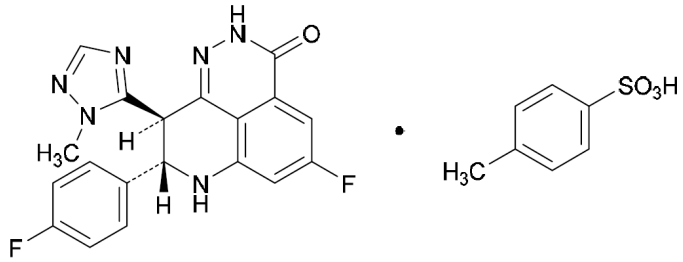
TABLE OF CONTENTS

1. 薬理学的分類 2
2. 作用機序および科学的根拠 2
3. 本邦にて承認申請する効能又は効果（案）および用法及び用量（案） 2
4. 参考文献 3

1. 薬理学的分類

タラゾパリブ（PF-06944076，旧称：BMN 673 または MDV3800）はポリ（アデノシン二リン酸-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害薬である。タラゾパリブの遊離塩基の化学名は(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 である。タラゾパリブは，4-メチルベンゼンスルホン酸（トシル酸）塩（別称：PF-06944076-15）として供給される。タラゾパリブトシル酸塩の化学構造を Figure 1 に示す。

Figure 1.　タラゾパリブトシル酸塩の化学構造



出典：M3.2.S.1.2

2. 作用機序および科学的根拠

タラゾパリブは PARP1 および PARP2 の強力な阻害薬である。PARP1 および PARP2 は，デオキシリボ核酸（DNA）修復で重要な役割を果たしている[1,2]。また，作用は弱いが，タラゾパリブは PARP3，タンキラーゼ 1（TNKS1，PARP5a）およびタンキラーゼ 2（TNKS2，PARP5b）も阻害する。PARP 阻害薬は，PARP 触媒活性の阻害と PARP トラッピングという 2 つの機序によって細胞傷害作用を示す。PARP 触媒活性が阻害されると，一本鎖 DNA 切断が持続することにより二本鎖 DNA 切断へと移行し，細胞生存のために相同組換えによる DNA 修復への依存が起こる。PARP トラッピングは，タラゾパリブに結合した PARP タンパク質複合体を DNA から解離しにくくして DNA の修復，複製および転写を阻害し，その結果，二本鎖 DNA 切断および細胞傷害性をもたらす[3,4]。PARP 阻害薬は，相同組換え修復または他の DNA 修復経路に関与する遺伝子に変異または欠損がある腫瘍細胞で合成致死を誘導する。乳癌感受性遺伝子（BRCA）1 および BRCA2 遺伝子が欠損した細胞では，PARP 阻害薬の投与によって細胞周期停止およびアポトーシスが起こる[5, 6, 7, 8]。

3. 本邦にて承認申請する効能又は効果（案）および用法及び用量（案）

本邦において，以下の効能又は効果（案）および用法及び用量（案）にて承認申請を行う。

乳癌

【効能又は効果（案）】*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

【用法及び用量（案）】通常，成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 1 mg を経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

去勢抵抗性前立腺癌

【効能又は効果（案）】去勢抵抗性前立腺癌

【用法及び用量（案）】エンザルタミドとの併用において，通常，成人にはタラゾパリブとして1日1回0.5 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

4. 参考文献

1 Schreiber V, Dantzer F, Ame JC, et al. Poly(ADP-ribose): novel functions for an old molecule. Nat Rev Mol Cell Biol 2006;7(7):517-28.

2 Curtin NJ. PARP inhibitors for cancer therapy. Expert Rev Mol Med 2005;7(4):1-20.

3 Pommier Y, O'Connor MJ, de Bono J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action. Sci Transl Med 2016;8(362):362ps17.

4 Murai J, Huang SY, Renaud A, et al. Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib. Mol Cancer Ther 2014;13(2):433-43.

5 Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. Science 2017;355(6330):1152-8.

6 Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase. Nature 2005;434(7035):913-7.

7 Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature 2005;434(7035):917-21.

8 Hay T, Clarke AR. DNA damage hypersensitivity in cells lacking BRCA2: a review of in vitro and in vivo data. Biochem Soc Trans 2005;33(Pt 4):715-7.