慮すること。

注) グレードはNCI-CTCAEに準じる。

**8. 重要な基本的注意**

- 8.1 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
- 8.2 痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。[11.1.1 参照]
- 8.3 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[9.1.3、11.1.3 参照]

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

- 9.1 合併症・既往歴のある患者
  - 9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者  
痙攣発作を起こすおそれがある。[11.1.1 参照]
  - 9.1.2 痙攣発作を起こしやすい患者（脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者等）  
痙攣発作を誘発するおそれがある。[11.1.1 参照]
  - 9.1.3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者  
間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[8.3、11.1.3 参照]

**9.7 小児等**

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

**9.8 高齢者**

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

**10. 相互作用**

エンザルタミドは、主として薬物代謝酵素CYP2C8で代謝される。また、エンザルタミドはCYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6\*、UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）\*及びP糖蛋白（P-gp）\*に対して

誘導作用を示し、P-gp<sup>\*</sup>、乳癌耐性蛋白 (BCRP)<sup>\*</sup>、有機カチオントランスポーター 1 (OCT1)<sup>\*</sup>及び有機アニオントランスポーター 3 (OAT3)<sup>\*</sup>に対して阻害作用を示した (※: *in vitro* データ)。エンザルタミドの消失半減期は長いため (4.7～8.4日)、投与終了後も代謝酵素及びトランスポーターの誘導あるいは阻害が持続する可能性がある<sup>1)~5)</sup>。[16.4 参照]

## 10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 フェノチアジン系抗精神病薬 三環系及び四環系抗うつ薬 ニューキノロン系抗菌薬 等	痙攣発作を誘発するおそれがある。	エンザルタミド及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる。
CYP2C8阻害剤 ゲムフィブロジル (国内未承認) 等 [16.7.1 参照]	エンザルタミドの作用が増強するおそれがあるので、強力なCYP2C8阻害剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず、強力なCYP2C8阻害剤と併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤はCYP2C8を阻害するため、併用によりエンザルタミドの代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C8誘導剤 リファンピシン 等 [16.7.2 参照]	エンザルタミドの作用が減弱するおそれがあるので、慎重に投与すること。	これらの薬剤はCYP2C8を誘導するため、併用によりエンザルタミドの血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4の基質となる薬剤 ミダゾラム 等 [16.7.3 参照]	エンザルタミドの併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	エンザルタミドのCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン 等 [16.7.4 参照]	エンザルタミドの併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	エンザルタミドのCYP2C9誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C19の基質となる薬剤 オメプラゾール 等 [16.7.5 参照]	エンザルタミドの併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	エンザルタミドのCYP2C19誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 痙攣発作 (0.2%)

痙攣、てんかん重積状態等の痙攣発作があらわれることがある。[8.2、9.1.1、9.1.2 参照]

#### \*11.1.2 血小板減少 (0.2%)

#### \*11.1.3 間質性肺疾患 (0.1%)

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[8.3、9.1.3 参照]

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
血液		貧血	ヘモグロビン減少、白血球減少症、好中球減少症
心臓			心電図QT延長
* 腎臓			頻尿、血尿
耳			回転性めまい
眼			流涙増加
* 消化器	悪心、下痢	便秘、嘔吐、腹部膨満、消化不良、鼓腸	上腹部痛、口内乾燥、腹痛、胃炎、口内炎、腹部不快感、胃食道逆流性疾患
* 全身及び投与局所	疲労、無力症	末梢性浮腫、体重減少、体重増加	疼痛、悪寒、倦怠感、顔面浮腫
* 肝臓			肝機能異常
代謝	食欲減退		低カリウム血症、脱水
* 筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、筋力低下	筋骨格痛、筋痙縮、筋骨格硬直、四肢痛
* 神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常、錯感覚、嗜眠、記憶障害、下肢静止不能症候群	感覚鈍麻、傾眠、末梢性ニューロパチー、認知障害、注意力障害、失神、健忘
精神系		不眠症	不安、うつ病、錯乱状態、幻覚
生殖系及び乳房		女性化乳房	
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、鼻出血
皮膚		皮膚乾燥、発疹、多汗症	そう痒症、寝汗、脱毛症、紅斑、斑状丘疹状皮疹
* 血管	ほてり	高血圧	潮紅
* その他		転倒	脊椎圧迫骨折、骨折

\* 上記の副作用の頻度は、以下の臨床試験の集計に基づくデータである。

- ・国内第 I / II 相試験 (去勢抵抗性前立腺癌患者47例) の更新データ
- ・海外第 III 相試験 (ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者850例) の更新データ
- ・海外第 III 相試験 (化学療法歴のない非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者930例)
- ・国際共同第 III 相試験 (化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者871例)
- ・国際共同第 III 相試験 (遠隔転移を有する前立腺癌患者572例)

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

過量投与により、痙攣発作、発疹、錯乱状態及び重度の疲労等が発現することがある。

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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

### \*15. その他の注意

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄ラットにエンザルタミドを104週間投与したが、がん原性試験において、精巣のLeydig細胞腫（雄）、乳腺の線維腺腫（雄）、胸腺腫（雄）、膀胱の良性尿路上皮乳頭腫（雄）、尿路上皮癌（雄）、卵巣の顆粒膜細胞腫（雌）、下垂体前葉の腺腫（雌雄）が増加した。腫瘍の増加が認められた最低用量（10mg/kg/日）における曝露量は、AUCに基づくヒト曝露量の0.3倍であった<sup>6)</sup>。

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 単回投与

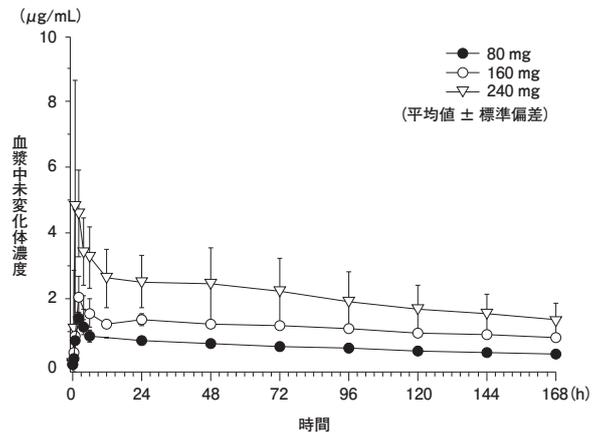
去勢抵抗性前立腺癌患者にイクスタンジカプセルを80mg、160mg、240mg単回経口投与<sup>注)</sup>したときの血漿中未変化体濃度は投与後1～2時間で最大値を示し、 $t_{1/2}$ は113～202時間であった。未変化体のCmax及びAUCinfは用量の増加に伴って上昇した。活性代謝物（N-脱メチル体）濃度は緩やかに上昇し投与後144～168時間で最大値を示した。活性代謝物（N-脱メチル体）のCmax及びAUC<sub>7d</sub>は用量の増加に伴って上昇した<sup>5)</sup>。

単回投与時の未変化体及び活性代謝物（N-脱メチル体）の薬物動態パラメータ

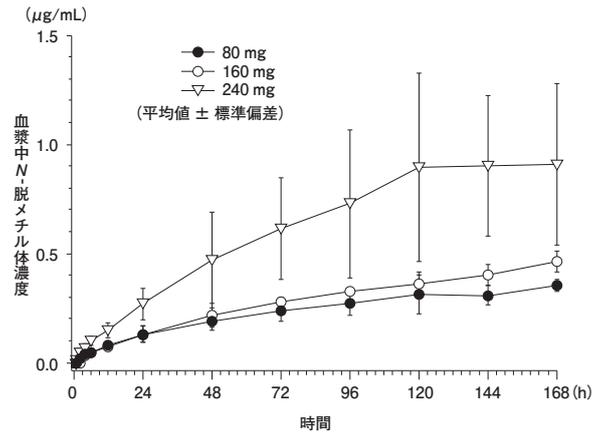
用量 (mg)	例数	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC <sup>5)</sup> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
未変化体					
80	3	1.42±0.17	2.10 (1.95～3.95)	141±26	113±11
160	3	2.17±0.55	2.00 (1.83～3.97)	425±27	202±25
240	3	5.72±2.30	1.08 (0.92～2.00)	653±268	151±35
N-脱メチル体					
80	3	0.358±0.030	167.55 (120.10～167.92)	31.3±6.7	—
160	3	0.463±0.049	168.00 (167.25～168.03)	36.5±5.0	—
240	3	0.952±0.384	144.00 (118.08～167.92)	82.8±35.0	—

(平均値±標準偏差、Tmaxは中央値(範囲))

a) 未変化体はAUCinf、N-脱メチル体はAUC<sub>7d</sub>



単回投与後の平均血漿中未変化体濃度推移



単回投与後の平均血漿中活性代謝物（N-脱メチル体）濃度推移

##### 16.1.2 反復投与

去勢抵抗性前立腺癌患者にイクスタンジカプセルを160mg 1日1回反復経口投与したときの未変化体及び活性代謝物（N-脱メチル体）の血漿中濃度は、それぞれ約1カ月及び約2カ月で定常状態に達した。反復投与85日目の薬物動態パラメータは以下のとおりである。定常状態において、活性代謝物（N-脱メチル体）のトラフ濃度は未変化体と同程度であった。未変化体及び活性代謝物（N-脱メチル体）のピーク/トラフ比（PTR）は、それぞれ1.26及び1.07であり、血漿中濃度の日内変動は小さかった<sup>5)</sup>。

反復投与時の未変化体及び活性代謝物（N-脱メチル体）の薬物動態パラメータ

	例数	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>24h</sub> (μg·h/mL)	C <sub>24h</sub> <sup>a)</sup> (μg/mL)	PTR <sup>a)</sup>
未変化体	25	14.5±2.9	1.00 (0.00～22.92)	296±55	11.2±2.1	1.26±0.17
N-脱メチル体	25	13.9±2.6	0.00 (0.00～22.92)	293±48	12.9±2.3	1.07±0.07

a) n=21 (平均値±標準偏差、Tmaxは中央値(範囲))

##### 16.1.3 食事の影響

健康成人男性にイクスタンジ錠を160mg単回経口投与したとき、空腹時投与（29例）に比べ食後投与（高脂肪食、28例）では、未変化体のAUCinfは同程度であったが、Cmaxは0.79倍であり、Tmaxの中央値は約1時間遅かった。活性代謝物（N-脱メチル体）のAUCinf、Cmax及びTmaxは空腹時又は食後投与にかかわらず同程度の値であった<sup>7)</sup>（外国人データ）。

空腹時及び食後投与時の未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の薬物動態パラメータ

	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (h)	AUCinf ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)
未変化体				
空腹時投与	3.47±0.80	2.00 (0.50~6.02)	246±80	93±56
食後投与	2.86±0.99	3.00 (0.50~8.03)	269±72	100±35
N-脱メチル体				
空腹時投与	0.758±0.153	168 (71.9~263)	342±43	193±68
食後投与	0.698±0.152	168 (95.9~264)	354±81	191±34

(平均値±標準偏差、Tmaxは中央値(範囲))

#### 16.1.4 生物学的同等性

健康成人男性29例を対象に、イクスタンジ錠及びイクスタンジカプセルを空腹時に160mg単回投与した生物学的同等性試験及びその結果に基づく定常状態の推定血漿中濃度を用いて、イクスタンジ錠及びイクスタンジカプセルの薬物動態を比較した<sup>7)</sup>(外国人データ)。

80mg錠及び40mgカプセルの生物学的同等性の検討

	幾何平均比 (80mg錠×1 / 40mgカプセル×2)	幾何平均比の 90%信頼区間
単回投与		
AUClast ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	1.01	0.96, 1.06
Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	0.72	0.67, 0.77
定常状態(推定値)		
AUC <sub>24h</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	1.01	0.97, 1.06
Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	0.91	0.87, 0.95

#### 16.2 吸収

健康成人男性6例に<sup>14</sup>Cで標識したイクスタンジカプセルを単回投与したとき、用量の少なくとも84.2%が吸収されると考えられた<sup>8)</sup>(外国人データ)。

#### 16.3 分布

イクスタンジカプセルを投与したとき、去勢抵抗性前立腺癌患者における未変化体のみかけの分布容積の平均値は110Lであった(外国人データ)。エンザルタミドの血漿蛋白結合率は97~98%で、主結合蛋白はアルブミンであった。代謝物であるカルボン酸体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の血漿蛋白結合率は、それぞれ98%及び95%であった<sup>9)10)</sup>(*in vitro*試験)。

#### 16.4 代謝

ヒト血漿中の主代謝物は、カルボン酸体及び活性代謝物(N-脱メチル体)であった。活性代謝物(N-脱メチル体)は、*in vitro*試験において未変化体と同程度の薬理作用を有することが示された。健康成人男性にイクスタンジカプセルを160mg単回経口投与したとき、カルボン酸体は投与後3~7日、活性代謝物(N-脱メチル体)は投与後5~9日で最高血漿中濃度に達し、これらの代謝物の生成は緩徐であった。エンザルタミドの代謝は主にCYP2C8が、また一部CYP3A4/5が関与し、ともに活性代謝物(N-脱メチル体)を生成することが示された。*In vitro*試験において、活性代謝物(N-脱メチル体)はカルボキシエステラーゼ1によりカルボン酸体へ代謝されることが示された<sup>1)7)8)11)~14)</sup>。[10.参照]

#### 16.5 排泄

健康成人男性6例に<sup>14</sup>Cで標識したイクスタンジカプセルを単回経口投与したとき、総放射能として用量の71.0%が尿中に排泄された。尿中に排泄された放射能は主にカルボン酸体であり、未変化体及び活性代謝物

(N-脱メチル体)の尿中排泄率は0.42%以下であった。糞中に用量の13.6%が排泄され、未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の糞中排泄率は用量のそれぞれ0.39%及び0.98%であった<sup>8)</sup>(外国人データ)。

#### 16.6 特定の背景を有する患者

##### 16.6.1 腎機能障害患者

健康成人男性(59例)及び去勢抵抗性前立腺癌患者(873例)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、軽度腎機能障害患者(60≤Ccr<90mL/min、332例)及び中等度腎機能障害患者(30≤Ccr<60mL/min、88例)の未変化体のクリアランス(CL/F)の中央値は、腎機能正常者(Ccr≥90mL/min、512例)と比較してそれぞれ0.95倍及び0.91倍と推定された(イクスタンジカプセルにおけるデータ)。なお、腎機能障害がエンザルタミドの薬物動態に及ぼす影響を評価するための臨床試験は実施していない<sup>15)</sup>(外国人データ)。

##### 16.6.2 肝機能障害患者

イクスタンジカプセルを160mg単回経口投与したとき、軽度肝機能障害患者(Child-Pugh A、6例)では健康成人男性(6例)と比較して、未変化体と活性代謝物(N-脱メチル体)の合計のAUCinfは13%高く、Cmaxは23%高かった。中等度肝機能障害患者(Child-Pugh B、8例)では健康成人男性(8例)と比較して、未変化体と活性代謝物(N-脱メチル体)の合計のAUCinfは18%高く、Cmaxは11%低かった。重度肝機能障害患者(Child-Pugh C、8例)では健康成人男性(8例)と比較して、未変化体と活性代謝物(N-脱メチル体)の合計のAUCinfは4%高く、Cmaxは42%低かった。また、未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)のt<sub>1/2</sub>は、健康成人男性と比較し、軽度肝機能障害患者ではともに同程度であったが、中等度肝機能障害患者では1.8倍及び1.5倍、重度肝機能障害患者ではともに2.2倍であった<sup>14)16)</sup>(外国人データ)。

肝機能障害者及び対照の健康成人男性の薬物動態パラメータ

	未変化体と N-脱メチル体の合計		未変化体	N-脱メチル体
	AUCinf ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
軽度肝機能障害者(n=6)及び対照の健康成人男性(n=6)				
健康成人男性 <sup>a)</sup>	568±126	3.81±1.34	115±43	210±61
軽度肝機能障害者	640±131	4.47±0.76	84.3±25	200±45
中等度肝機能障害者(n=8)及び対照の健康成人男性(n=8)				
健康成人男性 <sup>a)</sup>	528±109	3.86±0.83	108±53	194±55
中等度肝機能障害者	627±154	3.70±2.10	196±185	284±137
重度肝機能障害者(n=8)及び対照の健康成人男性(n=8)				
健康成人男性 <sup>a)</sup>	733±129	4.64±1.67	112±34	222±54
重度肝機能障害者	763±158	2.60±0.75	249±155	488±236

(平均値±標準偏差)

a) 各肝機能障害者と年齢(±5歳)及びBMI(±15%)が一致するように組み入れた肝機能が正常な健康成人男性

#### 16.7 薬物相互作用

##### 16.7.1 ゲムフィブロジル(国内未承認)

健康成人男性14例を対象にCYP2C8阻害剤であるゲムフィブロジル(600mgを1日2回反復経口投与)とイクスタンジカプセル(160mgを単回経口投与)を併用したとき、エンザルタミドの未変化体と活性代謝物(N-脱メチル体)の合計のAUCinfは単独投与時(13例)と比べ2.17倍に上昇した<sup>1)</sup>(外国人データ)。[10.2参照]

### 16.7.2 リファンピシン

健康成人男性14例を対象にCYP2C8誘導剤であるリファンピシン（600mgを1日1回反復経口投与）とイクスタンジカプセル（160mgを単回経口投与）を併用したとき、エンザルタミドの未変化体と活性代謝物（*N*-脱メチル体）の合計のAUCinfは単独投与時（14例）と比べ0.63倍に低下した<sup>17)</sup>（外国人データ）。[10.2 参照]

### 16.7.3 ミダゾラム

去勢抵抗性前立腺癌患者14例を対象にエンザルタミドの定常状態（160mgを1日1回反復経口投与）でCYP3A4の基質であるミダゾラム2mgを単回経口投与したとき、ミダゾラムのAUCinf及びCmaxは単独投与時（14例）と比べそれぞれ0.14倍及び0.23倍に低下した<sup>2)</sup>（外国人データ、イクスタンジカプセルにおけるデータ）。[10.2 参照]

### 16.7.4 ワルファリン

去勢抵抗性前立腺癌患者14例を対象にエンザルタミドの定常状態（160mgを1日1回反復経口投与）でCYP2C9の基質であるワルファリン10mgを単回経口投与したとき、CYP2C9の基質であるS-ワルファリンのAUCinf及びCmaxはワルファリン単独投与時（14例）と比べそれぞれ0.44倍及び0.93倍に低下した<sup>2)</sup>（外国人データ、イクスタンジカプセルにおけるデータ）。[10.2 参照]

### 16.7.5 オメプラゾール

去勢抵抗性前立腺癌患者14例を対象にエンザルタミドの定常状態（160mgを1日1回反復経口投与）でCYP2C19の基質であるオメプラゾール20mgを単回経口投与したとき、オメプラゾールのAUCinf及びCmaxはオメプラゾール単独投与時（14例）と比べそれぞれ0.30倍及び0.38倍に低下した<sup>2)</sup>（外国人データ、イクスタンジカプセルにおけるデータ）。[10.2 参照]

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエンザルタミドとして160mgを1日1回経口投与する」である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈去勢抵抗性前立腺癌〉

#### 17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験のPhase 2パートにおいて、ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、イクスタンジカプセルを160mg/日、38例に連日投与した。主要評価項目であるDay85までの画像診断上の奏効割合は5.3%（2/38例、90%信頼区間：0.9～15.7%）であり、90%信頼区間の下限値は閾値奏効割合（5%）を下回っていた。PSA奏効割合（最大低下時にPSA値がベースラインから50%以上低下した患者の割合）は28.9%（11/38例、90%信頼区間：17.2～43.3%）であった<sup>18)</sup>。

副作用は47例（Phase 1パート9例、Phase 2パート38例）中31例（66.0%）に認められた。主な副作用（10%以上）は、高血圧（14.9%）、便秘（14.9%）、疲労（12.8%）、食欲減退（12.8%）、体重減少（10.6%）及び心電図QT延長（10.6%）であった。

#### 17.1.2 海外第Ⅲ相試験

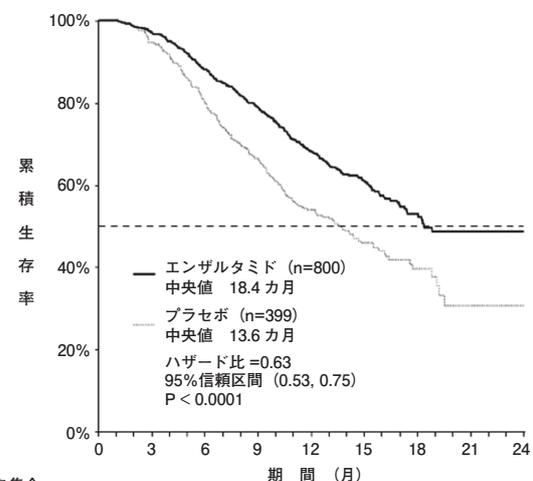
海外第Ⅲ相試験において、ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者<sup>注)</sup>を対象に、プラセボ投与

を対照群として、イクスタンジカプセルを160mg/日、800例に連日投与した。なお、両側除睾術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。

主要評価項目である全生存期間（OS）の中間解析（目標イベント数である650イベントのうち、520イベントが発生した時点）の結果、中央値は、エンザルタミド群で18.4カ月、プラセボ群で13.6カ月であり、エンザルタミド群のOSはプラセボ群と比較して有意に延長した（ハザード比0.631、95%信頼区間：0.529～0.752、*p*値<0.0001、層別ログランク検定）<sup>19)</sup>。

注) 外科的又は内科的去勢を受け、ドセタキセルを含む化学療法を行った後の病勢進行（下記の3つのうち1つ以上に当てはまる）があった患者

- ・1週間以上の間隔で測定された3回以上のPSA上昇が認められ、スクリーニング時のPSAが2 µg/L（2 ng/mL）以上
- ・RECIST（ver. 1.1）で定義される軟部組織病変の病勢進行
- ・骨シンチグラフィーで2つ以上の新規骨病変が出現



海外第Ⅲ相試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線

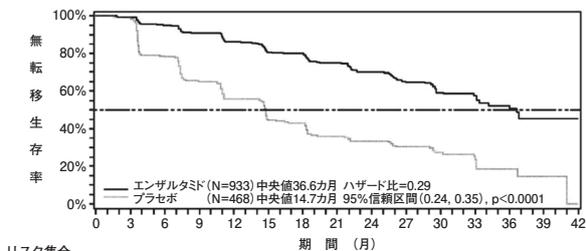
副作用は800例中554例（69.3%）に認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労（21.5%）、悪心（20.1%）、ほてり（15.0%）、食欲減退（12.6%）及び無力症（10.0%）であった。

#### 17.1.3 海外第Ⅲ相試験

海外第Ⅲ相試験において、PSA倍加時間が10カ月以下の化学療法歴のない非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者<sup>注)</sup>を対象に、プラセボ投与を対照群として、イクスタンジカプセルを160mg/日、930例（無作為化例数933例）に連日投与した。なお、両側除睾術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。

主要評価項目である、無転移生存期間（MFS）の最終解析（解析イベント数447イベント）の結果、中央値は、エンザルタミド群で36.6カ月、プラセボ群で14.7カ月であり、エンザルタミド群のMFSはプラセボ群と比較して有意に延長した（ハザード比0.29、95%信頼区間：0.24～0.35、*p*値<0.0001、層別ログランク検定）<sup>20)</sup>。

注) 外科的又は内科的去勢を受けた後の病勢進行（1週間以上の間隔で測定された3回以上のPSA上昇が認められ、スクリーニング時のPSAが2 µg/L（2 ng/mL）以上）があった患者



リスク集合

エンザルタミド	933	865	759	637	528	431	418	328	237	159	87	77	31	4	0
プラセボ	468	420	296	212	157	105	98	64	49	31	16	11	5	1	0

海外第Ⅲ相試験における無転移生存期間のKaplan-Meier曲線

副作用は930例中581例（62.5%）に認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労（28.2%）及びほてり（10.4%）であった。

#### 17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

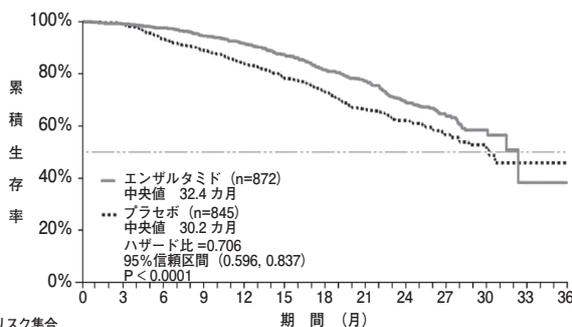
国際共同第Ⅲ相試験において、無症候性又は軽度の症状<sup>注1)</sup>を伴う化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者<sup>注2)</sup>を対象に、プラセボ投与を対照群として、イクスタンジカプセルを160mg/日、871例（無作為化例数872例、日本人28例を含む）に連日投与した。なお、両側除辜術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。

2つの主要評価項目のうち、全生存期間（OS）の中間解析（目標イベント数である765イベントのうち、540イベントが発生した時点）の結果、中央値は、エンザルタミド群で32.4カ月、プラセボ群で30.2カ月であり、エンザルタミド群のOSはプラセボ群と比較して有意に延長した（ハザード比0.706、95%信頼区間：0.596～0.837、 $p$ 値<0.0001、非層別ログランク検定）。他の主要評価項目である画像診断上の無増悪生存期間（rPFS）の最終解析（解析イベント数439イベント）の結果、中央値は、エンザルタミド群で到達せず、プラセボ群で3.9カ月であり、エンザルタミド群のrPFSはプラセボ群と比較して有意に延長した（ハザード比0.186、95%信頼区間：0.149～0.231、 $p$ 値<0.0001、非層別ログランク検定<sup>21)</sup>）。

注1) Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) の項目3 (24時間以内に感じた最も強い痛み) のスコアが0～1 (無症候性) 又は2～3 (軽度の症状)

注2) 外科的又は内科的去勢を受けた後の病勢進行 (下記の3つのうち1つ以上に当てはまる) があった患者

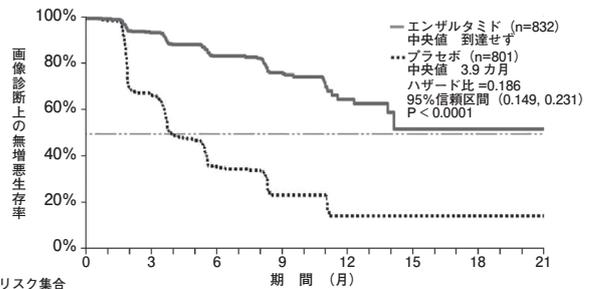
- ・1週間以上の間隔で測定された3回以上のPSA上昇が認められ、スクリーニング時のPSAが2  $\mu$ g/L (2 ng/mL) 以上
- ・RECIST (ver. 1.1) で定義される軟部組織病変の病勢進行
- ・骨シンチグラフィーで2つ以上の新規骨病変が出現



リスク集合

エンザルタミド	872	863	850	824	797	745	566	395	244	128	33	2	0
プラセボ	845	835	781	744	701	644	484	328	213	102	27	2	0

国際共同第Ⅲ相試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線



国際共同第Ⅲ相試験における画像診断上の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副作用は871例（日本人28例を含む）中566例（65.0%）に認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労（25.3%）、ほてり（13.4%）及び悪心（13.3%）であった。

#### 〈遠隔転移を有する前立腺癌〉

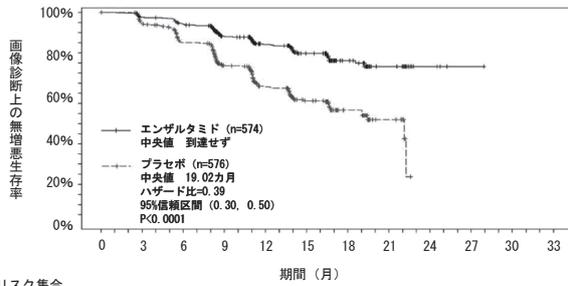
#### \*17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験

国際共同第Ⅲ相試験において、遠隔転移を有する前立腺癌患者<sup>注)</sup>を対象に、プラセボ投与を対照群として、イクスタンジ錠又はイクスタンジカプセルを160mg/日、572例（無作為化例数574例、日本人36例を含む）に連日投与した。なお、両側除辜術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。

主要評価項目である画像診断上の無増悪生存期間（rPFS）の最終解析（解析イベント数292イベント）の結果、中央値は、エンザルタミド群で到達せず、プラセボ群で19.0カ月であり、エンザルタミド群のrPFSはプラセボ群と比較して有意に延長した（ハザード比0.39、95%信頼区間：0.30～0.50、 $p$ 値<0.0001、層別ログランク検定<sup>22)</sup>）。

注) 遠隔転移を有する前立腺癌に対する治療歴（薬物療法、放射線療法又は手術）のない患者が対象とされた。ただし、下記の前治療は許容された。

- 無作為化前の3カ月以内に開始されたアンドロゲン除去療法又は外科的去勢術（ただし、無作為化前に画像上の疾患進行及び血清PSA値の増加が認められない場合）
- 無作為化の4週間前までに実施された1コースの緩和的な放射線療法又は手術
- 無作為化前の2カ月以内に最終投与が完了した6サイクル以内のドセタキセル投与（ただし、ドセタキセル投与中及び投与後に疾患進行が認められない場合）
- 上記 (iii) の患者における、無作為化前の6カ月以内に開始されたアンドロゲン除去療法又は外科的去勢術（ただし、無作為化前に画像上の疾患進行及び血清PSA値の増加が認められない場合）
- 無作為化の9カ月前までに実施された、実施期間が39カ月未満の術前・術後補助療法としてのアンドロゲン除去療法



リスク集合	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
エンザルタミド	574	516	493	370	256	144	62	23	4	1	0	0
プラセボ	576	511	445	314	191	106	39	10	0	0	0	0

国際共同第Ⅲ相試験における画像診断上の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副作用は572例（日本人36例を含む）中303例（53.0%）に認められた。主な副作用（10%以上）は、ほてり（20.5%）及び疲労（14.9%）であった。

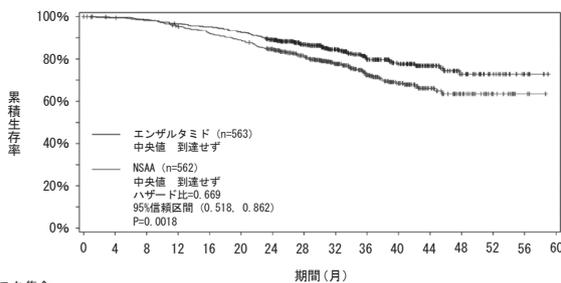
#### \*17.1.6 海外第Ⅲ相試験

海外第Ⅲ相試験（医師主導試験）において、転移を有する前立腺癌患者<sup>注</sup>を対象に、非ステロイド性抗アンドロゲン剤（NSAA）投与を対照群として、イクスタンジカプセルを160mg/日、563例（無作為化例数563例）に連日投与した。なお、両側除辜術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト／アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。

主要評価項目である、全生存期間（OS）の中間解析（目標イベント数である470イベントのうち、245イベントが発生した時点）の結果、中央値は、両群共に到達しなかったが、エンザルタミド群のOSは対照群と比較して有意に延長した（ハザード比0.669、95%信頼区間：0.518～0.862、p値=0.0018、非層別ログランク検定）<sup>23</sup>。

注）前立腺癌に対する薬物療法歴のない患者が対象とされた。ただし、下記の前治療は許容された。

- (i) 無作為化前の12週以内に開始されたアンドロゲン除去療法又は外科的去勢術（ただし、無作為化前に血清PSA値の増加が認められない場合）
- (ii) 無作為化の12カ月前までに実施された、実施期間が24カ月以内の術後補助療法としてのアンドロゲン除去療法
- (iii) 無作為化前に完了した2サイクル以内のドセタキセル投与



リスク集合	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60
エンザルタミド	563	559	553	541	533	519	480	378	283	189	132	77	45	23	6	0
NSAA	562	555	547	531	510	492	452	356	258	174	113	59	32	14	4	0

海外第Ⅲ相試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線

重篤な副作用は563例中17例（3.0%）に認められた。2例以上に認められた重篤な副作用は、痙攣発作（0.9%）、高血圧（0.5%）及び疲労（0.4%）であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

エンザルタミドは、アンドロゲン受容体（AR）シグナル伝達阻害薬である。ARへのアンドロゲンの結合を競合的に阻害し、また、ARの核内移行及びARとDNA上の転写因子結合領域との結合を阻害する<sup>24)~26)</sup>。

### 18.2 抗腫瘍作用

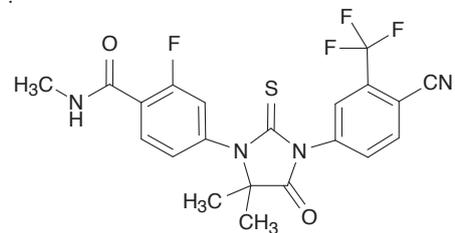
エンザルタミドは、*in vitro*において、ヒト前立腺癌細胞株に対し、AR依存性の遺伝子発現を阻害し、細胞の増殖を抑制するとともに、細胞死を誘導した<sup>27)~29)</sup>。また、ヒト前立腺癌由来LNCaP細胞株にARを高発現させたLNCaP/AR細胞株を皮下に移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した<sup>27)30)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エンザルタミド（Enzalutamide）

化学名：4- [3- [4-Cyano-3- (trifluoromethyl) phenyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-2-sulfanylideneimidazolidin-1-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamide

構造式：



分子式：C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

分子量：464.44

性状：エンザルタミドは白色の結晶又は粉末である。1-メチル-2-ピロリジノン及びアセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

〈イクスタンジ錠40mg〉

56錠（14錠×4）

〈イクスタンジ錠80mg〉

28錠（14錠×2）

## 23. 主要文献

- 1) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.7.2.2.3）（DIR140017）
- 2) 社内報告書：前立腺癌患者・薬物相互作用試験（イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.7.2.2.4）（DIR140018）
- 3) 社内報告書：ヒト初代培養肝細胞・酵素誘導試験（イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.7.2.2.1.4）（DIR140019）
- 4) 社内報告書：ヒトトランスポーター発現細胞・薬物動態試験（イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.7.2.2.1.7）（DIR140020）

- 5) 社内報告書：前立腺癌患者・国内第Ⅰ/Ⅱ相試験  
(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認  
CTD2.7.2.2.7) (DIR140021)
- \* 6) 社内報告書：がん原性試験・ラット104週間 (DIR190073)
- 7) 社内報告書：海外健康成人・生物学的同等性試験  
(DIR170028)
- 8) 社内報告書：海外健康成人・マスバランス試験  
(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認  
CTD2.7.2.2.1) (DIR140025)
- 9) 社内報告書：前立腺癌患者・海外第Ⅰ相試験  
(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認  
CTD2.5.3.3.2) (DIR140026)
- 10) 社内報告書：ヒト血漿・蛋白結合試験 (イクスタンジカ  
プセル2014年3月24日承認 CTD2.7.2.2.1.2) (DIR140027)
- 11) 社内報告書：海外健康成人・薬物動態 (イクスタンジカ  
プセル2014年3月24日承認 CTD2.5.3.3.3) (DIR140028)
- 12) 社内報告書：ヒトCYP分子種発現系マイクロソーム・薬  
物動態試験 (イクスタンジカプセル2014年3月24日承認  
CTD2.7.2.2.1.3) (DIR140029)
- 13) 社内報告書：ヒト肝細胞分画・薬物動態試験 (DIR160187)
- 14) 社内報告書：海外健康成人及び肝機能障害者・薬物動  
態試験 (イクスタンジカプセル2014年3月24日承認  
CTD2.7.2.2.5) (DIR140022)
- 15) 社内報告書：海外健康成人及び前立腺癌患者・薬物動態  
(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認  
CTD2.7.2.3.2.1) (DIR140023)
- 16) 社内報告書：海外健康成人及び肝機能障害者・薬物動態  
試験 (DIR150069)
- 17) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験  
(DIR150068)
- 18) 社内報告書：前立腺癌患者・国内第Ⅰ/Ⅱ相試験  
(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.7.6.9)  
(DIR140030)
- 19) 社内報告書：前立腺癌患者・第Ⅲ相二重盲検試験  
(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.7.6.6)  
(DIR140031)
- 20) 社内報告書：前立腺癌患者・海外第Ⅲ相試験 (DIR180517)
- 21) 社内報告書：前立腺癌患者・国際共同第Ⅲ相試験  
(DIR140152)
- \* 22) 社内報告書：前立腺癌患者・国際共同第Ⅲ相試験  
(DIR190274)
- \* 23) 社内報告書：前立腺癌患者・海外第Ⅲ相試験 (DIR190275)
- 24) 社内報告書：ヒトアンドロゲン受容体・薬理試験  
(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認  
CTD2.6.2.2.1) (DIR140032)
- 25) 社内報告書：ヒト前立腺癌細胞・薬理試験  
(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認  
CTD2.6.2.2.2) (DIR140033)
- 26) 社内報告書：ヒト前立腺癌細胞・薬理試験  
(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認  
CTD2.6.2.2.3) (DIR140034)
- 27) Tran, C. et al.: Science 2009; 324 (5928): 787-790  
[XTA-00059]
- 28) 社内報告書：ヒト前立腺癌細胞・薬理試験  
(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認  
CTD2.6.2.2.4.2) (DIR140036)
- 29) 社内報告書：ヒト前立腺癌細胞・薬理試験  
(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認  
CTD2.6.2.2.4.2) (DIR140037)
- 30) 社内報告書：マウス及びヒト前立腺癌細胞・薬理試験  
(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認  
CTD2.6.2.2.4.3) (DIR140038)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号  
フリーダイヤル 0120-189-371

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売

**アステラス製薬株式会社**  
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

\*添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

タラゾバリプトシル酸塩

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

20XX年XX月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：室温保存

有効期間：2年

抗悪性腫瘍剤／ポリアデノシン5'ニリン酸リボース

ポリメラーゼ（PARP）阻害剤

タラゾバリプトシル酸塩カプセル

劇薬、処方箋医薬品<sup>※</sup>

**ターゼナ<sup>®</sup>カプセル 1mg**

**ターゼナ<sup>®</sup>カプセル 0.25mg**

**ターゼナ<sup>®</sup>カプセル 0.1mg**

**TALZENNA<sup>®</sup> capsules 1mg**

**TALZENNA<sup>®</sup> capsules 0.25mg**

**TALZENNA<sup>®</sup> capsules 0.1mg**

	0.1mg	0.25mg	1mg
承認番号	〇〇〇〇	〇〇〇〇	〇〇〇〇
販売開始	-	-	-

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

### 1. 警告

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

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

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

#### 3.2 製剤の性状

販売名	外形 (mm)	識別コード	色調等
ターゼナカプセル 0.1mg	14.3 x 5.3	TLZ 0.1	キャップ：白色 ボディ：白色

販売名	外形 (mm)	識別コード	性状
ターゼナカプセル 0.25mg	14.3 x 5.3	TLZ 0.25	4号硬カプセル キャップ：帯黄 白色 ボディ：白色 4号硬カプセル
ターゼナカプセル 1mg	14.3 x 5.3	TLZ 1	4号硬カプセル キャップ：淡赤 色 ボディ：白色 4号硬カプセル

#### 4. 効能又は効果

〈ターゼナカプセル0.1mg〉

○*BRC1*遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

〈ターゼナカプセル0.25mg〉

○*BRC1*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*BRC1*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

〈ターゼナカプセル1mg〉

○がん化学療法歴のある*BRC1*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈*BRC1* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.2 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、*BRC1* 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医

療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

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

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

5.3 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.4 本剤の投与は、以下のいずれかに該当する患者を対象とすること。

- ・アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者
- ・アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤のいずれかを含む化学療法歴があり、他方に適応のない患者

5.5 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

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

## 6. 用法及び用量

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

## 7. 用法及び用量に関連する注意

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.3 中等度の腎機能障害のある患者（ $eGFR30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  以上  $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  未満）では本剤1日1回0.35mgを開始用量とすること。[9.2.2、16.6.2参照]

7.4 0.1mg カプセルと0.25mg カプセルの生物学的同等性は示されていないため、0.5mg を投与する際に0.1mg カプセルを使用しないこと。

7.5 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

減量の目安

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

副作用に対する休薬及び減量基準

副作用	程度*	処置
-----	-----	----

貧血	ヘモグロビン値が8g/dL未満	ヘモグロビン値が9g/dL以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。
血小板減少	血小板数が50,000/ $\mu\text{L}$ 未満	・初発の場合、血小板数が50,000/ $\mu\text{L}$ 以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。 ・再発した場合、血小板数が75,000/ $\mu\text{L}$ 以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。
好中球減少	好中球数が1,000/ $\mu\text{L}$ 未満	好中球数が1,500/ $\mu\text{L}$ 以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade3又はGrade4	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。

\*: Grade は NCI-CTCAE ver. 4.03 に準じる。

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

7.6 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.7 中等度の腎機能障害のある患者（ $eGFR30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  以上  $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  未満）では、本剤1日1回0.75mgを開始用量とすること。[9.2.2、16.6.2参照]

7.8 1mg カプセルと0.25mg カプセルの生物学的同等性は示されていないため、1mg を投与する際に0.25mg カプセルを使用しないこと。

7.9 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

減量の目安

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

副作用に対する休薬及び減量基準

副作用	程度*	処置
貧血	ヘモグロビン値が8g/dL未満	ヘモグロビン値が9g/dL以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。
血小板減少	血小板数が50,000/ $\mu\text{L}$ 未満	血小板数が75,000/ $\mu\text{L}$ 以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。
好中球減少	好中球数が1,000/ $\mu\text{L}$ 未満	好中球数が1,500/ $\mu\text{L}$ 以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade3又はGrade4	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。

\*: Grade は NCI-CTCAE ver. 4.03 に準じる。

## 8. 重要な基本的注意

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

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（eGFRが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満）のある患者

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

9.2.2 中等度の腎機能障害（eGFRが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満）のある患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラットを用いた動物実験において、臨床曝露量（AUC）を下回る用量で胚・胎児死亡、催奇形性（眼部隆起の扁平化、小眼球、胸骨分節の分離及び頸椎椎弓の癒合）及び骨格変異が認められている<sup>1)</sup>。[9.4.1、9.6参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁中への移行は不明であるが、本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある<sup>2)</sup>。[9.5、15.2.2参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤はP-糖タンパク（P-gp）の基質である。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

貧血（57.3%）、好中球減少（35.0%）、血小板減少（24.6%）、白血球減少（20.3%）、リンパ球減少（7.8%）、赤血球減少（1.6%）、汎血球減少（0.3%）等があらわれることがある。[8.参照]

11.1.2 間質性肺疾患（0.4%）

11.1.3 血栓塞栓症

肺塞栓症（0.6%）、血栓症（0.1%）、深部静脈血栓症（頻度不明）等の血栓塞栓症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症		感染症（上気道、尿路、眼、口腔、下気道、皮膚、膈）	敗血症、敗血症性ショック、結膜炎、副鼻腔炎、上咽頭炎、肺炎、菌血症、ウイルス感染、真菌感染（カンジダ症）
血液及びリンパ系障害		血中エリスロポエチン増加	網状赤血球増加、ヘモグロビン増加、白血球増加、ビタミンB12欠乏性貧血
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カルシウム血症、ビタミンB12減少、ビタミンB12欠乏	脱水、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低アルブミン血症、低リン血症
精神障害		不眠症	うつ病、不安、睡眠障害、易刺激性、落ち着きのなさ
神経系障害		頭痛、浮動性めまい、味覚障害（味覚不全、味覚消失、味覚減退）、傾眠、錯感覚、記憶障害、注意力障害、末梢性ニューロパチー	失神、失神寸前の状態、嗜眠、感覚鈍麻、振戦、下肢静止不能症候群、健忘、認知障害
眼障害		眼球乾燥症	眼痛、眼そう痒症、流涙増加、視力障害（霧視）
耳及び迷路障害		回転性めまい	耳鳴
心臓障害			心不全、心筋梗塞、不整脈（頻脈、洞性頻脈、心電図QT延長）、心房細動、動悸
血管障害		出血（鼻出血、点状出血、網膜出血、眼出血、歯肉出血、直腸出血、肛門出血）、ほてり、高血圧	高血圧クリーゼ、潮紅、低血圧

	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	労作性呼吸困難、口腔咽頭痛、鼻閉、鼻乾燥
胃腸障害	悪心 (24.5%)	口内炎、口内乾燥、嘔吐、腹痛、消化不良、胃食道逆流性疾患、胃炎、便秘、下痢	イレウス、口唇炎、歯周病(歯周炎)、嚥下障害、腹部膨満、鼓腸、血便、痔核
肝胆道系障害		肝機能障害 (ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、 $\gamma$ -GTP 増加)	
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症	発疹、皮疹、皮膚乾燥、爪の障害(爪変色、爪色素沈着、爪破損、爪床障害)、皮膚障害(皮膚色素過剰、皮膚変色、皮膚亀裂、皮膚萎縮、皮膚感作、皮膚反応)	睫毛眉毛脱落症、そう痒症、皮膚痒痛、多汗症、寝汗
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格系胸痛、背部痛、四肢痛、関節痛、筋肉痛、筋力低下、筋痙攣	頸部痛、脊椎痛、骨痛、弾発指、筋骨格硬直、骨粗鬆症、骨減少症
腎及び尿路障害			腎不全、血尿、排尿困難、腎機能障害(血中クレアチニン増加、急性腎障害、糸球体濾過率減少)
生殖系及び乳房障害			女性化乳房、乳房痛(乳房圧痛)、外陰腔乾燥
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労・無力症 (43.8%)	発熱、倦怠感、浮腫(全身性浮腫、表在性浮腫(末梢性浮腫、末梢腫脹、顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩浮腫、口唇浮腫)、粘膜の炎症)	胸痛、非心臓性胸痛、胸部不快感、悪寒、インフルエンザ様疾患、歩行障害、全身健康状態悪化
その他		体重減少、転倒、骨折(肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、頸椎骨折、上腕骨骨折、腰椎骨折、仙骨骨折、病的骨折)	体重増加、ALP 増加、LDH 増加

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

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

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤をラット及びマウスに投与したときに臨床曝露量 (AUC) を下回る用量で精巣の精細管における萎縮・変性及びこれに伴う精巣上体の精子減少が認められ、またラットに投与したときに臨床曝露量 (AUC) の 4.5 倍の用量で卵巣の卵胞閉鎖が認められた<sup>3)</sup>。

15.2.2 遺伝毒性試験において、細菌を用いる復帰突然変異試験で遺伝子突然変異誘発性は認められなかったが、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験では染色体構造異常誘発作用がみられ、ラット骨髄を用いた *in vivo* 小核試験では小核誘発作用が認められた<sup>4)</sup>。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

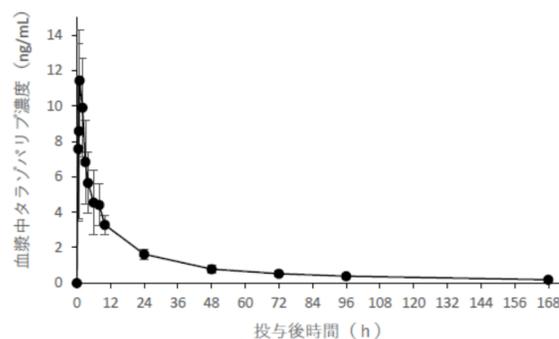
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人進行固形癌患者 6 例に本剤 1mg を単回経口投与したときのタラゾパリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった<sup>5)</sup>。

単回投与時の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)



単回投与時の薬物動態パラメータ

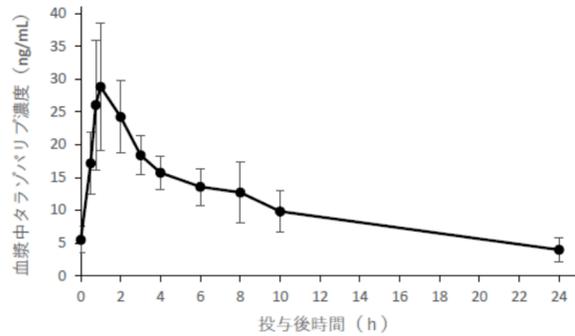
投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
1	6	13.78 (26)	199.7 (9)	0.967 (0.467, 1.98)	50.7 ± 10.1

C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は幾何平均値 (幾何変動係数%)、T<sub>max</sub> は中央値 (最小値, 最大値)、t<sub>1/2</sub> は算術平均値±標準偏差  
AUC<sub>inf</sub> 及び t<sub>1/2</sub> は 4 例

#### 16.1.2 反復投与

日本人進行固形癌患者 6 例に本剤 1mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 22 日目におけるタラゾパリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。投与 22 日目におけるタラゾパリブの累積係数は 2.9 であった<sup>5)</sup>。

反復投与時の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)



反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)
1	6	32.84 (14)	244.7 (21)	1.03 (0.733, 1.92)

T<sub>max</sub> は中央値 (最小値, 最大値)、それ以外は幾何平均値 (幾何変動係数%)

去勢抵抗性前立腺癌患者 5 例にエンザルタミド 160mg との併用で、本剤 0.5mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 9 週間目におけるタラゾパリブの薬物動態パラメータは次のとおりであった (外国人データ)<sup>6)</sup>。

反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)
0.5	5	8.74 (25)	133.9 (22)	1.95 (1.0, 4.0)

T<sub>max</sub> は中央値 (最小値, 最大値)、それ以外は幾何平均値 (幾何変動係数%)

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事の影響

健康成人男性 18 例に本剤 0.5mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるタラゾパリブの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値の比は、それぞれ 0.539 及び 0.976 であった (外国人データ)<sup>7)</sup>。

### 16.3 分布

ヒト血漿中のタラゾパリブの平均タンパク結合率は、0.01~1µM の濃度範囲で約 74% (ヒト血漿中の平均非結合型分率は 0.260) であり、濃度依存性は認められなかった<sup>8)</sup>。

### 16.4 代謝

進行固形癌患者 6 例に <sup>14</sup>C-タラゾパリブ 1mg を単回経口投与したとき、血漿中では未変化体のみが検出された (外国人データ)<sup>9)</sup>。

### 16.5 排泄

進行固形癌患者 6 例に <sup>14</sup>C-タラゾパリブ 1mg を単回経口投与したとき、投与 504 時間後までに排出された総放射能は、尿中及び糞便中でそれぞれ 68.7% 及び 19.7% であった。また、未変化体は尿中に 54.6%、糞便中に 13.6% が排出された (外国人データ)<sup>10)</sup>。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 肝機能障害を有する患者

本剤 0.5mg を単回経口投与したとき、肝機能正常患者 (7 例) に対する①軽度 (8 例)、②中等度 (5 例) 及び③重度 (13 例) の肝機能障害患者<sup>13)</sup> での非結合形タラゾパリブの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24</sub> の幾何平均値の比は、それぞれ①0.946 及び 1.18、②0.922 及び 1.08、並びに③0.844 及び 1.18 であった (外国人データ)<sup>11)</sup>。

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

### 16.6.2 腎機能障害を有する患者

本剤 0.5mg を 22 日間反復経口投与したとき、腎機能正常患者 (eGFR ≥ 90mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 6 例) に対する、①軽度

(eGFR : 60~89mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 7 例)、②中等度 (eGFR : 30~59mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 8 例) 及び③重度 (eGFR : 15~29mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 7 例) の腎機能障害患者での非結合形タラゾパリブの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24</sub> の幾何平均値の比は、それぞれ①1.17 及び 1.19、②1.28 及び 1.39、並びに③2.06 及び 2.87 であった (外国人データ)<sup>12)</sup>。[7.3、7.7、9.2.1、9.2.2 参照]

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 イトラコナゾール

進行固形癌患者 19 例にイトラコナゾール (P-gp 阻害薬) 100mg を 1 日 2 回反復経口投与し、本剤 0.5mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のタラゾパリブの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値の比は、それぞれ 1.40 及び 1.56 であった (外国人データ)<sup>13)</sup>。[10.2 参照]

### 16.7.2 その他

#### (1) リファンピシン

進行固形癌患者 17 例にリファンピシン 600mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 1mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のタラゾパリブの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値の比は、それぞれ 1.37 及び 1.02 であった (外国人データ)<sup>14)</sup>。

(2) 本剤は BCRP の基質となる (*in vitro*)<sup>15)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

##### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (TALAPRO-2 試験)

遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) に対する薬物療法歴のない<sup>注1)</sup> mCRPC 患者 805 例 (日本人 116 例を含む) を対象に、タラゾパリブ+エンザルタミド併用 (TAL+ENZ) 投与とプラセボ+エンザルタミド併用 (PLA+ENZ) 投与の有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。タラゾパリブは、開始用量として 0.5mg を 1 日 1 回連続経口投与し、エンザルタミドは 160mg を 1 日 1 回連続経口投与した。なお、両側精巣摘除術を受けていない患者は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) アゴニスト又はアンタゴニストによる去勢治療が継続された。

主要評価項目である相同組換え修復 (HRR) 遺伝子変異を問わない患者集団における盲検下独立中央評価による画像診断上の無増悪生存期間 (rPFS) の中央値は、TAL+ENZ 群で未達、PLA+ENZ 群で 21.9 ヶ月であり、ハザード比は 0.627 (95%信頼区間 : 0.506, 0.777 ; 片側層別ログランク検定 p<0.0001) で、TAL+ENZ 群で統計学的に有意な rPFS の延長が認められた (2022 年 8 月 16 日データカットオフ)。

また、探索的に実施された BRCA 遺伝子 (BRCA1 又は BRCA2 遺伝子) 変異陽性集団<sup>注2)</sup>、BRCA 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性集団<sup>注2)</sup>、及び HRR 関連遺伝子変異陰性集団<sup>注2)</sup> の rPFS 及び全生存期間 (OS) の解析結果はそれぞれ下表のとおりであった (rPFS : 2022 年 8 月 16 日データカットオフ、OS : 2023 年 3 月 28 日データカットオフ)。

注 1) アンドロゲン除去療法及び第一世代抗アンドロゲン剤は許容された。また、転移性去勢感受性前立腺癌に対してアピラテロンまたはタキサン系抗悪性腫瘍剤は許容された。

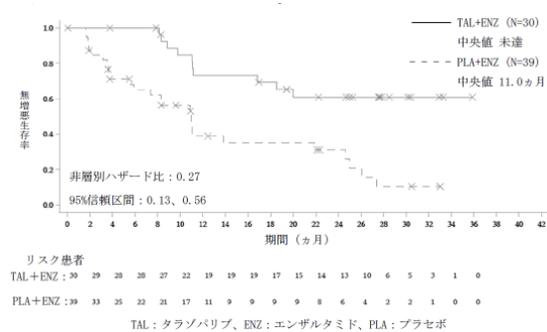
注 2) 無作為化前に実施した検査で遺伝子変異状態の結果が得られた患者、及び無作為化前の検査結果は不明かつ無作為化前に採取した血漿検体による再検査により遺伝子変異状態の結果が得られた患者を対象とした。

BRCA 遺伝子又は BRCA 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異の有無別の rPFS 及び OS

	遺伝子変異	投与群	例数	中央値 (カ月) [95%信頼区間]	ハザード比 <sup>a)</sup>
					[95%信頼区間]
rPFS	BRCA 陽性 <sup>*2</sup>	TAL+ENZ 群	30	- [16.8, -]	0.27 [0.13, 0.56]
		PLA+ENZ 群	39	11.0 [5.9, 21.9]	
	BRCA 以外の HRR 陽性 <sup>*3</sup>	TAL+ENZ 群	77	24.6 [16.5, -]	0.72 [0.46, 1.14]
		PLA+ENZ 群	68	19.3 [11.0, 27.7]	
	HRR 陰性 <sup>*4</sup>	TAL+ENZ 群	270	- [33.1, -]	0.72 [0.55, 0.94]
		PLA+ENZ 群	277	23.3 [19.2, 30.5]	
OS	BRCA 陽性 <sup>*2</sup>	TAL+ENZ 群	30	41.9 [24.4, -]	0.61 [0.31, 1.22]
		PLA+ENZ 群	39	26.1 [15.2, -]	
	BRCA 以外の HRR 陽性 <sup>*3</sup>	TAL+ENZ 群	77	- [34.5, -]	0.73 [0.44, 1.22]
		PLA+ENZ 群	68	38.2 [30.2, -]	
	HRR 陰性 <sup>*4</sup>	TAL+ENZ 群	270	- [33.0, -]	0.98 [0.75, 1.28]
		PLA+ENZ 群	277	38.7 [35.0, -]	

一：推定不能、\*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2：腫瘍組織検体又は血漿検体のいずれかで BRCA 遺伝子変異陽性と判断された患者、\*3：腫瘍組織検体又は血漿検体のいずれかで BRCA 遺伝子以外の HRR 関連遺伝子変異陽性と判断された患者、\*4：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

盲検下独立中央評価による rPFS の Kaplan-Meier 曲線 (BRCA 遺伝子変異陽性集団)



タラゾパリブが投与された 398 例 (日本人 60 例を含む) 中 357 例 (89.7%) に副作用が認められた。主な副作用は貧血 (62.1%)、好中球数減少 (34.2%)、疲労 (30.4%)、血小板数減少 (22.4%)、白血球数減少 (20.6%) 等であった (2022 年 8 月 16 日カットオフ時点の集計)<sup>16)</sup>。

〈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〉

### 17.1.2 国内第 I 相試験 (C3441030 試験)

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) 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者 19 例を対象とした拡大パートにおいて、開始用量としてタラゾパリブ 1mg を 1 日 1 回連続経口投与した。主要評価項目である奏効 (治験責任医師判定) が確定した患者は 11 例 [奏効率 57.9% (90%信頼区間: 36.8, 77.0)] であった。

タラゾパリブが投与された 19 例中 19 例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用は貧血 (68.4%)、好中球減少症 (63.2%)、白血球減少症 (42.1%)、脱毛症 (31.6%)、口内

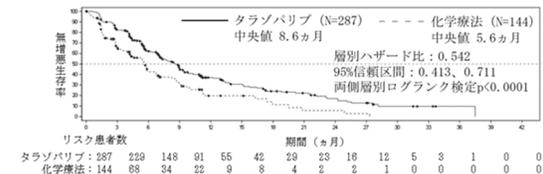
炎 (31.6%)、血小板減少症 (31.6%)、倦怠感 (26.3%) 等であった (2021 年 1 月 11 日カットオフ時点の集計)<sup>17)</sup>。

### 17.1.3 海外第 III 相試験 (EMBRACA 試験)

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) 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又はタキサン系抗悪性腫瘍剤 (禁忌でない場合) による治療歴を有する手術不能又は再発乳癌患者 431 例を対象に、タラゾパリブと医師が選択した化学療法 (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のいずれかを選択) の有効性を検討することを目的とした、無作為化、非盲検、並行群間、海外第 III 相試験を実施した。タラゾパリブは、開始用量として 1mg を 1 日 1 回連続経口投与した。

主要評価項目である盲検下独立中央評価による無増悪生存期間の中央値は、タラゾパリブ群で 8.6 カ月、化学療法群で 5.6 カ月であり、ハザード比は 0.542 (95%信頼区間: 0.413, 0.711; 両側層別ログランク検定 p<0.0001) で、タラゾパリブ群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた。

盲検下独立中央評価による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (全解析対象集団)



タラゾパリブが投与された 286 例中 256 例 (89.5%) に副作用が認められた。主な副作用は貧血 (49.3%)、疲労 (39.5%)、悪心 (36.7%)、好中球減少症 (25.5%)、脱毛症 (24.8%) 等であった (2021 年 3 月 5 日カットオフ時点の集計)<sup>18)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

#### 18.1.1 PARP 阻害活性

タラゾパリブは、ヒト PARP-1 及び PARP-2 に対して阻害作用を示した (各 IC<sub>50</sub> 値: 0.7 及び 0.3nmol/L)<sup>19)</sup>。

#### 18.2 腫瘍増殖抑制作用

タラゾパリブは、BRCA 遺伝子変異陽性のヒト乳癌由来細胞株 (MX-1 及び MDA-MB-468) 及び BRCA 遺伝子変異陽性のヒト前立腺癌由来細胞株 (LNCaP、C4-2 及び 22RV1) に対して増殖抑制作用を示した (in vitro)<sup>20)</sup>。また、タラゾパリブは、BRCA 遺伝子変異陽性の乳癌患者由来腫瘍組織片 (T168 及び HBCx-10) 及び BRCA 遺伝子変異陽性のヒト前立腺癌由来細胞株 (LNCaP) 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 (in vivo)<sup>21)</sup>。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: タラゾパリブトシル酸塩 (Talazoparib Tosilate)

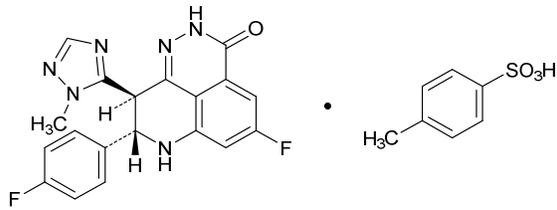
化学名: (8S, 9R)-5-Fluoro-8-(4-fluorophenyl)-9-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrido[4,3,2-de]phthalazin-3-one mono (4-methylbenzenesulfonate)

分子式: C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O•C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S

分子量: 552.55

性状：本品は白色～黄色の固体である。ジメチルスルホキシド及び*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、2-プロパノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

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

## 23. 主要文献

- 1) 胚・胎児発生に関する試験（20XX年XX月XX日承認 CTD2.6.6.6.2）
- 2) 乳汁中排泄（20XX年XX月XX日承認 CTD2.6.4.6.5）
- 3) 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）  
（20XX年XX月XX日承認 CTD2.6.6.3）
- 4) 遺伝毒性試験（20XX年XX月XX日承認 CTD2.6.6.4）
- 5) 国内第I相試験（C3441030試験）（20XX年XX月XX日承認 CTD2.7.2.2.2.1）
- 6) 国際共同第III相試験（TALAPRO-2試験）（20XX年XX月XX日承認 CTD2.7.2.2.2.12）
- 7) 食事の影響（20XX年XX月XX日承認 CTD2.7.1.2.1）
- 8) 分布（20XX年XX月XX日承認 CTD2.7.2.3.4.2）
- 9) 代謝（20XX年XX月XX日承認 CTD2.7.2.3.4.3）
- 10) 排泄（20XX年XX月XX日承認 CTD2.7.2.2.2.6）
- 11) 肝機能障害の影響
- 12) 腎機能障害の影響
- 13) イトラコナゾールとの薬物相互作用（20XX年XX月XX日承認 CTD2.7.2.2.2.7）
- 14) リファンピシンの薬物相互作用（20XX年XX月XX日承認 CTD2.7.2.2.2.7）
- 15) 膜透過性および排出トランスポーター（20XX年XX月XX日承認 CTD2.6.4.3.4.1）
- 16) 国際共同第III相試験（TALAPRO-2試験）（20XX年XX月XX日承認 CTD2.7.6.14）
- 17) 国内第I相試験（C3441030試験）（20XX年XX月XX日承認 CTD2.7.6.11）
- 18) 海外第III相試験（EMBRACA試験）（20XX年XX月XX日承認 CTD2.7.6.7）
- 19) PARP に対するタラズパリブの選択性および阻害能  
（20XX年XX月XX日承認 CTD2.6.2.2.1.1）
- 20) In vitro 薬理試験（20XX年XX月XX日承認 CTD2.6.2.2.1）
- 21) In vivo 薬理試験（20XX年XX月XX日承認 CTD2.6.2.2.2）

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

## 25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、202X年X月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

## 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元  
ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木 3-22-7

## 1. 効能又は効果（案）とその設定根拠

### 1.1. 効能又は効果（案）

〈ターゼナカプセル 0.1mg〉

○去勢抵抗性前立腺癌

〈ターゼナカプセル0.25mg〉

○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

〈ターゼナカプセル 1mg〉

○BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

### 1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠

#### 1.2.1. 去勢抵抗性前立腺癌の設定根拠

去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に対して、国際共同第3相試験（C3441021試験）のパート2コホート1の有効性，ならびに M2.5.5 項に記載のタラゾパリブとエンザルタミドの併用投与の安全性に基づき，効能又は効果（案）を設定した。

相同組換え修復（HRR）に直接または間接的に関与する HRR 遺伝子に変異の有無を問わない CRPC 男性患者を対象とした C3441021 試験において，プラセボ+エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ+エンザルタミド群で疾患進行または死亡のリスクが 37.3%低下し，主要評価項目である盲検下独立中央評価判定による画像上の無増悪生存期間（rPFS）について統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた [ハザード比：0.627，95%信頼区間（CI）：0.506，0.777；片側層別ログランク検定  $p < 0.0001$ ]。rPFS の中央値は，タラゾパリブ+エンザルタミド群では未達であり（95% CI：27.5，未達），プラセボ+エンザルタミド群では 21.9 ヶ月（95% CI：16.6，25.1）であった。重要な副次的評価項目である全生存期間（OS）の中間解析結果は現時点でまだイベント数が十分ではないが，HRR 遺伝子変異の有無を問わない治験参加者では，タラゾパリブ+エンザルタミド群での良好な傾向が認められた。252 件の死亡に基づき観察されたハザード比（タラゾパリブ対プラセボ）は 0.888（95% CI：0.693，1.138；片側層別ログランク検定  $p = 0.1736$ ）であり，タラゾパリブ+エンザルタミド群で良好な結果であった。OS の中央値は，タラゾパリブ+エンザルタミド群で 36.4 ヶ月（95% CI：33.5，未達），プラセボ+エンザルタミド群で未達（95% CI：33.7，未達）であった。

C3441021 試験の層別化因子とした HRR 遺伝子変異の有無にかかわらず，どの部分集団においても rPFS の延長が認められた。前向き検査で HRR 遺伝子変異ありの部分集団では，rPFS の中央値はタラゾパリブ+エンザルタミド群で 27.9 ヶ月（95% CI：16.6，未達），プラセボ+エンザルタミド群で 16.4 ヶ月（95% CI：10.9，24.6）であり，ハザード比は 0.457（95% CI：0.297，0.702；片側層別ログランク検定  $p = 0.0001$ ）であった。また，HRR 遺伝子変異なし/不明の部分

集団では、rPFS の中央値はタラゾパリブ+エンザルタミド群で未達（95%CI：27.5，未達），プラセボ+エンザルタミド群で 22.5 ヲ月（95%CI：19.1，30.5）であり、ハザード比は 0.697（95% CI：0.544，0.892；片側層別ログランク検定  $p=0.0020$ ）であった。このように HRR 遺伝子変異の有無によらず全体集団における主要解析の結果と一致していた。

C3441021 試験の日本人集団（116 例）では、rPFS の中央値はタラゾパリブ+エンザルタミド群（95% CI：27.9，未達）およびプラセボ+エンザルタミド群（95% CI：24.9，未達）ともに未達であった [ハザード比 0.887（95% CI：0.450，1.751）]。OS の中央値はタラゾパリブ+エンザルタミド群（95% CI：29.7，未達）およびプラセボ+エンザルタミド群（95% CI：未達，未達）ともに未達であった。ハザード比は 1.062（95% CI：0.511，2.205；片側層別ログランク検定  $p=0.5642$ ）であった。12 ヲ月時点の全生存率はタラゾパリブ+エンザルタミド群とプラセボ+エンザルタミド群でそれぞれ 0.950 および 0.923，24 ヲ月時点の全生存率はタラゾパリブ+エンザルタミド群とプラセボ+エンザルタミド群でそれぞれ 0.833 および 0.785 であり、いずれの時点においてもタラゾパリブ+エンザルタミド群で数値上高い傾向が認められた。その他の副次評価項目についても、試験全体の結果と同様、日本人患者集団においてタラゾパリブ+エンザルタミド群で良好な結果が得られた。

以上のとおり、タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与は HRR 遺伝子変異の有無によらず去勢抵抗性前立腺癌患者に対して臨床的に意義のある有効性を示したことから、効能又は効果（案）を「去勢抵抗性前立腺癌」とした。

その後、効能又は効果は承認審査の過程において以下の記載となった。

○BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

### 1.2.2. BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の設定根拠

BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能または再発乳癌に対して、海外で実施した無作為化第 3 相試験（C3441009 試験），第 3 相試験の有効性を裏付ける 3 つの試験 [C3441008 試験（海外第 2 相試験），C3441007 試験（海外第 1 相試験）の評価可能な乳癌患者集団および C3441030 試験（国内第 1 相試験）の拡大パート] から得られた有効性，ならびに M2.5.5 項に記載のタラゾパリブの安全性に基づき、効能又は効果（案）を設定した。

gBRCA 遺伝子変異陽性 HER2 陰性の局所進行または転移乳癌の患者を対象とした C3441009 試験において、タラゾパリブ群は治験責任医師が選択した治療薬（PCT）（カペシタビン，エリブリン，ゲムシタビンまたはビノレルビン）群と比較して、疾患進行または死亡の相対リスクを 46%減少させた。主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の中央値は PCT 群の 5.6 ヲ月（95% CI：4.2，6.7）と比較して、タラゾパリブ群では 8.6 ヲ月（95% CI：7.2，9.3）に延長し、統計的に有意かつ頑健で臨床的に意味のある改善を示した [ハザード比 0.542，（95% CI：0.413，0.711）；両側層別ログランク検定  $p<0.0001$ ]。重要な有効性の副次評価項目である OS の最終解析では投与群間のハザード比は 0.848（95% CI：0.670，1.073），両側層別ログランク検定による  $p$  値は 0.1693 であり、有意差は示されなかったが、タラゾパリブ群で良好な傾向が

認められた。OSの中央値はタラゾパリブ群で19.3ヵ月（95% CI：16.6, 22.5），PCT群で19.5ヵ月（95% CI：17.4, 22.4）であった。2年生存率および3年生存率に数値上の差が認められ、PCT群と比較して、タラゾパリブ群で良好な結果を示した〔タラゾパリブ群：42%（2年）27%（3年），PCT群：38%（2年），21%（3年）〕。さらに、タラゾパリブ投与により客観的奏効率（ORR），奏効期間（DOR），および臨床的に意味のある全般的健康状態・生活の質の低下までの期間も改善した。

国内第1相試験であるC3441030試験の拡大パートにおいて、タラゾパリブ投与は、gBRCA遺伝子変異陽性の局所進行または転移乳癌を有する日本人患者において臨床的に意味のある抗腫瘍効果を示し、客観的奏効（治験責任医師判定）が確定した患者は11例〔57.9%（90% CI：36.8, 77.0）〕で、確定ORRの両側90%CIの下限は事前に規定した18.4%（C3441009試験においてPCT群で観察されたORR）を上回った。このことから、タラゾパリブ単剤療法は、gBRCA遺伝子変異陽性の局所進行または転移乳癌を有する日本人患者において臨床的に意味のある抗腫瘍効果を示した。

C3441008試験では、gBRCA遺伝子変異を有する局所進行または転移乳癌患者を対象としてタラゾパリブを評価した。主要評価項目である独立画像中央判定機関（IRF）判定による治療効果の評価に基づくORRは、プラチナ製剤による前治療歴のある患者集団（コホート1）で20.8%（95% CI：10.47, 34.99），進行乳癌に対する3種類以上の細胞傷害性化学療法歴のある患者集団（コホート2）で37.1%（95% CI：21.47, 55.08）であった。コホート1では、完全奏効（CR）が4.2%（2/48例），部分奏効（PR）が16.7%（8/48例），コホート2では、CRは認められず、PRが37.1%（13/35例）であった。

C3441007試験では、評価可能な乳癌患者集団14例全例がgBRCA遺伝子変異を有した。ORRは50.0%（7/14例）であり、このうちgBRCA2変異を有する患者に確定CRが1例認められた。7例の奏効例におけるDORの中央値は7.4ヵ月（四分位範囲：6.4, 14.7）であった。PFSの中央値は8.0ヵ月（95% CI：6.2, 12.4）であった。

以上のとおり、gBRCA遺伝子変異陽性HER2陰性の局所進行または転移乳癌患者においてタラゾパリブの有効性が検証された。C3441009試験では、局所進行または転移乳癌に対して細胞傷害性化学療法歴（3レジメン以下）のある患者を対象とし、アントラサイクリン系またはタキサン系化学療法による治療歴を有する患者を組み入れたが、医学的に禁忌と考えられる場合は不要とした。ただし、術後補助化学療法の既往がなく、かつ局所進行または転移乳癌に対して化学療法歴がない患者についても治験責任医師が治験実施計画書に規定された対照群の化学療法が治療対象と判断された場合には組み入れられた。このことから、効能又は効果（案）では、がん化学療法歴の有無について記載する必要はないと考え、「BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌」とした。

その後、効能又は効果は承認審査の過程において以下の記載となった。

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

## 2. 用法及び用量（案）とその設定根拠

### 2.1. 用法及び用量（案）

#### 〈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。

#### 〈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。

### 2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠

#### 2.2.1. 去勢抵抗性前立腺癌の設定根拠

主要試験である国際共同第3相試験（C3441021 試験）の結果より、タラゾパリブ 0.5 mg 1日1回（QD）とエンザルタミド 160 mg QD 併用投与の用法・用量は、去勢抵抗性前立腺癌患者のrPFSを延長し、有効であることが示された。また、C3441021 試験の安全性データから、タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与で認められた安全性プロファイルは、タラゾパリブおよびエンザルタミド単剤投与時に認められる既知の安全性プロファイルと一致しており、有害事象は概して管理可能であった。日本人における安全性プロファイルは全体集団と同様であった。C3441021 試験およびこれまでに実施した臨床試験の結果に基づき、本剤の用法及び用量（案）を上記のとおり設定した。

詳細は[前立腺癌 M2.7.3.4](#) 項を参照。

#### 2.2.2. BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の設定根拠

主要試験である海外第3相試験（C3441009 試験）および国内第1相試験（C3441030 試験）拡大パートの結果より、タラゾパリブ 1 mg QD の用法・用量は、BRCA 遺伝子変異陽性 HER2 陰性の局所進行または転移乳癌患者の PFS を延長かつ ORR を改善し、有効であることが示された。また、[M2.5.5](#) 項に記載のとおり、gBRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能または再発乳癌患者を対象としたタラゾパリブ 1 mg QD 投与の忍容性は良好であり、タラゾパリブと関連のある有害事象は休薬、減量および（または）標準的な支持療法で管理可能であることが示された。これらの試験およびこれまでに実施した臨床試験の結果に基づき、本剤の用法及び用量（案）を上記のとおり設定した。

詳細は[乳癌 M2.7.3.4](#) 項を参照。

1. 使用上の注意（案）設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>1. 警告 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p>	<p>抗がん剤を使用する際の全般的な注意喚起を行った。</p>
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>一般的な注意喚起として記載した。</p>
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉 5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 5.2 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、BRCA 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である： <a href="https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html">https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</a>  〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉 5.3 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。 5.4 本剤の投与は、以下のいずれかに該当する患者を対象とすること。 ・アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者 ・アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤のいずれかを含む化学療法歴があり、他方に適応のない患者 5.5 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である： <a href="https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html">https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</a></p>	<p>〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉 本剤の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していないため設定した。  類薬の添付文書を参考に設定した。  〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していないため設定した。  臨床試験の結果に基づき設定した。  CCDS (Company Core Data Sheet：企業中核データシート) と類薬の添付文書を参考に設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠																						
<p>7. 用法及び用量に関連する注意                      〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉</p> <p>7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>7.2 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>7.3 中等度の腎機能障害のある患者（eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満）では本剤1日1回0.35mgを開始用量とすること。[9.2.2、16.6.2参照]</p> <p>7.4 0.1mgカプセルと0.25mgカプセルの生物学的同等性は示されていないため、0.5mgを投与する際に0.1mgカプセルを使用しないこと。</p> <p>7.5 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。</p> <p>減量の目安</p> <table border="1" data-bbox="256 814 690 1003"> <tr> <td>通常投与量</td> <td>1日1回0.5mg</td> </tr> <tr> <td>1段階減量</td> <td>1日1回0.35mg</td> </tr> <tr> <td>2段階減量</td> <td>1日1回0.25mg</td> </tr> <tr> <td>3段階減量</td> <td>1日1回0.1mg</td> </tr> <tr> <td>4段階減量</td> <td>投与中止</td> </tr> </table> <p>副作用に対する休薬及び減量基準</p> <table border="1" data-bbox="256 1075 1063 1768"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>程度*</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>貧血</td> <td>ヘモグロビン値が8g/dL未満</td> <td>ヘモグロビン値が9g/dL以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。</td> </tr> <tr> <td>血小板減少</td> <td>血小板数が50,000/<math>\mu</math>L未満</td> <td>                     ・初発の場合、血小板数が50,000/<math>\mu</math>L以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。                      ・再発した場合、血小板数が75,000/<math>\mu</math>L以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。                 </td> </tr> <tr> <td>好中球減少</td> <td>好中球数が1,000/<math>\mu</math>L未満</td> <td>好中球数が1,500/<math>\mu</math>L以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。</td> </tr> </tbody> </table>	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	程度*	処置	貧血	ヘモグロビン値が8g/dL未満	ヘモグロビン値が9g/dL以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。	血小板減少	血小板数が50,000/ $\mu$ L未満	・初発の場合、血小板数が50,000/ $\mu$ L以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。 ・再発した場合、血小板数が75,000/ $\mu$ L以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。	好中球減少	好中球数が1,000/ $\mu$ L未満	好中球数が1,500/ $\mu$ L以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。	<p>〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉                      CCDS および類薬を参考に設定した。</p> <p>臨床試験の用量調節基準に基づき、CCDS、USPIを参考に設定した。</p>
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	程度*	処置																					
貧血	ヘモグロビン値が8g/dL未満	ヘモグロビン値が9g/dL以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。																					
血小板減少	血小板数が50,000/ $\mu$ L未満	・初発の場合、血小板数が50,000/ $\mu$ L以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。 ・再発した場合、血小板数が75,000/ $\mu$ L以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。																					
好中球減少	好中球数が1,000/ $\mu$ L未満	好中球数が1,500/ $\mu$ L以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。																					

使用上の注意（案）			設定根拠																								
上記以外の副作用	Grade3又はGrade4	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。	<p>〈がん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉</p> <p>〈がん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉 CCDS および類薬を参考に設定した。</p> <p>臨床試験の用量調節基準に基づき、CCDS、USPI を参考に設定した。</p>																								
<p>* : Grade は NCI-CTCAE ver. 4.03 に準じる。</p> <p>〈がん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉</p> <p>7.6 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>7.7 中等度の腎機能障害のある患者（eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満）では、本剤1日1回0.75mgを開始用量とすること。[9.2.2、16.6.2参照]</p> <p>7.8 1mgカプセルと0.25mgカプセルの生物学的同等性は示されていないため、1mgを投与する際に0.25mgカプセルを使用しないこと。</p> <p>7.9 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。</p> <p>減量の目安</p> <table border="1"> <tr> <td>通常投与量</td> <td>1日1回1mg</td> </tr> <tr> <td>1段階減量</td> <td>1日1回0.75mg</td> </tr> <tr> <td>2段階減量</td> <td>1日1回0.5mg</td> </tr> <tr> <td>3段階減量</td> <td>1日1回0.25mg</td> </tr> <tr> <td>4段階減量</td> <td>投与中止</td> </tr> </table> <p>副作用に対する休薬及び減量基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>程度*</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>貧血</td> <td>ヘモグロビン値が8g/dL未満</td> <td>ヘモグロビン値が9g/dL以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。</td> </tr> <tr> <td>血小板減少</td> <td>血小板数が50,000/<math>\mu</math>L未満</td> <td>血小板数が75,000/<math>\mu</math>L以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。</td> </tr> <tr> <td>好中球減少</td> <td>好中球数が1,000/<math>\mu</math>L未満</td> <td>好中球数が1,500/<math>\mu</math>L以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。</td> </tr> <tr> <td>上記以外の副作用</td> <td>Grade3又はGrade4</td> <td>Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : Grade は NCI-CTCAE ver. 4.03 に準じる。</p>				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	程度*	処置	貧血	ヘモグロビン値が8g/dL未満	ヘモグロビン値が9g/dL以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。	血小板減少	血小板数が50,000/ $\mu$ L未満	血小板数が75,000/ $\mu$ L以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。	好中球減少	好中球数が1,000/ $\mu$ L未満	好中球数が1,500/ $\mu$ L以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。	上記以外の副作用	Grade3又はGrade4
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	程度*	処置																									
貧血	ヘモグロビン値が8g/dL未満	ヘモグロビン値が9g/dL以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。																									
血小板減少	血小板数が50,000/ $\mu$ L未満	血小板数が75,000/ $\mu$ L以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。																									
好中球減少	好中球数が1,000/ $\mu$ L未満	好中球数が1,500/ $\mu$ L以上に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。																									
上記以外の副作用	Grade3又はGrade4	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。																									

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>8. 重要な基本的注意</b>                      骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。                      [11. 1. 1 参照]</p>	<p>CCDS および類薬の添付文書を参考に設定した。</p>
<p><b>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</b></p> <p><b>9. 2 腎機能障害患者</b></p> <p><b>9. 2. 1 重度の腎機能障害（eGFR が 30mL/min/1. 73m<sup>2</sup> 未満）のある患者</b>                      可能な限り投与を避けること。やむを得ず投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。                      [16. 6. 2 参照]</p> <p><b>9. 2. 2 中等度の腎機能障害（eGFR が 30mL/min/1. 73m<sup>2</sup> 以上 60mL/min/1. 73m<sup>2</sup> 未満）のある患者</b>                      本剤の開始用量を減量すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。 [7. 3、7. 7、16. 6. 2 参照]</p> <p><b>9. 4 生殖能を有する者</b></p> <p><b>9. 4. 1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 7 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。</b> [9. 5、15. 2. 2 参照]</p> <p><b>9. 4. 2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヶ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。</b> [15. 2. 2 参照]</p> <p><b>9. 5 妊婦</b>                      妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラットを用いた動物実験において、臨床曝露量（AUC）を下回る用量で胚・胎児死亡、催奇形性（眼部隆起の扁平化、小眼球、胸骨分節の分離及び頸椎椎弓の癒合）及び骨格変異が認められている<sup>1)</sup>。 [9. 4. 1、9. 6 参照]</p> <p><b>9. 6 授乳婦</b>                      授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁中への移行は不明であるが、本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある<sup>2)</sup>。                      [9. 5、15. 2. 2 参照]</p> <p><b>9. 7 小児等</b>                      小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>	<p>臨床試験の結果に基づき設定した。</p> <p>臨床試験の結果に基づき設定した。</p> <p>非臨床試験の結果に基づき設定した。</p> <p>非臨床試験の結果に基づき設定した。</p> <p>非臨床試験の結果を参考に新記載要領の基準に基づき設定した。</p> <p>非臨床試験の結果に基づき設定した。</p> <p>臨床試験の対象患者の情報に基づき、CCDS を参考に設定した。</p>

使用上の注意（案）		設定根拠								
<p><b>10. 相互作用</b> 本剤はP-糖タンパク（P-gp）の基質である。</p> <p><b>10.2 併用注意（併用に注意すること）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P-gp 阻害薬 イトラコナゾール クラリスロマイシン ラパチニブ 等 [16.7.1 参照]</td> <td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるの で、これらの薬剤との 併用は可能な限り避ける こと。やむを得ず併 用する場合には、患者 の状態を慎重に観察 し、副作用の発現に十 分注意すること。</td> <td>これらの薬剤の P-gp 阻害作用に より、本剤の血 中濃度が上昇す る可能性があ る。</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	P-gp 阻害薬 イトラコナゾール クラリスロマイシン ラパチニブ 等 [16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるの で、これらの薬剤との 併用は可能な限り避ける こと。やむを得ず併 用する場合には、患者 の状態を慎重に観察 し、副作用の発現に十 分注意すること。	これらの薬剤の P-gp 阻害作用に より、本剤の血 中濃度が上昇す る可能性があ る。	<p>in vitro 非臨床試験の結果、薬物相互作用試験の結果、CCDS, SmPC (欧州添付文書) およびUSPIを参考に設定した。 薬剤名は、CCDSに記載された薬剤のうち日本で市販されている薬剤を選択した。</p>		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子								
P-gp 阻害薬 イトラコナゾール クラリスロマイシン ラパチニブ 等 [16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるの で、これらの薬剤との 併用は可能な限り避ける こと。やむを得ず併 用する場合には、患者 の状態を慎重に観察 し、副作用の発現に十 分注意すること。	これらの薬剤の P-gp 阻害作用に より、本剤の血 中濃度が上昇す る可能性があ る。								
<p><b>11. 副作用</b> 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.1 骨髄抑制</b> 貧血（57.3%）、好中球減少（35.0%）、血小板減少（24.6%）、白血球減少（20.3%）、リンパ球減少（7.8%）、赤血球減少（1.6%）、汎血球減少（0.3%）等があらわれることがある。 [8. 参照]</p> <p><b>11.1.2 間質性肺疾患（0.4%）</b></p> <p><b>11.1.3 血栓塞栓症</b> 肺塞栓症（0.6%）、血栓症（0.1%）、深部静脈血栓症（頻度不明）等の血栓塞栓症があらわれることがある。</p>		<p>CCDS および類薬の添付文書を参考に、骨髄抑制、間質性肺疾患および血栓塞栓症のリスクを最小化し管理するための対策として設定した。</p> <p>C3441021 試験（カットオフ日 2022年8月16日）、C3441009 試験（カットオフ日 2021年3月5日）およびC3441030 試験（拡大パート；カットオフ日 2021年1月11日）の併合解析結果に基づき記載した。なお、上記の臨床試験で発現がない事象は頻度不明として記載した。</p>								
<p><b>11.2 その他の副作用</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1%以上 10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症及び寄生虫症</td> <td></td> <td>感染症（上気道、尿路、眼、口腔、下気道、皮膚、膣）</td> <td>敗血症、敗血症性ショック、結膜炎、副鼻腔炎、上咽頭炎、肺炎、菌血症、ウイルス感染、真菌感染（カンジダ症）</td> </tr> </tbody> </table>			10%以上	1%以上 10%未満	1%未満	感染症及び寄生虫症		感染症（上気道、尿路、眼、口腔、下気道、皮膚、膣）	敗血症、敗血症性ショック、結膜炎、副鼻腔炎、上咽頭炎、肺炎、菌血症、ウイルス感染、真菌感染（カンジダ症）	<p>C3441021 試験（カットオフ日 2022年8月16日）、C3441009 試験（カットオフ日 2021年3月5日）およびC3441030 試験（カットオフ日 2021年1月11日）の併合解析結果において、2例以上（0.3%以上）に発現した副作用を記載した。</p>
	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満							
感染症及び寄生虫症		感染症（上気道、尿路、眼、口腔、下気道、皮膚、膣）	敗血症、敗血症性ショック、結膜炎、副鼻腔炎、上咽頭炎、肺炎、菌血症、ウイルス感染、真菌感染（カンジダ症）							

使用上の注意（案）				設定根拠
血液及びリンパ系障害		血中エリスロポエチン増加	網状赤血球増加、ヘモグロビン増加、白血球増加、ビタミンB12 欠乏性貧血	<p>なお、敗血症、敗血症性ショック、心不全、高血圧クリーゼ、<b>および</b>イレウスは、C3441021 試験において1例（0.1%）に認められたが、事象の重篤度を考慮して記載した。</p> <p>なお、発現頻度が20%以上の副作用には、事象名の後に発現頻度を記載した。</p>
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カルシウム血症、ビタミンB12 減少、ビタミンB12 欠乏	脱水、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低アルブミン血症、低リン血症	
精神障害		不眠症	うつ病、不安、睡眠障害、易刺激性、落ち着きのなさ	
神経系障害		頭痛、浮動性めまい、味覚障害（味覚不全、味覚消失、味覚減退）、傾眠、錯感覚、記憶障害、注意力障害、末梢性ニューロパチー	失神、失神寸前の状態、嗜眠、感覚鈍麻、振戦、下肢静止不能症候群、健忘、認知障害	
眼障害		眼球乾燥症	眼痛、眼そう痒症、流涙増加、視力障害（霧視）	
耳及び迷路障害		回転性めまい	耳鳴	
心臓障害			心不全、心筋梗塞、不整脈（頻脈、洞性頻脈、心電図QT延長）、心房細動、動悸	
血管障害		出血（鼻出血、点状出血、網膜出血、眼出血、歯肉出血、直	高血圧クリーゼ、潮紅、低血圧	

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）				設定根拠
		腸出血、肛門出血）、ほてり、高血圧		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	労作性呼吸困難、口腔咽頭痛、鼻閉、鼻乾燥	
胃腸障害	悪心 (24.5%)	口内炎、口内乾燥、嘔吐、腹痛、消化不良、胃食道逆流性疾患、胃炎、便秘、下痢	イレウス、口唇炎、歯周病（歯周炎）、嚥下障害、腹部膨満、鼓腸、血便、痔核	
肝胆道系障害		肝機能障害（ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、 $\gamma$ -GTP 増加）		
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症	発疹、皮疹、皮膚乾燥、爪の障害（爪変色、爪色素沈着、爪破損、爪床障害）、皮膚障害（皮膚色素過剰、皮膚変色、皮膚亀裂、皮膚萎縮、皮膚感作、皮膚反応）	睫毛眉毛脱落症、そう痒症、皮膚疼痛、多汗症、寝汗	
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格系胸痛、背部痛、四肢痛、関節痛、筋肉痛、筋力低下、筋痙縮	頸部痛、脊椎痛、骨痛、弾発指、筋骨格硬直、骨粗鬆症、骨減少症	
腎及び尿路障害			腎不全、血尿、排尿困難、腎機能障害（血中クレアチニン増加、急	

使用上の注意（案）				設定根拠
			性腎障害、糸球体濾過率減少)	
生殖系及び乳房障害			女性化乳房、乳房痛（乳房圧痛）、外陰腔乾燥	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労・無力症（43.8%）	発熱、倦怠感、浮腫（全身性浮腫、表在性浮腫（末梢性浮腫、末梢腫脹、顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩浮腫、口唇浮腫）、粘膜の炎症	胸痛、非心臓性胸痛、胸部不快感、悪寒、インフルエンザ様疾患、歩行障害、全身健康状態悪化	
その他		体重減少、転倒、骨折（肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、頸椎骨折、上腕骨骨折、腰椎骨折、仙骨骨折、病的骨折）	体重増加、ALP 増加、LDH 増加	
<b>14. 適用上の注意</b> <b>14.1 薬剤交付時の注意</b> ブリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。				ブリスター包装であるため、新記載要領日薬連 Q&A No.44 を参考に設定した。
<b>15. その他の注意</b> <b>15.1 臨床使用に基づく情報</b> 国内外の臨床試験等において、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。 <b>15.2 非臨床試験に基づく情報</b> 15.2.1 本剤をラット及びイヌに投与したときに臨床曝露量（AUC）を下回る用量で精巣の精細管における萎縮・変性及びこれに伴う精巣上体の精子減少が認められ、またラットに投与したときに臨床曝露量（AUC）の 4.5 倍の用量で卵巣の卵胞閉鎖が認められた <sup>3)</sup> 。				臨床試験と非臨床試験の結果、CCDS, USPI および類薬の添付文書を参考に設定した。

タラズパリプトシル酸塩

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

---

使用上の注意（案）	設定根拠
15.2.2 遺伝毒性試験において、細菌を用いる復帰突然変異試験で遺伝子突然変異誘発性は認められなかったが、ヒト末梢血リンパ球を用いた <i>in vitro</i> 染色体異常試験では染色体構造異常誘発作用がみられ、ラット骨髄を用いた <i>in vivo</i> 小核試験では小核誘発作用が認められた <sup>4)</sup> 。 [9.4.1、9.4.2、9.6 参照]	

## 1. JAN

タラゾパリブトシル酸塩は令和2年3月10日付け薬生薬審発0310第1号により以下のように通知された。

一般的名称：

(日本名) タラゾパリブトシル酸塩

(英名) Talazoparib Tosilate

## 2. INN

タラゾパリブトシル酸塩は r-INN として WHO Drug Information, Vol. 28, No.3, 2014 (List 72), P.414 に収載されている。

一般的名称：talazoparib

化学名：(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

タラゾパリプトシル酸塩

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> )-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2,7,8,9-テトラヒドロ-3 <i>H</i> -ピリド[4,3,2- <i>de</i> ]フタラジン-3-オン (4-メチルベンゼンスルホン酸塩)																						
構造式																							
効能・効果	<p>〈ターゼナカプセル 0.1mg〉</p> <p>○<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌</p> <p>〈ターゼナカプセル 0.25mg〉</p> <p>○<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌</p> <p>○がん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌</p> <p>〈ターゼナカプセル 1mg〉</p> <p>○がん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌</p>																						
用法・用量	<p>〈<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉</p> <p>エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして1日1回 0.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>〈がん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌〉</p> <p>通常、成人にはタラゾパリブとして1日1回 1mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>																						
劇薬等の指定																							
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：タラゾパリプトシル酸塩</p> <p>製剤：</p> <p>ターゼナカプセル 0.1mg [1 カプセル中タラゾパリブとして 0.1mg (タラゾパリプトシル酸塩 0.145mg) ]</p> <p>ターゼナカプセル 0.25mg [1 カプセル中タラゾパリブとして 0.25mg (タラゾパリプトシル酸塩 0.363mg) ]</p> <p>ターゼナカプセル 1mg [1 カプセル中タラゾパリブとして 1mg (タラゾパリプトシル酸塩 1.453mg) ]</p>																						
毒性	<p>単回投与毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>性別</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>♂♀</td> <td>経口</td> <td>1 mg/kg/日</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>♂♀</td> <td>経口</td> <td>0.1 mg/kg/日</td> </tr> </tbody> </table> <p>反復投与毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>5日間 (経口)</td> <td>♂♀ 0, 0.3, 1, 3</td> <td>&lt; 0.3</td> <td>0.3 mg/kg/日以上：休薬期間中に1例死亡、体重↓、摂餌量↓、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値) ↓、白血球パラメータ (好中球数、リンパ球数、単球数、大型非染色細胞数) ↓、血小板数↓、グルコース↑、カリウム↓、AST↓、ALT↓、</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	性別	投与経路	概略の致死量	ラット	♂♀	経口	1 mg/kg/日	イヌ	♂♀	経口	0.1 mg/kg/日	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	5日間 (経口)	♂♀ 0, 0.3, 1, 3	< 0.3	0.3 mg/kg/日以上：休薬期間中に1例死亡、体重↓、摂餌量↓、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値) ↓、白血球パラメータ (好中球数、リンパ球数、単球数、大型非染色細胞数) ↓、血小板数↓、グルコース↑、カリウム↓、AST↓、ALT↓、
動物種	性別	投与経路	概略の致死量																				
ラット	♂♀	経口	1 mg/kg/日																				
イヌ	♂♀	経口	0.1 mg/kg/日																				
動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																			
ラット	5日間 (経口)	♂♀ 0, 0.3, 1, 3	< 0.3	0.3 mg/kg/日以上：休薬期間中に1例死亡、体重↓、摂餌量↓、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値) ↓、白血球パラメータ (好中球数、リンパ球数、単球数、大型非染色細胞数) ↓、血小板数↓、グルコース↑、カリウム↓、AST↓、ALT↓、																			

				<p>脾臓および胸腺重量↓, 骨髄細胞減少, 胃および腸管のアポトーシス増加, GALTの退縮, リンパ節胚中心の退縮, 胸腺リンパ球の減少, 肝臓の髓外造血↑, 精巣の萎縮/変性</p> <p>1 mg/kg/日以上: 極めて重度の一般状態の変化, 休薬 6~7 日の敗血症による死亡/瀕死, 骨髄細胞減少および一般状態の悪化と関連した血液学的検査値および血液生化学検査値の変化, 剖検所見として下顎唾液腺の変化, 脳の変色, 精巣の斑状化および精巣上体の変色, 骨髄過形成, 小腸の絨毛萎縮, 脾臓および肝臓の髓外造血↑, 脾臓のマクロファージ浸潤, 下顎リンパ節, 唾液腺, 脳, 腎臓および肺での病巣内の細菌の有無を問わない炎症または出血, 精巣および精巣上体の出血, 肝細胞壊死, 卵巣の卵胞閉鎖, 脾臓および下顎唾液腺重量↑, 胸腺重量↓</p> <p>3 mg/kg/日: 休薬 1~3 日の腸症 (絨毛萎縮, アポトーシス増加) による死亡, 水様便, アルブミン↓, 肺胞上皮過形成, 脾臓リンパ球数↓, 脾臓重量↓</p>
1 ヶ月間 (経口)	♂♀ 0, 0.005, 0.015, 0.05	< 0.005	<p>0.005 mg/kg/日以上: 精巣上体の精子肉芽腫</p> <p>0.015 mg/kg/日: 上記に加えて, 特記すべき所見なし</p> <p>0.05 mg/kg/日: 体重↓, 摂餌量↓, 被毛の汚れ, 網状赤血球数↓, 赤血球パラメータ (赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値) ↓, 白血球パラメータ (リンパ球数, 好中球数) ↓, 精巣および胸腺重量↓, 心臓重量↑, 精巣上体の黄褐色化, 精巣の変性および精巣上体管腔内の細胞残屑, 骨髄細胞減少, 下顎および腸間膜リンパ節の胚中心, 脾臓および胸腺のリンパ球減少, 腺胃および十二指腸のアポトーシス増加, 肝臓の単細胞壊死, 精巣の萎縮/変性</p>	
3 ヶ月間 (経口)	♂♀ 0, 0.005, 0.015, 0.05/0.04 (0.05 mg/kg/日: 試験 50 日 から 63 日 まで休薬 し, 試験 64 日から 0.04 mg/kg/ 日に減量し	0.015	<p>0.005 mg/kg/日: 特記すべき所見なし</p> <p>0.015 mg/kg/日以上: 体重↓, 摂餌量↓, 赤血球数↓, 平均赤血球容積↑, 網状赤血球数↓, 腸間膜リンパ節のリンパ球↓</p> <p>0.05/0.04 mg/kg/日: 瀕死, 重度の赤血球パラメータ↓ならびに一般状態の変化 (眼, 耳および足の蒼白) による投与量減量, ヘモグロビン↓, ヘマトクリット値↓, 平均赤血球容積↑, 平均赤血球ヘモグロビン量↑, 白血球パラメータ↓ (好酸球以外のサブタイプ), 血小板数↑, 脾臓重量↑, 胸腺重</p>	

			て投与を再開した。)		量↓およびリンパ球減少, 精巣および精巣上体の重量↓, 精巣の変性/萎縮, 精巣上体の管腔内精子数減少, 胸骨/大腿骨骨髓の M:E 比↑または肥満細胞浸潤↑, 腸間膜リンパ節のリンパ球↓, 髄外造血↑
イヌ	5日間 (経口)	♂♀ 0, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1		0.003	0.003 mg/kg/日以上: 胸腺のリンパ球↓ 0.01 mg/kg/日以上: 網状赤血球数↓, 白血球数↓, 胸腺重量↓, 胸腺のリンパ球↓, 腸管のアポトーシス↑, GALT, リンパ節および脾臓の胚中心のリンパ球減少, 骨髓細胞減少 0.03 mg/kg/日以上: 体温上昇, 自発運動量低下, 摂餌量↓, 糞便の異常, 好中球数↓, 単球数↓, 好塩基球数↓, 大型非染色細胞数↓, 赤血球数↓, ヘモグロビン↓, ヘマトクリット値↓, 血小板数↓ 0.1 mg/kg/日: 好酸球数↓, 死亡/瀕死, 体重↓, 過剰な流涎, 消化管の変色(赤色または暗赤色), リンパ節の変色(暗変色), 胸腺, 心臓および肺の変色(赤色), 腹部脂肪組織, 乳房組織および胸腺のゼラチン状外観またはゼラチン状物質の付着, 結腸の重積, 腸間膜リンパ節の赤色/褐色の斑紋, アポトーシスを起こした細胞残屑を伴う腸陰窩の拡張, 複数組織(副腎皮質, 胃, 十二指腸, 空腸, 盲腸, 結腸, 直腸, リンパ節, 胸腺, 腎臓, 心臓, 精巣)での出血, 複数組織(肺, 脂肪組織, 直腸)での細菌を伴う出血, 肝臓のグリコーゲン減少, 精巣の精細管変性, 骨髓およびリンパ組織の変化に続発した細菌性敗血症
	1ヵ月間 (経口)	♂♀ 0, 0.0005, 0.0015, 0.005, 0.01		0.005	0.0015 mg/kg/日以下: 特記すべき所見なし 0.005 mg/kg/日以上: リンパ球数↓, GALT, リンパ節および脾臓の胚中心のリンパ球減少 0.01 mg/kg/日: 赤血球数↓, ヘマトクリット値↓, 血小板数↓, 網状赤血球数↓, 白血球数↓, リンパ球数↓, 単球数↓, 骨髓の細胞減少, 十二指腸のアポトーシス増加, 回腸, 盲腸および結腸での GALT の退縮
	3ヵ月間 (経口)	♂♀ 0, 0.0015, 0.005, 0.01		0.005	0.0015 mg/kg/日: 特記すべき所見なし 0.005 mg/kg/日以上: 赤血球パラメータ↓ 0.01 mg/kg/日: 白血球パラメータ↓(好酸球以外の全系列), 平均赤血球容積↑, 平均赤血球ヘモグロビン濃度↓, 精巣の精細管上皮の変性/萎縮, 精巣上体

					の内腔細胞残屑，大腿骨骨髓のごく軽度の M:E 比↑																					
副作用	<p>〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉</p> <p>国際共同第 3 相試験（C3441021 試験，TALAPRO-2 試験）において，エンザルタミドとの併用投与としてタラゾパリブを投与した患者の安全性データ（データカットオフ日：2022 年 8 月 16 日）</p> <p><b>副作用の発現率 357/398 = 89.7%</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>貧血</td> <td>247</td> <td>62.1</td> </tr> <tr> <td>好中球数減少</td> <td>136</td> <td>34.2</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>121</td> <td>30.4</td> </tr> <tr> <td>血小板数減少</td> <td>89</td> <td>22.4</td> </tr> <tr> <td>白血球数減少</td> <td>82</td> <td>20.6</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>等</td> </tr> </tbody> </table>					副作用の種類	件数	%	貧血	247	62.1	好中球数減少	136	34.2	疲労	121	30.4	血小板数減少	89	22.4	白血球数減少	82	20.6			等
	副作用の種類	件数	%																							
	貧血	247	62.1																							
	好中球数減少	136	34.2																							
	疲労	121	30.4																							
	血小板数減少	89	22.4																							
	白血球数減少	82	20.6																							
			等																							
	<p>〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉</p> <p>海外第 3 相試験（C3441009 試験，EMBRACA 試験）において，タラゾパリブを投与した患者の安全性データ（データカットオフ日：2021 年 3 月 5 日）</p> <p><b>副作用の発現率 256/286 = 89.5 %</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>貧血</td> <td>141</td> <td>49.3</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>113</td> <td>39.5</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>105</td> <td>36.7</td> </tr> <tr> <td>好中球減少症</td> <td>73</td> <td>25.5</td> </tr> <tr> <td>脱毛症</td> <td>71</td> <td>24.8</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>等</td> </tr> </tbody> </table>					副作用の種類	件数	%	貧血	141	49.3	疲労	113	39.5	悪心	105	36.7	好中球減少症	73	25.5	脱毛症	71	24.8			等
	副作用の種類	件数	%																							
貧血	141	49.3																								
疲労	113	39.5																								
悪心	105	36.7																								
好中球減少症	73	25.5																								
脱毛症	71	24.8																								
		等																								
<p>国内第 1 相試験（C3441030 試験）の拡大パートにおいて，タラゾパリブを投与した患者の安全性データ（データカットオフ日：2021 年 1 月 11 日）</p> <p><b>副作用の発現率 19/19 = 100 %</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>貧血</td> <td>13</td> <td>68.4</td> </tr> <tr> <td>好中球減少症</td> <td>12</td> <td>63.2</td> </tr> <tr> <td>白血球減少症</td> <td>8</td> <td>42.1</td> </tr> <tr> <td>脱毛症</td> <td>6</td> <td>31.6</td> </tr> <tr> <td>口内炎</td> <td>6</td> <td>31.6</td> </tr> <tr> <td>血小板減少症</td> <td>6</td> <td>31.6</td> </tr> </tbody> </table>					副作用の種類	件数	%	貧血	13	68.4	好中球減少症	12	63.2	白血球減少症	8	42.1	脱毛症	6	31.6	口内炎	6	31.6	血小板減少症	6	31.6	
副作用の種類	件数	%																								
貧血	13	68.4																								
好中球減少症	12	63.2																								
白血球減少症	8	42.1																								
脱毛症	6	31.6																								
口内炎	6	31.6																								
血小板減少症	6	31.6																								

タラゾパリプトシル酸塩

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

---

	倦怠感	5	26.3 等
会社	ファイザー株式会社		



添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出								
3.2.P.2.6	—	Compatibility	ファイザー社	20██年██月～継続中	██████	外国	社内資料	評価	無								
3.2.P.3.1		Manufacturer(s) - JP															
3.2.P.3.2		Batch Formula															
3.2.P.3.3		Description of Manufacturing Process and Process Controls															
3.2.P.3.4		Controls of Critical Steps and Intermediates															
3.2.P.3.5		Process Validation and or Evaluation															
3.2.P.4.1		Specifications-Compendial - JP															
3.2.P.4.2		Analytical Procedures-Compendial - JP															
3.2.P.4.3		Validation of Analytical Procedures - JP															
3.2.P.4.4		Justification of Specifications-Compendial - JP															
3.2.P.4.5		Excipients of Human or Animal Origin (NCE & BIOS)															
3.2.P.4.6		Novel Excipients															
3.2.P.5.1		Specification(s)-JP															
3.2.P.5.2		Analytical Procedures															
3.2.P.5.3		Validation Analytical Procedures - JP															
3.2.P.5.3		Validation of Analytical Procedures - Addendum 0.1 mg															
3.2.P.5.4		Batch Analyses - 0.1 mg															
3.2.P.5.4		Batch Analyses - 0.25 and 1 mg															
3.2.P.5.5		Characterisation of Impurities															
3.2.P.5.6		Justification of Specifications															
3.2.P.6		Reference Standards or Materials															
3.2.P.7.1		Container Closure System-Packaging Component Description															
3.2.P.7.2		Container Closure System-Specifications - Blister															
3.2.P.7.3		Container Closure System-Analytical Procedures															
3.2.P.8.1		Stability Summary and Conclusion - 0.1 mg, 0.25 mg and 1 mg															
3.2.P.8.2		Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment - JP															
3.2.P.8.3		Stability Data - 0.1 mg, 0.25 mg and 1 mg															
3.2.A その他																	
3.2.A.1		—								該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.2.A.2		—								Adventitious Agents Safety Evaluation (NCE) EU	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	評価	無
3.2.A.2	—	TSE-BSE Statement from JRS Pharma of Silicified Microcrystalline Cellulose (SMCC)	—	—	—	外国	社内資料	評価	無								
3.2.A.2	—	BSE Statement from Capsugel of Capsule Shells	—	—	—	—	—	—	—								
3.2.A.3	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—								
3.2.R 各種の要求資料																	
3.2.R	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
3.3 参考文献									
3.3.1	—	Sheldrick GM. A short history of SHELX. Acta Cryst. 2008;(A64):112-122.	Sheldrick GM	—	—	外国	Acta Cryst	参考	無
3.3.2	—	Burla MC, Caliandro R, Camalli M, et al. SIR2004: an improved tool for crystal structure determination and refinement. J Appl Cryst. 2005;(38):381-388.	Burla MC, Caliandro R, Camalli M, et al.	—	—	外国	J Appl Cryst	参考	無
3.3.3	—	Anonymous. Volume C mathematical, physical and chemical tables. In: Wilson AJC, editors. International tables for crystallography. Dordrecht/Boston/London: Kluwer Academic Publishers;1992: 219.	Anonymous	—	—	外国	International tables for crystallography	参考	無
3.3.4	—	Burnett MN and Johnson CK. ORTEP III: Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations. Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-6895. Jul 1996.	Burnett MN and Johnson CK	—	—	外国	—	参考	無
3.3.5	—	Farrugia LJ. ORTEP-3 for windows - a version of ORTEP-III with a graphical user interface (GUI). J Appl Cryst. 1997;(30):565.	Farrugia LJ	—	—	外国	J Appl Cryst	参考	無
3.3.6	—	Flack HD and Bernardinelli G. Absolute structure and absolute configuration. Acta Cryst. 1999;(A55):908-915.	Flack HD and Bernardinelli G	—	—	外国	Acta Cryst	参考	無
3.3.7	—	Flack HD and Bernardinelli G. Reporting and evaluating absolute-structure and absolute-configuration determinations. J Appl Cryst. 2000;(33):1143-1148.	Flack HD and Bernardinelli G	—	—	外国	J Appl Cryst	参考	無
3.3.8	—	Hooft RW, Straver LH, Spek AL. Determination of absolute structure using Bayesian statistics on Bijvoet differences. J Appl Cryst. 2008;41(Pt 1):96-103.	Hooft RW, Straver LH, Spek AL	—	—	外国	J Appl Cryst	参考	無
3.3.9	—	Flack HD. On Enantiomorph-polarity estimation. Acta Cryst. 1983;(A39):876-881.	Flack HD	—	—	外国	Acta Cryst	参考	無
3.3.10	—	Feeder N, Pidcock E, Reilly AM, et al. The integration of solid-form informatics into solid-form selection. J Pharm Pharmacol. 2015;(67):857-868.	Feeder N, Pidcock E, Reilly AM, et al.	—	—	外国	J Pharm Pharmacol	参考	無
3.3.11	—	Galek PTA, Fábán L, Motherwell WDS, et al. Knowledge-based model of hydrogen-bonding propensity in organic crystals. Acta Cryst. 2007;(B63):768-782.	Galek PTA, Fábán L, Motherwell WDS, et al.	—	—	外国	Acta Cryst	参考	無
3.3.12	—	Dong X, Tsong Y, and Shen M. Statistical considerations in setting product specifications. J Biopharm Stat. 2015;(25): 280-294.	Dong X, Tsong Y, and Shen M	—	—	外国	J Biopharm Stat	参考	無
3.3.13	—	U.S Environmental Protection Agency. Propylene glycol monomethyl ether (PGME); CASRN 107-98-2. 01 Jul 1991.	U.S Environmental Protection Agency	—	—	外国	—	参考	無
3.3.14	—	Landry TD, Gushow TS and Yano BL. Propylene glycol monomethyl ether: a 13-week inhalation toxicity study in rats and rabbits. Fundamental App Tox. 1983;(3):627-630.	Landry TD, Gushow TS and Yano BL	—	—	外国	Fundamental App Tox	参考	無
3.3.15	—	European Union Risk assessment report: ethyl acetoacetate. European Commission - Joint Research Centre Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau (ECB). 2002; Vol 13. CAS No:141-97-9, EINECS No: 205-516-1:1-85.	European Commission	—	—	外国	European Chemicals Bureau	参考	無
3.3.16	—	US Food and Drug Administration. Code of federal regulations. Title 21, Volume 3. 21CFR172.515	US Food and Drug Administration.	—	—	外国	—	参考	無
3.3.17	—	Colgan ST, Watson TJ, Whipple RD, et al. The application of Science- and Risk-Based Concepts to Drug Substance Stability Strategies. J Pharm Innov. 2012; (7):205-213.	Colgan ST, Watson TJ, Whipple RD, et al.	—	—	外国	J Pharm Innov	参考	無
3.3.18	—	Colgan ST, Timpano RJ, Roberts M, et al. Opportunities for Lean Stability Strategies. J Pharm Innov. 2014;(9):259-271.	Colgan ST, Timpano RJ, Roberts M, et al.	—	—	外国	J Pharm Innov	参考	無
3.3.19	—	Tadros TF. Colloid stability, the role of surface forces – part 1. In: Tadros TF, editors. Colloids and interface science series. Germany, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 2007;Volume 1:1-22.	Tadros TF	—	—	外国	Colloids and interface science series	参考	無
<b>第4部 非臨床試験報告書</b>									
4.2 試験報告書									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
4.2.1 薬理試験									
4.2.1.1 効力を裏付ける試験									
4.2.1.1.1	PF-06944076-092045	BIOCHEMICAL SELECTIVITY OF TALAZOPARIB ACROSS A PANEL OF ADP-RIBOSYLATING ENZYMES		20 年 月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.2	BMN673-093	Single Agent Cytotoxicity of BMN 673 and Related Compounds in Cultured Cell Lines		20 年 月 ~ 20 年 月	, 中国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.3	MDV3800P017	Determine Anti-proliferative Effects of Talazoparib (MDV3800) as Single Agent or in Combination with Temozolomide or SN38 in Prostate Cancer Cell Lines		20 年 月 ~ 20 年 月	, 中国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.4	PF-06944076-091646	TALAZOPARIB INDUCED CHROMATIN PARP TRAPPING IN BREAST CANCER CELL LINES		20 年 月	Pfizer (San Diego), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.5	MDVT-200830B (MDV3800P058)	<i>In vivo</i> Study of Efficacy of MDV3800 in the Subcutaneous BR-05-0028 Patient-derived Xenograft (PDX) Model in Female BALB/c Nude Mice		20 年 月 ~ 20 年 月	, 中国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.6	MDV3800P014	Determine anti-tumor Activity of MDV3800 in LNCaP Human Prostate Cancer Xenograft Model		20 年 月 ~ 20 年 月	, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.7	C-356-S-24	Evaluation of the Antitumor Activity of Talazoparib in the Patient-Derived Breast Cancer Xenograft Model T168 in BALB/c Nude Mice		20 年 月 ~ 20 年 月	, フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.8	C-356-S-22	Evaluation of the Antitumor Activity of Talazoparib in the Patient-derived Breast Cancer Xenograft Model HBCx-10 in BALB/c Nude Mice		20 年 月 ~ 20 年 月	, フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.9	C-356-S-23	Evaluation of the Antitumor Activity of Talazoparib in the Patient-Derived Breast Cancer Xenograft Model HBCx-6 in BALB/c Nude Mice		20 年 月 ~ 20 年 月	, フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.10	C-356-S-25	Evaluation of the Antitumor Activity of Talazoparib in the Patient-Derived Breast Cancer Xenograft Model HBCx-9 in BALB/c Nude Mice		20 年 月 ~ 20 年 月	, フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.11	C-356-S-26	Evaluation of the Antitumor Activity of Talazoparib in the Patient-derived Breast Cancer Xenograft Model HBCx-12B in BALB/c Nude Mice		20 年 月 ~ 20 年 月	, フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.2 副次的薬理試験									
4.2.1.2.1	AA86818 (BMN673-022)	Hit Profiling Screen Data Report		20 年 月	, 台湾	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.2.2	AA87288 (BMN673-024)	Adverse Reaction Enzymes Data Report		20 年 月	, 台湾	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.3 安全性薬理試験									
4.2.1.3.1	8229172 (BMN673-075)	Effect of BMN 673ts on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells		20 年 月 ~ 20 年 月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.2	8227534 (BMN673-052)	Central Nervous System Safety Pharmacology Evaluation of BMN 673ts following Oral Administration to Male Rats		20 年 月 ~ 20 年 月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.3	8229153 (BMN673-068)	Single-Dose Respiratory Safety Pharmacology Evaluation Using Head-Out Plethysmography of BMN 673ts following Oral Gavage Administration to Male Rats		20 年 月 ~ 20 年 月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験									
		該当資料なし							
4.2.2 薬物動態試験									
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書									
4.2.2.1.1	8225814 (BMN673-047)	Validation of a Method for the Determination of BMN 673fb in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection		20 年 月 ~ 20 年 月, 20 年 月, 20 年 月, 20 年 月	, 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
4.2.2.1.2	8225815 (BMN673-057)	Validation of a Method for the Determination of BMN 673fb in Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection		2000年1月～2000年1月, 2000年1月, 2000年1月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2 吸収									
4.2.2.2.1	BMN673-0101	Lead Therapeutic Caco2-001: In Vitro Caco2 Bi-directional Assay Report		2000年1月	, 中国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.2	BMN673-0102	Pharmacokinetics of LT-0673 Following Single Intravenous and Oral Administrations to Male SD Rats		2000年1月	, 中国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.2.3	BMN673-01072 (8229865)	Pharmacokinetics Study in Sprague-Dawley Rats Following a Single Intravenous or Oral Gavage Dose of BMN 673ts		2000年1月～2000年1月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.4	BMN673-01010 (8225450)	Pharmacokinetics of BMN 673fb and BMN 673ts Following a Single Intravenous or Oral Administration in Dogs Using a Crossover Design		2000年1月～2000年1月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.5	BMN673-01073 (8229866)	Pharmacokinetics Study in Beagle Dogs Following a Single Intravenous or Oral Gavage Administration of BMN 673ts		2000年1月～2000年1月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.6	BMN673-01082 (8232721)	A Comparative Pharmacokinetic Study in Beagle Dogs Following a Single Oral Administration of BMN 673ts in a Suspension or Capsule		2000年1月～2000年1月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.7	BioMarin 0100-001 (8223467)	Pharmacokinetics after 14-Day Repeat Daily Oral Administration of BMN 673fb to BALB/c Mice		2000年1月～2000年1月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3 分布									
4.2.2.3.1	BMN673-01019	Protein Binding Using Equilibrium Dialysis		2000年1月	, 中国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.2	MDV3800P005	<i>In Vitro</i> Assessment of Protein Binding for MDV3800 in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Plasma		2000年1月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.3	BMN673-01069 (8228660)	Absorption, Distribution, and Excretion of <sup>14</sup> C-BMN 673ts Following a Single Oral Administration to Rats		2000年1月～2000年1月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.4	BMN673-01070 (8228667)	Absorption and Excretion of <sup>14</sup> C-BMN 673ts Following a Single Oral Administration to Dogs		2000年1月～2000年1月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.5	BMN673-01043 (8308292)	Comparative Exposure Study of BMN 673 in Plasma and Brain Tissue after a Single Oral Dose to Wild-Type and Bcrp:Mdr1a/b Knockout Mice		2000年1月～2000年1月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4 代謝									
4.2.2.4.1	BMN673-01088 (8228668)	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Rat Plasma, Urine, and Feces Samples after a Single Oral Administration of <sup>14</sup> C-BMN 673ts from Covance Study No. 8228660		2000年1月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.2	BMN673-01089 (8228669)	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Dog Plasma, Urine, and Feces Samples after a Single Oral Administration of <sup>14</sup> C-BMN 673ts from Covance Study No. 8228667		2000年1月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.3	BMN673-01013	Metabolic stability in rat liver microsomes		2000年1月, 2000年1月	, 中国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.4	BMN673-01015	Metabolic stability in human and dog liver microsomes		2000年1月, 2000年1月	, 中国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.5	BMN673-01083 (8232720)	<i>In Vitro</i> Metabolism of <sup>14</sup> C-BMN 673ts and <sup>14</sup> C-BMN 674ts by Mouse, Rat, Dog, and Human Hepatocytes		2000年1月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.5 排泄									
4.2.2.5.1	BMN673-01004	Hepatobiliary Disposition of BMN 673ts using B-CLEAR <sup>®</sup> and Transporter Certified <sup>™</sup> Hepatocytes from Rats, Dogs, and Humans		2000年1月～2000年1月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
4.2.2.6.1	BMN673-004	<i>In Vitro</i> Evaluation of BMN 673ts as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes		20年 月 ~ 20年 月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.2	PF-06944076_035822	IN VITRO EVALUATION OF PF-06944076 AS AN INHIBITOR OF UDP-GLUCURONOSYLTRANSFERASE (UGT) ENZYME ACTIVITIES IN HUMAN LIVER MICROSOMES		20年 月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.3	BMN673-003	<i>In Vitro</i> Evaluation of BMN 673ts as an Inducer of Cytochrome P450 (CYP) Expression in Cultured Human Hepatocytes		20年 月 ~ 20年 月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.4	BMN673-071	Assessment of BMN 673ts as a Substrate of Human BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MATE1 and MATE2-K Mediated Transport.		20年 月 ~ 20年 月	, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.6.5	BMN673-070	Assessment of BMN 673ts as an Inhibitor of Human BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MATE1 and MATE2-K Mediated Transport		20年 月 ~ 20年 月	, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.6.6	MDV3800P004	Assessment of PARP Inhibitors as Substrates of Human P-gp Mediated Transport and Assessment of the Inhibitory Potential of Temozolomide on MDV3800 Efflux Transport		20年 月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.7	PF-06944076_051609	IN VITRO TRANSPORTER INHIBITION STUDY OF PF-06944076 (TALAZOPARIB) ON BCRP AND MDR1		20年 月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.7 その他の薬物動態試験									
		該当資料なし							
4.2.3 毒性試験									
4.2.3.1 単回投与毒性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.2 反復投与毒性試験									
4.2.3.2.1	VQZ00001 (LT_673_TOX_005)	LT-673: A 5-Day and 14-Day Oral Gavage Range-Finding Toxicity Study in Sprague-Dawley Rat		20年 月 ~ 20年 月	, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.2	VQZ00002 (LT_673_TOX_006)	LT-673: An Oral Gavage Dose-Range Finding and 14-Day Tolerability Study in Beagle Dogs		20年 月 ~ 20年 月	, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.3	8227540 (BMN673-050)	5-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study Using Daily Administrations of BMN 673ts in Sprague-Dawley Rats with a 28-Day Recovery		20年 月 ~ 20年 月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.4	8227533 (BMN673-048)	28-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study Using Daily Administrations of BMN 673ts in Sprague-Dawley Rats with a 28-Day Recovery Phase		20年 月 ~ 20年 月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.5	8279299 (BMN673-002)	13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study using Once-Daily Administrations of BMN 673ts in Rats with a 4-Week Recovery Phase		20年 月 ~ 20年 月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.6	8227539 (BMN673-051)	5-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study using Daily Administrations of BMN 673ts in Dogs with a 28-Day Recovery Phase		20年 月 ~ 20年 月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.7	8227532 (BMN673-049)	28-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study using Daily Administrations of BMN 673ts in Dogs with a 29-Day Recovery Phase		20年 月 ~ 20年 月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.8	8279298 (BMN673-001)	13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study Using Once-Daily Administrations of BMN 673ts in Dogs with a 4-Week Recovery Phase		20年 月 ~ 20年 月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3 遺伝毒性試験									
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験									
4.2.3.3.1.1	(BMN673-040)	Bacterial Reverse Mutation Assay using BMN 673		20年 月 ~ 20年 月	, 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
4.2.3.3.1.2	(BMN673-039)	<i>In Vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Assay in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL) using BMN 673		20 年 月 ~ 20 年 月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験									
4.2.3.3.2.1	(BMN673-038)	Definitive Micronucleus Assay with BMN 673 Following Single Oral Doses to Rats		20 年 月 ~ 20 年 月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.4 がん原性試験									
4.2.3.4.1 長期がん原性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.4.3 その他の試験									
		該当資料なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験									
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験									
		該当資料なし							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験									
4.2.3.5.2.1	20074799 (MDV3800P006)	An Embryo-Fetal Development Study of BMN 673 by Oral Gavage in Rats		20 年 月 ~ 20 年 月	, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験									
		該当資料なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験									
		該当資料なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7 その他の毒性試験									
4.2.3.7.1 抗原性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.4 依存性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.7 その他の試験									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
4.2.3.7.7.1	20054208 (BMN673-058)	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of BMV 673 in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts		2011年11月～2012年11月	米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7.2	LJ085	MECHANISTIC INVESTIGATION OF BONE MARROW SUPPRESSION ASSOCIATED WITH TALAZOPARIB		2011年11月	Pfizer (San Diego), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.3	GR323	IN VITRO ASSESSMENT OF DNA DAMAGE AND CYTOTOXICITY MARKERS IN HUMAN DU145 CELLS AFTER TREATMENT WITH PF-06944076 (TALAZOPARIB) COMPARED WITH THREE PARP INHIBITORS		2011年11月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.4	20116618 (LJ041)	A Multiple Dose Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral Gavage Administration of PF-06944076 on Eyes and Skin in Pigmented Rats		2011年11月～2012年11月	米国	外国	社内資料	評価	無
4.3 参考文献									
		該当資料なし							
<b>第5部 臨床試験報告書</b>									
5.2 全臨床試験一覧表									
		全臨床試験一覧表	ファイザー社						
5.3 試験報告書及び関連情報									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書									
5.3.1.1.1	C3441023 (673-103)	A Phase 1 Food Effect Study of BMN 673 Administered to Healthy Adult Male Volunteers	—	2013年2月11日～2013年11月11日	米国	外国	—	参考	有
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.1.3 <i>In Vitro - In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4.1	C3449001 (151208)	Method Transfer Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitation of MDV3800 (BMN673) in Human Plasma (Assay Range: 25.0-25,000 pg/mL)	—	2016年1月8日～2016年6月8日	米国	外国	—	参考	無
(5.3.1.4.1)	C3449001 (151208) Addendum 1	Method Transfer Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitation of MDV3800 (BMN673) in Human Plasma (Assay Range: 25.0-25,000 pg/mL) Addendum 1	—	2016年10月20日	米国	外国	—	参考	無
(5.3.1.4.1)	C3449001 (151208) Addendum 2	Method Transfer Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitation of MDV3800 (BMN673) in Human Plasma (Assay Range: 25.0-25,000 pg/mL) Addendum 2	—	2017年4月25日	米国	外国	—	参考	無
(5.3.1.4.1)	C3449001 (151208) Addendum 3	Method Transfer Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitation of MDV3800 (BMN673) in Human Plasma (Assay Range: 25.0-25,000 pg/mL) Addendum 3	—	2018年1月25日	米国	外国	—	参考	無
(5.3.1.4.1)	C3449001 (151208) Addendum 4	Method Transfer Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitation of MDV3800 (BMN673) in Human Plasma (Assay Range: 25.0-25,000 pg/mL) Addendum 4	—	2018年1月25日	米国	外国	—	参考	無
(5.3.1.4.1)	C3449001 (151208) Addendum 5	Method Transfer Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitation of MDV3800 (BMN673) in Human Plasma (Assay Range: 25.0-25,000 pg/mL) Addendum 5	—	2019年6月12日	米国	外国	—	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
(5.3.1.4.1)	C3449001 (151208) Addendum 6	Method Transfer Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitation of MDV3800 (BMN673) in Human Plasma (Assay Range: 25.0-25,000 pg/mL) Addendum 6	—	2019年10月18日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.2	C3449004 (8236549)	Validation of a Method for the Determination of BMN 673fb in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection (BMN673-10-113)	—	2010年12月15日～2011年9月7日	米国	外国	—	参考	無
(5.3.1.4.2)	C3449004 (8236549) Addendum No. 1	Validation of a Method for the Determination of BMN 673fb in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection (BMN673-10-113) Addendum No. 1	—	2012年4月24日	米国	外国	—	参考	無
(5.3.1.4.2)	C3449004 (8236549) Addendum No. 2	Validation of a Method for the Determination of BMN 673fb in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection (BMN673-10-113) Addendum No. 2	—	2014年5月30日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.3	C3449005 (8236550)	Validation of a Method for the Determination of BMN 673fb in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection (BMN673-10-114)	—	2011年2月8日～2011年9月7日	米国	外国	—	参考	無
(5.3.1.4.3)	C3449005 (8236550) Addendum No. 1	Validation of a Method for the Determination of BMN 673fb in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection (BMN673-10-114) Addendum No. 1	—	2012年7月10日	米国	外国	—	参考	無
(5.3.1.4.3)	C3449005 (8236550) Addendum No. 2	Validation of a Method for the Determination of BMN 673fb in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection (BMN673-10-114) Addendum No. 2	—	2014年8月14日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.4	C3449006 (BMN673-12-042)	Method Transfer Validation Report for the Quantitation of BMN 673fb in Human Plasma Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	—	2013年1月7日～2013年3月28日	米国	外国	—	参考	無
(5.3.1.4.4)	C3449006 (BMN673-12-042) Amendment No. 1	Method Transfer Validation for the Quantitation of BMN 673fb in Human Plasma Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection Amendment No. 1	—	2013年11月6日	米国	外国	—	参考	無
(5.3.1.4.4)	C3449006 (BMN673-12-042) Amendment 2	Method Transfer Validation Report for the Quantitation of BMN 673fb in Human Plasma Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection Amendment 2	—	2014年6月6日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.5	C3449007 (BMN673-15-035)	Method Validation for the Quantitation of BMN 673fb in Human Plasma Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	—	2015年6月4日～2015年12月17日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.6	C3449008 (BMN673-13-003)	Method Transfer Validation for the Quantitation of BMN 673fb in Human Urine Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	—	2013年2月20日～2013年4月19日	米国	外国	—	参考	無
(5.3.1.4.6)	C3449008 (BMN673-13-003) Amendment No. 1	Method Transfer Validation for the Quantitation of BMN 673fb in Human Urine Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection Amendment No. 1	—	2013年9月11日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.7	C3449009 (16138)	Partial Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of MDV3800 (talazoparib) in K <sub>2</sub> EDTA Human Plasma	—	2016年9月13日～2018年1月18日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.8	C3449010 (16145)	Partial Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of MDV3800 (talazoparib) in Human Urine	—	2016年9月9日～2018年1月18日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.9	C3449013	The Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Talazoparib in Human K <sub>2</sub> EDTA/K <sub>3</sub> EDTA Plasma	—	2022年2月17日	中国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.10	C3439002	The Validation of a LC-MS/MS Method for the Determination of Enzalutamide and N-Desmethyl-Enzalutamide in K <sub>2</sub> EDTA Human Plasma	—	2018年4月10日～2020年8月19日	米国	外国	—	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
5.3.1.4.11	C3439003	The Validation of an LC-MS/MS Method for Determination of Enzalutamide and N-Desmethyl Enzalutamide in Human K2EDTA Plasma	—	2022年9月20日	中国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.12	Report-00165 (NGS-VR-103A)	NGS Germline Consolidation Validation Report (20-0103)	—	2022年2月7日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.13	P170019	PMA P170019: FDA Summary of Safety and Effectiveness Data (SSED) - FoundationOne CDx™	—	2017年11月30日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.14	P190032	PMA P190032: FDA Summary of Safety and Effectiveness Data (SSED) - FoundationOne® Liquid CDx	—	2020年8月26日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.15	C3449002 (170579)	The Validation of an LC-MS/MS Assay Method for the Determination of Talazoparib (MDV3800) in 50:50 Human K <sub>2</sub> EDTA Plasma/Buffer Mixture and The Validation of a Rapid Equilibrium Dialysis Method for the Determination of the Extent of Protein Binding of Talazoparib (MDV3800) in Human K <sub>2</sub> EDTA Plasma	—	2017年9月15日～2018年7月9日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.16	C3449003 (160850)	Method Transfer Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitation of MDV3800 (Talazoparib) in Human Urine (Assay Range: 25.0-25,000 pg/mL)	—	2017年1月30日	米国	外国	—	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.2.1	C3441003 (MDV3800-03)	A Phase 1 Open-Label Study of 14C-Labeled Talazoparib in Patients With Advanced Solid Tumors	—	2016年9月■日～2017年6月■日	ハンガリー	外国	—	参考	無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.3.1	C3441001 (MDV3800-01)	A Phase 1 Open-Label Pharmacokinetics and Safety Study of Talazoparib (MDV3800) in Patients With Advanced Solid Tumors and Normal or Varying Degrees of Renal Impairment	—	2017年2月21日～2019年1月30日	米国, カナダ	外国	—	参考	有
5.3.3.3.2	C3441002 (MDV3800-02)	A Phase 1 Open-Label Pharmacokinetics and Safety Study of Talazoparib (MDV3800) in Patients With Advanced Solid Tumors and Normal or Varying Degrees of Hepatic Impairment	—	2016年9月30日～2020年2月12日	米国	外国	—	参考	有
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.4.1	C3441004 (MDV3800-04)	A PHASE 1 OPEN-LABEL, TWO-ARM, DRUG-DRUG INTERACTION STUDY TO EVALUATE THE EFFECT OF ITRACONAZOLE AND RIFAMPIN ON THE PHARMACOKINETICS OF TALAZOPARIB IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS	—	2016年11月7日～2018年1月20日	ハンガリー, モルドバ, ポーランド, ロシア	外国	—	参考	有
5.3.3.5 ボビュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5.1	PMAR-EQDD-C344a-DP4-840	Population Pharmacokinetic Analyses for Talazoparib in Patients with Various Forms of Cancer in Phase 1, 2 and 3 Studies	—	20■年■月■日	—	—	—	参考	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
5.3.3.5.2	PMAR-EQDD-C344a-Other-1052	Population Pharmacokinetics Modeling of Talazoparib in Patients with Advanced Solid Tumor and Normal Hepatic Function or Varying Degrees of Hepatic Impairment	—	20■■年■■月■■日	—	—	—	参考	有
5.3.3.5.3	PMAR-EQDD-C344F-Regulatory Response-1453	Population Pharmacokinetic Analysis of Talazoparib (Talzenna®, PF-06944076, Formerly BMN 673, MDV3800) and Enzalutamide (Xtandi®) Combination Therapy for Patients with mCRPC	—	20■■年■■月■■日	—	—	—	参考	有
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.2.1	C3441005 (MDV3800-14)	A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Effects of Talazoparib on Cardiac Repolarization in Patients With Advanced Solid Tumors	—	2016年10月13日～2017年6月22日	米国	外国	—	参考	有
5.3.4.2.2	PMAR-EQDD-C344a-DP4-841	Population Exposure Response Analyses for Talazoparib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	—	20■■年■■月■■日	—	—	—	参考	有
5.3.4.2.3	PMAR-EQDD-C344e-Other-1397	Population Exposure Safety Analyses of Talazoparib in Combination with Enzalutamide in Patients with mCRPC	—	20■■年■■月■■日	—	—	—	参考	有
5.3.4.2.4	PMAR-EQDD-C344e-Other-967	Population Exposure Efficacy Analyses of Talazoparib (PF-06944076, formerly BMN 673, MDV3800) in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	—	20■■年■■月■■日	—	—	—	参考	有
5.3.5.BC 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1.BC 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1.1.BC	673-301 (C3441009) PCD	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Parallel, 2-Arm, Multi-Center Study of Talazoparib (BMN 673) Versus Physician's Choice in Germline BRCA Mutation Subjects With Locally Advanced and/or Metastatic Breast Cancer, Who Have Received Prior Chemotherapy Regimens for Metastatic Disease	—	2013年10月14日～2017年9月15日	米国, ベルギー, フランス, ドイツ, アイルランド, イタリア, ポーランド, スペイン, 英国, ロシア, ウクライナ, イスラエル, オーストラリア, ブラジル, 韓国, 台湾	外国	—	評価	有
	673-301 (C3441009) PRO	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Parallel, 2-Arm, Multi-Center Study of Talazoparib (BMN 673) Versus Physician's Choice in Germline BRCA Mutation Subjects With Locally Advanced and/or Metastatic Breast Cancer, Who Have Received Prior Chemotherapy Regimens for Metastatic Disease	—	2013年10月14日～2017年9月15日	米国, ベルギー, フランス, ドイツ, アイルランド, イタリア, ポーランド, スペイン, 英国, ロシア, ウクライナ, イスラエル, オーストラリア, ブラジル, 韓国, 台湾	外国	—	評価	有
	673-301 (C3441009) OS/Safety Update	A Phase 3, Open-Label, Randomized Parallel, 2-Arm, Multi-Center Study of Talazoparib (BMN 673) Versus Physician's Choice in Germline BRCA Mutation Subjects With Locally Advanced and/or Metastatic Breast Cancer, Who Have Received Prior Chemotherapy Regimens for Metastatic Disease	—	2013年10月14日～2019年9月30日	米国, ベルギー, フランス, ドイツ, アイルランド, イタリア, ポーランド, スペイン, 英国, ロシア, ウクライナ, イスラエル, オーストラリア, ブラジル, 韓国, 台湾	外国	—	評価	有
	673-301 (C3441009) Safety Update	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Parallel, 2-Arm, Multi-Center Study of Talazoparib (BMN 673) Versus Physician's Choice in Germline BRCA Mutation Subjects With Locally Advanced and/or Metastatic Breast Cancer, Who Have Received Prior Chemotherapy Regimens for Metastatic Disease	—	2013年10月14日～2021年3月5日	米国, ベルギー, フランス, ドイツ, アイルランド, イタリア, ポーランド, スペイン, 英国, ロシア, ウクライナ, イスラエル, オーストラリア, ブラジル, 韓国, 台湾	外国	—	評価	有
5.3.5.2.BC 非対照試験報告書									
5.3.5.2.1.BC	PRP-001 (C3441007)	A Phase 1 First-in-Human, Single-Arm, Open-Label Study of Once a Day, Orally Administered Talazoparib in Patients With Advanced or Recurrent Solid Tumors	—	2011年1月■■日～2015年3月31日	米国, 英国	外国	—	評価	有
5.3.5.2.2.BC	673-201 (C3441008) PCD	A Phase 2, 2-Stage, 2-Cohort Study of Talazoparib (BMN 673) Administered to Germline BRCA Mutation Subjects With Locally Advanced and/or Metastatic Breast Cancer	—	2014年5月■■日～2016年9月1日	米国, 英国, フランス, ドイツ, スペイン	外国	—	評価	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
	673-201 (C3441008) Safety Update	A Phase 2, 2-Stage, 2-Cohort Study of Talazoparib (BMN 673) Administered to Germline BRCA Mutation Subjects With Locally Advanced and/or Metastatic Breast Cancer	—	2014年5月■日～2018年10月31日	米国, 英国, フランス, ドイツ, スペイン	外国	—	評価	有
5.3.5.2.3.BC	C3441020	A Phase 2, Non-Randomized, Open-Label, Single-Arm, Multi-Center Study of Talazoparib for Neoadjuvant Treatment of Germline BRCA1/2 Mutation Patients With Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative Breast Cancer	—	2018年8月27日～2020年9月23日	米国	外国	—	参考	有
5.3.5.2.4.BC	C3441030	A Phase 1 Study of the Safety, Pharmacokinetics and Anti-Tumor Activity of Talazoparib, Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor, in Japanese Patients With Advanced Solid Tumors	—	2017年11月30日～2021年1月11日	日本	国内	—	評価	有
5.3.5.3.BC 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3.1.BC	—	タラゾパリブの処方違いの製剤間における臨床的類似性に関する追加解析および考察	—	20■年■月■日	—	国内	—	参考	無
5.3.5.3.2.BC	—	ISS BC J-NDA 2022	—	—	—	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.4.BC その他の臨床試験報告書									
5.3.5.4.1.BC	MDV3800-13 (C3441010)	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter, Extended Treatment, Safety Study in Patients Treated With Talazoparib	—	2016年11月8日～2021年7月20日	カナダ, フランス, ドイツ, ハンガリー, モルドバ, ポーランド, ロシア, 英国, 米国	外国	—	参考	有
5.3.5.4.2.BC	C3441022 (PRP-002)	Phase 1, Two-Arm, Open-Label Study of Once-Daily, Oral BMN 673 in Patients with Advanced Hematological Malignancies	—	2011年■月■日～20■年■月■日	英国, 米国	外国	—	参考	無
5.3.5.CRPC 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1.CRPC 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1.1.CRPC	C3441021	TALAPRO 2: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study of Talazoparib With Enzalutamide in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer	—	2017年■月■日～2022年8月16日	アルゼンチン, オーストラリア, ベルギー, ブラジル, カナダ, チリ, 中国, チェコ, フィンランド, フランス, ドイツ, ハンガリー, イスラエル, イタリア, 日本, 韓国, ニュージーランド, ノルウェー, ベルギー, ポーランド, ポルトガル, 南アフリカ, スペイン, スウェーデン, 英国, 米国	外国, 国内	—	評価	有
5.3.5.1.2.CRPC	C3441021	POST TEXT_SCE_2022	—	2017年■月■日～2022年8月16日	アルゼンチン, オーストラリア, ベルギー, ブラジル, カナダ, チリ, 中国, チェコ, フィンランド, フランス, ドイツ, ハンガリー, イスラエル, イタリア, 日本, 韓国, ニュージーランド, ノルウェー, ベルギー, ポーランド, ポルトガル, 南アフリカ, スペイン, スウェーデン, 英国, 米国	外国, 国内	社内資料	評価	有
5.3.5.1.3.CRPC	C3441021	POST TEXT_SCS_2022	—	2017年■月■日～2022年8月16日	アルゼンチン, オーストラリア, ベルギー, ブラジル, カナダ, チリ, 中国, チェコ, フィンランド, フランス, ドイツ, ハンガリー, イスラエル, イタリア, 日本, 韓国, ニュージーランド, ノルウェー, ベルギー, ポーランド, ポルトガル, 南アフリカ, スペイン, スウェーデン, 英国, 米国	外国, 国内	社内資料	評価	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
5.3.5.1.4.CRPC	C3441021	C3441021 Japan Subpopulation Analysis	—	2017年 月 日～2022年8月16日	アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、中国、チェコ、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、韓国、ニュージーランド、ノルウェー、ペルー、ポーランド、ポルトガル、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、英国、米国	外国、国内	社内資料	評価	有
5.3.5.1.5.CRPC	C3441021	Top Line Report for TALAPRO-2 (C3441021) DDR-Deficient Patient Population (Cohort 2)	—	2017年 月 日～2022年8月16日	アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、中国、チェコ、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、韓国、ニュージーランド、ノルウェー、ペルー、ポーランド、ポルトガル、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、英国、米国	外国、国内	社内資料	参考	無
5.3.5.2.CRPC 非対照試験報告書									
5.3.5.2.1.CRPC	MDV380006 (C3441006)	TALAPRO-1: A Phase 2, Open-Label, Response Rate Study of Talazoparib in Men With DNA Repair Defects and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Previously Received Taxane-Based Chemotherapy and Progressed on at Least 1 Novel Hormonal Agent (Enzalutamide and/or Abiraterone Acetate/Prednisone)	—	2017年7月4日～2020年9月4日	オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、韓国、オランダ、ポーランド、スペイン、英国、米国	外国	—	評価	有
5.3.5.3.CRPC 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
		該当資料なし							
5.3.5.4.CRPC その他の臨床試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6.1	—	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 5 for ACTIVE SUBSTANCE: Talazoparib	ファイザー社	調査対象期間： 2021年10月16日～2022年10月15日	—	—	社内資料	参考	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	C3441008/C3441006	症例一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7.2	C3441009/C3441007/C3441008/C3441030/C3441021/C3441006	有害事象一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7.3	C3441009/C3441007/C3441008/C3441030/C3441021/C3441006	重篤な有害事象一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7.4	C3441009/C3441007/C3441008/C3441030/C3441021/C3441006	臨床検査値異常変動症例一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.4 参考文献									
5.4.1	—	Poly(ADP-ribose): novel functions for an old molecule.	Schreiber V, Dantzer F, Ame JC, et al.	—	—	外国	Nat Rev Mol Cell Biol 2006;7(7):517-28.	参考	—
5.4.2	—	PARP inhibitors for cancer therapy.	Curtin NJ.	—	—	外国	Expert Rev Mol Med 2005;7(4):1-20.	参考	—
5.4.3	—	Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action.	Pommier Y, O'Connor MJ, de Bono J.	—	—	外国	Sci Transl Med 2016;8(362):362ps17.	参考	—
5.4.4	—	Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib.	Murai J, Huang SY, Renaud A, et al.	—	—	外国	Mol Cancer Ther 2014;13(2):433-43.	参考	—
5.4.5	—	PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic.	Lord CJ, Ashworth A.	—	—	外国	Science 2017;355(6330):1152-8.	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
5.4.6	—	Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase	Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al.	—	—	外国	Nature 2005;434(7035):913-7.	参考	—
5.4.7	—	Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy.	Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al.	—	—	外国	Nature 2005;434(7035):917-21.	参考	—
5.4.8	—	DNA damage hypersensitivity in cells lacking BRCA2: a review of in vitro and in vivo data.	Hay T, Clarke AR.	—	—	外国	Biochem Soc Trans 2005;33(Pt 4):715-7.	参考	—
5.4.9	—	Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.	Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al.	—	—	外国	Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86.	参考	—
5.4.10	—	Cancer facts & figures. 2022: In: Atlanta, GA: American Cancer Society; 2022.	American Cancer Society.	—	—	外国	—	参考	—
5.4.11	—	European cancer mortality predictions for the year 2022 with focus on ovarian cancer.	Dalmartello M, La Vecchia C, Bertuccio P, et al.	—	—	外国	Ann Oncol 2022;33(3):330-9.	参考	—
5.4.12	—	Cancer Statistics in Japan – 2022.	公益財団法人 がん研究振興財団.	—	—	国内	—	参考	—
5.4.13	—	Genetic and phenotypic diversity in breast tumor metastases.	Almendro V, Jung Kim H, Cheng YK, et al.	—	—	外国	Cancer Res 2014;74(5):1338-48.	参考	—
5.4.14	—	Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer: challenges for personalized medicine.	Rivenbark AG, O'Connor SM, Coleman WB.	—	—	外国	Am J Pathol 2013;183(4):1113-24.	参考	—
5.4.15	—	Hereditary breast cancer: new genetic developments, new therapeutic avenues.	Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD.	—	—	外国	Hum Genet 2008;124(1):31-42.	参考	—
5.4.16	—	How many more breast cancer predisposition genes are there?	Easton DF.	—	—	外国	Breast Cancer Res 1999;1(1):14-7.	参考	—
5.4.17	—	SEER Cancer Statistics Review (CSR), 1975-2014, National Cancer Institute.	Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al.	—	—	外国	—	参考	—
5.4.18	—	Cancer incidence and mortality in Europe, 2004.	Boyle P, Ferlay J.	—	—	外国	Ann Oncol 2005;16(3):481-8.	参考	—
5.4.19	—	BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines.	Balmana J, Diez O, Rubio I, et al.	—	—	外国	Ann Oncol 2010;21(Suppl 5):v20-2.	参考	—
5.4.20	—	Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance.	Chen S, Parmigiani G.	—	—	外国	J Clin Oncol 2007;25(11):1329-33.	参考	—
5.4.21	—	Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies.	Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, et al.	—	—	外国	Am J Hum Genet 2003;72(5):1117-30.	参考	—
5.4.22	—	Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and Future.	Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ.	—	—	外国	Semin Cancer Biol 2018;52(Pt1):56-73.	参考	—
5.4.23	—	Triple-negative breast cancer.	Chacón RD, Costanzo MV.	—	—	外国	Breast Cancer Res 2010;12(Suppl 2):S3.	参考	—
5.4.24	—	Impact of breast cancer subtypes and patterns of metastasis on outcome.	Kast K, Link T, Friedrich K, et al.	—	—	外国	Breast Cancer Res 2015;150(3):621-9.	参考	—
5.4.25	—	Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment.	Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2007;25(33):5210-7.	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
5.4.26	—	Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as second-line treatment for patients with HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy (TANIA): an open-label, randomised phase 3 trial.	von Minckwitz G, Puglisi F, Cortes J, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol 2014;15(11):1269-78.	参考	—
5.4.27	—	Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer.	Gerratana L, Fanotto V, Bonotto M, et al.	—	—	外国	Clin Exp Metastasis 2015;32(2):125-33.	参考	—
5.4.28	—	Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA).	Mavadatt N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al.	—	—	外国	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012;21(1):134-47.	参考	—
5.4.29	—	Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study.	Goodwin PJ, Phillips KA, West DW, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2012;30(1):19-26.	参考	—
5.4.30	—	PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic.	Lord CJ, Ashworth A.	—	—	外国	Science 2017;355(6330):1152-8.	参考	—
5.4.31	—	Hallmarks of cancer: the next generation.	Hanahan D, Weinberg RA.	—	—	外国	Cell 2011;144(5):646-74.	参考	—
5.4.32	—	A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair.	Ashworth A.	—	—	外国	J Clin Oncol 2008;26(22):3785-90.	参考	—
5.4.33	—	3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3).	Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al.	—	—	外国	Ann Oncol 2017;28(1):16-33.	参考	—
5.4.34	—	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. v1.2023. 27 January 2023.	National Comprehensive Cancer Network.	—	—	外国	—	参考	—
5.4.35	—	The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of estrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study.	Finn RS, Crown JP, Lang I, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol 2015;16(1):25-35.	参考	—
5.4.36	—	Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer.	Munzone E, Colleoni M.	—	—	外国	Nat Rev Clin Oncol 2015;12(11):631-44.	参考	—
5.4.37	—	Subgroup Analyses From a Phase 3, Open-label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients With Advanced or Metastatic Breast Cancer.	Twelves C, Awada A, Cortes J, et al.	—	—	外国	Breast Cancer 2016;10:77-84.	参考	—
5.4.38	—	Results of a Phase II Open-label, Non-randomized Trial of Cisplatin Chemotherapy in Patients with BRCA1-positive Metastatic Breast Cancer.	Byrski T, Dent R, Blecharz P, et al.	—	—	外国	Breast Cancer Res 2012;14(R110):1-8.	参考	—
5.4.39	—	TNT Trial Supports Platinums in BRCA-Mutated Breast Cancer.	Tutt A.	—	—	外国	25 Feb 2015. The ASCO Post.	参考	—
5.4.40	—	Lynparza (olaparib) package insert.	AstraZeneca Pharmaceuticals LP.	—	—	外国	—	参考	—
5.4.41	—	Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation.	Robson M, Im S-A, Senkus E, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2017;377(6):523-33.	参考	—
5.4.42	—	OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer.	Robson ME, Tung N, Conte P, et al.	—	—	外国	Ann Oncol 2019;30(4):558-66.	参考	—
5.4.43	—	Indirect treatment comparison of olaparib and talazoparib in germline BRCA-mutated HER2-negative metastatic breast cancer.	McCrea C, Hettle R, Gulati P, et al.	—	—	外国	J Comp Eff Res. 2021;10(13):1021-30.	参考	—
5.4.44	—	Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors.	Murai J, Huang SY, Das BB, et al.	—	—	外国	Cancer Res 2012;72(21):5588-99.	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
5.4.45	—	Mechanistic Dissection of PARP1 Trapping and the Impact on in Vivo Tolerability and Efficacy of PARP Inhibitors.	Hopkins TA, Shi Y, Rodriguez LE, et al.	—	—	外国	Mol Cancer Res 2015;13(11):1465-77.	参考	—
5.4.46	—	Key Statistics for Prostate Cancer, 2021.	American Cancer Society.	—	—	外国	—	参考	—
5.4.47	—	ECIS - European Cancer Information System, 2021.	European Union	—	—	外国	—	参考	—
5.4.48	—	Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression.	Scher HI, Heller G.	—	—	外国	Urology. 2000;55(3):323-7.	参考	—
5.4.49	—	New Non-Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer Treatment.	Oncology Times.	—	—	外国	Oncology Times. 2018;40(6):17.	参考	—
5.4.50	—	Survival Rates for Prostate Cancer. Revised February 2021.	American Cancer Society.	—	—	外国	—	参考	—
5.4.51	—	Management of Castration-Resistant, Taxane-Resistant Prostate Cancer.	Beer TM.	—	—	外国	Oncology (Williston Park). 2017;31(8):633-6.	参考	—
5.4.52	—	Health-related quality of life effects of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an in-depth post hoc analysis of EQ-5D data from the PREVAIL trial.	Devlin N, Herdman M, Pavesi M, et al.	—	—	外国	Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1):130.	参考	—
5.4.53	—	Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial.	Basch E, Autio K, Ryan CJ, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol. 2013;14(12):1193-9.	参考	—
5.4.54	—	Treatment of prostate cancer metastases: more than semantics.	Logothetis CJ.	—	—	外国	Lancet. 2012;379(9810):4-6.	参考	—
5.4.55	—	Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAIL Trial.	Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, et al.	—	—	外国	Eur Urol. 2020;78(3):347-57.	参考	—
5.4.56	—	Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer.	Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.	—	—	外国	N Engl J Med. 2004;351(15):1502-12.	参考	—
5.4.57	—	Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open label trial.	de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al.	—	—	外国	Lancet. 2010;376(9747):1147-54.	参考	—
5.4.58	—	ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer.	Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al.	—	—	外国	N Engl J Med. 2013;369(3):213-23.	参考	—
5.4.59	—	Development of PARP inhibitor combinations for castration resistant prostate cancer unselected for homologous recombination repair mutations.	McFarland TR, Kessel A, Swami U, et al.	—	—	外国	Am J Transl Res. 2021;13(7):7427-39.	参考	—
5.4.60	—	Consensus on the Treatment and Follow-Up for the Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Report From the First Prostate Cancer Consensus Conference for Developing Countries.	Pereira FMT, Silva AGE, Dettino ALA, et al.	—	—	外国	JCO Glob Oncol. 2021;7:545-9.	参考	—
5.4.61	—	COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer.	de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al.	—	—	外国	N Engl J Med. 2011;364(21):1995-2005.	参考	—
5.4.62	—	COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study.	Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol. 2015;16(2):152-60.	参考	—
5.4.63	—	An update on enzalutamide in the treatment of prostate cancer.	Merseburger AS, Haas GP, von Klot CA.	—	—	外国	Ther Adv Urol. 2015;7(1):9-21.	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
5.4.64	—	Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study.	Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al.	—	—	外国	Eur Urol. 2017;71(2):151-4.	参考	—
5.4.65	—	Radiographic Progression-Free Survival as a Clinically Meaningful End Point in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The PREVAIL Randomized Clinical Trial.	Rathkopf D, Beer T, Loriot Y, et al.	—	—	外国	JAMA Oncol. 2018;4(5):694-701.	参考	—
5.4.66	—	Preliminary results from TRITON2: a phase 2 study of rucaparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) associated with homologous recombination repair (HRR) gene alterations.	Abida W, Bryce AH, Vogelzang NJ, et al.	—	—	外国	Annals of Oncology. 2018;29(suppl 8):viii271-viii302. Abstract 3619.	参考	—
5.4.67	—	Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.	de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al.	—	—	外国	N Engl J Med. 2020;doi: 10.1056/NEJMoa191440. [Epub ahead of print].	参考	—
5.4.68	—	Co-Inhibition of Androgen Receptor and PARP as a Novel Treatment Paradigm in Prostate Cancer-Where Are We Now?	Rao A, Moka N, Hamstra DA, et al.	—	—	外国	Cancers (Basel). 2022;14(3):801.	参考	—
5.4.69	—	Androgen receptor inhibitor-induced "BRCAness" and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer.	Li L, Karanika S, Yang G, et al.	—	—	外国	Sci Signal. 2017;10(480):eaam7479.	参考	—
5.4.70	—	Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer.	Asim M, Tarish F, Zecchini HI, et al.	—	—	外国	Nat Commun. 2017;8(1):374.	参考	—
5.4.71	—	Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers.	Polkinghorn WR, Parker JS, Lee MX, et al.	—	—	外国	Cancer Discov. 2013;3(11):1245-53.	参考	—
5.4.72	—	A novel CRISPR-engineered prostate cancer cell line defines the AR-V transcriptome and identifies PARP inhibitor sensitivities.	Kounatidou E, Nakjang S, McCracken SRC, et al.	—	—	外国	Nucleic Acids Res. 2019;pii: gkz286. doi: 10.1093/nar/gkz286. [Epub ahead of print].	参考	—
5.4.73	—	Dual roles of PARP-1 promote cancer growth and progression.	Schiewer MJ, Goodwin JF, Han S, et al.	—	—	外国	Cancer Discov. 2012;2(12):1134-49.	参考	—
5.4.74	—	Significance of BRCA2 and RB1 Co-loss in Aggressive Prostate Cancer Progression.	Chakraborty G, Armenia J, Mazza YZ, et al.	—	—	外国	Clin Cancer Res. 2020;26(8):2047-64.	参考	—
5.4.75	—	Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.	Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al.	—	—	外国	NEJM Evid. 2022;1(9).	参考	—
5.4.76	—	Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.	Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol. 2018;19:975-86.	参考	—
5.4.77	—	Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Published: May 2007.	US Food and Drug Administration.	—	—	外国	—	参考	—
5.4.78	—	Guidance for Industry: Cancer Drug and Biological Products – Clinical Data in Marketing. Published: October 2001.	US Food and Drug Administration.	—	—	外国	—	参考	—
5.4.79	—	Guideline on Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4; Dec 2012.	European Medicines Agency.	—	—	外国	—	参考	—
5.4.80	—	Guideline on Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man, Rev.5; Sep 2017.	European Medicines Agency.	—	—	外国	—	参考	—
5.4.81	—	Appendix 1 to the Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1; Dec 2012.	European Medicines Agency.	—	—	外国	—	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
5.4.82	—	"Guidelines for the Clinical Evaluation of Anticancer Drugs" Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare Notification No.1101001, 01 Nov 2005.	Japan Ministry of Health, Labor and Welfare.	—	—	国内	—	参考	—
5.4.83	—	"Basic principles on Global Clinical Trials" Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare Notification No.0928010(11 pages), 28 Sep 2007.	Japan Ministry of Health, Labor and Welfare.	—	—	国内	—	参考	—
5.4.84	—	New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).	Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.	—	—	外国	Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.	参考	—
5.4.85	—	Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a Phase 3 open-label randomized study.	Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al.	—	—	外国	Lancet. 2011;377(9769):914-23.	参考	—
5.4.86	—	Etririntecan pegol (NKTR-102) versus treatment of physician's choice in women with advanced breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine (BEACON): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.	Perez EA, Awada A, O'Shaughnessy J, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol. 2015;16(15):1556-68.	参考	—