TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 6
LIST OF FIGURES 7
略号および用語の定義一覧 8
1. 製品開発の根拠 12
1.1. 作用機序および科学的根拠 12
1.2. 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する製品開発の根拠 12
1.2.1. 乳癌 12
1.2.2. 乳癌に対する治療 13
1.2.2.1. BRCA 遺伝子変異の有無を問わないホルモン受容体陽性，HER2 陰性乳癌に対する既承認および推奨治療薬 13
1.2.2.2. TNBC の治療 14
1.2.2.3. 生殖細胞系 BRCA 遺伝子変異を有する乳癌に対する治験：プラチナ製剤を含む化学療法 14
1.2.2.4. 生殖細胞系 BRCA 遺伝子変異を有する転移乳癌に対する治療：PARP 阻害薬 14
1.2.2.5. 生殖細胞系 BRCA 遺伝子変異を有する転移乳癌に対する治療選択肢（まとめ） 15
1.3. 去勢抵抗性前立腺癌に対する製品開発の根拠 16
1.3.1. 前立腺癌 16
1.3.2. 去勢抵抗性前立腺癌に対する治療 16
1.3.2.1. 化学療法 17
1.3.2.2. ラジウム 223 17
1.3.2.3. 新規ホルモン療法 17
1.3.2.4. PARP 阻害薬による単剤療法 19
1.3.2.5. PARP 阻害薬と AR シグナル伝達経路阻害薬との併用 19
1.3.2.6. 去勢抵抗性前立腺癌に対する治療（まとめ） 20
1.4. 臨床開発 20
1.4.1. 外国における開発状況 20
1.4.2. 本邦における開発状況 21
1.4.3. 臨床データパッケージ 21
1.4.4. 科学的ガイドラインおよび規制当局の助言 29

1.4.4.1. 外国でのガイダンスと助言 29
1.4.4.2. 本邦でのガイダンスと助言 31
1.4.5. 外国での承認・審査状況 32
2. 生物薬剤学に関する概括評価 33
3. 臨床薬理に関する概括評価 35
3.1. 臨床薬物動態 36
3.1.1. 単回投与時の薬物動態 36
3.1.2. 反復投与時の薬物動態 36
3.1.3. 用量比例性 37
3.1.4. 吸収，分布，代謝および排泄 37
3.1.5. 臨床用量の根拠 38
3.1.5.1. 第 2 相推奨用量の決定 38
3.1.5.2. 推奨される用法・用量を裏付けるための曝露-反応解析 38
3.1.5.3. 臨床薬理データに基づく推奨用法・用量 39
4. 有効性の概括評価 42
4.1. 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 43
4.1.1. 試験デザイン 43
4.1.1.1. C3441009 試験（673-301 試験：外国第 3 相試験） 43
4.1.1.2. C3441030（国内第 1 相試験） 45
4.1.1.3. C3441008 試験（673-201 試験：外国第 2 相試験） 46
4.1.1.4. C3441007 試験（PRP-001 試験：外国第 1 相試験） 47
4.1.2. 被験者の内訳 47
4.1.3. 人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性および前治療 50
4.1.4. 有効性の結果 55
4.1.4.1. C3441009 試験（673-301 試験：外国第 3 相試験） 58
4.1.4.2. C3441030 試験（国内第 1 相試験，拡大パート） 65
4.1.4.3. C3441008 試験（673-201 試験：外国第 2 相試験） 66
4.1.4.4. C3441007 試験（PRP-001 試験：外国第 1 相試験） 68
4.1.4.5. 有効性評価の解析 68
4.2. 去勢抵抗性前立癌 71
4.2.1. 試験デザイン 71
4.2.1.1. C3441021 試験 71

4.2.1.2. HRR 遺伝子変異を有する部分集団 72
4.2.2. 有効性の評価項目および解析（C3441021 試験パート 2） 75
4.2.2.1. 解析方法 77
4.2.2.2. 有効性および PRO の解析対象集団 78
4.2.3. 治験参加者の内訳，人口統計学的特性，および疾患特性 78
4.2.3.1. 治験参加者の内訳（C3441021 試験パート 2） 79
4.2.3.2. 治験参加者の人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性および前治療（C3441021 試験パート 2） 81
4.2.4. 有効性の結果（C3441021 試験パート 2） 81
4.2.4.1. 主要評価項目（BICR 判定による rPFS） 83
4.2.4.2. 重要な副次評価項目 86
4.2.4.3. その他の副次評価項目 86
4.2.4.4. その他の部分集団における有効性 89
4.2.4.5. PRO 96
4.2.4.6. 日本人部分集団の解析 96
4.2.4.7. HRR 遺伝子変異の有無についてのバイオマーカーの評価（C3441021 試験パート 2） 97
4.2.5. 有効性評価の解析のまとめ 98
5. 安全性の概括評価 99
5.1. 医薬品への曝露 99
5.1.1. 転移乳癌 99
5.1.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団 99
5.1.1.2. C3441009 試験 100
5.1.1.3. C3441030 試験 100
5.1.2. 去勢抵抗性前立腺癌 100
5.1.2.1. C3441021 試験（パート 1） 100
5.1.2.2. C3441021 試験（パート 2） 100
5.1.2.3. C3441006 試験 101
5.2. 有害事象 101
5.2.1. 有害事象 101
5.2.1.1. 転移乳癌 101
5.2.1.2. 去勢抵抗性前立腺癌 103
5.2.2. 比較的よく見られる有害事象 105

5.2.2.1. 転移乳癌 105
5.2.2.2. 去勢抵抗性前立腺癌 112
5.2.3. 重篤な有害事象 117
5.2.3.1. 転移乳癌 117
5.2.3.2. 去勢抵抗性前立腺癌 119
5.2.4. 死亡 121
5.2.4.1. 転移乳癌 121
5.2.4.2. 去勢抵抗性前立腺癌 122
5.2.5. 治験薬の投与中止または用量調節に至った有害事象 124
5.2.5.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 124
5.2.5.2. 治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った有害事象 125
5.3. 特に注目すべき有害事象 128
5.3.1. 転移乳癌 128
5.3.1.1. 肝毒性 128
5.3.1.2. MDS/AML 129
5.3.2. 去勢抵抗性前立腺癌 129
5.3.2.1. VTE 129
5.3.2.2. 肺臓炎 130
5.3.2.3. MDS/AML 130
5.3.2.4. 第 2 原発性悪性疾患 131
5.3.2.5. エンザルタミド特有の特に注目すべき有害事象 131
5.4. 器官別または症候群別のその他の重要な有害事象 132
5.4.1. 転移乳癌 132
5.4.1.1. 骨髄抑制 132
5.4.1.2. 肺臓炎 133
5.4.1.3. 第 2 原発性悪性疾患 133
5.4.2. 去勢抵抗性前立腺癌 133
5.4.2.1. 骨髄抑制 133
5.5. 臨床検査値の評価 134
5.5.1. 転移乳癌 134
5.5.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団 134
5.5.1.2. C3441009 試験 134

5.5.1.3. C3441030 試験 134
5.5.2. 去勢抵抗性前立腺癌 135
5.5.2.1. C3441021 試験（パート 1） 135
5.5.2.2. C3441021 試験（パート 2） 135
5.5.2.3. C3441006 試験 135
5.6. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 136
5.6.1. 転移乳癌 136
5.6.2. 去勢抵抗性前立腺癌 136
5.7. 特別な患者集団および状況下における安全性 136
5.7.1. 転移乳癌 136
5.7.1.1. 小児 136
5.7.1.2. 成人／高齢者 136
5.7.1.3. 人種 136
5.7.1.4. BMI 137
5.7.1.5. 性別 137
5.7.1.6. 腎機能障害 137
5.7.1.7. 肝機能障害 137
5.7.2. 去勢抵抗性前立腺癌 138
5.7.2.1. 年齢（成人／高齢者） 138
5.7.2.2. 人種（アジア人，非アジア人） 138
5.7.2.3. 腎機能障害 138
5.7.3. 妊娠および授乳時の使用 138
5.7.3.1. 妊娠可能な女性／妊娠 138
5.7.3.2. 受胎能 139
5.7.3.3. 授乳 139
5.7.4. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 139
5.7.5. 過量投与 139
5.8. 安全性の評価 139
6. ベネフィットとリスクに関する結論 140
6.1. 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するベネフィットとリスクに関する結論 140
6.1.1. ベネフィット 140

6.1.2. リスク 142
6.1.3. ベネフィット・リスク評価 143
6.2. 去勢抵抗性前立腺癌に対するベネフィットとリスクに関する結論 143
6.2.1. ベネフィット 143
6.2.2. リスク 144
6.2.3. ベネフィット・リスク評価 144
7. 参考文献 145

LIST OF TABLES

Table 1. 本邦の承認申請に用いる臨床試験一覧 25
Table 2. Number of Patients in Each Analysis Population by Treatment Arm in Study C3441009 48
Table 3. Patient Disposition by Treatment Phase in Studies C3441009, C3441008, and C3441007 49
Table 4. Demographics and Baseline Characteristics in Studies C3441009, C3441008, and C3441007 52
Table 5. Disease Characteristics in Studies C3441009, C3441008, and C3441007 53
Table 6. Summary of Efficacy in Studies C3441009, C3441030, C3441008, and C3441007 56
Table 7. HRR 部分集団の定義 74
Table 8. Study C3441021 Part 2 Primary and Secondary Endpoint and Analyses: All Comers Population (Cohort 1) 75
Table 9. Summary of Primary and Secondary Efficacy Results – Part 2 81
Table 10. Summary of Primary and Secondary Efficacy Results by HRR Status per IWRS – Part 2 90
Table 11. Summary of rPFS and OS by BRCA Alteration Status – Part 2 95
Table 12. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Integrated Safety Population) 102
Table 13. TEAEs in ≥10% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population) 106
Table 14. All-Causality and Treatment-Related TEAEs by Severity in ≥10% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population) 108
Table 15. TEAEs in ≥10% of Patients in Any Treatment Arm and With a ≥5% Difference in Incidence Between Treatment Arms, by Descending Frequency of PT in Study C3441009 (Safety Population) 110

Table 16. TEAEs by Severity in ≥10% of Patients in Either Treatment Arm of Study C3441009, by Descending Frequency of PT (Safety Population) 111

Table 17. Summary of TEAEs by PT and CTCAE Grade (All Grade and Grade 3 or greater) Experienced by >=10% of Participants - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 113

Table 18. Summary of TEAEs by PT and CTCAE Grade (All Grade and Grade 3 or greater) Experienced by >=10% of Participants (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 115

Table 19. SAEs in ≥1% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population) 118

Table 20. Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by Preferred Term and Max CTCAE Grade (All Causalities) Experienced by >= 2% of Participants - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 120

Table 21. Summary of Deaths - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 122

LIST OF FIGURES

Figure 1. タラゾパリブトシル酸塩の化学構造 12

Figure 2. 乳癌の承認申請における臨床データパッケージ（評価資料） 23

Figure 3. 去勢抵抗性前立腺癌の承認申請における臨床データパッケージ（評価資料） 24

Figure 4. Kaplan-Meier Curves of PFS by IRF Assessment in Study C3441009 – Primary Efficacy Endpoint (ITT Population) 59

Figure 5. Forest Plot of PFS by IRF Assessment for Selected Subgroups in Study C3441009 (ITT Population; Stratified Analyses) 61

Figure 6. Kaplan-Meier Curves of Overall Survival (ITT Population) – Study C3441009 – Final OS Analysis 63

Figure 7. Study C3441021 Schematic 72

Figure 8. Participant Disposition – Study C3441021 Part 2, Cohort 1 80

Figure 9. Kaplan Meier Plot of BICR Assessed rPFS for All-comer - ITT Part 2 All-comers Population 84

Figure 10. Overview forest plot of rPFS by BICR - ITT Part 2 All-comers Population 85

Figure 11. rPFS Forest Plot by BICR within Derived DDR Status and Prospective tumor tissues - ITT Part 2 All-comers Population 93

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ABRAZO	Phase 2 study (Pfizer number C3441008; Medivation number 673-201)
ACTH	adrenocorticotropic hormone
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion：吸収，分布，代謝および排泄
ADP	adenosine diphosphate：アデノシン二リン酸
ADT	androgen deprivation therapy：アンドロゲン除去療法
AE	adverse event：有害事象
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病
AR	androgen receptor：アンドロゲン受容体
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATM	ataxia-telangiectasia mutated
ATR	ataxia telangiectasia and Rad3 related
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 hours：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BARD1	BRCA1-associated RING domain protein 1
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BE	bioequivalence：生物学的同等性
BICR	blinded independent central review：盲検下独立中央評価
BID	twice a day：1 日 2 回
BMI	body mass index：体格指数
BPI	Brief Pain Inventory：簡易疼痛調査用紙
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form：簡易疼痛調査用紙（縮小版）
BRCA	breast cancer susceptibility gene：乳癌感受性遺伝子
BRCA1	breast cancer susceptibility gene 1：乳癌感受性遺伝子 1
BRCA2	breast cancer susceptibility gene 2：乳癌感受性遺伝子 2
BRIP1	BRCA1-interacting protein 1
BSEP	bile salt export pump
CBR24	clinical benefit rate at 24 weeks (CR, PR, or stable disease lasting ≥24 weeks) ：24 週時の臨床的有用率（CR，PR または安定が 24 週以上持続した患者の割合）
CDK	cyclin-dependent kinase：サイクリン依存性キナーゼ
CDK12	cyclin-dependent kinase 12：サイクリン依存性キナーゼ 12
CDx	companion diagnostic test：コンパニオン診断薬
CHEK1	checkpoint kinase 1
CHEK2	checkpoint kinase 2
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	confidence interval：信頼区間
CIOMS	Council for International Organization of Medical Sciences
CLcr	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent oral clearance：見かけの経口クリアランス
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Act
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{min}	mimimum plasma concentration：最低血漿中濃度

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
CNS	central nervous system：中枢神経系
COVID-19	Coronavirus Disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CR	complete response：完全奏効
CRF	case report form：症例報告書
CRPC	castration-resistant prostate cancer：去勢抵抗性前立腺癌
CSPC	castration-sensitive prostate cancer：去勢感受性前立腺癌
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CTC	circulating tumor cells：血中循環腫瘍細胞
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
ctDNA	circulating tumor deoxyribonucleic acid：血中循環腫瘍デオキシリボ核酸
CYP	cytochrome P450
DC	disease control：病勢コントロール
DDR	DNA damage response：DNA 損傷応答（本文では HRR と同義で使用）
DLT	dose-limiting toxicity：用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
DOR	duration of response：奏効期間
ECG	electrocargiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸がん臨床試験グループ
eDISH	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate：推算糸球体濾過量
EMBRACA	Phase 3 study (Pfizer number C3441009; Medivation number 673-301)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of Life Cancer Questionnaire 30
EORTC QLQ-PR25	EORTC Quality of Life Questionnaire Prostate 25
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Scale
ER	estrogen receptor：エストロゲン受容体
ER	exposure-response：曝露-反応
ESMO	European Society for Medical Oncology：欧州臨床腫瘍学会
EU	European Union：欧州連合
FANCA	Fanconi anemia, complementation group A
FANCL	Fanconi anemia, complementation group L
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
gBRCA	germline BRCA mutation
GnRH	gonadotropin-releasing hormone：ゴナドトロピン放出ホルモン
γ–GTP	γ–Glutamine transaminases：ガンマグルタミントランスアミナーゼ
HER2	human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮増殖因子受容体 2
HR	hazard ratio：ハザード比
HRR	homologous recombination repair：相同組換え修復（本文では DDR と同義で使用）
ICH	International Conference on Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
ID	identification：識別番号
INR	international normalized ratio：国際標準比
IQR	interquartile range：四分位範囲
IRF	independent radiology facility：独立画像中央判定機関
ITT	intent-to-treat
IWRS	Interactive Web Response System：ウェブ自動応答システム

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
k_a	first-order absorption rate constant：1 次吸収速度定数
MATE	multidrug and toxin extrusion
MCL	mantle cell lymphoma：マントル細胞リンパ腫
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer：転移性去勢抵抗性前立腺癌
mCSPC	metastatic castration-sensitive prostate cancer：転移性去勢感受性前立腺癌
MDS	myelodysplastic syndrome：骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MLH1	MutL homolog 1
MRE11A	meiotic recombination 11A
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
NASH	nonalcoholic steatohepatitis：非アルコール性脂肪性肝炎
NBN	nibrin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
NE	not estimable：推定不能
NHT	novel hormonal therapy：新規ホルモン療法
NR	not reached：未達
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter
OR	objective response：客観的奏効
ORR	objective response rate：客観的奏効率
OS	overall survival：全生存期間
PALB2	partner and localizer of breast cancer 2
PARP	poly ADP-ribose polymerase：ポリ（アデノシン二リン酸-リボース）ポリメラーゼ
PCT	physician’s choice of treatment：治験責任医師が選択した治療薬
PCWG3	Prostate Cancer Working Group (bone disease)
PD	progressive disease：疾患進行
PD-1	programmed cell death 1：プログラム細胞死 1
PD-L1	programmed death ligand 1：プログラム細胞死リガンド 1
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
PFS2	PFS on next line therapy：次の治療に移行した後の PFS
P-gp	P-glycoprotein：P-糖タンパク質
PgR	progesterone-receptor negative：プロゲステロン受容体
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態（の）
PMAR	Population Modeling Analysis Report
PPK	Population PK：ポピュレーション PK
PPP2R2A	protein phosphatase 2 regulatory subunit Balpha
PR	partial response：部分奏効
PRO	patient-reported outcomes：患者報告アウトカム
PSA	prostate-specific antigen：前立腺特異抗原
PT	preferred term：基本語
Q3W	every 3 weeks：3 週間隔
QD	once daily：1 日 1 回
QLQ-BR23	Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer Module
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QoL	quality of life：生活の質

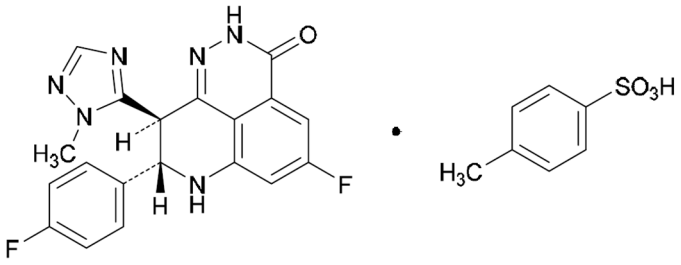
略号・用語	省略していない表現または用語の定義
QT	time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave in the electrocardiogram
QTc	corrected QT interval：心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QTc using Bazett's correction formula：Bazett 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QTc using Fridericia's correction formula：Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
R_{ac}	accumulation ratio：累積係数
RAD51B	DNA repair protein RAD51 Paralog B
RAD51C	DNA repair protein RAD51 Paralog C
RAD51D	DNA repair protein RAD51 Paralog D
RAD54L	DNA repair protein RAD54 Like
RB	retinoblastoma
RECIST v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version 1.1
RP2D	recommended phase 2 dose：第 2 相臨床推奨用量
rPFS	radiographic progression-free survival：画像上の無増悪生存期間
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan：統計解析計画書
SCS	Summary of Clinical Safety
sCSR	supplemental clinical study report：治験総括報告書補遺
SD	standard deviation：標準偏差
SMQ	Standardized MedDRA Query
SWOG	Southwest Oncology Group
$t_{½}$	terminal phase half-life：終末相の消失半減期
TEAE	treatment-emergent AE
T_{max}	time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
TNBC	triple-negative breast cancer：トリプルネガティブ乳癌
TNKS	tankyrase：タンキラーゼ
TTD	time to deterioration：悪化までの期間
TTR	Time-to-tumor response：奏効までの期間
UGT	UDP-glucuronosyl transferase：UDP グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal：基準値上限
VOD	venoocclusive liver disease
V_{ss}/F	apparent steady-state volume of distribution：定常状態における見かけの分布容積
VTE	venous thromboembolism

1. 製品開発の根拠

1.1. 作用機序および科学的根拠

タラゾパリブ（PF-06944076，旧称：BMN 673 または MDV3800）は PARP 阻害薬である。タラゾパリブの遊離塩基の化学名は(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 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

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，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。BRCA1 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]。

1.2. 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する製品開発の根拠

1.2.1. 乳癌

定期的な検査や治療法の改善にもかかわらず，乳癌は女性のがんによる死因の第 2 位である。世界保健機関によると，2012 年には 1700 万人の女性が乳癌と診断され，522,000 人を超える女性が乳癌により死亡した[9]。米国がん協会は，2022 年に約 287,850 人の女性および約 2710 人の男性が乳癌と診断され，約 43,250 人の女性および約 530 人の男性が乳癌により死亡すると推定している[10]。EU では，2022 年に 86,300 人の女性が乳癌により死亡すると推定されている[11]。本邦では，乳癌は女性のがんによる死亡原因の第 4 位であり，2021 年には約 15,700 人が乳癌で死亡したと推定されている。また 2021 年に乳癌と新たに診断された女性患者は約 94,400 人と推定され，これは女性においてすべてのがん腫の中で第 1 位であった[12]。男性においては，2021 年に本邦で約 700 人が新たに乳癌と診断されたと推定されており，これはすべての乳癌患者の 1%未満である [12]。

乳癌は，生物学的に多様で遺伝的に不均一な疾患である[13, 14]。BRCA1 および BRCA2 遺伝子は，二本鎖 DNA 切断の修復経路において主要な役割を果たす遺伝子であり[15]，遺伝性乳癌の 20%～25%およびすべての乳癌の 5%でこれらの遺伝子の変異が認められる[16]。米国および EU では，一般集団の女性が乳癌を発症する生涯リスクが 12%である[17, 18]のに対し，BRCA1 遺伝子変異を受け継いだ女性の 55%～65%および BRCA2 遺伝子変異を受け継いだ女性の約 45%が 70 歳までに乳癌を発症する[19, 20, 21]。

乳癌の予後および予測因子としては，ホルモン受容体および HER2 の発現がよく知られている[22, 23]。ER 陰性，PgR 陰性，HER2 陰性の TNBC として知られる乳癌は，予後が不良である。転移 TNBC は乳癌の全サブタイプの中で予後が最も悪く，現行の治療薬による PFS の中央値は 3～5 ヵ月，OS の中央値は 12 ヵ月未満である[23, 24, 25, 26, 27]。現在でも進行／転移性がんに対する様々な細胞傷害性化学療法による逐次治療が標準治療として使用されているが，2019 年には PD-L1 抗体（アテゾリズマブ）および 2021 年には PD-1 抗体（ペムブロリズマブ）が PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する治療薬として本邦でも承認された。

BRCA 遺伝子変異は，ホルモン受容体および HER2 の有無を問わず認められる。しかし，BRCA1 遺伝子変異を有する女性は，BRCA2 遺伝子変異を有する女性よりも TNBC を発症する可能性が高い[28]。一般的に，BRCA1 または BRCA2 遺伝子変異を有する患者は散発性乳癌患者と転帰が類似している[29]が，より低年齢であることが多いため，特に gBRCA を有する患者でアンメットメディカルニーズが高く，局所進行または転移乳癌患者では予後が不良で，治癒の可能性が低い。

標準的な化学療法に対する BRCA 遺伝子変異を有する乳癌の反応は，十分解明されていない。DNA の不安定性が BRCA 遺伝子変異乳癌細胞の脆弱性を引き起こすことがわかっており[30, 31, 32]，この脆弱性を標的にした治療（PARP 阻害薬による合成致死の誘導など）によって，標準的な化学療法から治療が大きく改善する可能性がある。

1.2.2. 乳癌に対する治療

腫瘍の特性は経時的に変化するが，治療薬の選択は治療開始時のホルモン受容体および HER2 の有無により行う。BRCA 遺伝子変異の有無を問わないホルモン受容体陽性，HER2 陰性乳癌および TNBC に対して様々な治療がなされている（1.2.2.1 項および 1.2.2.2 項）。近年まで gBRCA 遺伝子変異の有無は治療決定の要因ではなかった。BRCA 遺伝子変異を有する乳癌患者においてプラチナ製剤を含む化学療法（カルボプラチンおよびシスプラチン）で有望な予備的結果が得られている（1.2.2.3 項）。有害なまたはその疑いがある gBRCA 遺伝子変異を有する HER2 陰性の転移乳癌に対しては，PARP 阻害薬であるオラパリブが欧米および本邦などで，タラゾパリブが欧米などで承認を取得している（1.2.2.4 項）。

1.2.2.1. BRCA 遺伝子変異の有無を問わないホルモン受容体陽性，HER2 陰性乳癌に対する既承認および推奨治療薬

BRCA 遺伝子変異の有無を問わない，ホルモン受容体陽性，HER2 陰性の進行または転移乳癌患者に対して，数種類の治療選択肢が承認されている。ESMO および NCCN の現行の診療ガイドラインでは，内分泌療法またはアロマターゼ阻害薬と CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ，アベマシクリブ，ribociclib など）との併用が一次治療として推奨されている[33, 34, 35]。

二次治療以降では，内分泌療法と様々な薬剤との併用および逐次投与が推奨されている（化学療法の単剤投与を含む）[34]。治療の選択は，閉経状態，術後補助療法歴および一次治療歴ならびにこれらの治療に対する毒性および反応に基づいて行われる。

内分泌療法抵抗性の患者では化学療法が考慮される。また，内臓転移または症候性の内臓転移を有する患者では一次治療として化学療法が考慮される[33,34]。疾患背景を問わず有効性／安全性プロファイルと投与スケジュールに基づき推奨される化学療法薬として，アントラサイクリン系薬剤（ドキソルビシン），タキサン系薬剤（パクリタキセル），他の微小管阻害薬（エリブリン，ビノレルビン）および代謝拮抗薬（カペシタビン，ゲムシタビン）があげられる。化学療法薬の逐次単剤投与は進行乳癌に対して推奨される治療アプローチの 1 つであり，多くの場合，経口薬が第一選択薬として使用される。併用化学療法は，単剤投与よりも奏効率が高くなる傾向があるため使用されているが，その一方で，OS の実質的な延長を伴わずにより多くの毒性を引き起こす[33,34]。他の治療選択肢として，メトロノミック化学療法がある[33,36]。低用量の化学療法薬を短い間隔で使用することで，標準的な投与方法に比べて毒性を抑えながら疾患をコントロールすることができる[36]。

1.2.2.2. TNBC の治療

1.2.1 項に示したように，TNBC に対して現在でも進行／転移性がんに対する様々な細胞傷害性化学療法による逐次治療が標準治療として使用されているが，2019 年には PD-L1 抗体（アテゾリズマブ）および 2021 年には PD-1 抗体（ペムブロリズマブ）が PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する治療薬として本邦でも承認された。アントラサイクリン系およびタキサン系薬剤による治療歴のある 1102 例を対象に実施した第 3 相試験では[37]，TNBC 患者の部分集団において，エリブリン（124 例）はカペシタビン（121 例）と比較して OS を有意に延長し［HR = 0.70（95% CI：0.54，0.91；p = 0.01）］，OS の中央値はエリブリン 14.4 ヵ月，カペシタビン 9.4 ヵ月であった[34,37]。BRCA 遺伝子変異を有する TNBC 患者の治療としては， ESMO の治療ガイドラインにカルボプラチンが追加された[33]。

1.2.2.3. 生殖細胞系 BRCA 遺伝子変異を有する乳癌に対する治験：プラチナ製剤を含む化学療法

gBRCA 遺伝子変異を有する乳癌患者を対象とした複数の試験で，プラチナ製剤を含む化学療法が抗がん作用を示している。非無作為化，非盲検，第 2 相試験では，BRCA1 遺伝子変異を有する転移乳癌患者 20 例がシスプラチンによる治療を受けた[38]。20 例すべてが HER2 陰性の乳癌患者で，うち 14 例が TNBC を有し，11 例に転移乳癌に対する化学療法歴があった。奏効率（CR または PR）は，転移乳癌に対する化学療法歴がある 11 例で 73%，転移乳癌に対する化学療法歴がない 9 例で 89%であった。TNT 試験では，治療歴のない BRCA 遺伝子変異を有する転移 TNBC 患者 43 例を対象とした[33,39]。これらの患者の部分集団解析から，カルボプラチンではドセタキセルと比較して奏効率が高く［カルボプラチン：68%，ドセタキセル：33.3%，差：34.7%（95% CI：6.3，63.1），p = 0.03］，PFS の中央値が長い（カルボプラチン：6.8 ヵ月，ドセタキセル：3.1 ヵ月）ことが確認された。上記の所見および他の所見に基づき，転移乳癌の治療早期でのプラチナ製剤による治療が増加している。しかし，プラチナ製剤（カルボプラチンおよびシスプラチン）は腎毒性，神経障害，骨髄抑制（血小板減少症，白血球減少症），聴器毒性，消化管毒性など重大な副作用を伴うことが多い。

1.2.2.4. 生殖細胞系 BRCA 遺伝子変異を有する転移乳癌に対する治療：PARP 阻害薬

2018 年 1 月，化学療法歴（治療ラインを問わない）があり，有害なまたはその疑いがある gBRCA 遺伝子変異を有する HER2 陰性の転移乳癌患者の治療を適応として，PARP 阻害薬オラパリブが FDA により承認された。ホルモン受容体陽性の乳癌患者は内分泌療法歴があるか，内分泌療法が適応とならない患者が対象となる[40]。この承認は，302 例をオラパリブ（300 mg の 1 日 2 回投与）または医師が選択した標準療法（カペシタビン，ビノレルビンまたはエリブリンの単剤投与）に 2：1 で無作為に割り付け，296 例が投与を受けた第 3 相試験（NCT02000622）の結果を根拠としている[41]。盲検下独立中央判定に基づき，オラパリブは標準療法と比較して

PFS の中央値を有意に延長した［HR = 0.58（95% CI：0.43，0.80），p < 0.001，オラパリブ群：7.0 ヵ月，標準療法群：4.2 ヵ月］。奏効率（ORR）は標準療法群よりもオラパリブ群で高かった［オラパリブ群：59.9%（95% CI：52.0%，67.4%），標準療法群：28.8%（95% CI：18.3%，41.3%）］。しかし，その他の結果はオラパリブ群と標準療法群で明らかな差がなく，DOR の中央値は同程度［オラパリブ群：6.4 ヵ月（IQR：2.8，9.7），標準療法群：7.1 ヵ月（IQR：3.2，12.2）］で，OS（最終解析時点）は 2 つの投与群間で有意差がなかった［HR = 0.90（95% CI：0.66，1.23），オラパリブ群：19.3 ヵ月，標準療法群：17.1 ヵ月］[42]。本邦では，2018 年 7 月，オラパリブは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を適応症として製造販売承認を取得した。

PARP 阻害薬であるタラゾパリブは，gBRCA 遺伝子変異を有する HER2 陰性の局所進行または転移乳癌の成人患者の治療を適応として，主要第 3 相試験である EMBRACA（C3441009）試験のデータを根拠に，2018 年 10 月 16 日に FDA の承認を取得した。C3441009 試験では，gBRCA 遺伝子変異を有する HER2 陰性の局所進行または転移乳癌患者を対象に，タラゾパリブと 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）を比較した。組み入れの対象は，術前，術後および（または）転移乳癌に対して，アントラサイクリン系および（または）タキサン系薬剤（禁忌がある場合を除く）による前治療を受けている患者とした。431 例をタラゾパリブ 1 mg の 1 日 1 回経口投与群（287 例）または PCT 群（144 例）に無作為に割り付けた。タラゾパリブ群の 286 例および PCT 群の 126 例が投与を受けた。その結果，タラゾパリブは主要目的を達成し，PCT 群と比較してタラゾパリブ群で統計的に有意な PFS の改善を示した。

オラパリブやタラゾパリブは，BRCA 遺伝子変異を有する HER2 陰性の転移乳癌の治療において PARP 阻害によるベネフィットを示し，現在，NCCN の治療ガイドラインにおいて転移乳癌の治療として推奨されている。

1.2.2.5. 生殖細胞系 BRCA 遺伝子変異を有する転移乳癌に対する治療選択肢（まとめ）

1.2.1 項に記載のとおり，一般的には BRCA1 または BRCA2 遺伝子変異を有する患者は散発性乳癌患者と転帰が類似している [29] が，より低年齢であることが多いため，特に gBRCA 遺伝子変異を有する患者でアンメットメディカルニーズが高く，局所進行または転移乳癌患者では予後が不良で，治癒の可能性が低い。

プラチナ製剤による治療は，BRCA 遺伝子変異を有する進行乳癌で有望な予備的有効性を示してはいるものの，毒性を引き起こすほか，大規模な前向き無作為化試験では評価されていない。

PARP 阻害薬は，DNA 修復が欠損した BRCA 遺伝子変異を有する乳癌細胞において，一本鎖 DNA 損傷を誘発して合成致死をもたらす標的療法である。タラゾパリブは 1 日 1 回経口投与の薬剤であり，gBRCA 遺伝子変異を有する HER2 陰性の局所進行または転移乳癌の成人患者の治療を適応として，主要第 3 相試験である C3441009 試験のデータを根拠に米国および EU 等において承認されている。また，同じ PARP 阻害薬であるオラパリブは 1 日 2 回経口投与の薬剤であり，第 3 相試験において BRCA 遺伝子変異を有する転移乳癌患者で PARP 阻害のベネフィットが認められたことにより，有害なまたはその疑いがある gBRCA 遺伝子変異を有する HER2 陰性のがん化学療法歴のある転移乳癌患者の治療を適応として米国，EU および本邦等で承認されている。現在，BRCA 遺伝子変異を有する HER2 陰性の転移乳癌の治療において，タラゾパリブおよびオラパリブは NCCN の治療ガイドラインにおいて転移乳癌の治療として推奨されている。

本邦では，BRCA 遺伝子変異を有する転移乳癌患者の治療選択肢として使用できる PARP 阻害薬はオラパリブのみであり，依然としてこのような患者は予後不良であることから，新たな治療選択肢が望まれる。オラパリブおよびタラゾパリブは同じ PARP 阻害薬であるが，安全性プロファイルの差も報告されており[43]，患者にとって新たな治療選択肢となり得る。

さらに，PARP 阻害薬は PARP 触媒活性の阻害に加えて PARP トラッピングによってがん細胞に対する細胞傷害作用を発揮し，最終的にアポトーシスまたは細胞死を引き起こす[44]。タラゾパリブは，in vitro 試験によってオラパリブを含む他の PARP 阻害薬よりも PARP トラッピング活性が強力であることが示され，非臨床モデルでも顕著な細胞傷害作用が認められた[45]。

以上より，タラゾパリブは，本邦においても予後不良で治癒の可能性が低い BRCA 遺伝子変異を有する HER2 陰性の局所進行または転移乳癌患者にとって有効な治療選択肢となる可能性がある。

1.3. 去勢抵抗性前立腺癌に対する製品開発の根拠

1.3.1. 前立腺癌

本邦では，前立腺癌は男性のがんによる死亡原因の第 6 位であり，2021 年には約 12,900 人が前立腺癌で死亡したと推定されている。また 2021 年に前立腺癌と新たに診断された男性患者は約 95,400 人と推定され，これは男性においてすべてのがん腫の中で第 1 位であった [12]。米国では 2021 年に最大 268,490 人が前立腺癌と診断され，約 34,500 人が前立腺癌で死亡したと推定され，EU では 2020 年に 335,510 人が新たに前立腺癌と診断され，69,940 人が前立腺癌で死亡したと推定される[46,47]。

前立腺癌は疾患の自然経過と治療への反応性の両方によって特徴づけられる一連の臨床状態を経て進行する[48]。前立腺癌は初診時には限局性，局所進行性または転移性のいずれかであり，限局性前立腺癌の場合，外科手術または放射線療法などの根治的な初期治療により治癒する可能性があるが，一部の患者では再発または進行する。初期治療後に再発した患者または初診時から進行性または転移性疾患を有する患者では通常 ADT による治療が行われる。早期前立腺癌では，腫瘍が生存するために通常レベルのアンドロゲンが必要であり，このような前立腺癌はアンドロゲン依存性またはホルモン感受性と呼ばれる。そのため，アンドロゲンのレベルを低下させるまたはアンドロゲンの作用を遮断する治療により腫瘍の増殖を防ぐことができる。ほとんどの患者は治療早期においてはアンドロゲン除去（去勢）に感受性を持つが，最終的には CSPC から CRPC へと進行する。CRPC はテストステロン値が去勢レベル（50 ng/dL 未満）にもかかわらず腫瘍が進行する状態と定義され，治癒がより困難な進行癌とみなされる。前立腺癌のおよそ 10%～20%は去勢抵抗性と報告されている[49]。

前立腺癌男性患者の予後は転移の発症により大きく悪化する（5 年生存率が 31%）[50]。さらに，転移性 CRPC（mCRPC）患者は一般的に転移性去勢抵抗性の発症後 18 ヵ月（中央値）で死に至り，全身状態の悪化ならびに疼痛や悪液質などの症状悪化に関連する重要な事象を伴うことが多い[51,52,53,54]。

1.3.2. 去勢抵抗性前立腺癌に対する治療

最終的には疾患進行し，他の致死的な合併症を伴わない死亡に至るため，mCRPC 患者の治療には依然として大きなアンメットメディカルニーズがあり，予後の改善が必要である[55]。

本邦において，NHT であるエンザルタミドおよびアビラテロン／プレドニゾロンが使用可能となる前に mCRPC に対して承認されていた治療法は，ドセタキセルのみであった[56]。ドセタキセ

ル投与歴のある mCRPC 患者に対して NHT が承認されたことは，大きな治療法の進歩であった。その後まもなく，NHT はより大規模な患者集団である化学療法歴のない mCRPC に対しても承認され，現在当該患者集団における標準治療となっている。mCRPC に使用される他の薬剤としては，化学療法であるカバジタキセルおよび骨転移を標的としたラジウム 223 がある[57,58]。さらに最近では，PARP 阻害薬であるオラパリブの単剤療法が BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する CRPC を適応症として承認されている[59]。

1.3.2.1. 化学療法

ドセタキセルは，mCRPC 患者の治療において生存のベネフィットが示された最初の細胞傷害性化学療法である[56]。ドセタキセルとプレドニゾロンの併用をミトキサントロンとプレドニゾロンの併用と比較した TAX-327 試験結果に基づき，mCRPC に対してドセタキセルが承認された。ドセタキセル Q3W 群の患者の OS はミトキサントロン群と比較して有意に長く，ドセタキセル Q3W 群およびミトキサントロン群の OS の中央値はそれぞれ 18.9 ヵ月（95% CI：17.0，21.2）および 16.5 ヵ月（95% CI：14.4，18.6）であった。ドセタキセルに関連する主な AE は，脱毛症，疲労，悪心，下痢および神経障害であった。ガイドラインでは，症候性の急速な進行［visceral crisis（重篤な内臓転移）］を認める，または CTC にアビラテロンとエンザルタミドの臨床的抵抗性に関連する AR-V7 を認める mCRPC 患者に対してドセタキセルを使用することが推奨されている[60]。

カバジタキセルは，チューブリンに結合する第 2 世代の半合成タキサン誘導体であり，ドセタキセル治療後に進行した mCRPC の治療薬である。第 3 相試験（TROPIC 試験）では，mCRPC に対するカバジタキセルとプレドニゾロンの併用の有効性が示された[57]。OS の中央値はカバジタキセル群が 15.1 ヵ月（95% CI：14.1，16.3），ミトキサントロン群が 12.7 ヵ月（95% CI：11.6，13.7）であり，死亡相対リスクを 30%低下させた。カバジタキセルに関連する主な AE は，Grade 3 以上の好中球減少症，白血球減少症および貧血を含む血液学的毒性であった。Grade 3 以上の主な非血液学的毒性は下痢であった。

1.3.2.2. ラジウム 223

ラジウム 223 は症候性の骨転移を有する CRPC 患者に対する α 線を放出する放射性医薬品である[58]。ラジウム 223 はカルシウムに類似した性質を有する骨に集積する薬剤であり，骨芽細胞の活性が高い領域に取り込まれ，主に修復不能な DNA 二本鎖切断によるアポトーシスを誘導する。α 粒子の半減期が短いため，骨髄を含む隣接する正常細胞に対する潜在的毒性が最小限に抑えられる。ALSYMPCA 試験は，mCRPC 患者（症候性の骨転移を有する患者のみ）を対象にラジウム 223 と最良標準治療の併用とプラセボと最良標準治療の併用を比較した第 3 相試験である。この試験では，ラジウム 223 はプラセボと比較して OS を有意に延長させた。ラジウム 223 に関連する毒性は軽度であり，主な血液学的 AE は貧血，血小板減少症および好中球減少症であった。

1.3.2.3. 新規ホルモン療法

ADT は進行前立腺癌に対する主なホルモン療法である。ADT は，両側精巣除去術または GnRH 作動薬または拮抗薬の投与により行われる。ADT に対する耐性にかかわらず，CRPC は癌細胞の生存および疾患の進行に不可欠な AR による転写プログラムに依存している。CRPC 患者では，性腺外でのアンドロゲン生合成の増加および AR のアップレギュレーションが報告されている。

アビラテロン

アビラテロンは，アンドロゲンの生合成に必要な CYP17 の選択的阻害薬である。アビラテロンは，鉱質コルチコイドが過剰に生成されるリバウンド効果を引き起こす可能性があることを考慮し，CYP17 阻害の上流で ACTH およびステロイドを減少させるため，プレドニゾロンと併用する。COU-AA-301 試験は，アビラテロン＋プレドニゾロンまたはプラセボ＋プレドニゾロンを評価した第 3 相試験である[61]。OS の中央値（主要評価項目）は，アビラテロン群で良好であった（HR = 0.65，p < 0.001）。主な AE は疲労，体液貯留および浮腫，背部痛，悪心，関節痛および便秘であった。肝トランスアミナーゼの上昇もアビラテロン投与群で認められた。

COU-AA-302 試験は，化学療法未治療の無症候性または軽度の症候性の mCRPC 患者を対象に，アビラテロン＋プレドニゾロンまたはプラセボ＋プレドニゾロンを評価した第 3 相試験である[62]。主要評価項目は rPFS および OS であった。この試験結果では，rPFS（HR = 0.53，p < 0.001）および OS（HR = 0.81，p = 0.0033）においてアビラテロンのベネフィットが示された。COU-AA-301 試験と比較して薬剤曝露期間が長いにもかかわらず新たな安全性シグナルは認められなかった。この試験結果により，アビラテロン＋プレドニゾロンは化学療法による前治療歴の有無にかかわらず mCRPC 患者の標準治療となった。

エンザルタミド

エンザルタミドは第 2 世代の経口 AR シグナル伝達経路阻害薬である。エンザルタミドはアンドロゲンの AR への結合を競合的に阻害し，受容体に対する親和性がビカルタミドよりも高く，ビカルタミドが部分アゴニスト作用を示すのに対してエンザルタミドはアゴニスト作用を示さない。したがって，AR が過剰発現し抗アンドロゲン薬に抵抗性を示す前立腺癌細胞においてもエンザルタミドは AR の核内への移行を阻害し（一方，ビカルタミドはこの作用を増強する），また AR の DNA への結合をビカルタミドよりも強く阻害する。エンザルタミドは CRPC への適応を有し，推奨用量は 160 mg QD である。

当初，エンザルタミドはドセタキセルの治療歴を有する mCRPC 患者に対する治療として，欧米および本邦で承認された。AFFIRM 試験は，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同，第 3 相試験であり，前治療として 1 または 2 レジメンの化学療法後に疾患進行が認められた CRPC 患者 1199 例を対象にエンザルタミド 160 mg QD の経口投与を評価した[63]。主要評価項目は OS であった。この試験では，エンザルタミド群で OS の統計的に有意な改善が認められ，プラセボ群と比較して 37%死亡リスクを低減させた［HR = 0.63（0.53，0.75），p < 0.001］。エンザルタミド群およびプラセボ群の OS の中央値はそれぞれ 18.4 ヵ月および 13.6 ヵ月であり，ドセタキセルの投与歴を有する患者集団においてエンザルタミド群に良好な結果であった。さらに，エンザルタミド群ではプラセボ群と比較して，PSA の進行までの期間，rPFS および骨関連事象の初回発現までの期間を含むすべての重要な副次評価項目で有意な改善が認められた。

化学療法歴がなく，無症候性または軽度の症候性である mCRPC 患者 1717 例を対象に実施されたエンザルタミドの第 3 相試験（PREVAIL 試験）において，rPFS および OS の有意な改善が認められた[64,65]。プラセボと比較してエンザルタミドにより，これら主要評価項目（rPFS および OS）およびすべての副次評価項目で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。エンザルタミドは死亡リスクを 29%減少させ［HR = 0.706（0.596，0.837），p < 0.001］，BICR 評価による rPFS において画像上の進行または死亡を 81%減少させた［HR = 0.186（0.149，0.231），p < 0.001］。この試験結果により，エンザルタミドは欧米および本邦で mCRPC 患者の治療として承認された。

1.3.2.4. PARP 阻害薬による単剤療法

HRR 変異陽性前立腺癌に対する PARP 阻害薬の単剤療法については，これまでに複数の試験で評価されている。

- C3441006 試験では，多くの前治療歴を有する HRR 変異陽性 mCRPC 患者を対象にタラゾパリブの有効性に関する proof of concept が確立された。

- 第 2 相試験である TRITON2 試験では，アンドロゲン受容体標的療法およびタキサン系化学療法歴を有する HRR 変異陽性 mCRPC 患者を対象に，rucaparib の単剤療法が評価された[66]。主要評価項目が ORR であるこの単群試験により，BRCA 変異陽性 mCRPC 患者を対象に rucaparib の単剤療法が FDA により承認された。

- アビラテロンまたはエンザルタミドの治療中に進行した HRR 変異陽性 mCRPC 患者を対象に，アビラテロンまたはエンザルタミド（医師による選択）とオラパリブを比較した第 3 相試験（PROfound 試験）では，特定の HRR 遺伝子変異（BRCA1/2，ATM，BARD1，BRIP1，CDK12，CHEK1，CHEK2，FANCL，PALB2，PPP2R2A，RAD51B，RAD51C，RAD51D または RAD54L）を有する mCRPC に対する PARP 阻害薬の抗腫瘍効果が確認された[59,67]。rPFS の改善および後に確認された OS のベネフィットを基に，オラパリブは，HRR 変異陽性 mCRPC 患者を対象に米国で，また BRCA1/2 変異陽性 mCRPC 患者を対象に本邦および EU で承認された。

1.3.2.5. PARP 阻害薬と AR シグナル伝達経路阻害薬との併用

非臨床モデルおよび臨床検体より得られた結果から，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かかわらず，mCRPC 患者に対する治療選択肢となり得る以下の 3 つの根拠が考えられる[59,68]。

- AR シグナル伝達経路阻害により BRCA1 などの HRR 遺伝子の発現が抑制され（BRCAness），PARP 阻害薬に対する感受性が高まる[69,70,71]。

- PARP1 活性は AR が最大限に機能するために必要であり，PARP を阻害することによって AR シグナル伝達が抑制され，AR 阻害薬に対する感受性が高まると予想される[72,73]。

- AR 阻害に対する臨床的耐性および RB1/BRCA2 の共欠失が関連する場合があり，ひいては PARP 阻害に対する感受性が生じる[74]。

PARP と AR が強い相互作用を示し，PARP は AR の転写補助因子の役割を果たすことを考慮すると，エンザルタミドが AR を直接標的とすることは，アビラテロンがテストステロン生合成の阻害を介して AR を間接的に阻害することよりも作用機序として優れている可能性がある。したがって，上述の 3 つの根拠は，他の第 3 相試験（PROpel など）で PARP 阻害薬と併用投与された CYP17α 水素化酵素阻害薬であるアビラテロンには必ずしも当てはまらない可能性がある。

さらに，PARP 阻害薬（オラパリブ）とアビラテロンの併用投与を評価した第 3 相試験（PROpel 試験）では，HRR 遺伝子変異の有無を問わない mCRPC 患者に対して臨床的ベネフィットが認められた[75,76]。この試験では，mCRPC に対して 1 次治療が対象となる患者が HRR 変異陽性の有無を問わず組み入れられ，後ろ向きに腫瘍組織および ctDNA を用いて HRR 変異が同定された。患者はアビラテロン（1000 mg QD）／プレドニゾロンとオラパリブ（300 mg BID）またはプラセボとの併用投与を受けた。主要評価項目は治験責任医師評価による rPFS で

あった。OS は重要な副次評価項目として評価された。rPFS の中央値はアビラテロン＋プラセボ群と比較して，アビラテロン＋オラパリブ群で有意に長く［24.8 ヵ月および 16.6 ヵ月，HR = 0.66（95% CI：0.54，0.81），p < 0.001］，rPFS の一貫したベネフィットが，HRR 変異陽性および非 HRR 変異陽性患者集団で認められた。OS はイベント数が不十分であったが（28.6% maturity），HR は 0.86（95% CI：0.66，1.12；p = 0.29）であった。アビラテロン＋オラパリブ群の主な AE は，貧血，疲労／無力症および悪心であった。

1.3.2.6. 去勢抵抗性前立腺癌に対する治療（まとめ）

1.3.1 項に記載のとおり，前立腺癌患者にとって去勢抵抗性の発症は致死的な進行を意味し，全身状態の悪化ならびに骨転移に伴う疼痛や悪液質などの症状悪化に関連する重要な事象を伴うことが多い。

本邦でも化学療法歴のない CRPC に対して NHT が承認され，CRPC 患者の予後の改善に寄与した（1.3.2.3 項）が，依然として CRPC は致死的な疾患であり，アンメットメディカルニーズが高い。そのため，予後の改善および疾患進行に伴う臨床症状の悪化や化学療法の開始を遅らせること，QoL を改善することが期待される新たな治療選択肢が望まれる。

1.3.2.5 項に示した根拠より，タラゾパリブおよびエンザルタミドの併用投与は，予後不良で治癒の可能性が低い CRPC 患者にとって有効な治療選択肢となる可能性がある。

1.4. 臨床開発

1.4.1. 外国における開発状況

乳癌

固形癌患者を対象とし完了した主な臨床試験には，タラゾパリブの推奨用量の検討等を行った外国第 1 相試験（C3441007 試験），gBRCA 変異陽性の進行または転移乳癌患者を対象とした外国第 2 相試験（C3441008 試験）および外国第 3 相試験（C3441009 試験）がある。C3441009 試験において PCT 群と比較してタラゾパリブ投与群で PFS の有意な延長が示され，主要目的を達成した。本外国第 3 相試験の成績に基づき，タラゾパリブは gBRCA 遺伝子変異陽性 HER2 陰性の局所進行または転移乳癌を適応症とした製造販売承認を米国にて 2018 年 10 月 16 日，EU にて 2019 年 6 月 20 日に取得している（米国ではコンパニオン診断システムとして Myriad Genetics 社の BRACAnalysis CDx が承認されている）。2022 年 10 月時点でタラゾパリブは 75 の国と地域で承認されている。

去勢抵抗性前立腺癌

CRPC を対象に実施したタラゾパリブの臨床試験としては，CRPC に対する全身抗悪性腫瘍療法歴がない mCRPC 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（C3441021 試験）および HRR 遺伝子変異を有し，NHT およびタキサン系化学療法の投与歴がある mCRPC 患者を対象とした外国第 2 相試験（C3441006 試験）がある。1.3.2.5 項に記載したタラゾパリブとエンザルタミドの併用投与により，臨床結果が有意に改善するという仮説を評価するために，HRR 遺伝子変異の有無を問わない mCRPC 患者を対象にタラゾパリブ＋エンザルタミドとプラセボ＋エンザルタミドの有効性および安全性を評価する C3441021 試験を実施した。

C3441021 試験の二重盲検パートにおいて，HRR 遺伝子変異の有無を問わない患者集団を対象に実施した rPFS の最終解析の結果，タラゾパリブ＋エンザルタミド投与群において，主要評価項目である BICR による rPFS の統計的に有意かつ臨床的に意味のある延長が認められた。また，治験薬であるタラゾパリブ 0.5 mg QD と併用薬であるエンザルタミド 160 mg QD に新たな安全

性プロファイルの懸念は認められず，タラゾパリブの単剤投与およびエンザルタミドの単剤投与で報告されている安全性プロファイルと一致していた。

1.4.2. 本邦における開発状況

乳癌

本邦においては，日本人進行固形癌患者を対象に，日本人の推奨用量を評価する国内第 1 相試験（C3441030 試験）（漸増パート）を実施し，日本人における推奨用量は外国人と同じ 1 mg QD と決定した。さらに，同 C3441030 試験の拡大パートとして，gBRCA 遺伝子変異陽性 HER2 陰性の局所進行または転移乳癌の日本人患者を対象にタラゾパリブ単剤の有効性および安全性を評価する試験を実施した。その結果，タラゾパリブ 1.0 mg QD は，gBRCA 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，事前に規定した確定奏効率を上回り，臨床的に意味のある抗腫瘍効果を示した（4.1.4.2.1 項）。

去勢抵抗性前立腺癌

上述の C3441030 試験で日本人の推奨用量を決定した後，mCRPC 患者を対象とした国際共同第 3 相試験である C3441021 試験の二重盲検パートに日本人患者を組み入れた。その結果，日本人患者集団においても主要評価項目である rPFS において全体集団と一貫性のある結果が示され，安全性プロファイルも全体集団と同様であった。

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。

なお，【効能又は効果（案）】に記載した 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とは，体外診断用医薬品また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（病的変異または病的変異疑い）を有することが確認された乳癌である。

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。

1.4.3. 臨床データパッケージ

乳癌および CRPC の申請資料は，日本人進行固形癌患者を対象とした C3441030 試験を含む固形癌（主に乳癌）患者を対象とした 5 試験（mCRPC を対象とした試験を除く），mCRPC 患者を対象とした 2 試験，固形癌患者を対象とした臨床薬理試験 5 試験，非盲検継続投与試験 1 試験，健康被験者を対象とした食事の影響試験 1 試験および血液がん患者を対象とした 1 試験で構成されている。本申請に含まれる臨床試験一覧を Table 1 に示す。なお，治験実施計画書番号

が複数付与されている試験があるが，以降本文（一部図表を除く）では「C344」から始まる番号を用いる。

乳癌

上記の臨床試験の中で 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た第 3 相試験（C3441009 試験）および日本人進行固形癌患者（用量漸増パート）と gBRCA 遺伝子変異を有する日本人進行乳癌患者（拡大パート）を対象とした C3441030 試験，ならびにその他固形癌を対象とし完了した 2 試験［進行固形癌患者を対象とした First in Human 試験（C3441007 試験），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た第 2 相試験（C3441008 試験）］を評価資料に含め，C3441009 試験を主要試験とした。本邦での承認申請における主な臨床データパッケージ（評価資料）を Figure 2 に示す。

去勢抵抗性前立腺癌

乳癌の評価資料でもある進行固形癌患者を対象とした First in Human 試験（C3441007 試験）および日本人進行固形癌患者を対象とした第 1 相試験（C3441030 試験）に加え，mCRPC 患者を対象とした C3441021 試験および C3441006 試験を CRPC の評価資料として含め，C3441021 試験を主要試験とした。本邦での承認申請における主な臨床データパッケージ（評価資料）を Figure 3 に示す。

いずれもヘルシンキ宣言に基づく倫理原則に従い，ICH の医薬品の臨床試験の実施の基準を遵守して実施した。治験実施施設は，それぞれの治験審査委員会または独立倫理委員会の承認を取得した。すべての患者から試験参加前に書面による同意を取得した。また，各国のすべての規制要件に従った。

Figure 2.　乳癌の承認申請における臨床データパッケージ（評価資料）

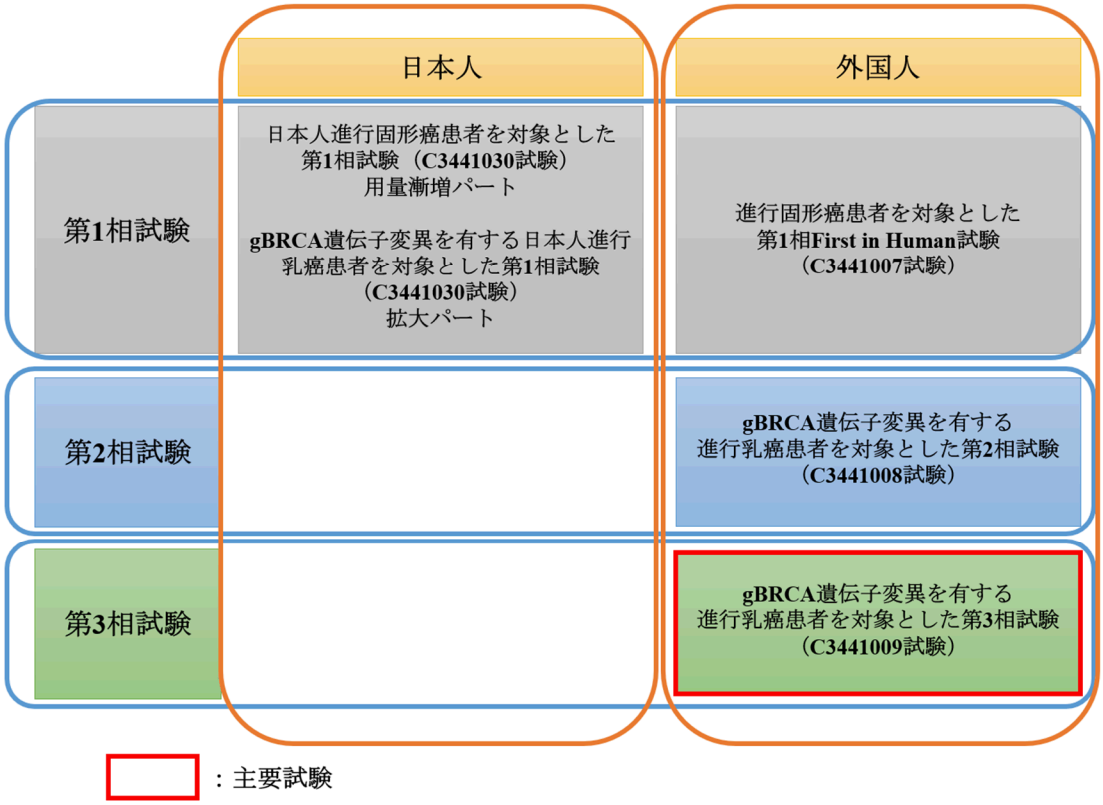


Figure 3.　去勢抵抗性前立腺癌の承認申請における臨床データパッケージ（評価資料）

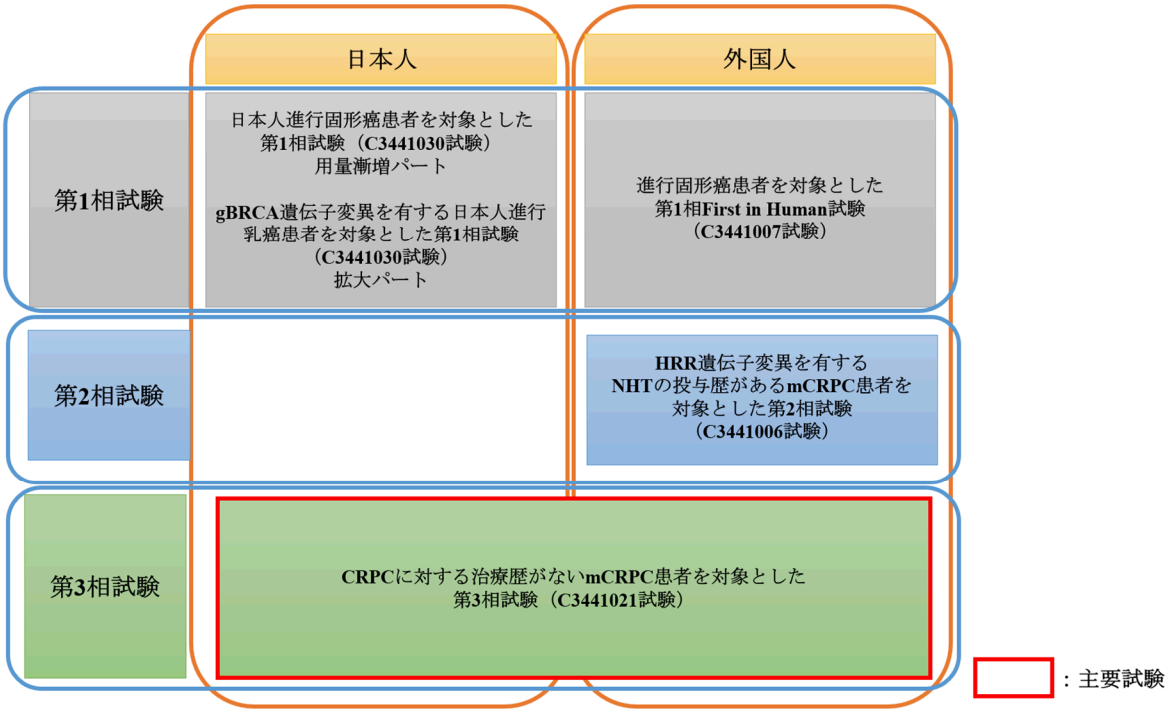


Table 1.　本邦の承認申請に用いる臨床試験一覧

治験 No.	開発相	試験の標題	評価したタラゾパリブの投与方法	投与を受けた試験全体の患者数（試験の進行状況）[a]	評価／参考資料 承認申請に用いた評価項目	
					乳癌	去勢抵抗性前立腺癌
固形癌患者を対象とした治験（前立腺癌は別途記載）						
C3441030	第 1 相	日本人進行固形癌患者を対象としたタラゾパリブ（PARP 阻害薬）の安全性，PK および抗腫瘍効果を検討する第 1 相試験	用量漸増パート 0.75 mg/日，1.0 mg/日 拡大パート 1.0 mg/日（中等度の腎機能障害を有する患者では 0.75 mg/日）	用量漸増パート：9 例 （0.75 mg/日：3 例，1.0 mg/日：6 例 [b]） 拡大パート ：19 例 （1.0 mg/日：17 例 [b]，0.75 mg/日：2 例） （完了）	評価 有効性 安全性 PK	評価 安全性 PK
673-301 (C3441009, EMBRACA)	第 3 相	転移乳癌に対する化学療法歴があり，生殖細胞系 BRCA 遺伝子変異を有する局所進行および／または転移乳癌患者を対象に，タラゾパリブと治験責任医師が選択した治療薬を比較する第 3 相，非盲検，無作為化，並行，2 群，多施設共同試験	1.0 mg/日	タラゾパリブ：286 例 [b] 治験責任医師が選択した化学療法（単剤投与）：126 例 （完了）	評価 有効性 安全性 PK	参考 安全性
673-201 (C3441008, ABRAZO)	第 2 相	生殖細胞系 BRCA 遺伝子変異を有する局所進行および／または転移乳癌患者を対象にタラゾパリブを投与する 2 期，2 コホートの第 2 相試験	1.0 mg/日	83 例 [b] （完了）	評価 有効性 安全性 PK	参考 安全性
PRP-001 (C3441007)	第 1 相	進行または再発固形癌患者を対象にタラゾパリブを 1 日 1 回経口投与する単群，非盲検，第 1 相，First in Human 試験	0.025～1.1 mg/日：用量漸増（パート 1） 1.0 mg/日：拡大（パート 2）	110 例 （1.0 mg/日：77 例 [b]，その他の用量：33 例） （完了）	評価 安全性 PK	評価 安全性 PK

Table 1.　本邦の承認申請に用いる臨床試験一覧

治験 No.	開発相	試験の標題	評価したタラゾパリブの投与方法	投与を受けた試験全体の患者数（試験の進行状況）[a]	評価／参考資料 承認申請に用いた評価項目	
					乳癌	去勢抵抗性前立腺癌
C3441020 (NEOTALA)	第 2 相	gBRCA1/2 変異を有する早期の HER2 陰性乳癌患者を対象に術前補助化学療法としてタラゾパリブを投与する，多施設共同，単群，非無作為化，非盲検，第 2 相試験	1.0 mg/日（24 週間投与）	61 例（完了）	参考 安全性	参考 安全性
MDV3800-01 (C3441001)	第 1 相	腎機能障害を有するまたは正常な腎機能を有する進行固形癌患者を対象にタラゾパリブを検討する第 1 相，非盲検 PK および安全性試験	0.5 mg/日（22 日間投与）	34 例（完了）	参考 安全性 PK	参考 安全性 PK
MDV3800-02 (C3441002)	第 1 相	肝機能障害を有するまたは正常な肝機能を有する進行固形癌患者を対象にタラゾパリブを検討する第 1 相，非盲検 PK および安全性試験	0.5 mg/日（22 日間投与）	38 例（完了）	参考 安全性 PK	参考 安全性 PK
MDV3800-03 (C3441003)	第 1 相	進行固形癌患者を対象に[^{14}C]標識タラゾパリブを検討する第 1 相，非盲検試験	[^{14}C]標識 1 mg（1 回投与）	6 例（完了）	参考 安全性 PK	参考 安全性 PK
MDV3800-04 (C3441004)	第 1 相	進行固形癌患者を対象にタラゾパリブの PK に対するイトラコナゾールおよびリファンピシンの影響を評価する第 1 相，非盲検，2 群，薬物相互作用試験	A 群：0.5 mg B 群：1.0 mg （2 回投与）	A 群：19 例 B 群：17 例 （完了）	参考 安全性 PK	参考 安全性 PK
MDV3800-14 (C3441005)	第 1 相	進行固形癌患者を対象に心臓の再分極に対するタラゾパリブの影響を評価する非盲検，第 1 相試験	1.0 mg/日（22 日間投与）	37 例[b]（完了）	参考 安全性 PK	参考 安全性 PK

Table 1.　本邦の承認申請に用いる臨床試験一覧

治験 No.	開発相	試験の標題	評価したタラゾパリブの投与方法	投与を受けた試験全体の患者数（試験の進行状況）[a]	評価／参考資料 承認申請に用いた評価項目	
					乳癌	去勢抵抗性前立腺癌
MDV3800-13 (C3441010)	第 2 相	タラゾパリブの投与を受けた進行固形癌患者を対象とした第 2 相，多施設共同，単群，非盲検，継続投与，安全性試験	タラゾパリブ 最大 1.0 mg/日	118 例[b] 開始用量 1 mg/日未満：66 例 1 mg/日：52 例 （完了）	参考 安全性	参考 安全性
前立腺癌患者を対象とした治験						
C3441006	第 2 相	NHT（エンザルタミドまたはアビラテロン）の投与歴があり，DDR 欠損を有する mCRPC 患者を対象に，タラゾパリブを評価する非盲検，非対照，多施設共同試験	1.0 mg/日（中等度の腎機能障害を有する患者では 0.75 mg/日）	127 例 （完了）	参考 安全性	評価 有効性 安全性 PK
C3441021	第 3 相	CRPC に対する全身抗悪性腫瘍療法歴がなく，DDR 欠損の有無を問わない mCRPC 患者を対象に，エンザルタミドとタラゾパリブの併用投与を評価する第 3 相，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，多施設共同試験	パート 1 エンザルタミドとの併用として 0.5 mg/日または 1.0 mg/日 パート 2（コホート 1） エンザルタミドとの併用として 0.5 mg/日（中等度の腎機能障害を有する患者では 0.35 mg/日）	19 例 0.5 mg/日：6 例 1.0 mg/日：13 例 799 例 （完了）	参考 安全性	評価 有効性 安全性 PK

Table 1.　本邦の承認申請に用いる臨床試験一覧

治験 No.	開発相	試験の標題	評価したタラゾパリブの投与方法	投与を受けた試験全体の患者数（試験の進行状況）[a]	評価／参考資料 承認申請に用いた評価項目	
					乳癌	去勢抵抗性前立腺癌
血液がん患者または健康被験者を対象とした治験						
673-103 (C3441023)	第 1 相	健康な成人男性を対象にタラゾパリブの食事の影響を評価する第 1 相試験	0.5 mg を絶食条件下で 1 回および高脂肪，高カロリー食摂取後に 1 回投与	18 例（完了）	参考 安全性 PK	参考 安全性 PK
PRP-002 (C3441022)	第 1 相	進行血液がん患者を対象にタラゾパリブを 1 日 1 回経口投与する 2 群，非盲検，第 1 相試験	0.1～2.0 mg/日	33 例（完了）	参考 安全性 PK	参考 安全性 PK

出典：Study 673-301 CSR Table 14.1.1.1; Study 673-201 CSR Table 14.1.1.1; Study PRP-001 CSR Table 14.1.1.3; Study MDV3800-03 CSR Table 14.1.1; Study PRP-002 CSR Table 14.1.1; Study 673-103 CSR Table 14.1-1; Module 2.7.4 SCS Appendix 6 Listing 1.4, and Listing 2.1.4; C3441030 CSR Table 14.1.1.1.A and Table 14.1.1.1.B; C3441020 CSR Table 16.2.1.2.1; C3441021 CSR Table 14.1.1.1 and Table 14.1.1.1.a; C3441006 CSR Table 14.1.1.1

BRCA：乳癌感受性（遺伝子），CSR：治験総括報告書，No.：番号

a.　「完了」とは，主要解析が完了し，CSR が作成済みの試験を指す。完了した試験に組み入れられた患者の一部は，治験実施計画書の規定に従って治験薬を投与中であるか安全性または生存調査のために追跡を継続している。

b.　安全性併合解析集団（1.0 mg/日で投与開始した患者集団）。C3441010 試験では，先行試験または継続試験期間のいずれかにてタラゾパリブ 1 mg/日で投与開始した患者（57 例）が含まれる。

1.4.4. 科学的ガイドラインおよび規制当局の助言

Medivation, Inc（Medivation 社）は，2015 年 10 月 6 日に BioMarin Pharmaceutical Inc［BioMarin（San Rafael, CA, US）］からタラゾパリブをライセンス導入した。Medivation 社は 2016 年 9 月 28 日付けで Pfizer 社（New York, NY）の完全所有子会社になっている。

乳癌および CRPC の治療の適応症取得のために承認申請に用いた臨床試験は，以下の関連する指針に従って計画，実施および解析した。

- FDA：「Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologicals」（2007 年 5 月）[77]，「Cancer Drugs and Biological Products – Clinical Data in Marketing Applications」（2001 年 10 月）[78]
- EMA：「Guideline on Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man v 4.0」（2012 年 12 月）[79]，「Guideline on Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man v 5.0」（2017 年 9 月）[80]，「Appendix 1 to the Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man」（2012 年 12 月）[81]
- 厚生労働省：「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（2005 年）[82]および「国際共同治験に関する基本的考え方について」（2007 年）[83]

1.4.4.1. 外国でのガイダンスと助言

米国および EU の規制当局との面談における各適応症ごとの主な論点は以下のとおりであった。

乳癌

- 20[redacted] 年および 20[redacted] 年，FDA との [redacted] meeting および CHMP との [redacted] において，[redacted] と [redacted] に関する [redacted] および [redacted] について議論し，以下について FDA および CHMP の合意を得た。
  - [redacted] の [redacted] とし，[redacted] に使用すること
  - [redacted]，[redacted] および [redacted] が，[redacted] と [redacted] することの妥当性
- 20[redacted] 年 [redacted] 月，FDA からの書面回答にて，米国の [redacted] 社 [redacted] の [redacted] について合意を得た（[redacted] と [redacted]，[redacted] とする合意を含む）。
- 20[redacted] 年 [redacted] 月，FDA と [redacted] meeting を行い，[redacted] である [redacted] および [redacted] を基に [redacted] であるとの見解を得た。
- 20[redacted] 年 [redacted]～[redacted] 月，[redacted]（アイスランド）および [redacted]（スウェーデン）と [redacted] meeting を行い，[redacted] である [redacted] および [redacted]

[redacted]を踏まえ，[redacted]について合意を得た。

去勢抵抗性前立腺癌

mCRPC 患者を対象とした第 3 相試験および承認申請について米国および EU の規制当局と相談を行い，以下の見解を得た。

【米国】

- 20[redacted] 年 [redacted] 月，[redacted] Meeting において，[redacted]を有する [redacted]を対象とした[redacted]の[redacted]の結果に基づいた[redacted]との見解を得た。
  [redacted]について，[redacted]を追加すること，[redacted]とすること，[redacted]，[redacted]および[redacted]について助言を得た。

- 20[redacted] 年 [redacted] 月，[redacted] Meeting において，[redacted]は[redacted]あるいは[redacted]を対象とした[redacted]を支持する可能性はあり，[redacted] に [redacted]を対象とした[redacted]すること，[redacted]において[redacted]を [redacted]（[redacted]を有する患者では [redacted]）[redacted]について合意を得た。また，[redacted]は除外するべきとの助言を得た。

- 20[redacted] 年 [redacted] 月，[redacted] 月，[redacted] 月，[redacted] meeting において，[redacted]とした[redacted]の[redacted]として[redacted]とした[redacted]（[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）に関する合意を得た。

- 20[redacted] 年 [redacted] 月，[redacted] meeting において，[redacted] の結果に基づいた[redacted]を対象とした[redacted]は可能であること，また[redacted]を以て[redacted]する場合には[redacted]かつ [redacted]を[redacted]について助言を得た。

【EU】

- 20[redacted] 年 [redacted] 月，[redacted] において，ファイザーが提案する [redacted]を対象とした[redacted]の[redacted]に基づいた[redacted]はあるとの見解を得た。また，[redacted] に [redacted]あるいは[redacted]は[redacted]。

- 20[redacted] 年 [redacted] 月，[redacted] において，[redacted]を対象に，[redacted]における[redacted] を[redacted]した場合，[redacted]を有する [redacted]を[redacted]について合意を得た。[redacted]を含めた[redacted]とするためには，[redacted]における[redacted]を示す必要があること，[redacted]

[redacted]における[redacted]を含めた[redacted]について助言を得た。

- 20[redacted]年[redacted]月，[redacted] meeting において，[redacted]の結果に基づいた[redacted]を[redacted]した[redacted]について合意を得た。

1.4.4.2. 本邦でのガイダンスと助言

gBRCA 変異陽性の進行または転移乳癌患者および去勢抵抗性前立腺癌患者を対象としたタラゾパリブの開発に係る，医薬品医療機器総合機構との主な相談状況を以下に示す。

乳癌

- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]相談（受付番号：[redacted]）において，[redacted]，[redacted]および[redacted]の[redacted]および[redacted]について助言を求めた。[redacted]および[redacted]について，以下の見解を得た。
  - [redacted]に[redacted]に[redacted]（[redacted]）と[redacted]（[redacted]）について[redacted]することは[redacted]と考えることから，相談者の提示する[redacted]の[redacted]とすることには[redacted]と考える。また，[redacted]（[redacted]）及び[redacted]について，[redacted]に基づき評価すべきと考える。
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]について，[redacted]に関するガイドラインに基づく[redacted]し、[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施した。[redacted]で[redacted]を[redacted]ものの、その[redacted]，[redacted]，[redacted]および[redacted]に関する考察を説明し，[redacted]に基づき[redacted]について相談した。その結果，以下の見解を得た。
  - [redacted]（[redacted]）と[redacted]（[redacted]）との間の[redacted]及び[redacted]について，[redacted]を前提として，[redacted]に基づき[redacted]はあると考える。ただし，[redacted]と[redacted]の[redacted]については，[redacted]に留意すること。

- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し，[redacted]で使用された[redacted]（[redacted]）と[redacted]（[redacted]）で[redacted]と考える検討結果を説明し，[redacted]について相談した。その結果，[redacted]については[redacted]との見解を得た。また，[redacted]相談の[redacted]に対する助言に関して，[redacted]および[redacted]を[redacted]とすることおよび[redacted]は[redacted]との見解を得た。

去勢抵抗性前立腺癌

- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，[redacted]相談（受付番号：[redacted]）において，[redacted]とした[redacted]について助言を求めた。その結果，[redacted]の[redacted]を[redacted]と考えること，[redacted]に係る[redacted]を行う場合，[redacted]の[redacted]については，[redacted]となるとの見解を得た。

1.4.5. 外国での承認・審査状況

2022 年 10 月現在，gBRCA 変異陽性の進行または転移性乳癌を適応症としてタラゾパリブは米国，EU を含む 75 の国と地域で承認されている。また，CRPC を適応症とした製造販売承認申請を米国において 2022 年 12 月に行っており，審査中である。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

タラゾパリブの市販予定製剤は，3 種類の含量（0.1 mg，0.25 mg および 1 mg）の経口投与用即放性カプセル剤である。さらに，ヒト ADME 試験［C3441003（MDV3800-03）試験］にのみ経口液剤を使用した。本申請に含まれる臨床試験では 3 世代（Generation：以下 Gen）の製剤（Gen 1.0，Gen 2.0 および Gen 3.1）を使用した。

3 世代すべて，タラゾパリブトシル酸塩（別名 PF-06944076-15）を有効成分として含有しており，添加剤としてケイ酸処理結晶セルロースを使用し，ヒプロメロースカプセルに充填した即放性カプセルである。Gen 1.0 製剤は C3441007（PRP-001）試験および C3441022（PRP-002）試験で使用し，Gen 2.0 製剤は C3441023（673-103）試験および C3441007（PRP-001）試験で使用した。C3441008（673-201）試験および C3441009（673-301）試験では初回の臨床製剤として Gen 2.0 製剤を使用し，試験中に Gen 3.1 製剤に切り替えた。Gen 3.1 製剤は C3441030 試験，C3441005（MDV3800-14）試験，C3441021 試験などその他の臨床試験でも使用した（M2.7.1, Table 2 参照）。Gen 1.0，Gen 2.0 および Gen 3.1 はカプセルサイズおよび有効成分含有量がそれぞれ異なる製剤である。第 3 相試験である C3441009（673-301）試験や C3441021 試験をはじめ，複数の臨床試験に使用した Gen 3.1 カプセルは，カプセルの印字の有無と色を除いて，市販予定製剤と同一である。

C3441008（673-201）試験および C3441009（673-301）試験では，試験当初には Gen 2.0 のタラゾパリブ 0.25 mg のみが供給され，1 mg の用量は 4 個の 0.25 mg（Gen 2.0）カプセルを用いた。これらの試験で 1 mg の用量を投与するために，2014 年 12 月時点［C3441008（673-201）試験および C3441009（673-301）試験のいずれも進行中］ で，Gen 3.1 の 1 mg カプセルを導入した。4 個の 0.25 mg（Gen 2.0）カプセルで試験を開始した患者に関しては，試験を通して 1 mg 用量として 4 個の 0.25 mg カプセルを投与した。なお，0.25 mg カプセルは，Gen 2.0 製剤の供給終了後に Gen 3.1 へ変更した。この含量違いの製剤間［1 mg 用量として 1 個の 1 mg カプセル（Gen 3.1）および 4 個の 0.25 mg カプセル（Gen 3.1）］の臨床的同等性/類似性は，含量違いの製剤を使用した臨床試験から得られた PK，有効性および安全性の類似性に基づいて確認した（M2.7.1.3.3 項参照）。

健康成人男性を対象に，タラゾパリブの相対的バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価する生物薬剤学試験［C3441023（673-103）試験］を実施した（M2.7.1.2.1 項参照）。また，タラゾパリブの PK は 5 つの安全性および有効性を評価する臨床試験［C3441007（PRP-001）試験，C3441022（PRP-002）試験，C3441030 試験，C3441008（673-201）試験および C3441009（673-301）試験］および 5 つの臨床薬理試験［C3441001（MDV3800-01）試験，C3441002（MDV3800-02）試験，C3441003（MDV3800-03）試験，C3441004（MDV3800-04）試験および C3441005（MDV3800-14）試験］により確認された。

薬物濃度の測定にはバリデートされた適格な分析法を用いた（M2.7.1 項参照）。

これらの試験の結果から以下の結論が示唆された。

- ヒトにおけるタラゾパリブの絶対的バイオアベイラビリティを評価する臨床試験は実施していない。しかしながら，^{14}C-タラゾパリブを含有するタラゾパリブの経口液剤を用いて，タラゾパリブ 1 mg を単回経口投与したときの尿中排泄データの結果では，タラゾパリブは少なくとも 68.7%（尿中に回収された総放射能の割合）吸収され，ヒトにおける絶対的バイオアベイラビリティは少なくとも 54.6%（尿中に回収されたタラゾパリブの未変化体から算出）と推定される。

- タラゾパリブのカプセル製剤は食事の有無を問わず服用可能である。食後投与によりタラゾパリブの吸収速度は低下するが，吸収量は変化しない。高脂肪食後にタラゾパリブ 0.5 mg を単回経口投与した食事の影響試験（C3441023 試験）において，一晩絶食後にタラゾパリブを単回経口投与したときと比較して，食後投与後のタラゾパリブの C_{max} の平均値は約 46%低下したが， AUC_{inf} は影響を受けなかった。また，ポピュレーション PK 解析の結果，食後投与によりタラゾパリブの k_a は減少したが，吸収量には影響しないことが示され，C3441023（673-103）試験の結果と一致していた。実際に，食事の有無を問わず投与していた外国第 3 相試験（C3441009 試験）において，タラゾパリブの有効性および安全性が確認された。

- ポピュレーション PK 解析の結果，制酸薬（プロトンポンプ阻害薬，ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬，局所制酸薬など）とタラゾパリブとの併用投与は，タラゾパリブの PK に影響を及ぼさないことが示された。

- Caco-2 細胞およびヒトにおけるマスバランス試験［C3441003（MDV3800-03 試験）］の結果から，タラゾパリブの透過性は中等度と判断した。タラゾパリブトシル酸塩の溶解度は，生理的 pH 範囲で低かった。しかしながら，タラゾパリブの最高用量（1 mg）は 250 mL 未満の水溶液に完全に溶解する。したがって，タラゾパリブの吸収は溶解律速ではないと予測される。

- 第 3 相試験である C3441009（673-301）試験で用いた 0.25 mg カプセル（Gen 3.1）と 1 mg カプセル（Gen 3.1）の含量間，第 3 相試験である C3441021 試験で用いた 0.25 mg カプセル（Gen 3.1）と 0.1 mg カプセル（Gen 3.1）の含量間，および 0.25 mg カプセル（Gen 2.0）と 0.25 mg カプセル（Gen 3.1）の処方間について，それぞれ含量違い BE ガイドライン[a]と処方変更 BE ガイドライン[b]に準じた溶出試験を実施した結果，いくつかの条件で溶出挙動の同等性の判定基準を満たさなかった。なお，0.1 mg カプセル（Gen 3.1）は，mCRPC 患者の減量時に使用する予定である。

- 含量違いの製剤間［（1 mg 用量として 1 個の 1 mg カプセル（Gen 3.1）および 4 個の 0.25 mg カプセル（Gen 3.1）］の臨床的類似性は，これらの製剤を使用した臨床試験から得

[a] 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 64 号，令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正）

[b] 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 67 号，令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正）

られた PK，有効性および安全性において類似性が認められた。このことを踏まえ，1 mg 投与時および減量時のいずれにおいても 0.25 mg カプセルを使用することが可能と考える。

- 処方違いの製剤間［0.25 mg カプセル（Gen 2.0）と 0.25 mg カプセル（Gen 3.1）］については，溶出試験を実施した結果，処方間の溶出挙動の差異が認められた。しかしながら，この差異は含量間カプセル（0.25 mg カプセルと 1 mg カプセル）で認められた溶出挙動の差異よりも小さいこと，さらにデータは限られているが，0.25 mg カプセル（Gen 3.1）4 個/日投与時の Cycle 2 Day 1 における定常状態時の曝露量は 0.25 mg カプセル（Gen 2.0）4 個/日投与時の曝露量の分布の範囲内であったことを踏まえると，処方違いの製剤間の溶出挙動の差異がタラゾパリブの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。M5.3.5.3.1.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連する追加解析および考察）に示した追加解析から，処方違いの製剤間での PK および有効性に明確な差は認められなかったことからも，処方違いの製剤間の溶出挙動の差異がタラゾパリブの PK，安全性および有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

- 含量違いおよび処方違いの製剤間の臨床的類似性が示されたことから，投与された製剤を問わず ITT 集団の解析結果に基づき C3441009（673-301）試験の有効性を評価することは妥当と考える。

得られたデータ全体から，タラゾパリブ 1 mg カプセル（Gen 3.1），0.25 mg カプセル（Gen 3.1）および 0.1 mg カプセル（Gen 3.1）を市販予定製剤とすることが支持された。

3. 臨床薬理に関する概括評価

本承認申請に含まれる PK 評価を実施した 13 試験のうち，1 試験は日本人進行固形癌患者における第 1 相試験の C3441030 試験であり，6 試験は，外国人癌患者における安全性および有効性を検討した臨床試験［進行または再発固形癌患者対象の C3441007（PRP-001）試験，進行血液がん患者対象の C3441022（PRP-002）試験，局所進行または転移乳癌患者対象の C3441008（673-201，ABRAZO）試験および C3441009（673-301，EMBRACA）試験，ならびに mCRPC 患者対象の C3441006（MDV3800-06）試験および C3441021 試験］であった。また，進行または再発固形癌患者対象に実施した臨床薬理試験は 5 試験あり，C3441003 試験（MDV3800-03 試験，ヒトにおけるマスバランス試験）および C3441005 試験（MDV3800-14 試験，タラゾパリブが心臓の再分極に及ぼす影響を検討した試験），薬物相互作用試験［C3441004（MDV3800-04）試験］，さらに腎機能障害を有する患者における試験［C3441001（MDV3800-01）試験］および肝機能障害を有する患者における試験［C3441002（MDV3800-02）試験］であった。個々の試験から得られた PK 結果の詳細は M2.7.2.2.2 項に示す。
また，13 試験のうち 1 試験は，健康成人男性を対象に実施した食事の影響試験［C3441023（67-103）試験］であった（詳細は M2.7.1.2.1 項参照）。

C3441007（PRP-001）試験，C3441022（PRP-002）試験，C3441008（673-201）試験および C3441009（673-301）試験から得られた PK データを用いて，内因性および外因性要因がタラゾパリブの曝露量に及ぼす影響を評価するためにポピュレーション PK 解析を実施した（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344a-DP4-840 参照）。C3441008（673-201）試験および C3441009（673-301）試験から得られたデータを用いて，タラゾパリブの曝露量と，有効性および安全性に関する評価項目との関係を ER 解析により評価した（M5.3.4.2 PMAR EQDD-C344a-DP4-841 参照）。

C3441021 試験から得られたデータを用いて，ポピュレーション PK 解析（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344f-Regulatory Response-1453 参照）を実施し，さらにタラゾパリブの曝露量と，有効性および安全性に関する評価項目との関係をそれぞれ ER 解析により評価した（M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344e-Other-967 および PMAR-EQDD-C344e-Other-1397 参照）。

3.1. 臨床薬物動態

3.1.1. 単回投与時の薬物動態

タラゾパリブを単回投与したときの PK を評価した臨床試験は 8 試験で，そのうち 7 試験はがん患者対象とした臨床試験［C3441030 試験，C3441007（PRP-001）試験，C3441022（PRP-002）試験，C3441003（MDV3800-03）試験，C3441005（MDV3800-14）試験および C3441021 試験］であり，1 試験は健康成人男性を対象とした臨床薬理試験［C3441023（673-103）試験］であった。

進行癌患者にタラゾパリブカプセル 1 mg を単回投与したときの T_{max} の中央値は，評価した試験全体で 1.0～2.0 時間の範囲であった。C3441003（MDV3800-03）試験でタラゾパリブの液剤を経口投与したときの T_{max} の中央値は 0.5 時間であった。また，C_{max} の幾何平均値は 4.35～8.79 ng/mL，AUC_{inf} の幾何平均値は 116～196 ng•hr/mL であった。タラゾパリブ 1 mg を単回投与したとき，タラゾパリブは緩徐に消失し，$t_{1/2}$ の平均値は 62.4～89.8 時間であった。

C3441021 試験のパート 1 において，mCRPC 患者にタラゾパリブおよびエンザルタミドを単回併用投与したときのタラゾパリブの血漿中 PK パラメータ［C_{max}（1 mg で用量補正）および T_{max}］は，他試験において報告された PK パラメータと比較して概して C_{max} は低下し，T_{max} は延長した。また，C3441021 試験のパート 1 では，検討した用量レベル全体において T_{max} の中央値は 1.51～2.1 時間で，1 mg で補正した C_{max} の幾何平均値は 3.2～3.39 ng/mL であった。

単回投与時の PK の詳細は M2.7.2.3.1.1 項に示す。

3.1.2. 反復投与時の薬物動態

癌患者を対象に実施した 7 試験［C3441030 試験，C3441007（PRP-001）試験，C3441022（PRP-002）試験，C3441008（673-201）試験，C3441009（673-301）試験，C3441005（MDV3800-14）試験および C3441021 試験］から得られたデータを用いて，タラゾパリブ 1 mg を反復経口投与したときの PK を評価した。

1 mg QD で反復投与したとき，定常状態時のタラゾパリブは速やかに吸収され，評価した試験全体で T_{max} の中央値は 1.0～2.0 時間の範囲であった。タラゾパリブは緩徐に消失し，見かけの CL/F の幾何平均値は 4.8～5.53 L/hr であった。$t_{1/2}$ の平均値は 57.8 時間［C3441007（PRP-001）試験］であったが，PK 解析用検体の最終採取時点が投与後 168 時間であったため，この値は過小評価している可能性がある。1 mg QD で反復投与したときのタラゾパリブの R_{ac} の中央値は 2.33～5.15 であった。タラゾパリブの血漿中 C_{max} の幾何平均値は 11.4～19.1 ng/mL，AUC_{24} の幾何平均値は 126～208 ng•hr/mL であった。

C3441021 試験のパート 1 でタラゾパリブとエンザルタミドを併用反復経口投与したときの T_{max}（中央値）は，検討したすべての用量レベルにおいて投与後 1.95～5.05 時間であった。タラゾ

パリブ 0.5 mg QD および 1.0 mg QD をエンザルタミドと反復経口投与したときのタラゾパリブの C_{max} および AUC_{24} の幾何平均値は，それぞれ 8.74 ng/mL および 133.9 ng•hr/mL，ならびに 15.72 ng/mL および 277.99 ng•hr/mL であった。検討したすべての用量レベルにおいて，エンザルタミドと併用投与したときのタラゾパリブの CL/F の幾何平均値は，3.60～3.74 L/hr の範囲であった。

反復投与時の PK の詳細は M2.7.2.3.1.3 項に示す。

3.1.3. 用量比例性

癌患者を対象とした用量漸増試験［C3441007（PRP-001）試験，C3441022（PRP-002）試験］のデータから，タラゾパリブを反復投与したときの定常状態時の血漿中 AUC_{24} および C_{max} の幾何平均値は，0.025～2 mg の用量範囲で用量比例的に増加することが示され，タラゾパリブの PK パラメータは線形であることが示唆された（M2.7.2.3.2 項参照）。

タラゾパリブをエンザルタミド 160 mg QD とタラゾパリブ 0.5 mg QD または 1 mg QD を併用投与したとき，タラゾパリブの C_{max} および AUC_{tau}，C_{trough} の幾何平均値は，タラゾパリブの用量 0.5 mg および 1.0 mg の間で概して用量に比例して増加した。

用量比例性の詳細は M2.7.2.3.2 項に示す。

3.1.4. 吸収，分布，代謝および排泄

ヒトにおけるタラゾパリブの絶対的バイオアベイラビリティを評価する臨床試験は実施していない。しかしながら，C3441003（MDV3800-03）試験において，100 μCi の ^{14}C-タラゾパリブを含有するタラゾパリブ 1 mg を液剤で単回経口投与したとき，タラゾパリブは少なくとも 68.7%（尿中に回収された総放射能の割合）吸収されたことから，ヒトの絶対的バイオアベイラビリティは少なくとも 54.6%（尿中に回収されたタラゾパリブの未変化体から算出）と推定される（M2.7.2.3.4.1 項参照）。In vitro および in vivo の試験から，タラゾパリブは排出トランスポーターである P-gp および BCRP の基質となることが示された（M2.7.2.3.4.1.2 項参照）。したがって，これらのトランスポーターに対し阻害または誘導作用を有する薬物との併用は，タラゾパリブの吸収に影響を及ぼす可能性がある。

ポピュレーション PK 解析の結果，タラゾパリブの V_{ss}/F は 420 L と推定された（M2.7.2.3.4.2 項参照）。この値はバイオアベイラビリティを考慮しても体内総水分量（42 L）を有意に上回る値であり，タラゾパリブが末梢組織に広範に分布することを示している。ヒト血漿中のタラゾパリブの平均タンパク結合率は約 74%であった。

ヒトで確認されたタラゾパリブの代謝経路は，モノ酸化，脱水素化，モノ-デスフルオロ-タラゾパリブのシステイン抱合およびグルクロン酸抱合である（M2.7.2.3.4.3 項参照）。血漿中に主要循環代謝物は確認されず，血漿中に確認された薬物由来循環成分はタラゾパリブ未変化体のみであった。In vitro 試験の結果，タラゾパリブの肝代謝はごくわずかであることが示唆された（M2.7.2.2.1 項参照）。

癌患者におけるタラゾパリブの $t_{1/2}$ の平均値は 89.8 時間であった。ポピュレーション PK 解析の結果，タラゾパリブの CL/F は 6.45 L/h と推定された。進行固形癌患者に ^{14}C-タラゾパリブを含有する液剤を用いてタラゾパリブ 1 mg を単回経口投与したとき，投与した総放射能の 68.7%および 19.7%がそれぞれ尿中および糞便中に回収された。タラゾパリブの未変化体の尿中排泄が主要消失経路であり，投与量の 54.6%を占めていた。一方，糞便中に回収されたタラゾパリブの未変化体は投与量の 13.6%であった（M2.7.2.3.4.4 項参照）。

3.1.5. 臨床用量の根拠

3.1.5.1. 第 2 相推奨用量の決定

C3441007（PRP-001）試験のパート 1（用量漸増パート）では，MTD を確定し，RP2D を決定するために，タラゾパリブを 0.025～1.1 mg QD の用量範囲で用量漸増し，9 用量について評価した。MTD は，6 例中 1 例以下で DLT が認められた最高用量と定義した。パート 1 のサイクル 1 の期間中に 3 例の患者（0.9 mg QD 群：1 例，1.1 mg QD 群：2 例）に AE として血小板減少症が発現し DLT とみなされた（M2.7.2.3.9.1 項参照）。タラゾパリブ 0.9 mg QD 群の患者 6 例中 1 例にグレード 3 の血小板減少症が認められ，5 日間以上治験薬投与が中止された。次の用量レベル（1.1 mg QD）では，6 例中 2 例に DLT が発現し，そのうち 1 例にグレード 4 の血小板減少症，1 例にグレード 3 の血小板減少症が発現し，サイクル 1 で 5 日間以上治験薬の投与を中止した。タラゾパリブの用量を 1.0 mg QD に減量し，コホートが拡大された。タラゾパリブを 1.0 mg QD で投与した患者に DLT は認められなかった。以上より，タラゾパリブ 1.0 mg QD が MTD であると判断し，RP2D として選択した。

3.1.5.2. 推奨される用法・用量を裏付けるための曝露-反応解析

3.1.5.2.1. 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患者に対する用法・用量

曝露量と有効性についての ER 解析の結果から，タラゾパリブの曝露量が増加するに伴い PFS が延長することが示された（M2.7.2.3.9.2 項参照）。また，タラゾパリブ 1 mg QD（MTD）を投与したときの曝露量は，最良の PFS につながり，かつ忍容性の高い曝露量であると考えられる。しかしながら，曝露量と安全性についての ER 解析では，タラゾパリブの曝露量が高いほど，グレード 3 以上の貧血および血小板減少症のリスクが高く，タラゾパリブの曝露量が高いほど，グレード 3 以上の好中球減少症が発現する傾向も認められた。これらの 3 つの安全性評価項目はタラゾパリブの曝露量と相関しているため，投与中断または用量減量により曝露量を減少させれば，これらの事象が発現する確率は低下する。以上により，タラゾパリブの推奨用量として MTD と定義された 1 mg QD を設定すること，および AE の効果的な管理方法として用量調節ガイドライン案（乳癌 M2.7.3.4.1 項参照）を使用することが支持された。

解析の詳細は M5.3.4.2 PMAR EQDD C344a-DP4-841 を参照。

3.1.5.2.2. mCRPC 患者に対する用法・用量

mCPRC 患者を対象に実施した第 3 相試験である C3441021 試験のパート 1 では，局所進行性および／または転移性乳癌患者に単剤投与する際の RP2D を基に，タラゾパリブ 1 mg QD をエンザルタミド 160 mg QD と併用投与した。C3441021 試験のパート 1 の結果から，タラゾパリブとエンザルタミドを併用した場合にタラゾパリブの曝露量が約 2 倍に増加することが示された。

これはエンザルタミドおよびN–脱メチルエンザルタミドの両方によるP-gpおよびBCRPの阻害によると考えられる。このエンザルタミドとのDDIの影響を考慮してタラゾパリブ0.5 mg QDをパート2の開始用量とした。

曝露量と有効性に関するER解析から，mCRPC患者を対象にタラゾパリブをエンザルタミドと併用投与した場合，IWRSによるDDRmの状態に関係なく，タラゾパリブの曝露量が大きいほどBICR評価に基づくrPFSが延長することが示唆された。曝露量と有効性に関するER解析の結果，タラゾパリブ0.5 mg QDと併用したときが最適なrPFSのアウトカムが得られる最も忍容性の高い用量であること（M2.7.2.3.8.1.2項），およびタラゾパリブの定常状態におけるC_{trough}により評価したタラゾパリブ単剤1 mg QD（単剤投与のMTD）と同様の曝露量であったことが示唆された（3.1.2項）。曝露量と安全性についてのER解析では，mCRPC患者を対象にタラゾパリブをエンザルタミドと併用投与した場合，タラゾパリブの曝露量が大きいほどグレード3以上の貧血，血小板減少症および好中球減少症のリスクが高くなることが示唆されたため，投与中断または用量減量により曝露量が減少すれば，これらの事象が発現する確率は低下する。

以上より，エンザルタミド160 mg 1日1回投与との併用下でのタラゾパリブの臨床推奨用法・用量は0.5 mgの1日1回投与とした。よって，腎機能が正常なmCRPC患者および軽度腎機能障害を有するmCRPC患者に対するエンザルタミド160 mgの1日1回投与との併用下でのタラゾパリブの臨床推奨用法・用量は0.5 mgの1日1回投与である。また，中等度および重度腎機能障害を有するmCRPC患者でのタラゾパリブの臨床推奨用法・用量は，エンザルタミド160 mg 1日1回との併用下で，それぞれ0.35 mg 1日1回および0.25 mg 1日1回である（M2.7.2.3.9.3.2項参照）。さらに，タラゾパリブをエンザルタミドと併用投与したときのタラゾパリブの曝露量に対する強いP-gp阻害薬の影響を検討する試験は実施していないため，強いP-gp阻害薬との併用は避けることが望ましいが，やむを得ず強いP-gp阻害薬と併用投与する場合は，副作用のリスクが上昇するおそれがあるため，患者を十分に観察すること（M2.7.2.3.9.3.3項参照）。

3.1.5.3. 臨床薬理データに基づく推奨用法・用量

3.1.5.3.1. 食事に関する推奨用法・用量

C3441023（673-103）試験では，健康成人男性を対象にタラゾパリブカプセル0.5 mgを単回経口投与したときのタラゾパリブの血漿中PKに対する食事の影響を評価した（M2.7.2.3.4.1.1項参照）。その結果，食後投与によりタラゾパリブのAUCに及ぼす影響は認められなかったが，C_{max}は46%低下した。また，ポピュレーションPK解析からも同様な結論が得られた。有効性は概して総曝露量に関連していると考えられるため、食後投与によりタラゾパリブの吸収速度が低下したことは臨床的に重要な問題とならないと考える。第3相試験であるC3441009（673-301）試験では食事の有無に関係なくタラゾパリブを投与し，タラゾパリブの有効性および安全性が確認された。以上の結果から，タラゾパリブは食事の有無を問わず服用可能である（M2.7.2.3.4.1.1項参照）。

3.1.5.3.2. 内因性要因による推奨用法・用量への影響

内因性要因による用量調節に関する詳細な要約はM2.7.2.3.9.3.2項に示す。

年齢，性別，人種または体重に基づく用量調節は必要ない。

肝機能障害を有する患者を含む 490 例［490 例のうち 118 例が軽度肝機能障害（総ビリルビン ≤1.0×ULN かつ AST>ULN，または総ビリルビン>1.0～1.5×ULN かつ AST は規定なし）を有する患者］から得られたデータを用いたポピュレーション PK 解析において，軽度肝機能障害はタラゾパリブの PK に影響を及ぼさないことが示された。また，C3441002 試験で正常な肝機能を有する患者 7 例，軽度肝機能障害を有する患者 9 例，中等度肝機能障害（総ビリルビン>1.5～3.0×ULN および AST は規定なし）を有する患者 5 例，または重度肝機能障害（総ビリルビン >3.0×ULN および AST は規定なし）を有する患者 16 例に本剤 0.5 mg を反復投与し，得られたデータを用いてポピュレーション PK 解析した。その結果，軽度，中等度，または重度肝機能障害はタラゾパリブの PK に有意な影響を及ぼさないことが示された。さらに，mCRPC 患者 412 例（うち 40 例は軽度肝機能障害を有する患者）にタラゾパリブとエンザルタミドを併用投与したときのデータを用いてポピュレーション PK 解析を実施し，肝機能障害の程度ごとに個々の有害事象をプロットした視覚的評価から，軽度肝機能障害はタラゾパリブの PK に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344f-Regulatory Response-1453 Figure13）。

C3441001 試験において，軽度（eGFR: 60～89 mL/min/1.73m^2），中等度（eGFR: 30～59 mL/min/1.73m^2），重度（eGFR: 15～29 mL/min/1.73m^2）腎機能障害を有する患者（それぞれ 7 例，8 例，7 例）に本剤 0.5 mg を反復投与したとき，正常な腎機能（eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m^2）の患者（6 例）と比較して，タラゾパリブの定常状態時の AUC_{24} はそれぞれ 12%，43%，163%増加し，C_{max} はそれぞれ 11%，32%，89%増加した。タラゾパリブの非結合型分率（幾何平均値）は正常な腎機能の患者と腎機能障害を有する患者で同程度であった。また，軽度腎機能障害（60 mL/min ≤ CLcr < 90 mL/min）132 例，中等度腎機能障害（30 mL/min ≤ CLcr < 60 mL/min）33 例，重度腎機能障害（CLcr < 30 mL/min）を有する患者 1 例を含む 490 例の患者から得られたデータを用いたポピュレーション PK 解析の結果から，軽度および中等度腎機能障害を有する患者におけるタラゾパリブの CL/F は，正常な腎機能（CLcr ≥ 90 mL/min）の患者と比較して，それぞれ 14.4%および 37.1%低下した。重度腎機能障害については，1 例と十分なデータが得られていなかったため，このポピュレーション PK 解析ではタラゾパリブの CL/F に及ぼす重度腎機能障害の影響を推定できなかった。さらに，タラゾパリブとエンザルタミドを併用投与された mCRPC 患者 412 例［152 例：軽度腎機能障害を有する患者（60 mL/min≤ CLcr <90 mL/min），72 例：中等度腎機能障害を有する患者（30 mL/min≤ CLcr <60 mL/min），2 例：重度腎機能障害を有する患者（CLcr<30 mL/min）を含む］のデータを用いて，腎機能を連続共変量としてポピュレーション PK 解析を実施した。その結果，軽度腎機能障害を有する患者，中等度腎機能障害を有する患者，および重度腎機能障害を有する患者におけるタラゾパリブの CL/F は，腎機能が正常な患者と比較してそれぞれ 8.0%，27.1%，46.7%低下し，AUC はそれぞれ 9%，37%，88%増加することが示された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344f-Regulatory Response-1453）。タラゾパリブの曝露量にはエンザルタミドによる DDI の影響が認められていたにもかかわらず，タラゾパリブの曝露量に対する腎機能の影響とその程度は，単剤療法で過去に報告された結果とほぼ同様であった。

以上より，軽度（CLcr: 60～89 mL/min）の腎機能障害を有する患者では用量調整は必要ない。中等度（CLcr: 30～59 mL/min）および重度（CLcr: 15～29 mL/min）腎機能障害を有する患者では本剤を減量する必要がある。なお，血液透析を必要とする患者を対象としたタラゾパリブの PK は検討していない。

3.1.5.3.3. 外因性要因による推奨用法・用量への影響

薬物相互作用試験結果の概要については M2.7.2.3.9.3.3 項を参照。

3.1.5.3.3.1. トランスポーターの阻害薬および誘導薬との併用

ポピュレーション PK 解析の結果，強い P-gp 阻害薬とタラゾパリブとの併用投与では，タラゾパリブの単剤投与と比較してタラゾパリブの曝露量が 44.7%増加した。したがって，アミオダロン，カルベジロール，クラリスロマイシン，コビシスタット，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，ラノラジン，リトナビル，サキナビル，テラプレビル，tipranavir，valspodar，ベラパミルなどの強い P-gp 阻害薬との併用投与は，タラゾパリブ投与期間中は避ける必要がある。併用が避けられず，強い P-gp 阻害薬との併用投与が必要な患者においては，タラゾパリブの用量を 0.75 mg QD に減量することを推奨する。 また，P-gp 阻害薬の投与を中止する場合は，（阻害薬の半減期の 3～5 倍の期間が経過した後に）タラゾパリブの用量を P-gp 阻害薬の投与開始前の用量に増量する。上記に記載のない P-gp 阻害薬とタラゾパリブを併用投与する場合は，副作用のリスクが上昇するおそれがあるため，患者を十分に観察すること。

タラゾパリブをエンザルタミドと併用投与したときのタラゾパリブの曝露量に対する強い P-gp 阻害薬の影響を検討する試験は実施していない。タラゾパリブとエンザルタミドを併用投与する際に強い P-gp 阻害薬の併用が避けられない場合は，副作用のリスクが上昇するおそれがあるため，患者を十分に観察すること。

タラゾパリブ（1 mg 単回投与）と P-gp 誘導薬であるリファンピシン（600 mg QD での反復投与）を併用したときのタラゾパリブの C_{max} は，タラゾパリブ 1 mg の単回投与時と比較し，約 37%上昇した。タラゾパリブの AUC_{inf} はリファンピシンと併用しても影響を受けなかった。

タラゾパリブの PK に対する BCRP 阻害薬の影響を検討する試験は実施していない。したがって，クルクミン，シクロスポリン，elacridar（GF120918）などの強い BCRP 阻害薬との併用は避けること。

臨床上用いられる用量でタラゾパリブを投与したときの濃度において，タラゾパリブが消化管，肝臓または腎臓の主要な膜トランスポーター（P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，BSEP，MATE1 および MATE2-K）を阻害する可能性は低いことから，これらのトランスポーターの基質となる薬剤と臨床上重要な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

3.1.5.3.3.2. 制酸薬との併用

ポピュレーション PK 解析に用いた 490 例の患者からのデータのうち，190 例の患者が制酸薬（このうち 158 例がプロトンポンプ阻害薬を使用）をタラゾパリブと併用投与していた。このポピュレーション PK 解析の結果，制酸薬はタラゾパリブの吸収に影響を及ぼさないことが示された。

3.1.5.3.3.3. CYP の基質薬との併用

In vitro では，臨床上用いられる用量でタラゾパリブを投与したときの濃度において，タラゾパリブは CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 または CYP3A4/5 に対する阻害作用を示さず，CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4 に対する誘導作用を示さなかった。したがって，タラゾパリブはこれらの酵素の基質と併用投与した場合でも，基質となる薬剤と臨床上重要な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

3.1.5.3.3.4. UGT の基質との併用

In vitro では，臨床上用いられる用量でタラゾパリブを投与したときの濃度において，タラゾパリブは UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7 および UGT2B15 に対して阻害作用を示さなかった。したがって，タラゾパリブはこれらの酵素の基質と併用投与した場合でも，基質となる薬剤と臨床上重要な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

3.1.5.3.3.5. タラゾパリブ濃度と QTc 間隔の関係からの推奨用法・用量への影響

心臓の再分極に対するタラゾパリブの影響を評価するために，C3441005（MDV3800-14）試験の進行固形癌患者 37 例から得られた，タラゾパリブを 1 mg QD で投与したときの，単回投与後と定常状態の 5 時点およびベースライン時に時間を一致させて測定した心電図データを用い，QTc のベースラインからの変化量と対応する血漿中タラゾパリブ濃度との関係を評価した。心電図解析対象集団では，Fridericia 法を用いて補正した QTc（QTcF）または Bazett 法を用いて補正した QTc（QTcB）のベースライン後の平均最大値が 500 msec を超えた患者や，時間を一致させて測定した QTcF または QTcB のベースラインからの延長が 60 msec 超を超えた患者はいなかった。時間を一致させたベースラインからの平均変化量の片側 95% CI の上限は，心電図解析対象集団のすべての時点で QTcF および QTcB ともに 12 msec 未満であった。さらに，心電図データおよび時間を一致させた PK データを用いた ER 解析では，この患者集団においてタラゾパリブは QTcF および QTcB に濃度依存的な影響を及ぼさないことが示唆された。定常状態時のタラゾパリブの C_{max} の平均値（17.2 ng/mL）において，QTcF のベースラインからの変化量の推定値は 2.44 msec（片側 95% CI の上限：4.64 msec）で，QTcB のベースラインからの変化量の推定値は 2.09 msec（片側 95% CI の上限：4.59 msec）であった。これらの解析結果から，タラゾパリブの推奨用法・用量である 1 mg QD 投与では，タラゾパリブは QTc 延長に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された（詳細については，M2.7.2.3.8.3 項を参照）。

4. 有効性の概括評価

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する有効性については，外国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（外国第 2 相試験），C3441007 試験（外国第 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データにより評価した。

CRPC に対する有効性については，C3441021 試験のパート 2 コホート 1（ITT 集団）の有効性の結果についてのみ本項に提示した。C3441021 試験のパート 1 については有効性評価の対象ではなかった。また，C3441006 試験の有効性の結果については，C3441006 CSR Section 11 を参照のこと。

4.1. 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

4.1.1. 試験デザイン

4.1.1.1. C3441009 試験（673-301 試験：外国第 3 相試験）

試験デザイン

本治験は，gBRCA 変異陽性 HER2 陰性局所進行または転移乳癌患者を対象に，PCT と本剤を比較する非盲検，2 群，第 3 相試験である。PCT はカペシタビン，エリブリン，ゲムシタビンまたはビノレルビンのいずれかを単剤投与する化学療法と規定し，無作為化前に患者ごとに治験責任医師が選択した。

本治験の主要目的は，タラゾパリブ群と PCT 群の IRF 評価による PFS を比較することであった。副次目的は，タラゾパリブの ORR，OS および安全性を PCT 群と比較して評価すること，ならびにタラゾパリブの PK を評価することであった。探索的目的は，DOR および EORTC-QLQ-C30 / EORTC-QLQ-BR23 を用いた QoL の評価，ならびにタラゾパリブの腫瘍感受性および抵抗性のメカニズムの解明を目的として血液および腫瘍検体を用いてバイオマーカー（本申請には含めない）を探索することであった。

組織学的または細胞学的に乳癌が確認され，Myriad Genetics 社の BRACAnalysis CLIA 検査または CDx 検査により gBRCA1 または gBRCA2 変異が特定された成人で，根治的な放射線療法または手術が適応とならない局所進行または転移乳癌，または細胞傷害性化学療法の単剤療法に適した転移乳癌患者で 3 レジメン以下の細胞傷害性化学療法を受け，医学的に禁忌でない場合にタキサンまたはアントラサイクリンによる治療歴を有する患者を対象とした。前治療のホルモン療法に関して制限や特定の要件はなかった。プラチナ製剤の前治療は，術前補助療法・術後補助療法として投与し最終投与から 6 ヵ月以内に再発が認められない場合，または進行乳癌に対して投与中に疾患進行が認められない場合は許容した。RECIST v1.1[84]による測定可能または測定不能病変を有し，ECOG パフォーマンス・ステータスが 2 以下であり，脳転移については，前回のスキャン以降に進行しておらず，適切に治療され，CNS 症状の治療に副腎皮質ステロイドを必要としない患者を本治験に適格とした。軟膜・髄膜癌腫症を有する患者は本治験から除外した。

米国，EU およびその他の国々の治験実施施設で，最大 429 例を組み入れることとした。無作為割り付けは割り付け比 2:1 で中央登録システムにて実施し，層別因子として，局所進行または転移乳癌の前治療における細胞傷害性化学療法レジメン数（0 vs 1，2 または 3），直近の生検結果に基づく TNBC（ER 陰性，PgR 陰性，または HER2 陰性）の状況（有 vs 無）および CNS の転移歴（有 vs 無）を設定した。

タラゾパリブ 1 mg を 1 日 1 回，1 サイクル 21 日間で経口投与し，サイクル間に休薬期間は設けなかった。PCT は 1 サイクル 21 日間で治験実施計画書または治験実施施設のガイドラインに従って投与し，各薬剤の添付文書および治験実施施設の手順に従って用量調節した。

治験薬の投与は，RECIST v1.1 に従い IRF の評価により画像診断上の疾患進行と判定される，許容できない毒性が発現する，患者または医師が治療の中止を決定する，または治験依頼者が試験の中止を決定するまで投与を継続した。すべての患者を対象に，長期追跡調査中，抗腫瘍療法の後治療の使用状況および生存状況を追跡調査した。画像診断上の疾患進行または新規の抗

腫瘍療法の開始以外の理由によって投与を中止した患者に対しては，画像診断上の疾患進行が認められるまたは同意が撤回されるまで画像評価を実施した。生存状況の追跡調査は，死亡または同意の撤回まで継続した。

統計解析

主要解析対象集団は，ITT 集団（無作為割り付けされたすべての患者）とした。解析対象集団を Table 2 に定義し，統計解析法については乳癌 M2.7.3.1.2.1.4 項に記載した。

有効性の主要評価項目

PFS：有効性の主要評価項目は IRF 判定による PFS とし，無作為割り付けから RECIST v1.1 に従って，盲検下の IRF が判定した画像診断上の進行または原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。

各投与群の PFS の中央値を Kaplan-Meier 法を用いて推定し，95% CI を Brookmeyer-Crowley 法により算出した。ITT 集団を対象に，両側層別 log-rank 検定（有意水準 0.05）により，タラゾパリブ群と PCT 群間で PFS を比較した。投与群を主効果とし無作為割り付け時に用いた層別因子を用いた層別 Cox 回帰モデルによりハザード比とその 95% CI を推定した。

副次評価項目

OS：OS を重要な副次評価項目とした。PFS の主要解析で有意な結果が認められたことから，有意水準 0.0001 で OS の中間解析を実施した（乳癌 M2.7.3.1.2.1.4.2 項）。

OS は無作為割り付け日から原因を問わない死亡日までの期間と定義した。Kaplan-Meier 法を用いて各投与群の OS の中央値を推定し，95% CI を Brookmeyer-Crowley 法により算出した。層別 Cox 回帰モデルによりハザード比および 95% CI を推定した。C3441009 試験の OS の最終解析は，重要な有効性解析の多重性調整に従い，両側層別 log-rank 検定（有意水準 0.0499）により，約 321 件の死亡が認められた時点で実施した。本 M2.5.4 項では，最終解析の結果を提示する。

ORR：ORR は測定可能病変を有する ITT 集団において，RECIST v1.1 により定義された PR または CR が認められた患者の割合と定義した。ORR の解析には，治験責任医師の未確定奏効の判定を用いた。ORR の点推定値，タラゾパリブ群および PCT 群間の ORR の差ならびにそれらの 95% CI を示した。感度分析として，治験責任医師判定による確定奏効を用いた ORR の検討を行った。その他の感度分析および部分集団解析についても，C3441009 試験の SAP（C3441009 CSR Appendix 16.1.9.1）の記載に従って実施した。

DOR：DOR は治験責任医師の画像評価（RECIST v1.1）で最初に奏効（CR または PR）と判定された日から疾患進行と判定された日，または原因を問わない死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。DOR は治験責任医師判定で OR が認められた患者について要約した。Kaplan-Meier 法を用いて各投与群の DOR の中央値および IQR を推定し，95% CI を算出した。

PRO：EORTC-QLQ-C30 および QLQ-BR23 を用いて PRO を評価した。PRO 評価集団（Table 2 で定義）を対象に PRO の解析を実施した。各投与群の EORTC 機能尺度，症状尺度および QoL

転帰尺度の評価値およびベースラインからの変化の記述統計量を示した。全般的健康状態・QoL，機能尺度および症状尺度のベースラインスコアからの変化量について，混合効果モデルを用いた経時的反復測定解析に基づき 2 群間で統計的に比較した。さらに，全般的健康状態・QoL および機能尺度ならびに症状尺度について，臨床的に意味のある悪化（乳癌 M2.7.3.1.2.1.4.3.2 項）までの期間を生存時間解析法を用いて評価した。

詳細な情報は乳癌 M2.7.3.1.2.1 項に提示した。

4.1.1.2. C3441030（国内第 1 相試験）

試験デザイン

本治験は第 1 相試験であり，用量漸増パートと拡大パートの 2 つのパートで構成される。

用量漸増パートは，標準治療によって効果が得られなかった，あるいは標準治療がない進行固形癌日本人成人患者を対象として，タラゾパリブ単剤の安全性，予備的な有効性および PK を逐次的コホートで検討する，非盲検試験として実施した。改変 3＋3 用量漸増法を用いて，2 用量レベル（0.75 mg QD および 1.0 mg QD）を評価した。1 つのコホートへの同時組み入れは最大 3 例としたが，状況によっては科学的な理由を含む様々な理由により 4 例以上 9 例以下の組み入れを可能とした。タラゾパリブ 0.75 mg QD のコホートを開始し，次コホートに参加する患者には漸増した用量（1.0 mg QD）を投与した。RP2D は DLT の発現頻度に基づいて決定した（乳癌 M2.7.3.1.2.2.1 項）。

拡大パートは，Myriad Genetics 社の BRACAnalysis CDx 検査により gBRCA1 または gBRCA2 変異を有することが特定された局所進行または転移乳癌の日本人成人患者を対象に，用量漸増パートで決定した RP2D でのタラゾパリブ単剤の有効性，安全性および PK を評価する非盲検，多施設共同試験として実施した。拡大パートの患者にはタラゾパリブを 1.0 mg QD（本治験の用量漸増パートで決定された RP2D，中等度の腎機能障害を有する患者では開始用量を 1 レベル減量した）で投与した。拡大パートの有効性評価には BICR による評価を含めた。

本治験のすべてのパートで，疾患進行，忍容できない毒性または同意撤回までタラゾパリブの投与を継続することとした。

用量漸増パートでは次の選択基準を満たす患者を組み入れた。20 歳以上の女性または男性，経口投与が可能，ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 または 1，適切な骨髄機能，腎機能および肝機能を有する，組織学的または細胞学的に局所進行または転移性固形癌と診断された，標準治療で効果が得られなかったまたは標準治療がない。

拡大パートでは次の選択基準を満たす患者を組み入れた。20 歳以上の女性または男性，経口投与が可能，ECOG パフォーマンス・ステータスが 2 以下，適切な臓器機能を有する，組織学的または細胞学的に乳癌と診断された（根治的放射線療法または手術が適応とならない局所進行乳癌または転移乳癌），Myriad Genetics 社の BRACAnalysis CDx 検査により有害な（疑い含む）または病的な gBRCA1 もしくは gBRCA2 の変異が特定された，局所進行または転移乳癌に対して施行された化学療法を含む前治療が 3 レジメン以下，医学的に禁忌な場合を除き術前補助療法または術後補助療法で，あるいは局所進行または転移疾患に対して，タキサンまたはアントラサイクリンによる治療歴を有する，RECIST v1.1 に基づく測定可能病変を有する。

用量漸増パートおよび拡大パートの除外基準については，乳癌 M2.7.3.1.2.2.2 項に示した。

統計解析

有効性の解析は FAS を対象として実施した。

有効性の主要評価項目（拡大パート）

確定 OR：確定 OR について複合ストラテジーを用いた estimand に基づき評価した。治験責任医師判定（RECIST v1.1）により OR が確定した患者数とその割合および両側 90% CI を示した。

有効性の副次評価項目（用量漸増パートおよび拡大パート）

OR（用量漸増パートおよび拡大パート）：用量漸増パートについては，最良総合効果（未確定）別および評価不能理由別に患者数とその割合を示した。また，未確定 OR および未確定 DC それぞれについて，患者数とその割合および 95% CI を示した。
拡大パートについては，治験責任医師判定および BICR 判定に基づき，最良総合効果（確定および未確定）別および評価不能理由別に患者数とその割合を示した。確定および未確定 OR，確定および未確定 DC（全体，16 週および 24 週時点）それぞれについて，患者数とその割合および 90% CI を示した。

TTR（拡大パート）：治験責任医師判定および BICR 判定に基づき，CR または PR が確定した患者を対象として TTR を解析した。

DOR（用量漸増パートおよび拡大パート）：治験責任医師判定および BICR 判定（拡大パートのみ）に基づき，用量漸増パートでは未確定 CR または PR が認められた患者，拡大パートでは CR または PR が確定した患者を対象として DOR を解析した。イベント（疾患進行または死亡）発現例数および打ち切り例数について割合とともに示した。3 ヵ月，6 ヵ月，9 ヵ月および 12 ヵ月時点の無イベント率とその 95% CI を示した。

PFS（用量漸増パートおよび拡大パート）：治験責任医師判定および BICR 判定（拡大パートのみ）に基づき PFS を解析した。イベント（疾患進行または死亡）発現例数および打ち切り例数について割合とともに示した。6 ヵ月，12 ヵ月および 18 ヵ月時点の無イベント率とその 95% CI を示した。

OS（拡大パート）：イベント（死亡）発現例数および打ち切り例数について割合とともに示した。12 ヵ月時点の無イベント率とその 90% CI を示した。

4.1.1.3. C3441008 試験（673-201 試験：外国第 2 相試験）

本治験は，非盲検，非無作為化，2 コホート，第 2 相試験であり，SWOG の 2−stage デザインを用い，有害な gBRCA 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。コホート 1 は，転移性疾患に対する前治療においてプラチナ製剤を含むレジメンにより CR または PR が得られ，プラチナ製剤の最終投与から 8 週を超えた後に疾患進行が認められた患者を対象とした。コホート 2 は，転移性疾患に対する前治療において細胞傷害性化学療法が 3 レジメン以上あり，プラチナ製剤の投与歴がない患者を対象とした。プラチナ製剤を用い

た術前補助療法または術後補助療法による前治療は，その最終投与から 6 ヵ月を超えた後に最初の疾患再発が認められた場合に限り許容することとした。

本治験の主要目的は，各コホートについて RECIST v1.1 に基づき盲検下で IRF により，ORR を評価することであった。Stage 2 に進むためには，Stage 1 の各コホート 35 例の患者において 5 例以上の奏効（CR または PR）を必要とした。さらに Stage 2 の各コホートに 35 例の患者を組み入れることとし，試験全体の症例数は最大 140 例とした。Stage 2 に進むかどうかを判定する中間評価時の OR については各治験実施施設で判定し，確定は不要とした。最終解析時の OR は盲検下での IRF 評価によって判定し，確定のための 2 回目の画像検査を必要とした。

副次目的は，IRF 判定による CBR24 および DOR，治験責任医師判定による PFS，OS，安全性，およびタラゾパリブの PK の検討であった。探索的目的は，治験責任医師判定による ORR，CBR24 および DOR，EORTC-QLQ-C30 および QLQ-BR23 を用いて評価した QoL，血液検体および腫瘍検体を用いて評価したタラゾパリブに対する腫瘍感受性および抵抗性に関連する分子の検討であった。

適格例は，HER2 陰性（HER2 標的療法に耐性を示さない場合）局所進行または転移乳癌患者であり，有害またはその疑いがある，あるいは病的な gBRCA1 または gBRCA2 変異が確認された患者を本治験に適格とした。患者は RECIST v1.1 に基づく測定可能病変を有し，ECOG パフォーマンス・ステータスが 1 以下であることとした。治療が不十分な CNS 転移を有する患者は本治験への組み入れは不可とした。

タラゾパリブ 1 mg を 1 日 1 回，1 サイクル 21 日間で経口投与し，サイクル間に休薬期間を設けなかった。

4.1.1.4. C3441007 試験（PRP-001 試験：外国第 1 相試験）

本治験は，DNA 修復欠損を有する進行または再発固形癌患者を対象として，タラゾパリブの安全性，忍容性，PK，薬力学および予備的な有効性の評価を行う first-in-human，単群，非盲検，第 1 相試験であった。主要目的は，本治験の用量漸増期（パート 1）でタラゾパリブの MTD を確立することであった。副次目的は，タラゾパリブの安全性および忍容性を評価すること，ならびに用量拡大パート（パート 2）で臨床推奨用量を決定することであった。さらに，タラゾパリブの PK，薬力学および予備的な有効性を検討した。探索的目的は，血液または腫瘍組織中の腫瘍および DNA 修復経路のマーカーを分析すること，血液，代替検体または腫瘍組織を用いてゲノム薬理学的解析または薬理遺伝学的解析を実施することであった。

詳細な情報については，乳癌 M2.7.3.1.2.4 項に示した。

4.1.2. 被験者の内訳

C3441009 試験（673-301 試験：外国第 3 相試験）

2013 年 10 月から 2017 年 4 月までに，世界の 145 の治験実施施設で 431 例の患者をタラゾパリブまたは PCT による非盲検治療に無作為（2：1）に割り付けた（C3441009 CSR Table 14.1.1.2）。19 例（タラゾパリブ群：1 例，PCT 群 18 例）が割り付けられたが治験薬の投与を受けなかった。PFS 解析のデータカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点で，PCT 群と比較して，タラゾパリブ群で多くの治験参加者が治験薬投与を継続（タラゾパリブ群：22.3%，PCT

群：4.9%），または長期追跡調査を実施（タラゾパリブ群：57.8%，PCT 群：45.1%）していた（Table 3）。

本治験の解析対象集団を Table 2 に示した。

Table 2. Number of Patients in Each Analysis Population by Treatment Arm in Study C3441009

	Talazoparib (N=287) n (%)	PCT (N=144) n (%)
ITT population[a]	287 (100.0%)	144 (100.0%)
ITT with measurable disease population – IRF[b]	217 (75.6%)	94 (65.3%)
ITT with measurable disease population – investigator[c]	219 (76.3%)	114 (79.2%)
Safety population[d]	286 (99.7%)	126 (87.5%)
PRO-evaluable population[e]	262 (91.3%)	114 (79.2%)

Source: C3441009 CSR Table 14.1.1.1.
IRF=independent radiology facility; ITT=intent-to-treat; N=number of patients; n=number of patients in category; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcomes.
Percentages were based on the total number of randomized patients in each treatment group and overall.
a. All patients randomized in the study.
b. All patients in ITT population with ≥1 target lesion identified at baseline by ≥1 IRF reader.
c. All patients in the ITT population with ≥1 target lesion identified at baseline by the investigator.
d. All patients who received any dose of study drug.
e. All patients who completed the PRO questionnaire at baseline and ≥1 postbaseline visit.

C3441030 試験（国内第 1 相試験，拡大パート）

本治験の拡大パートでは 19 例にタラゾパリブ 1.0 mg QD 投与を割り付けた。19 例中 2 例は中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30～59 mL/min）を有していたことから 1 用量レベルの低い 0.75 mg QD で投与が開始されたが，これらの 2 例も合わせて集計した。19 例全例がタラゾパリブの投与を少なくとも 1 回受けた。データカットオフ日時点で 8 例（42.1%）が投与継続中で，11 例（57.9%）が疾患進行により投与を中止していた。投与を中止した 11 例は追跡調査（投与中止後 28～35 日の追跡調査）を完了した。その後，長期追跡調査期に 1 例が死亡した（乳癌 M2.7.3.2.2 項，乳癌 M2.7.3.3.1.4 項）。

C3441008 試験（673-201 試験；外国第 2 相試験）

コホート 1 の 49 例中 48 例およびコホート 2 の 35 例全例がタラゾパリブ 1 mg/日の投与を 1 回以上受けた（Table 3）。治験総括報告書のデータカットオフ日（2016 年 9 月 1 日）時点で，コホート 1 の 5 例（10.2%）およびコホート 2 の 4 例（11.4%）が治験薬の投与を継続していた。

C3441007 試験（PRP-001 試験：外国第 1 相試験）

評価可能な乳癌患者集団の 14 例全例がタラゾパリブ 1 mg/日の投与を 1 回以上受けた（Table 3）。治験総括報告書のデータカットオフ日（2015 年 3 月 31 日）現在，1 例（7.1%）が治験薬の投与を継続していた。

有効性解析の対象患者のタラゾパリブの曝露（量）については，各試験の治験総括報告書に示した。

Table 3. Patient Disposition by Treatment Phase in Studies C3441009, C3441008, and C3441007

Study Number (Population)	C3441009 (ITT)		C3441008 (ITT)		C3441007 (Evaluable BC) (N=14)
	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)	Cohort 1 (N=49)	Cohort 2 (N=35)	
Did not receive study drug	1 (0.3%)	18 (12.5%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Treated	286 (99.7%)	126 (87.5%)	48 (98.0%)	35 (100.0%)	14 (100.0%)
Ongoing	64 (22.3%)	7 (4.9%)	5 (10.2%)	4 (11.4%)	1 (7.1%)
Discontinued	222 (77.4%)	119 (82.6%)	43 (87.8%)	31 (88.6%)	13 (92.9%)
Primary reason for permanent study drug discontinuation					
Adverse event	13 (4.5%)	8 (5.6%)	4 (8.2%)	1 (2.9%)	na[a]
Death	0 (0.0%)	1 (0.7%)	na	na	na[a]
Disease progression	197 (68.6%)	87 (60.4%)	36 (73.5%)	28 (80.0%)	na[a]
Withdrew consent to continue treatment	3 (1.0%)	27 (18.8%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	na[a]
Physician decision	10 (3.5%)	13 (9.0%)	2 (4.1%)	2 (5.7%)	na[a]
Other	0 (0.0%)	1 (0.7%)	na	na	na[a]
Long-term follow-up phase disposition					
Ongoing	166 (57.8%)	65 (45.1%)	10 (20.4%)	16 (45.7%)	na[a]
Off study	121 (42.2%)	79 (54.9%)	34 (69.4%)	15 (42.9%)	na[a]
Primary reason for study discontinuation					
Death	107 (37.3%)	53 (36.8%)	32 (65.3%)	13 (37.1%)	0 (0.0%)
Lost to follow-up	7 (2.4%)	6 (4.2%)	1 (2.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)
Disease progression	na	na	na	na	13 (92.9%)
Withdrawal of consent	7 (2.4%)	20 (13.9%)	1 (2.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)

Source: C3441009 CSR Table 14.1.2.1; C3441008 CSR Table 14.1.2.1; C3441007 CSR Table 14.1.2.3.1, Table 14.1.1.3.1.
Data are n (%) patients.
CRF=case report form; CSR=clinical study report; Evaluable BC=patients with breast cancer treated with talazoparib 1 mg/day; ITT=intent-to-treat; N=number of patients; n=number of patients in category; na=not available; PCT=physician's choice treatment.
a. Phase 1 Study PRP-001 did not have a long-term follow-up period. The CRF collected study discontinuation (not study drug discontinuation). One patient remained on study drug at the CSR data cutoff date.

4.1.3. 人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性および前治療

C3441009 試験に無作為に割り付けられた 431 例の患者は，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患者を代表すると考えられ，申請する適応症を支持するものであった。C3441030 試験，C3441008 試験の患者および C3441007 試験の評価可能な乳癌患者集団の患者もこの集団を反映している。

人口統計学的特性

年齢，性別，人種および ECOG パフォーマンス・ステータスは，4 試験でおおむね類似していた（Table 4，C3441030 CSR Table 14，Table 14.1.2.3.B）。C3441009 試験では，年齢および ECOG パフォーマンス・ステータスに投与群間で若干の差が認められた。タラゾパリブ群の治験参加者の方が若く，ベースラインの ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 の治験参加者の割合は PCT 群よりもわずかに低かった。これらの差異はいずれもタラゾパリブに有利に働くものではなかった。

ベースラインの疾患特性

各試験間でいくつかのベースライン特性に違いが認められたが，これは乳癌 M2.7.3 Table 11 に要約したホルモン受容体および gBRCA 変異の有無，プラチナ製剤による前治療歴，局所進行または転移乳癌に対する前治療歴，および CNS 転移の既往歴に関する試験間の主な選択・除外基準の相違に一部基づくものである。

有効性の評価に含めたすべての試験で BRCA1 または BRCA2 変異陽性乳癌患者を組み入れた（C3441007 試験は他の固形癌患者も組み入れた）。外国で実施した 3 試験においてタラゾパリブの投与を受けた gBRCA 変異陽性乳癌患者 384 例のうち 377 例は HER2 陰性であった。C3441009 試験では，ホルモン受容体陽性および TNBC を有する患者の割合は，それぞれタラゾパリブ群と PCT 群で同程度であった（Table 5）。C3441030 試験においても，ホルモン受容体陽性（ER 陽性または PgR 陽性）および TNBC を有する患者の割合は C3441009 試験と類似していた（乳癌 M2.7.3.3.1.2.1 項）。C3441008 試験では，コホート 1 の TNBC を有する患者の割合はコホート 2 よりも 3 倍高く，C3441007 試験では，50.0%（7/14 例）の患者が TNBC を有していた。

C3441009 試験では，乳癌と診断されてから進行癌と診断されるまでの期間の中央値は，タラゾパリブ群の方が PCT 群より短かった（Table 5）。さらに，無病期間が 12 ヵ月未満の患者の割合は，タラゾパリブ群の方が PCT 群よりも高かった。ベースラインの特性から，タラゾパリブ群の患者の予後は PCT 群の患者よりもわずかに不良である可能性が示唆された。

前治療

C3441009 試験では，ホルモン受容体陽性患者の 90.4%に対し，ホルモン製剤を中心とするレジメンが前治療として使用された（C3441009 CSR Table 14.1.5.5）。C3441009 試験のほぼすべての患者がタキサン（タラゾパリブ群：91.3%，PCT 群：90.3%）またはアントラサイクリン系の薬剤の投与を受けていた（タラゾパリブ群：84.7%，PCT 群：79.9%）。進行乳癌に対する細胞傷害性化学療法による前治療のレジメン数の中央値は，C3441009 試験のタラゾパリブ群では 1（範囲：0～4），C3441008 試験のコホート 1 およびコホート 2 では，それぞれ 2（範囲：1～10）および 4（範囲：1～9）であった。C3441007 試験では，前治療の化学療法のレジメン数の

中央値は 3 であった（範囲：0～6）。プラチナ製剤が投与された患者の割合は，各試験の投与群またはコホート間で 30%未満であったが，C3441008 試験のコホート 1 ではすべての患者が治験実施計画書に従ってプラチナ製剤による前治療を受けていた。C3441030 試験では，19 例中 18 例が，抗がん剤による前治療（術前・術後補助化学療法を含む）を受けていた（乳癌 M2.7.3 Table 14）。このうち，全身性抗がん剤の投与を 1 レジメン以上受けた患者は 10 例，術前・術後補助化学療法を 1 レジメン以上受けた患者は 15 例であった（乳癌 M2.7.3.3.1.2.2 項）。

Table 4. Demographics and Baseline Characteristics in Studies C3441009, C3441008, and C3441007

Baseline Characteristic / Study (Population)	C3441009 (ITT)		C3441008 (ITT)		C3441007 (Evaluable BC)
	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)	Cohort 1 (N=49)	Cohort 2 (N=35)	(N=14)
Median age (y [range])	45.0 (27.0, 84.0)	50.0 (24.0, 88.0)	50.0 (31.0, 74.0)	52.0 (33.0, 75.0)	43.5 (29, 77)
Age category (y), n (%)					
<50	182 (63.4%)	67 (46.5%)	25 (51.0%)	15 (42.9%)	na
50 to <65	78 (27.2%)	67 (46.5%)	17 (34.7%)	13 (37.1%)	na
≥65	27 (9.4%)	10 (6.9%)	7 (14.3%)	7 (20.0%)	1 (7.1%)
Gender, n (%)					
Female	283 (98.6%)	141 (97.9%)	48 (98.0%)	34 (97.1%)	13 (92.9%)
Male	4 (1.4%)	3 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (2.9%)	1 (7.1%)
Race, n (%)					
Asian	31 (10.8%)	16 (11.1%)	5 (10.2%)	1 (2.9%)	2 (14.3%)
Black or African American	12 (4.2%)	1 (0.7%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
White	192 (66.9%)	108 (75.0%)	39 (79.6%)	22 (62.9%)	10 (71.4%)
Other	5 (1.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
Not reported	47 (16.4%)	18 (12.5%)	4 (8.2%)	12 (34.3%)	0 (0.0%)
Region, n (%)					
North America	99 (34.5%)	57 (39.6%)	na	na	na
European Union	134 (46.7%)	56 (38.9%)	na	na	na
Rest of World	54 (18.8%)	31 (21.5%)	na	na	na
ECOG performance status, n (%)					
0	153 (53.3%)	84 (58.3%)	34 (69.4%)	15 (42.9%)	8 (57.1%)
1	127 (44.3%)	57 (39.6%)	15 (30.6%)	20 (57.1%)	6 (42.9%)
2	6 (2.1%)	2 (1.4%)	na	na	na
Missing	1 (0.3%)	1 (0.7%)	na	na	na

Source: C3441009 CSR Table 14.1.4.1.1; C3441008 CSR Table 14.1.4.1; C3441007 CSR Table 14.1.5.3.1, Table 14.1.6.3.1.
ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Evaluable BC=patients with breast cancer treated with talazoparib 1 mg/day; ITT=intent-to-treat; N=number of patients; n=number of patients in category; na=not applicable; PCT=physician's choice treatment.

Table 5. Disease Characteristics in Studies C3441009, C3441008, and C3441007

Study (Population) / Baseline Characteristic	C3441009 (ITT)		C3441008 (ITT)		C3441007 (Evaluable BC)
	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)	Cohort 1 (N=49)	Cohort 2 (N=35)	(N=14)
Hormone receptor status, n (%)					
HER2-positive	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	5 (14.3%)	1 (7.1%)
Triple-negative positive[a]	130 (45.3%)	60 (41.7%)	29 (59.2%)	6 (17.1%)	7 (50.0%)
Hormone receptor-positive (ER positive or PgR positive)	157 (54.7%)	84 (58.3%)	20 (40.8%)	29 (82.9%)	7 (50.0%)
BRCA status by central or local laboratory assessment, n (%)	287 (100.0%)	144 (100.0%)	49 (100.0%)	35 (100.0%)	14 (100.0%)
BRCA1-mutation positive	133 (46.3%)	63 (43.8%)	26 (53.1%)	15 (42.9%)	5 (35.7%)
BRCA2-mutation positive	154 (53.7%)	81 (56.3%)	22 (44.9%)	20 (57.1%)	9 (64.3%)
Unknown/missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Time from initial diagnosis of breast cancer to diagnosis of advanced breast cancer (years)					
n	286	144	na	na	na
Median	1.9	2.7	na	na	na
Minimum, maximum	0, 22	0, 24	na	na	na
Measurable disease by investigator assessment, n (%)[b]					
Measurable	219 (76.3%)	114 (79.2%)	49 (100.0%)	34 (97.1%)	14 (100.0%)
Non-measurable only	68 (23.7%)	30 (20.8%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)
Visceral disease, n (%)[c]	200 (69.7%)	103 (71.5%)	38 (77.6%)	23 (65.7%)	na
History of CNS metastases, n (%)	43 (15.0%)	20 (13.9%)	8 (16.3%)	1 (2.9%)	na
Number of patients who received prior cytotoxic regimens for locally advanced or metastatic disease, n (%)					
0	111 (38.7%)	54 (37.5%)	na	na	na
1	107 (37.3%)	54 (37.5%)	*1-2 priors:* 26 (53.1%)	*1-2 priors:* 1 (2.9%)	na
2	57 (19.9%)	28 (19.4%)			na
3	11 (3.8%)	8 (5.6%)	*3-4 priors:* 17 (34.7%)	*3-4 priors:* 22 (62.9%)	na
≥4	1 (0.3%)	0 (0.0%)			na
≥5	na	na	6 (12.2%)	12 (34.3%)	na

Table 5. Disease Characteristics in Studies C3441009, C3441008, and C3441007

Study (Population) / Baseline Characteristic	C3441009 (ITT)		C3441008 (ITT)		C3441007 (Evaluable BC)
	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)	Cohort 1 (N=49)	Cohort 2 (N=35)	(N=14)
Number of patients who received following prior therapies, n (%)					
Hormonal/aromatase inhibitor treatment	161 (56.1%)	77 (53.5%)	22 (44.9%)	29 (82.9%)	na
Radiotherapy	223 (77.7%)	107 (74.3%)	42 (85.7%)	31 (88.6%)	11 (78.6%)
Neoadjuvant/adjuvant therapy	238 (82.9%)	121 (84.0%)	41 (83.7%)	24 (68.6%)	na
Taxane	262 (91.3%)	130 (90.3%)	44 (89.8%)	34 (97.1%)	13 (92.9%)
Anthracycline	243 (84.7%)	115 (79.9%)	41 (83.7%)	34 (97.1%)	10 (71.4%)
Platinum	46 (16.0%)[d]	30 (20.8%)[d]	49 (100.0%)[e,f]	0 (0.0%)[f]	4 (28.6%)[d]
Number of prior cytotoxic regimens for locally advanced or metastatic disease					
Mean (Std Dev)	0.9 (1.01)	0.9 (0.89)	3 (1.9)	4 (1.6)	2.8 (1.48)[h]
Median	1	1	2	4	3[h]
Minimum, maximum	0, 4[g]	0, 3	1, 10	1, 9	0, 6[h]
Number of patients with hormone receptor-positive disease who received prior hormonal therapies in any setting, N	157	84	na	na	na
0	15 (9.6%)	14 (16.7%)	na	na	na
≥1	142 (90.4%)	70 (83.3%)	na	na	na

Source: C3441009 CSR Table 14.1.4.2.1, Table 14.1.5.1, Table 14.1.5.5, Table 14.2.1.15; C3441008 CSR Table 14.1.4.2, Table 14.1.4.2.2, Table 14.1.5.2; C3441007 CSR Table 14.1.6.3.1, Table 14.1.9.3.1, Table 14.2.3.1, Listing 16.2.4.3, Listing 16.2.4.4.5.

BRCA=breast cancer susceptibility gene; ER=estrogen receptor; Evaluable BC=patients with breast cancer treated with talazoparib 1 mg/day; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; ITT=intent-to-treat; N=number of patients; n=number of patients in category; na=not applicable; PCT=physician's choice treatment; PgR=progesterone receptor.

a. Triple-negative status was yes for ER-negative, PgR-negative, and HER2-negative; no for any ER, PR, and HER2 positivity; or unknown for Studies C3441009 and C3441008.
b. Measurable disease was defined as the presence of ≥1 target lesion at baseline.
c. Defined per CSR.
d. Prior platinum therapy at any stage.
e. One patient progressed before the end of the last platinum dose.
f. In Study C3441008, platinum therapy was given for advanced disease.
g. As a result of study site data entry error, this number erroneously appears as 10 in Study C3441009 CSR Table 14.1.5.1.
h. Prior chemotherapy regimens.

4.1.4. 有効性の結果

C3441009 試験，C3441030 試験，C3441008 試験および C3441007 試験の有効性の結果について Table 6 に要約した。

Table 6. Summary of Efficacy in Studies C3441009, C3441030, C3441008, and C3441007

Study / Endpoint	C3441009		C3441030 (Expansion Part)	C3441008		C3441007 (Evaluable BC)
	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)	Talazoparib 1.0 mg (N=19)	Cohort 1 (N=49)	Cohort 2 (N=35)	(N=14)
PFS by IRF, events, n (%)	186 (64.8%)	83 (57.6%)	11 (57.9%)	44 (89.8%)	29 (82.9%)	na
Median in months (95% CI)[a,i]	8.6 (7.2, 9.3)	5.6 (4.2, 6.7)	7.2 (3.9, NE)	3.9 (2.6, 5.6)	5.6 (4.4, 7.2)	na
HR (95% CI)[b]	0.542 (0.413, 0.711)		na	na	na	na
P-value (stratified)[b]	<0.0001		na	na	na	na
PFS by investigator, events, n (%)	217 (75.6%)	102 (70.8%)	12 (63.2%)	44 (89.8%)	30 (85.7%)	13 (92.9%)
Median in months (95% CI)[a]	7.0 (5.7, 7.6)	4.4 (2.9, 5.6)	7.2 (4.1, NE)	4.0 (2.8, 5.4)	5.6 (5.5, 7.8)	8.0 (6.2, 12.4)[h]
HR (95% CI)[b]	0.538 (0.420, 0.689)		na	na	na	na
P-value (stratified)[b]	<0.0001		na	na	na	na
Overall survival, events, n (%)	216 (75.3%)	108 (75.0%)	2 (10.5%)	36 (73.5%)	22 (62.9%)	na
Median (95% CI) (months)[a]	19.3 (16.6, 22.5)	19.5 (17.4, 22.4)	NE (NE, NE)	12.7 (9.6, 15.8)	14.7 (11.0, 24.4)	na
HR (95% CI)[b]	0.848 (0.670, 1.073)		na	na	na	na
P-value (stratified)[b]	0.1693		na	na	na	na
ORR - confirmed, n/N (%)[d]	110/219 (50.2%)	21/114 (18.4%)	11/19 (57.9%)	10/48 (20.8%)	13/35 (37.1%)	7/14 (50.0%)
95% CI[c]	43.41, 57.04	11.78, 26.77	36.8, 77.0	10.47, 34.99	21.47, 55.08	23.0, 77.0
Odds ratio (95% CI)[g]	4.85 (2.69, 9.10)		na	na	na	na
P-value (stratified)[f]	<0.0001		na	na	na	na
ORR - unconfirmed, n/N (%)[e]	137/219 (62.6%)	31/114 (27.2%)	na	15/48 (31.3%)	19/35 (54.3%)	na
95% CI[c]	55.78, 68.99	19.28, 36.33	na	18.66, 46.25	36.65, 71.17	na
Odds ratio (95% CI)[g]	4.99 (2.93, 8.83)		na	na	na	na
P-value (stratified)[f]	<0.0001		na	na	na	na
CBR24 by investigator, n (%)	197 (68.6%)	52 (36.1%)	na	18 (37.5%)	23 (65.7%)	12/14 (85.7%)
95% CI[c]	62.93, 73.97	28.28, 44.53	na	23.95, 52.65	47.79, 80.87	57.2, 98.2
Odds ratio (95% CI)[g]	4.28 (2.69, 6.83)		na	na	na	na
P-value (stratified)[f]	<0.0001		na	na	na	na

Table 6. Summary of Efficacy in Studies C3441009, C3441030, C3441008, and C3441007

Study / Endpoint	C3441009		C3441030 (Expansion Part)	C3441008		C3441007 (Evaluable BC)
	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)	Talazoparib 1.0 mg (N=19)	Cohort 1 (N=49)	Cohort 2 (N=35)	(N=14)
DOR, median in months (IQR)[a,i]	5.4 (2.8, 11.2)	3.1 (2.4, 6.7)	6.8 (5.8, 7.6)	4.9 (2.8, 7.1)	4.2 (3.2, 5.6)	7.4 (6.4, 14.7)[h]
HR (95% CI)[b]	0.431 (0.265, 0.700)		na	na	na	na
P-value (stratified)[b]	0.0005		na	na	na	na

Source: C3441009 CSR Tables 14.2.1.1, 14.2.1.2, 14.2.2.1, 14.2.2.2, 14.2.2.8, 14.2.4.1, sCSR Table 7; C3441008 CSR Tables 14.2.1.2, 14.2.2.3, 14.2.3.2, 14.2.3.3, 14.2.3.4, 14.2.3.5, 3.1.3; C3441007 CSR Tables 14.2.4.1, 14.2.2.1.1, 14.2.7.1; C3441030 CSR Tables 16, 21, 14.2.4.1.1.B, 14.2.4.1.2.B, 14.2.5.1.B.

BC=breast cancer; CBR24=clinical benefit rate at 24 weeks; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; DOR=duration of response; HR=hazard ratio; IQR=interquartile range; IRF=independent radiology facility; na=not applicable; NE= not estimable; ORR=objective response rate; PCT=physician's choice treatment; PFS=progression-free survival.

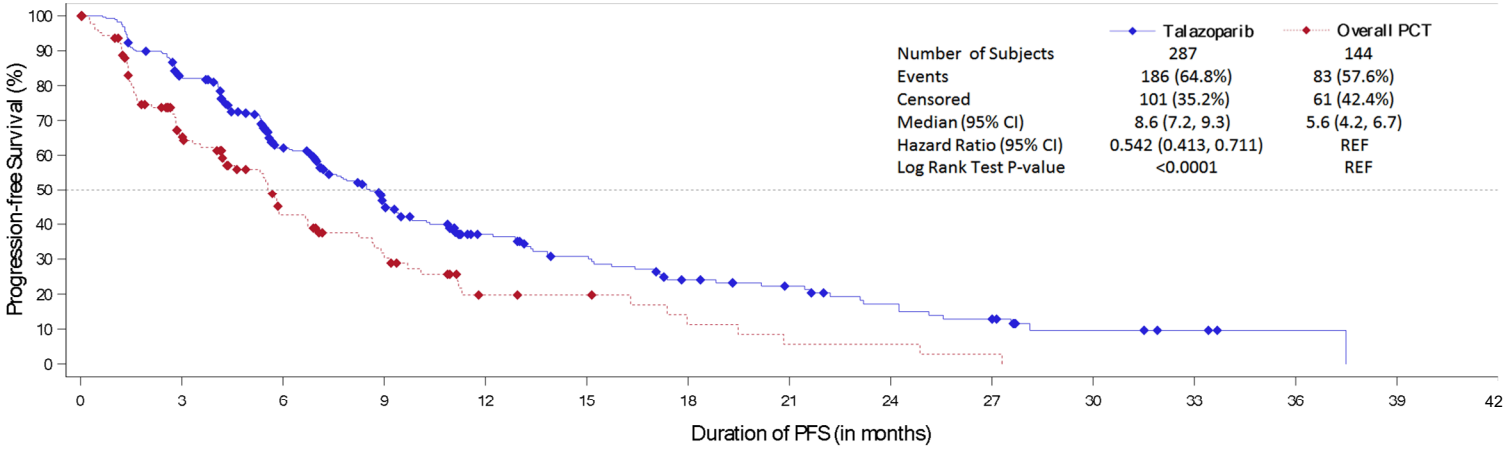
a. Based on Kaplan-Meier estimates.
b. P-value was based on a stratified log-rank test. Hazard ratio was based on stratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to overall PCT with <1 favoring Talazoparib.
c. Calculated using exact methods. For study C3441030, Clopper-Pearson method and 90% CI was used.
d. Required a scan ≥4 weeks after first assessment documenting response. In Studies C3441009 , C3441030 and C3441007, response by investigator. In Study C3441008, response by IRF.
e. In Study C3441009, percentages were calculated from the total number of patients with measurable disease at baseline. Data are unconfirmed ORR by investigator.
f. Based on stratified Cochran-Mantel-Haenszel method.
g. Odds ratio of objective response was based on stratified procedure and >1 favors treatment with talazoparib.
h. Data converted from weeks to months using the following conversion: number of weeks × (0.2301 months / 1 week).
i. For Study C3441030, by BICR assessment.

4.1.4.1. C3441009 試験（673-301 試験：外国第 3 相試験）

4.1.4.1.1. 主要評価項目：IRF 判定による PFS

C3441009 試験は主要目的を達成し，Figure 4 に示すように，タラゾパリブは gBRCA 変異陽性，HER2 陰性の局所進行または転移乳癌の患者において，PFS（盲検下 IRF 判定）を延長し，PCT に対する優越性が検証された。ハザード比は 0.542（95% CI：0.413，0.711）（層別 Cox 回帰分析により評価）であり，両群間の差は両側層別 log-rank 検定により統計的に有意であることが示された（p<0.0001）（Table 6）。IRF 判定による PFS の中央値はタラゾパリブ群で 8.6 ヵ月（95% CI：7.2，9.3），PCT 群で 5.6 ヵ月（95% CI：4.2，6.7）であった。両投与群の PFS の Kaplan-Meier 曲線は早い時期で差が認められ，その差は 3 年間の観察期間を通じて継続した。1 年後の推定無増悪生存率（IRF 判定）は PCT 群と比べてタラゾパリブ群で約 2 倍であった（タラゾパリブ群 37%，PCT 群 20%）（乳癌 M2.7.3 Table 20）。

Figure 4. Kaplan-Meier Curves of PFS by IRF Assessment in Study C3441009 – Primary Efficacy Endpoint (ITT Population)



Talazoparib: Evt/Cum.	0/0	50/50	53/103	34/137	17/154	9/163	9/172	2/174	5/179	4/183	2/185	0/185	0/185	1/186
Patients at Risk	287	229	148	91	55	42	29	23	16	12	5	3	1	0
Overall PCT: Evt/Cum.	0/0	41/41	20/61	8/69	7/76	0/76	3/79	2/81	0/81	1/82	1/83	0/83	0/83	0/83
Patients at Risk	144	68	34	22	9	8	4	2	2	1	0	0	0	0

Source: C3441009 CSR Figure 14.2.1.1.2.
P-value based on stratified log-rank test. Hazard ratio based on stratified Cox regression model with treatment as only covariate (stratification factors: number of prior cytotoxic chemotherapy regimens, triple-negative status, history of CNS metastasis) and relative to overall PCT with <1 favoring talazoparib.
CI=confidence interval; CNS=central nervous system; Cum.=cumulative; Evt=event; IRF=independent radiology facility; ITT=intent-to-treat; PCT=physician's choice treatment; REF=reference treatment group.

4.1.4.1.2. 治験責任医師判定による PFS の感度分析

データカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点で，ITT 集団の患者 319 例（74.0%）に治験責任医師判定による画像診断上の疾患進行または死亡が認められた［タラゾパリブ群：217 例（75.6%），PCT 群 102 例（70.8%）］（Table 6）。

治験責任医師判定による PFS の解析は，主要有効性解析を裏付ける結果であった。層別 Cox 回帰分析によるハザード比は 0.538（95% CI：0.420，0.689；p<0.0001）であった（Table 6）。治験責任医師判定による PFS の中央値はタラゾパリブ群で 7.0 ヵ月（95% CI：5.7，7.6），PCT 群で 4.4 ヵ月（95% CI：2.9，5.6）であった。Kaplan-Meier 曲線を乳癌 M2.7.3 Figure 1 に示した。

IRF 判定による PFS と治験責任医師判定による PFS の一致性

ITT 集団における画像診断上の疾患進行の IRF 判定と治験責任医師判定との一致率は，タラゾパリブ群で 77.7%，PCT 群で 80.6%であった。早期および後期の不一致率は 4.1.4.5 項に示す。

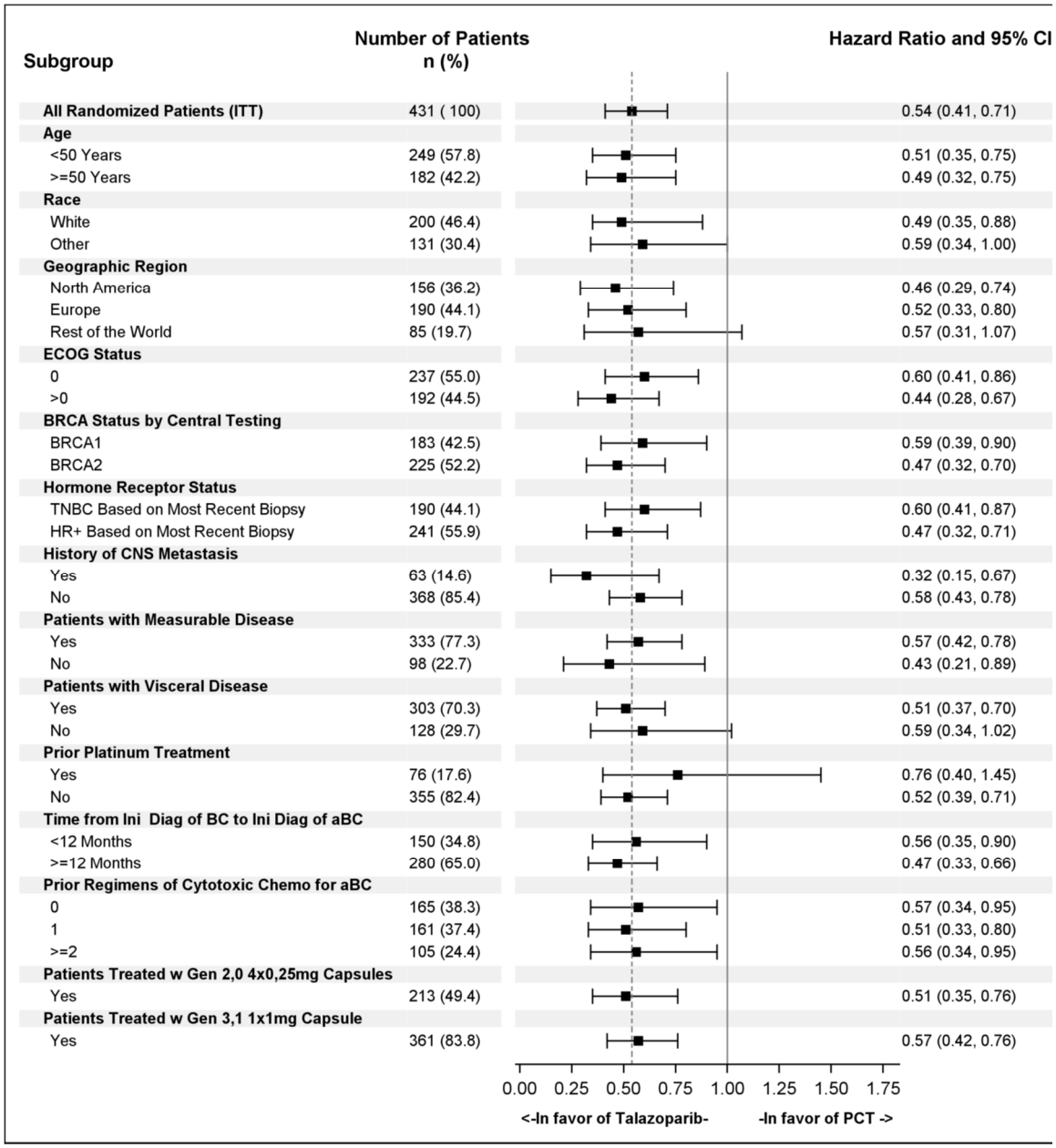
4.1.4.1.2.1. PFS に関する追加の感度分析

異なる疾患進行イベントの定義および打ち切り規則に基づき事前に規定した PFS に関する 10 の追加感度分析により，一貫してタラゾパリブ群で PFS の改善が認められ，PFS の主要解析の頑健性が示された（乳癌 M2.7.3.2.1.1 項）。

4.1.4.1.3. IRF 判定による PFS の部分集団解析

IRF 判定による PFS についてタラゾパリブ群と PCT 群の治療効果をハザード比で検討した結果，ホルモン受容体の状態，gBRCA 変異の種類，CNS 転移歴の有無，細胞傷害性化学療法の前治療歴の有無，プラチナ製剤による前治療歴の有無，および乳癌の初回診断から疾患進行までの期間に基づく各部分集団間で一貫してタラゾパリブ群で良好な治療効果が認められた。各部分集団における PFS のハザード比は 1.00 未満であり，ハザード比の 95% CI は ITT 集団である無作為割り付けされたすべての患者におけるハザード比の点推定値を包含していた（Figure 5，乳癌 M2.7.3.3.3.1 項）。

Figure 5. Forest Plot of PFS by IRF Assessment for Selected Subgroups in Study C3441009 (ITT Population; Stratified Analyses)



Source: C3441009 CSR Figure 14.2.1.15.2.
The race subgroup of "other" includes non-White patients as well as 47 patients in the talazoparib arm and 18 patients in the PCT arm who did not report their race.
aBC=advanced breast cancer; BC=breast cancer; BRCA=breast cancer susceptibility gene; CI=confidence interval; CNS=central nervous system; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; HR+=hormone receptor positive; IRF=independent radiology facility; ITT=intent-to-treat; n=number of patients in category; PCT=physician's choice treatment; PFS=progression-free survival; TNBC=triple-negative breast cancer.

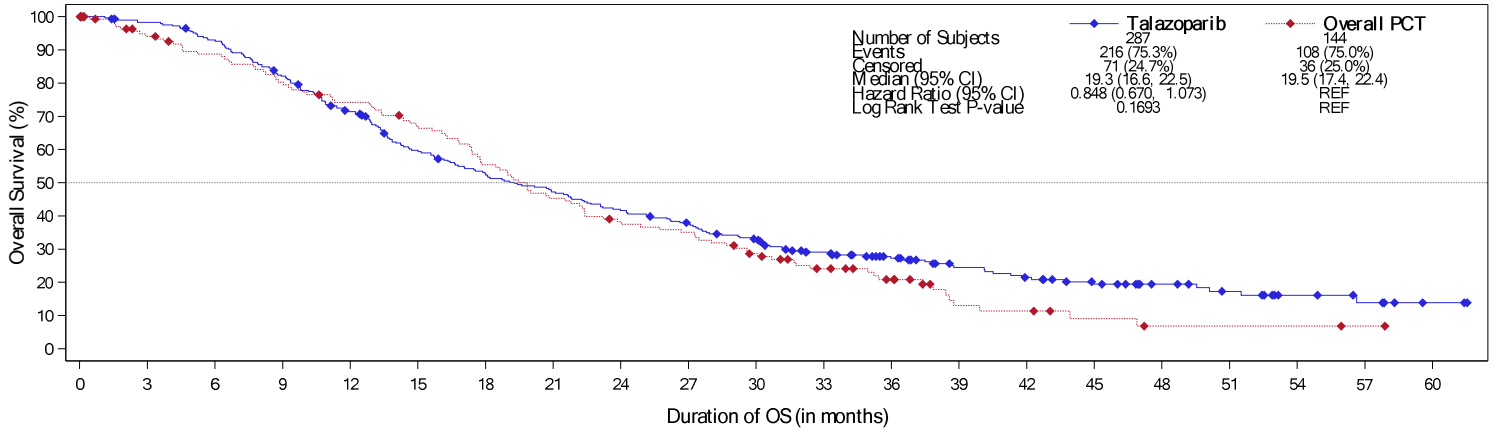
4.1.4.1.4. 副次評価項目

4.1.4.1.4.1. OS

OS の最終解析のデータカットオフ日（2019 年 9 月 30 日）時点で，タラゾパリブ群の患者の 75.3%および PCT 群の 75.0%が死亡し，計 324 件の死亡イベントが報告された。75 例が治験薬投与中または長期追跡調査中であり，内訳はタラゾパリブ群が 19.5%（56 例）および PCT 群が 13.2%（19 例）であった（Table 6，乳癌 M2.7.3 Table 21）。

層別 Cox 回帰分析による投与群間のハザード比は 0.848（95% CI：0.670，1.073），両側層別 log-rank 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（Figure 6）。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 年生存率に数値的な差が認められ，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）］（Table 6，乳癌 M2.7.3 Table 21）。

Figure 6. Kaplan-Meier Curves of Overall Survival (ITT Population) – Study C3441009 – Final OS Analysis



Talazoparib: Evt/Cum.	0/0	5/5	15/20	31/51	30/81	32/113	19/132	15/147	15/162	10/172	14/186	9/195	4/199	5/204	5/209	3/212	0/212	2/214	1/215	1/216	0/216
Patients at Risk	287	280	264	232	199	163	143	128	113	101	85	68	54	41	35	27	20	15	9	6	2
Overall PCT: Evt/Cum.	0/0	8/8	7/15	11/26	8/34	9/43	15/58	13/71	9/80	4/84	8/92	5/97	3/100	5/105	1/106	1/107	1/108	0/108	0/108	0/108	0/108
Patients at Risk	144	125	116	105	96	86	71	58	48	44	34	25	18	8	7	4	2	2	2	1	0

Source: C3441009 sCSR Figure 1.
The analysis data cutoff date is 30 September 2019.
PCT=physician's choice treatment. REF=Reference Treatment Group. Cum=cumulative.
Primary analysis' p-value is based on a stratified log-rank test. Hazard ratio is 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) and is relative to overall PCT with <1 favoring Talazoparib.

4.1.4.1.4.2. ORR

測定可能病変を有する ITT 集団（N=333）において RECIST v1.1 に基づく治験責任医師判定により ORR の主要解析を実施した。奏効の確定は不要であったが，4 週間以降に得られた画像に基づき治験責任医師判定により確定した奏効について，事前に規定した ORR の感度分析を実施した。

副次評価項目である ORR（治験責任医師判定）は，タラゾパリブ群で 62.6%（95% CI：55.78，68.99）および PCT 群で 27.2%（95% CI：19.28，36.33）であり，タラゾパリブ群で PCT 群と比較して，ORR の改善が認められた（Table 6）。

CR が認められた患者はタラゾパリブ群で 12 例（5.5%）であり，PCT 群では CR が認められた患者はいなかった（乳癌 M2.7.3 Table 22）。治験責任医師判定により確定した奏効を用いた感度分析では，タラゾパリブ群で 50.2%（95% CI：43.41，57.04），PCT 群で 18.4%（95% CI：11.78，26.77）であった。

ORR の部分集団解析

PFS の主要解析および治験責任医師判定による ORR の解析の結果と同様に，ホルモン受容体の状態，gBRCA 変異の種類，CNS 転移歴の有無，プラチナ製剤による前治療歴の有無および乳癌の初回診断から疾患進行までの期間などの関連する部分集団間でタラゾパリブ群は PCT 群と比較して良好な治療効果を示した（乳癌 M2.7.3.3.3.2 項）。

4.1.4.1.5. 探索的評価項目

4.1.4.1.5.1. DOR

データカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点で，タラゾパリブ群の 137 例（62.6%）および PCT 群の 31 例（27.2%）に奏効が認められた（Table 6）。層別 Cox 回帰分析による群間比較のハザード比は 0.43（95% CI：0.27，0.70）であり，層別 log-rank 検定による p 値は p=0.0005 であった。

1 年時点での奏効の持続率は，PCT 群で 0%であったのに対してタラゾパリブ群では 23%であった（乳癌 M2.7.3.2.1.3 項）。データカットオフ日の時点で，CR が認められた 12 例中 9 例（75%）がタラゾパリブの投与を継続しており，DOR は 1 年を超えていた。DOR の中央値はタラゾパリブ群で 5.4 ヵ月（IQR：2.8，11.2），PCT 群で 3.1 ヵ月（IQR：2.4，6.7）であった。タラゾパリブ群で認められた DOR に関する IQR は，PCT 群よりもタラゾパリブ群で奏効の持続性が向上していることを示している。

4.1.4.1.5.2. 患者報告アウトカム

患者報告による全般的健康状態・QoL，機能尺度および症状尺度のスコアは，EORTC-QLQ-C30 および QLQ-BR23 を用いて評価した。

4.1.4.1.5.2.1. EORTC-QLQ-C30

タラゾパリブ群では，全般的健康状態・QoL のベースラインスコアからの全般的変化に統計的に有意な改善が認められ［3.0（95% CI：1.2，4.8）］，PCT 群では統計的に有意な低下が認められた［-5.4（95% CI：-8.8，-2.0）］（乳癌 M2.7.3.2.1.5.1 項）。投与群間の比較では 2 群間に

統計的に有意な差が認められ，タラゾパリブ群の方が優れていた［8.4（95% CI：4.6，12.3）；p<0.0001］。

さらに，5 つの機能尺度（身体機能，日常役割機能，情緒機能，認知機能および社会機能）ならびに疲労，疼痛，不眠症および食欲減退の症状尺度のすべてについて，ベースラインからの変化量に統計的に有意な差（タラゾパリブ群の有意な改善）が認められた。

全般的健康状態・QoL の悪化までの期間の中央値はタラゾパリブ群で 24.3 ヵ月（95% CI：13.8，NR），PCT 群で 6.3 ヵ月（95% CI：4.9，12.2）であり，タラゾパリブ群では，PCT 群と比較して，全般的健康状態・QoL の臨床的に意味のある悪化までの期間が有意に長かった［ハザード比：0.376（95% CI：0.26，0.55），p<0.0001］（乳癌 M2.7.3 Figure 4.）。また，タラゾパリブ群では，QLQ-C30 の 5 つの機能尺度および 9 つの症状尺度すべてについて，臨床的に意味のある悪化までの時間が PCT 群と比較して有意に長かった（乳癌 M2.7.3 Table 4 および Table 5）。

4.1.4.1.5.2.2. QLQ-BR23

EORTC-QLQ-BR23 乳房症状の尺度については，タラゾパリブ群でベースラインからの推定平均変化量に統計的に有意な改善が認められた［-5.1（95% CI：-6.7，-3.5）］。PCT 群のベースラインからの平均変化量は-0.1（95% CI：-2.9，2.6）であった（乳癌 M2.7.3.2.1.5.2 項）。投与群間の比較では，両群間に統計的に有意な差が認められ［-5.0（95% CI：-8.1，-1.8），p=0.0022］，タラゾパリブ群での改善が大きかった。さらに，容姿の機能尺度および全身療法副作用と腕の症状の症状尺度についてベースラインからの変化量に統計的に有意な差（タラゾパリブ群の有意な改善）が認められた。

タラゾパリブ群では PCT 群と比較して，乳房症状の臨床的に意味のある悪化までの時間が有意に長かった［ハザード比：0.39（95% CI：0.20，0.78）；p=0.0053］（悪化までの時間の中央値は両群とも未達であった）（乳癌 M2.7.3 Figure 5 および Table 7）。また，タラゾパリブ群では，PCT 群と比較して，容姿および健康の見通しに関する機能尺度，ならびに全身療法副作用および腕の症状に関する症状尺度の臨床的に意味のある悪化までの期間が有意に長かった（乳癌 M2.7.3 Table 6 および Table 7）。

4.1.4.2. C3441030 試験（国内第 1 相試験，拡大パート）

4.1.4.2.1. 主要評価項目

最良総合効果，OR（治験責任医師判定）：OR（CR または PR）は 1 回目の画像で奏効が示されてから 4 週間以上の間隔をあけた 2 回目の画像評価で確定した。データカットオフ日時点で，OR（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，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 群で観察された確定 ORR）を上回った（Table 6）。タラゾパリブ 1.0 mg QD は，gBRCA 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。

4.1.4.2.2. 副次評価項目

最良総合効果，OR および DC（BICR 判定）
データカットオフ日時点で OR（BICR 判定）が確定した患者は 10 例［52.6%（90% CI：32.0，

72.6）］であり，治験責任医師判定と同様の結果が得られた。確定 DC（CR＋PR＋安定＋non-CR/non-PD）は 17 例［89.5%（90% CI：70.4，98.1）］に認められた。

16 週および 24 週時の DC
第 16 週までに確定 DC（CR＋PR＋安定＋non-CR/non-PD）は，治験責任医師判定で 18 例［94.7%（90% CI：77.4，99.7）］，BICR 判定で 17 例［89.5%（90% CI：70.4，98.1）］に認められた。確定 DC は治験責任医師判定および BICR 判定いずれにおいても 24 週まで安定した。

イベント発生までの期間に関する評価項目，TTR，DOR，PFS および OS
タラゾパリブ 1.0 mg QD の投与を受け OR（治験責任医師判定）が確定した患者（11 例）の TTR の中央値は 2.63 ヵ月（範囲：1.2～9.4 ヵ月）であった。

データカットオフ日時点で DOR（治験責任医師判定）の解析対象は 11 例であった。イベント（疾患進行）は 5 例（45.5%）に認められ，打ち切りは 6 例（54.5%）であった（イベントなしで継続中）。DOR（治験責任医師判定）の中央値は 6.8 ヵ月（95% CI：2.7，NE）であり，6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点の奏効持続率はそれぞれ 74.1%（95% CI：28.9，93.0）および 19.8%（95% CI：0.9，56.9）であった。

治験責任医師判定で PFS イベントは 12 例（63.2%）に認められ，打ち切りは 7 例（36.8%）であった（イベントなしで継続中）。PFS（治験責任医師判定）の中央値は 7.2 ヵ月（95% CI：4.1，NE）であり，6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 56.8%（95% CI：31.7，75.7）および 28.4%（95% CI：9.3，51.4）であった。また，BICR 判定では PFS イベントは 11 例（57.9%）に認められ，打ち切りは 8 例（42.1%）であった（6 例はイベントなしで継続中，2 例は新たな抗がん療法を開始）。PFS（BICR 判定）の中央値は 7.2 ヵ月（95% CI：3.9，NE）であり，6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 61.1%（95% CI：35.3，79.2）および 28.6%（95% CI：8.3，53.4）であった。

データカットオフ日時点で，死亡例は 2 例（10.5%）であり，17 例（89.5%）は生存により打ち切りとなった。OS の中央値は推定不能であり，12 ヵ月時点の全生存率は 84.7%（90% CI：57.5，95.1）であった。

4.1.4.3. C3441008 試験（673-201 試験：外国第 2 相試験）

C3441008 試験は，非盲検，非無作為化，2 コホート，第 2 相試験であり，2−stage デザインを用い，有害な gBRCA 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。20[redacted] 年 [redacted] 月，Stage 1 の OR に関する治験責任医師の評価に基づき，両コホートともに Stage 2 に進む基準を満たした（その時点で中央画像データは得られていなかった）。しかし，20[redacted] 年 [redacted] 月の C3441009 試験（第 3 相試験）の治験実施計画書改訂第 1 版（C3441009 CSR Appendix 16.1.1）の発行により，本治験と C3441009 試験の適格性基準および参加施設が重複したため，C3441009 試験への組み入れを促進するために 2016 年 2 月に本治験の組み入れは中止した。

84 例を ITT 集団に含め，その内訳はコホート 1（プラチナ製剤による前治療歴あり）49 例およびコホート 2（3 レジメン以上のプラチナ製剤以外の細胞傷害性化学療法による前治療歴あり）35 例であった。 これらのうち，83 例を腫瘍評価可能集団（IRF 判定または治験責任医師判

定），安全性解析対象集団および PK 解析対象集団とした（コホート 1 の 1 例は治験薬投与を受けなかったため，除外した）（C3441008 CSR Table 14.1.1.1）。

4.1.4.3.1. 主要評価項目

IRF 判定による治療効果の評価に基づく ORR を本治験の主要評価項目とし，腫瘍評価可能集団について評価した。ORR は奏効の確定を必要とした。ORR はコホート 1 で 20.8%（95% CI：10.47，34.99），コホート 2 で 37.1%（95% CI：21.47，55.08）であった（乳癌 M2.7.3.2.3.1 項）。コホート 1 では，CR が 4.2%（2/48 例），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。

4.1.4.3.2. 副次評価項目

IRF 判定による CBR24

CBR24 はコホート 1 では 27.1%（95% CI：15.28，41.85），コホート 2 では 45.7%（95% CI：28.83，63.35）であった（乳癌 M2.7.3 Table 9）。

IRF 判定による DOR

DOR の中央値は，コホート 1 で 5.8 ヵ月（IQR：3.8，9.7），コホート 2 で 3.8 ヵ月（IQR：2.9，6.7）であった（乳癌 M2.7.3 Table 9）。

PFS（治験責任医師判定）

PFS の中央値はコホート 1 で 4.0 ヵ月（95% CI：2.8，5.4），コホート 2 で 5.6 ヵ月（95% CI：5.5，7.8）であった（Table 6）。

OS

最新の OS 解析は 2017 年 4 月 7 日をデータカットオフ日として実施した。CSR 解析時点での OS イベント数は不十分であったため，CSR 解析のデータカットオフ日より遅い時点で最新の OS 解析を実施した。2017 年 4 月 7 日時点で，コホート 1 では 73.5%（36/49 例），コホート 2 では 62.9%（22/35 例）の患者に OS のイベントが発現していた。OS の中央値は，コホート 1 で 12.7 ヵ月（95% CI：9.6，15.8），コホート 2 で 14.7 ヵ月（95% CI：11.0，24.4）であった（Table 6）。

4.1.4.3.3. 探索的評価項目

4.1.4.3.3.1. 有効性評価項目

治験責任医師判定による ORR

治験責任医師判定による ORR は，コホート 1 で 22.9%（95% CI：12.03，37.31），コホート 2 で 51.4%（95% CI：33.99，68.62）であり，IRF 判定による ORR より高かった（乳癌 M2.7.3 Table 22）。

治験責任医師判定による CBR24

治験責任医師判定による CBR24 は，コホート 1 で 37.5%（95% CI：23.95，52.65），コホート 2 で 65.7%（95% CI：47.79，80.87）であった（Table 6）。

治験責任医師判定の DOR

治験責任医師判定の DOR の中央値は，コホート 1 で 4.9 ヵ月（IQR：2.8，7.1），コホート 2 で 4.2 ヵ月（IQR：3.2，5.6）であった（Table 6）。

IRF 判定による PFS

IRF 判定による PFS の中央値は，コホート 1 で 3.9 ヵ月（95% CI：2.6，5.6），コホート 2 で 5.6 ヵ月（95% CI：4.4，7.2）であった（Table 6）。

4.1.4.3.3.2. 患者報告アウトカム

PRO について，全般的健康状態・QoL は両コホートともに，すべての時点でベースラインからおおむね維持された（乳癌 M2.7.3.2.3.5 項）。全般的健康状態・QoL の悪化までの期間の中央値は，コホート 1 で 2.8 ヵ月（95% CI：2.1，3.0）およびコホート 2 で 5.5 ヵ月（95% CI：4.2，5.7）であった。

4.1.4.4. C3441007 試験（PRP-001 試験：外国第 1 相試験）

評価可能な乳癌患者集団 14 例全例が gBRCA 変異を有した（Table 5）。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（Table 6）。7 例の奏効例における DOR の中央値は 7.4 ヵ月（IQR：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。

4.1.4.5. 有効性評価の解析

gBRCA 変異陽性 HER2 陰性局所進行または転移乳癌患者を対象にタラゾパリブの有効性を評価することを目的として，C3441009 試験を実施した（C3441009 CSR Section 9.2）。実薬対照として選択した複合対照群である PCT 群は，実臨床で広く使用されている治療選択肢を代表している。複合対照群の使用は，進行乳癌を対象とした第 3 相試験で現在一般的に用いられている試験デザインと整合している[85, 86, 41]。C3441009 試験の対照薬は，治験実施計画書で定めたとおり，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より治験責任医師が選択した単剤投与であった。これら 4 つの化学療法は，本治験に組み入れられた患者集団に対する適切な単剤療法であり，患者はこれらの治療選択肢のうち，少なくとも 1 剤に対して治療対象となる必要があった。これらの薬剤は患者の病歴および疾患特性によっては，依然として合理的な治療選択肢であり，全世界の治療ガイドラインで推奨されている（C3441009 CSR Section 9.2）[33, 34]。

gBRCA 変異陽性進行 TNBC 患者には，現在プラチナ製剤を用いた治療がその治療候補と考えられるが（TNT スタディーに基づく）[39]，C3441009 試験の計画時点ではデータが限られていたため，本治験の対照群の 1 つとしてプラチナ製剤を選択しなかった。さらに，C3441009 試験にはホルモン受容体陽性患者が組み入れられ，治験開始時点では，これらの患者に対するプラチナ製剤による治療データは得られていなかった。そのため，ホルモン受容体陽性および進行 TNBC のいずれの治療に対しても世界的に受け入れられている標準治療選択肢である単剤化学

療法のレジメンを選択した。しかし，第 2 相試験である C3441008 試験でプラチナ製剤による前治療を受けたコホートから有望な有効性データが得られたことに基づき，予定した患者の 40%が登録された後に，C3441009 試験の選択基準を拡大し，プラチナ製剤による前治療（プラチナ製剤不応性疾患を除く）の組み入れを認めた（乳癌 M2.7.3.3.1.1 項）。前治療としてプラチナ製剤を含む化学療法を受けた患者におけるタラゾパリブの臨床的ベネフィットは，C3441008 試験のコホート 1 の結果と合わせて C3441009 試験の部分集団解析の結果により示された（乳癌 M2.7.3.3.3 項）。

C3441009 試験では，2:1 の割り付け比でタラゾパリブ群または PCT 群のいずれかに患者を無作為に割り付けた。対照群における早期の治験中止のリスクを最小限に抑え，タラゾパリブについてより多くの安全性データを収集できるように患者をタラゾパリブに無作為割り付けする確率を高めるために 2:1 の割り付け比を選択した。無作為割り付けは，局所進行または転移性疾患に対する過去の細胞傷害性化学療法レジメン数，TNBC の有無，CNS 転移の既往などの既知の予後因子に基づいて層別化した。

全体として，人口統計学的特性およびベースライン特性は投与群間でおおむね類似しており，タラゾパリブ群に有利となるような軽微な差はなかった（Table 4 および Table 5）。50 歳未満の患者，ベースラインの ECOG パフォーマンス・ステータスが 1 または 2 の患者，また初回乳癌診断後 12 ヵ月以内に疾患進行した患者の割合がタラゾパリブ群で高かった。予想した通り，ほぼすべての患者がアントラサイクリン系の薬剤またはタキサンによる化学療法による前治療を受けており，ホルモン受容体陽性の患者のほぼすべてがホルモン製剤を用いた前治療を受けていた。

盲検下の独立中央判定により評価した PFS を最も適切な有効性評価項目として選択した。これは，米国および EU における抗癌剤の承認を支持する臨床試験での最近の前例および現行の臨床試験の評価項目のガイダンスと一致している [77,78,79,80,81]。PFS の結果は OS より早期に利用可能であり，OS と比較して競合する死因に影響される可能性は低く，疾患進行後に実施される治療の影響は受けない。

PFS の判定は，非盲検下（すなわち，治験責任医師判定による PFS を評価項目とする非盲検試験）での疾患進行の判定によってバイアスがかかる可能性がある。主要な試験である C3441009 試験については，対照群で提供される PCT のレジメンが異なり，二重盲検試験を実施できないため，試験デザインとして非盲検試験を採用した。したがって，潜在的な判定者の評価バイアスを軽減するために，治療割り付けに対して盲検化された IRF が PFS を評価した。画像診断上の疾患進行が確認された日付は連続する 2 回の評価の間にある真の進行日の代用であるため，評価時間のバイアスも PFS に影響する可能性がある。この評価時間のバイアスの可能性は，両投与群で同じ評価スケジュールを実施する無作為化試験のデザインを用いることにより低減された。さらに，画像診断上の疾患進行または新たな抗腫瘍療法の開始以外の理由によって治験薬を中止した患者は，画像診断上の疾患進行または同意の撤回まで画像評価を受けることで，打ち切りによるバイアスを最小限に抑えた。

事前に規定した感度分析および部分集団解析を実施し，有効性の主要解析の結果の頑健性および評価したすべての部分集団での結果の一貫性を評価した。主な解析には，層別因子，治験責任医師判定による PFS，様々な打ち切り規則および臨床的なリスク因子の潜在的影響の評価を

含めた。IRF 判定および治験責任医師判定の PFS の結果は同等であり，ハザード比はほぼ同じであった。 IRF 判定と治験責任医師判定との間の不一致率は，早期および後期の不一致率ともに低かった（それぞれ+2.4%および-4.8%）。このことから，タラゾパリブ群に有利となる判定者のバイアスは認められないことが示唆された（乳癌 M2.7.3.2.1.1 項）。さらに事前に規定した感度分析も実施したが，PFS の主要解析で情報のある打ち切りによる有意な影響は認められなかった（C3441009 CSR Table 18）。

C3441009 試験では，OS は重要な有効性の副次評価項目であった。OS の最終解析では，タラゾパリブ群で良好な傾向が認められ，治験薬投与期間以降の PFS にもタラゾパリブの治療効果が持続することが示唆された（4.1.4.1.4.1 項）。なお，治験終了後に PARP 阻害薬の投与を受けた患者の割合は，タラゾパリブ群が 4.5%，PCT 群が 32.6%であった（C3441009 sCSR Table 14.1.8.2）。

ORR および DOR を含むその他の主要な奏効に基づいた有効性パラメータは，主要評価項目である PFS を支持するために評価した。これらの結果においても，C3441009 試験で得られた有効性の結果の試験内での一貫性が示された。対照群の設定により，奏効の確定を行わないとした場合においても本副次有効性評価項目の解釈を適切に行うことができることから，治験責任医師判定を用いて ORR の解析を実施し，RECIST v1.1 に基づく奏効の確定は不要とした（C3441009 CSR Section 9.5.1）[84]。

事前に規定したもう 1 つの C3441009 試験の目的は，患者報告アウトカムの収集であった。患者報告アウトカムは EORTC-QLQ-C30 および EORTC-QLQ-BR23 を用いて評価したが，いずれも臨床的に検証されており，乳癌患者の症状および機能の評価に有用な評価方法である。タラゾパリブを投与した患者で観察された統計的に有意，かつ一貫した良好な結果は，C3441009 試験患者集団におけるタラゾパリブの有効性を裏付けるエビデンスをさらに補強するものであった。

重要な第 3 相試験である C3441009 試験で得られた臨床的に意味のある統計的に有意な有効性の結果は，進行乳癌に対してプラチナ製剤による前治療歴のある患者（コホート 1）および進行乳癌に対して 3 レジメン以上の細胞傷害性化学療法による前治療歴のある患者（コホート 2）を対象とした第 2 相試験（C3441008 試験），C3441007 試験においてタラゾパリブ 1 mg/日の投与を受けた，有害な gBRCA 変異を有する進行乳癌患者 14 例（評価可能な乳癌患者集団）および日本人患者を対象とした C3441030 試験の拡大パートに組み入れられた 19 例の有効性の結果によって裏付けられた。

4 試験の患者集団では，疾患特性で異なるものがあった（4.1.3 項）。TNBC 患者の割合が最も高い試験および最も低い試験はいずれも C3441008 試験であった（コホート 1：59.2%，コホート 2：17.1%）。C3441008 試験のコホート 1 では，治験実施計画書に基づきプラチナ製剤による治療歴を有する患者が 100%（プラチナ製剤による前治療を受けた患者でのタラゾパリブの有効性をサポートしている）であったことを除き，プラチナ製剤による前治療を受けていた患者の割合は，投与群やコホートを通じて 30%未満であった。C3441008 試験および C3441007 試験の患者は，C3441009 試験（前治療の細胞傷害性薬の中央値は 1 レジメン）よりも多くの前治療歴（前治療の細胞傷害性薬／化学療法の中央値は 2～4 レジメン）を有していたことから，タラゾパリブは進行または転移乳癌に対して様々な前治療を受けていた患者で有効性を有することを

示している。また，日本人患者を対象とした C3441030 試験の拡大パートにおいて一貫した有効性が認められた。

4.2. 去勢抵抗性前立癌

本文では，HRR と DDR は同義で使用する。

4.2.1. 試験デザイン

4.2.1.1. C3441021 試験

C3441021 試験の試験デザインと評価項目の概要を Figure 7 に示した。

C3441021 試験は，CRPC と診断されてから全身抗悪性腫瘍療法未実施（ただし ADT および第 1 世代抗アンドロゲン薬は除く）の mCRPC 患者を対象とした，国際共同第 3 相試験であり，2 つのパートで構成された。CSPC に対してタキサン系化学療法または NHT（アビラテロン）の投与歴がある患者については許容した。

治験参加者を以下の 2 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた。

- タラゾパリブ＋エンザルタミド群：タラゾパリブ 0.5 mg QD＋エンザルタミド 160 mg QD
- プラセボ＋エンザルタミド群：プラセボ＋エンザルタミド 160 mg QD

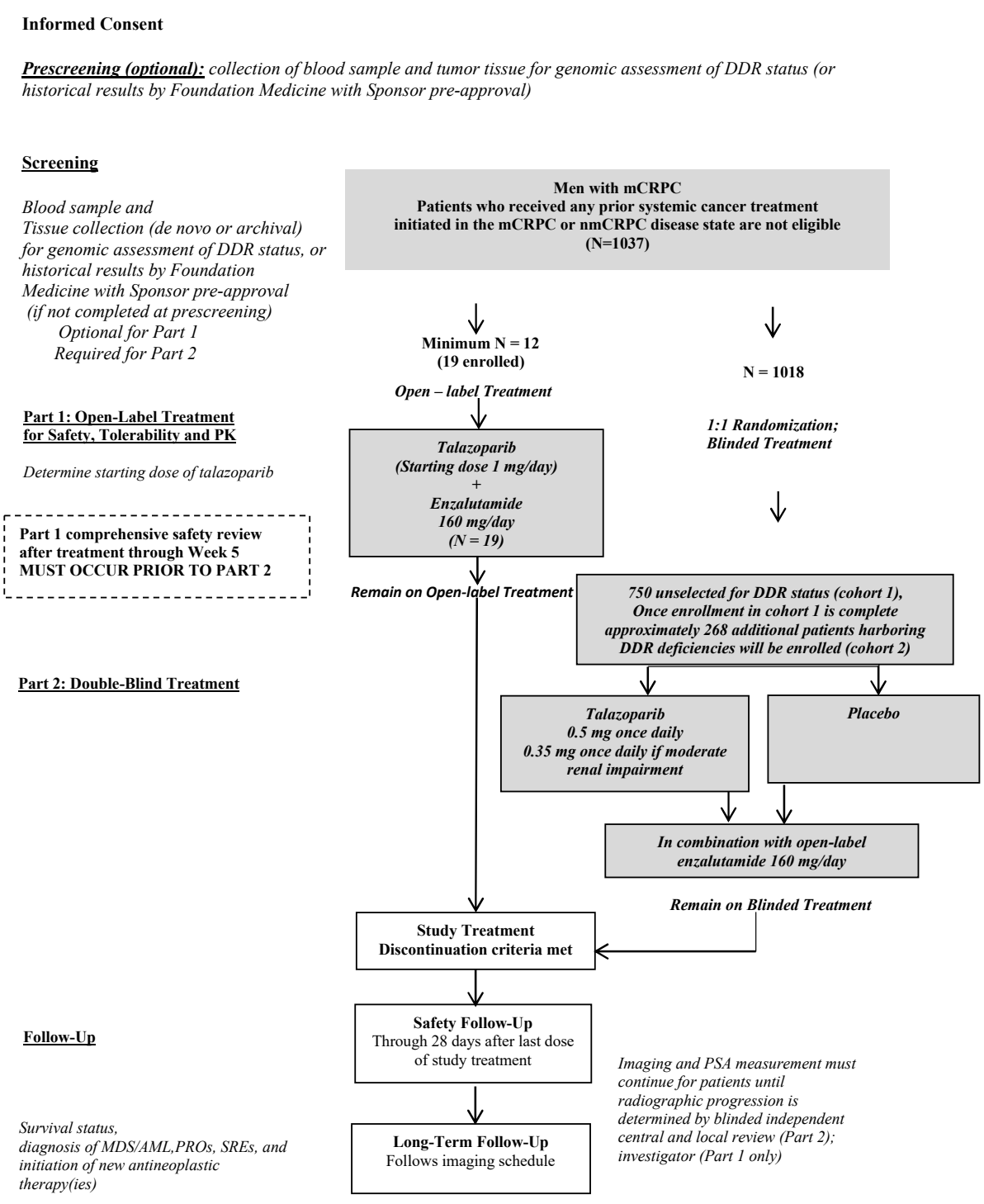
タラゾパリブおよびプラセボは盲検化され，エンザルタミドは非盲検投与とした。

層別化

治験責任医師によって特定され，無作為化前に IWRS に記録された，以下の層別化因子によって層別化した。

- 治験実施計画書で使用が認められている NHT（アビラテロン）またはタキサン系化学療法による前治療の有無
- HRR 遺伝子変異の有無（変異あり，変異なし／不明）

Figure 7. Study C3441021 Schematic



Source: Study C3441021 CSR Figure 1.

4.2.1.2. HRR 遺伝子変異を有する部分集団

C3441021 試験には，以下に定義された HRR 遺伝子変異を有する治験参加者を登録した。

C3441021 試験

パート 2 で無作為に割り付けられた治験参加者の HRR 遺伝子変異の有無は，FoundationOne CDx を用いて新規または以前に採取した腫瘍組織を検査し，定義した HRR 遺伝子における変異の有無を検査するか，FoundationOne Liquid CDx を用いて血液の検査を実施することにより判定した。CRF に報告された過去の結果は，FoundationOne CDx を用いて腫瘍組織で分析が行われた場合に利用可能とした。

コホート 1 では，治験参加者は HRR 遺伝子変異の有無について問わなかった（すなわち，全治験参加者を対象とした）。しかし，層別化のために無作為割り付け前の HRR 遺伝子変異の有無の評価は必須とした。HRR 遺伝子変異は，ATM，ATR，BRCA1，BRCA2，CDK12，CHEK2，FANCA，MLH1，MRE11A，NBN，PALB2 または RAD51C（HRR12 またはコア遺伝子／変異とも呼ぶ）の 12 種類の遺伝子のうち 1 つ以上の変異があるものと定義した。

有効性の主要評価項目の層別解析は，IWRS で記録した層別化情報（HRR 遺伝子変異の有無：変異あり，変異なしまたは不明）に基づいて実施した（Table 7）。IWRS に記録された HRR 遺伝子変異の有無では，変異なしと不明を区別せず，これらの部分集団を併合して解析した。このため，臨床試験のデータベースから得られた情報に基づき，変異なしと不明の部分集団を区別し，HRR 遺伝子変異あり，HRR 遺伝子変異なしおよび不明の部分集団間で比較するための有効性の副次解析を行った。臨床試験のデータベースから得られた HRR 遺伝子変異の有無は Table 7 に示したように，5 種類の方法（定義 2～6）で判定した。

Table 7.　HRR 部分集団の定義

主要な HRR 部分集団	HRR 部分集団の定義
1. IWRS	HRR遺伝子変異あり，HRR遺伝子変異なし／不明 IWRS で記録した層別化情報に基づく。
2. 前向き腫瘍組織検査および血液検査	HRR遺伝子変異あり，HRR遺伝子変異なし，不明 前向き腫瘍組織検査の結果（無作為割り付け前に結果入手）および血液検体による前向き ctDNA 検査の結果（無作為割り付け前に結果入手）に基づく。血液検査および腫瘍組織検査のいずれの結果も入手可能な場合，いずれかの結果が陽性であれば HRR 遺伝子変異ありとみなした。
探索的な HRR 部分集団	**HRR 部分集団の定義**
3. 前向き＋後ろ向き血漿検査	HRR遺伝子変異あり，HRR遺伝子変異なし，不明 前向き腫瘍組織検査の結果，血液検体による前向き ctDNA 検査の結果およびスクリーニング時の血漿検体による後ろ向き ctDNA 検査の結果（無作為割り付け後に結果入手）に基づく。血漿検体による後ろ向きの ctDNA 検査の結果は，定義 2 の検査結果で HRR 遺伝子変異の有無が不明の治験参加者についてのみ，採用することとした。
4. 前向き＋後ろ向き血漿検査＋唾液検査	HRR遺伝子変異あり，HRR遺伝子変異なし，不明 前向き腫瘍組織検査の結果，血液検体による前向き ctDNA 検査の結果，スクリーニング時の血漿検体による後ろ向き ctDNA 検査の結果（無作為割り付け後に結果入手）および唾液検査の結果に基づく。後ろ向きの唾液検査の結果は，定義 3 の検査結果で HRR 遺伝子変異の有無が不明の治験参加者についてのみ，採用することとした。
5. 腫瘍組織検査	HRR遺伝子変異あり，HRR遺伝子変異なし，不明 腫瘍組織検査の結果のみに基づく。
6. ctDNA 検査	HRR遺伝子変異あり，HRR遺伝子変異なし，不明 血液検査の結果のみに基づく。 血液検体による前向きctDNA検査およびスクリーニング時の血漿検体による後ろ向きctDNA検査 コホート 1 については，ほとんどの治験参加者が前向き ctDNA 検査の結果を有していないことから，後ろ向き ctDNA 検査の結果のみを用いることとした。

無作為割り付け前に HRR12 遺伝子変異の有無について血液と腫瘍組織の両方の検査結果が得られ，結果が一致しない場合，使用した検体にかかわらず HRR 遺伝子変異陽性として，層別化に使用した。

4.2.2. 有効性の評価項目および解析（C3441021 試験パート 2）

パート 2 では，有効性の主要解析は，全体集団における BICR 判定による rPFS のタラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較とした（Table 8）。

感度分析として，治験責任医師判定による rPFS の解析および COVID-19 による死亡が原因の打ち切りについても rPFS の解析を実施した（C3441021 SAP Section 6.2.1.1）。表中で NE（推定不能）と示されているものは，本文中の NR（未達）と同義的に用いる。

Table 8. Study C3441021 Part 2 Primary and Secondary Endpoint and Analyses: All Comers Population (Cohort 1)

Endpoint	Description	Analyses
Primary Endpoint		
rPFS	BICR assessed rPFS per RECIST 1.1 (soft tissue disease) and PCWG3 (bone disease) in participants with mCRPC unselected for HRR status	– HR (1-sided stratified log-rank test) – Kaplan-Meier estimates of medians (2-sided 95% CI) – Event-free rates (at 12, 24, and 36 months) SAP Section 6.2.1
Key Secondary Endpoint		
OS	OS in participants with mCRPC unselected for HRR status (alpha-protected) (performed if the null hypothesis of rPFS in the all-comers population is rejected)	– HR (1-sided stratified log-rank test) – Kaplan-Meier estimates of medians (2-sided 95% CI) – Survival rates (at 12, 24, 36, and 48 months) SAP Section 6.2.2.1
Other Secondary Endpoints		
ORR	Proportion of participants with measurable soft tissue disease at baseline with an objective response per RECIST 1.1 (primary evaluation based on BICR; secondary evaluation based on investigator assessment)	– ORR (two-sided 95% CI) – Difference in response rates (2-sided p-value) SAP Section 6.2.2.2
DOR	Duration of response in soft tissue per RECIST 1.1 (assessed by BICR) – Responders Only	– Descriptive statistics – Kaplan-Meier estimates of medians (2-sided 95% CI) SAP Section 6.2.2.3
PSA Response	Proportion of participants who have a decline from baseline in PSA (ng/mL) by at least 50%.	– Descriptive statistics – Difference in response rates (2-sided p-value) SAP Section 6.2.2.4

Table 8. Study C3441021 Part 2 Primary and Secondary Endpoint and Analyses: All Comers Population (Cohort 1)

Endpoint	Description	Analyses
Time to PSA Progression	Time to PSA progression	– Time to event (1-sided stratified log-rank test) – Kaplan-Meier estimates of medians (2-sided 95% CI) SAP Section 6.2.2.5
Time to Initiation of Follow-up Therapy	– Time to initiation of cytotoxic chemotherapy – Time to initiation of antineoplastic therapy – Time to first opiate use for prostate cancer pain	– Time to event (1-sided stratified log-rank test) – Kaplan-Meier estimates of medians (2-sided 95% CI) SAP Section 6.2.2.6, 6.2.2.7, 6.2.2.10
Time to First Skeletal Event	Time to first symptomatic skeletal event	– Time to event (1-sided stratified log-rank test) – Kaplan-Meier estimates of medians (2-sided 95% CI) SAP Section 6.2.2.8
PFS2	PFS2 based on investigator assessment	– Same as primary endpoint SAP Section 6.2.2.9
PROs	Change from baseline in – patient-reported pain symptoms per BPI-SF – patient-reported global health status/QoL, functioning, and symptoms per EORTC QLQ-C30 – patient-reported disease-specific urinary symptoms per EORTC QLQ-PR25 – patient-reported cancer-specific global health status per EQ-5D-5L Time to event endpoints – deterioration in patient-reported pain symptoms per BPI-SF – definitive deterioration in patient-reported global health status/QoL per EORTC QLQ-C30 – definitive deterioration in patient-reported disease-specific urinary symptoms per EORTC QLQ-PR25	– Descriptive statistics – Longitudinal mixed effect model – Kaplan-Meier estimates of medians (2-sided 95% CI) SAP Section 6.2.3

Source: Study C3441021 SAP Section 6

4.2.2.1. 解析方法

パート 2 のコホート 1 の全体集団における rPFS の主要評価解析では，Lan-DeMets の β 消費関数による無益性の境界を用いた中間解析を実施し，有意水準 0.0125 の片側層別 log-rank 検定を用いて 0.696 のハザード比を 85%の検出力で検出するために，333 件の BICR 判定による rPFS イベントが必要とされた。333 件のイベントを得るために必要な HRR 遺伝子変異の有無を問わない治験参加者の数は 750 例と推定された。また，治験責任医師判定による rPFS の副次解析も実施した。

全体集団における OS については，Lan-DeMets（O'Brien-Fleming）のα消費関数による有効性の境界を用いた計 2 回の検定を実施する群逐次デザインを用い，438 件の OS イベントが得られた場合，有意水準 0.0125 の片側 log-rank 検定を用いて 0.75 のハザード比を検出する検出力は 78%であった。

イベント発現までの期間の評価項目については，Kaplan-Meier 法（中央値，四分位点，発現確率）を用いて要約した。中央値および四分位点の 95% CI は Brookmeyer-Crowley 法に基づき算出した。特段の指定がない限り，投与群間の比較には層別 log-rank 検定を用いた。ハザード比およびその両側 95% CI については，Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

パート 2 の主要評価項目の解析は，C3441021 SAP Section 6.2.1 に記載した。その他の副次評価項目および探索的評価項目の解析については，C3441021 SAP Sectrion 6.2.2 および 6.2.5 に記載した。一般的な統計手法はすべて C3441021 SAP Section 5.2 で説明し，その他の部分集団解析については C3441021 SAP Section 6.3 で説明した。

部分集団における有効性の概要

主要評価項目の解析

主要解析の rPFS の部分集団解析（BICR 判定および治験責任医師判定による）には，以下の部分集団を含めた。

- 年齢（70 歳未満，70 歳以上）
- 地域（北米，EU／英国，アジア，その他の地域）
- ベースライン時の ECOG パフォーマンス・ステータス（0，1）
- 診断時のグリソンスコアの合計（8 未満，8 以上）
- 診断時のステージ（M0，M1）
- 組み入れ時の疾患進行の種類（PSA 進行のみ，PSA 進行の有無にかかわらず画像診断上の疾患進行）
- ベースラインの PSA（全体集団の中央値未満，全体集団の中央値以上）
- 組み入れ時の転移部位（骨のみ，軟部組織のみ，骨および軟部組織，なし）
- IWRS による HRR 遺伝子変異の有無（HRR 遺伝子変異あり，HRR 遺伝子変異なしまたは不明）
- IWRS によるタキサン系化学療法または NHT による前治療の有無

探索的部分集団解析

rPFS，OS，その他の副次評価項目について，以下の部分集団解析を実施した。

- BICR 判定による rPFS
  - IWRS による HRR 遺伝子変異の有無（定義 1； Table 7）
  - 後ろ向き／前向きデータを用いて判定した HRR 遺伝子変異の有無（定義 2～6；Table 7）
  - BRCA1/2 変異の有無
  - 年齢（65 歳未満，65 歳以上；75 歳未満，75 歳以上）
  - 腎機能障害（中等度，軽度，正常）
  - 人種（アジア人，白人，アフリカ系アメリカ人，その他）
  - 前治療および併用療法［NHT による前治療歴（あり，なし），ドセタキセルによる前治療歴（あり，なし），ベースライン時の骨保護薬の使用（あり，なし）］
- HRR 遺伝子変異の有無別（すべての定義，Table 7）の治験責任医師判定による rPFS の解析
- OS
  - IWRS による HRR 遺伝子変異の有無
  - 上記に示したすべての部分集団
  - BRCA1/2 遺伝子変異の有無
- IWRS による HRR 遺伝子変異の有無別の ORR，DOR，PSA 奏効，PSA の進行が確認されるまでの期間，治験責任医師判定による PFS2，細胞傷害性化学療法の開始までの期間，抗腫瘍療法の開始までの期間，症候性骨関連事象の初回発現までの期間，およびオピオイド使用までの期間の解析

4.2.2.2. 有効性および PRO の解析対象集団

C3441021 試験の有効性解析に使用された ITT 集団は，治験薬が投与されたか否かにかかわらず，パート 2 において二重盲検の治験薬投与に無作為に割り付けられたすべての治験参加者と定義する。

すべての PRO 評価項目は，全体集団の PRO 解析対象集団を用いて解析された。この解析対象集団は，ベースライン時の PRO 評価を完了し，かつ治験終了までにベースライン後の PRO 評価を少なくとも 1 回完了したパート 2 の ITT 集団の部分集団と定義する。

4.2.3. 治験参加者の内訳，人口統計学的特性，および疾患特性

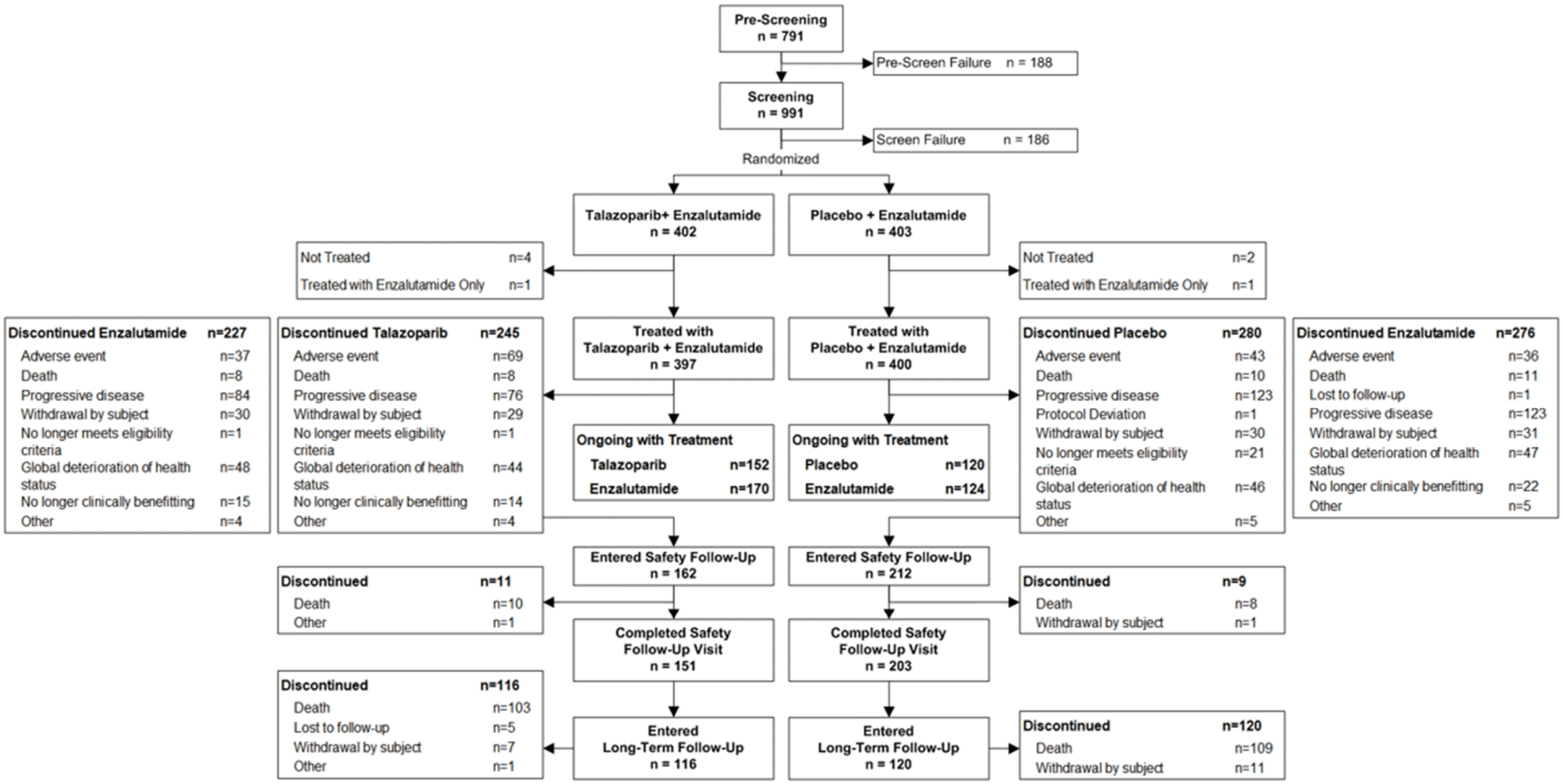
C3441021 試験のパート 2 の治験参加者の内訳，人口統計学的特性，およびベースラインの疾患の特性を以下に要約した。

C3441021 試験のパート 1 の治験参加者の内訳については C3441021 CSR Section 4.1.2 を参照のこと。

4.2.3.1. 治験参加者の内訳（C3441021 試験パート 2）

データカットオフ日は 2022 年 8 月 16 日とした。805 例の治験参加者が無作為化された（ITT 集団）。このうち，797 例（99.7%）がタラゾパリブとエンザルタミドの併用投与またはプラセボとエンザルタミドの併用投与を受けた。2 例（0.3%）はエンザルタミドのみの投与を受けた。（Figure 8）。HRR 遺伝子変異ありの治験参加者は 169 例（21.0%），HRR 遺伝子変異なしまたは不明の治験参加者は 636 例（79.0%）であった（前立腺癌 M2.7.3 項 Table 5）。

Figure 8. Participant Disposition – Study C3441021 Part 2, Cohort 1



Source: C3441021 CSR Figure 2
Pre-screening visit was optional. Participants may have entered the screening phase without a pre-screening visit.
The number of participants who discontinued talazoparib/placebo and numbers of participants who discontinued enzalutamide are not mutually exclusive. The same reasons for discontinuations may be summarized for each drug (ie, talazoparib/placebo or enzalutamide).

4.2.3.2. 治験参加者の人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性および前治療（C3441021 試験パート 2）

主な治験参加の基準を Figure 7 に要約した。全体として，ベースラインの人口統計学的特性および疾患特性は 2 つの投与群間で類似していた（前立腺癌 M2.7.3 項 Table 6，Table 7）。PARP 阻害に感受性を有することが知られている遺伝子（BRCA1/2 および PALB2）変異を有する治験参加者の割合は，2 つの投与群間で類似していた（C3441021 CSR Section 4.4.4.1）。治験結果または治験結果の解釈に影響すると考えられる投与群間の顕著な差は認められなかった。

前治療

前治療で抗腫瘍療法を使用した治験参加者の割合は，投与群間で類似していた（前立腺癌 M2.7.3.2.4 項）。第 1 世代抗アンドロゲン薬による前治療の全身性抗腫瘍療法は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 59.5%，プラセボ＋エンザルタミド群で 58.8%に報告された。タキサンおよび NHT（アビラテロン）は両投与群でほぼ同数の治験参加者に使用された（C3441021 CSR Table 15）。

4.2.4. 有効性の結果（C3441021 試験パート 2）

C3441021 試験パート 2 コホート 1 の主要評価項目および重要な副次評価項目の結果を Table 9 に要約した。その他の副次評価項目の結果については，前立腺癌 M2.7.3.2.7 項および M2.7.3.2.8 項に提示した。

Table 9. Summary of Primary and Secondary Efficacy Results – Part 2

Endpoint	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE N = 402	PLACEBO + ENZALUTAMIDE N = 403
Primary Efficacy Endpoint		
Radiographic Progression-free Survival (BICR)		
Events, n (%)	151 (37.6)	191 (47.4)
Kaplan-Meier median (95% CI) (months)[1]	NR (27.5, NR)	21.9 (16.6, 25.1)
HR (95% CI)[2,3]	0.627 (0.506, 0.777)	
1-sided p-value[4]	<0.0001	
Key Secondary Efficacy Endpoint		
Overall Survival (Interim Analysis)		
Events, n (%)	123 (30.6)	129 (32.0)
Kaplan-Meier median (95% CI) (months)[1]	36.4 (33.5, NR)	NR (33.7, NR)
HR (95% CI)[2,3]	0.888 (0.693, 1.138)	
1-sided p-value[4]	0.1736	
Other Secondary Efficacy Endpoints		
ORR		
With measurable disease at baseline, N	120	132
CR, n (%)	45 (37.5)	24 (18.2)

Table 9. Summary of Primary and Secondary Efficacy Results – Part 2

Endpoint	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE N = 402	PLACEBO + ENZALUTAMIDE N = 403
Objective response (CR+PR), n (%)	74 (61.7)	58 (43.9)
Objective response rate (95% CI)[6]	61.7 (52.4, 70.4)	43.9 (35.3, 52.8)
Difference in rates (95% CI)	17.7 (5.6, 29.9)	
1-sided p-value[7]	0.0025	
DOR		
Participants with Confirmed CR or PR, N	74	58
Events, n (%)	35 (47.3)	28 (48.3)
Probability of being event-free at 2 years % (95% CI)[5]	44.6 (31.2, 57.1)	39.7 (24.1, 54.9)
Median time to event (95% CI) (months)[1]	20.4 (16.1, NR)	19.8 (12.9, NR)
PSA Response		
Participants with baseline PSA, n (%)	401 (99.8)	402 (99.8)
Patients evaluable, N[8]	396	394
Responder, n (%)	331 (83.6)	284 (72.1)
Response rate (95% CI)[6]	83.6 (79.6, 87.1)	72.1 (67.4, 76.5)
Difference in response rate (95% CI)	11.5 (5.8, 17.2)	
1-sided p-value[7]	<0.0001	
Time to PSA Progression		
Events, n (%)	164 (40.8)	177 (43.9)
Median time to event (95% CI) (months)[1]	26.7 (21.2, 30.4)	17.5 (14.1, 20.8)
HR (95% CI)[3,9]	0.715 (0.577, 0.886)	
1-sided p-value[4]	0.0010	
Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy		
Events, n (%)	83 (20.6)	139 (34.5)
Median time to event (95% CI) (months)[1]	NR (37.0, NR)	NR (32.3, NR)
HR (95% CI)[3,9]	0.494 (0.376, 0.649)	
1-sided p-value[4]	<0.0001	
Time to Initiation of Antineoplastic Therapy		
Events, n (%)	114 (28.4)	176 (43.7)
Median time to event (95% CI) (months)[1]	NR (37.0, NR)	28.3 (23.5, NR)
HR (95% CI)[3,9]	0.535 (0.423, 0.678)	
1-sided p-value[4]	<0.0001	
PFS2 Based on Investigator Assessment		
Events, n (%)	126 (31.3)	143 (35.5)

Table 9. Summary of Primary and Secondary Efficacy Results – Part 2

Endpoint	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE N = 402	PLACEBO + ENZALUTAMIDE N = 403
Kaplan-Meier median (95% CI) (months)[1]	36.4 (33.5, NR)	35.3 (28.6, NR)
HR (95% CI)[3,9]	0.773 (0.608, 0.983)	
1-sided p-value[4]	0.0178	

[1] Based on the Brookmeyer-Crowley method.

[2] Stratified by the two randomization stratification factors: 1) previous treatment with any NHT or taxane-based chemotherapy for CSPC (yes vs no); 2) HRR mutational status (deficient vs non-deficient/unknown).

[3] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates reduction in hazard rate in favor of talazoparib + enzalutamide compared to placebo + enzalutamide.

[4] P-value from a stratified log-rank test.

[5] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.

[6] 95% confidence interval based on exact binomial method.

[7] P-value based on CMH (Cochran–Mantel–Haenszel test)

[8] The number of patients with a baseline PSA value and at least one post-baseline PSA value.

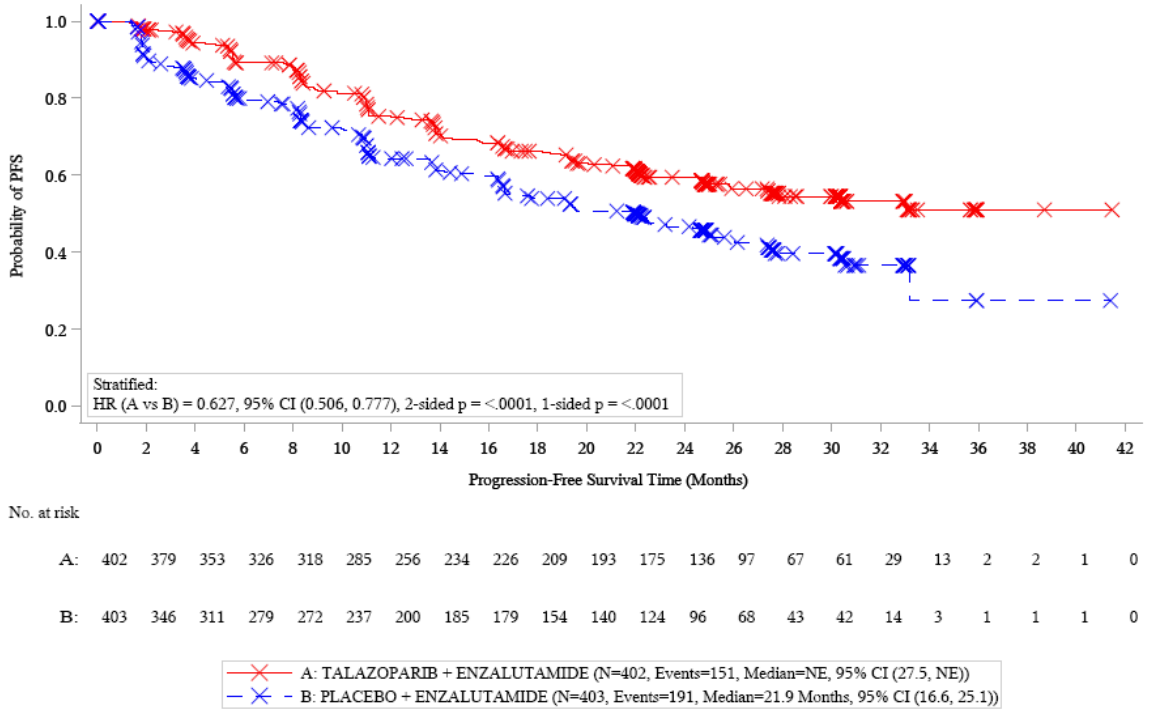
[9] Stratified by Previous NHT or Taxane per IWRS and HRR Mutation Status per IWRS

4.2.4.1. 主要評価項目（BICR 判定による rPFS）

本試験は主要目的を達成し，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 BICR 判定による rPFS に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（Table 9）。

タラゾパリブ＋エンザルタミド群の rPFS の中央値は未達（95% CI：27.5，NR）であり，これに対してプラセボ＋エンザルタミド群では 21.9 ヵ月（95% CI：16.6，25.1）であった。BICR 判定による rPFS の Kaplan-Meier 曲線は，早期（2 ヵ月時点）から投与群間の差が広がり始め，その差は追跡調査期間まで維持された（Figure 9）。

Figure 9. Kaplan Meier Plot of BICR Assessed rPFS for All-comer - ITT Part 2 All-comers Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 26SEP2022 (19:37)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttepb_pfsp_f001_allcomer

rPFS の追跡調査期間の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 24.9 ヵ月，プラセボ＋エンザルタミド群で 24.6 ヵ月であった（C3441021 CSR Table 14.2.1.17）。

4.2.4.1.1. 部分集団別の rPFS

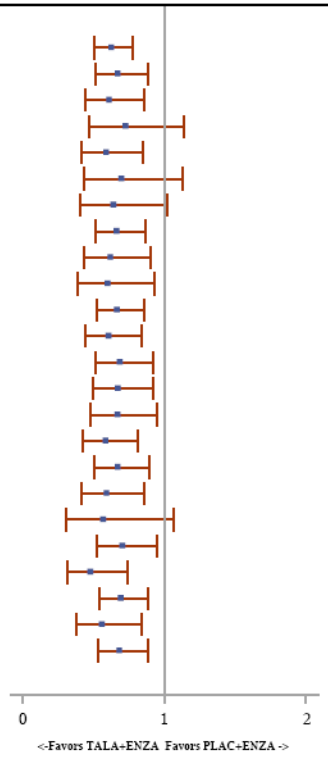
事前に規定したすべての部分集団において，rPFS のベネフィットは主要解析の統計的に有意な結果と一貫していた（Figure 10）。

すべての部分集団において，ハザード比は 0.479～0.728 の範囲であった。IWRS による HRR 遺伝子変異の有無別の部分集団について，ハザード比および 95% CI の上限値は，HRR 遺伝子変異の有無を問わず，一貫した rPFS のベネフィットを示した。地域（アジア，北米，その他の地域）別の治験参加者の部分集団および転移部位が軟部組織のみの治験参加者の部分集団を除き，各部分集団の 95% CI の上限値は 1.0 未満であった。事前に規定したその他の部分集団の解析結果については，4.2.4.4 項に示した。

Figure 10. Overview forest plot of rPFS by BICR - ITT Part 2 All-comers Population

TALAZAPORIB+ENZA / PLACEBO+ENZA

Sensitivity Analysis	N(E)	Median(mo)	Hazard Ratio (95% CI)	1-sided p-value
All Patients	402 (151) / 403 (191)	NE / 21.9	0.627 (0.506, 0.777)	<0.0001
Age: >= 70	240 (93) / 240 (109)	33.1 / 21.9	0.673 (0.510, 0.888)	0.0024
Age: < 70	162 (58) / 163 (82)	NE / 22.1	0.611 (0.437, 0.856)	0.0019
GR: Asian	124 (37) / 117 (41)	NE / NE	0.728 (0.467, 1.136)	0.0799
GR: European Union/GBR	150 (52) / 155 (73)	NE / 22.4	0.591 (0.414, 0.844)	0.0017
GR: North America	59 (30) / 63 (37)	19.4 / 16.4	0.698 (0.431, 1.132)	0.0715
GR: Rest of the World	69 (32) / 68 (40)	24.8 / 16.4	0.642 (0.403, 1.023)	0.0301
ECOG status: 0	259 (100) / 271 (130)	NE / 22.1	0.665 (0.512, 0.863)	0.0010
ECOG status: 1	143 (51) / 132 (61)	30.4 / 19.5	0.621 (0.428, 0.902)	0.0057
Gleason score: <8	117 (34) / 113 (49)	NE / 24.6	0.601 (0.388, 0.932)	0.0107
Gleason score: >=8	281 (115) / 283 (137)	33.1 / 19.4	0.667 (0.520, 0.855)	0.0006
Stage at diagnosis: M0	172 (64) / 185 (92)	NE / 21.9	0.607 (0.441, 0.836)	0.0010
Stage at diagnosis: M1	226 (86) / 215 (98)	NE / 21.9	0.687 (0.514, 0.919)	0.0054
Type of prog. at SE: PSA only	193 (70) / 206 (90)	NE / 24.9	0.673 (0.492, 0.921)	0.0064
Type of prog. at SE: RP with or w/o PSA prog.	150 (64) / 138 (69)	30.4 / 19.3	0.671 (0.477, 0.945)	0.0107
Baseline PSA value at or below median	195 (60) / 208 (93)	NE / 25.1	0.586 (0.423, 0.811)	0.0005
Baseline PSA value at or above the median	206 (91) / 194 (97)	24.6 / 16.4	0.672 (0.504, 0.895)	0.0031
SM at SE: Bone only	169 (52) / 154 (63)	NE / 26.0	0.594 (0.411, 0.858)	0.0025
SM at SE: Soft tissue only	48 (15) / 57 (29)	NE / 19.5	0.569 (0.304, 1.067)	0.0374
SM at SE: Both bone and soft tissue	180 (82) / 188 (98)	22.3 / 16.6	0.705 (0.525, 0.946)	0.0096
DDR status by IWRS DDR Deficient	85 (37) / 84 (49)	27.9 / 16.4	0.479 (0.312, 0.736)	0.0003
DDR status by IWRS DDR neg/unk	317 (114) / 319 (142)	NE / 22.5	0.694 (0.542, 0.888)	0.0018
Prior Taxane or NHT by IWRS: YES	109 (42) / 110 (58)	NE / 16.6	0.560 (0.376, 0.834)	0.0019
Prior Taxane or NHT by IWRS: NO	293 (109) / 293 (133)	NE / 23.3	0.684 (0.530, 0.881)	0.0016



TALA - TALAZOPARIB, ENZA - ENZALUTAMIDE, PLAC - PLACEBO, RP - radiographic progression,
SE - study entry, w/o - without, SM - Site of metastasis, prog - progression,
neg/unk - Non-DDR Deficient/Unknown, GR - Geographic region, N= the number of Participants,
E= rPFS event.
Percentages calculated based on N, the number of Participants in the full analysis set in each treatment group.
Hazard ratio for all patients was based on a Cox model stratified by the randomization stratification factors.For all subgroups, hazard ratio was based on an unstratified Cox model with treatment as the only covariate.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 07OCT2022 (11:55)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttepb_forest_bicr

4.2.4.1.2. 治験責任医師判定による rPFS

治験責任医師判定による rPFS の解析結果は，rPFS の主要解析の頑健性を支持するものであり，BICR 判定による rPFS の結果と一貫していた（前立腺癌 M2.7.3 Table 10）。

- ハザード比は 0.637（95% CI：0.501，0.811；片側 p 値 0.0001）であった。
- rPFS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群では未達（95% CI：30.4，NR），プラセボ＋エンザルタミド群では 30.3 ヵ月（95% CI：24.3，NR）であった。
- 治験責任医師判定による 24 ヵ月時点の無増悪生存率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 69.2%（95% CI：63.8%，74.0%），プラセボ＋エンザルタミド群で 55.9%（95% CI：50.0%，61.3%）であった。

BICR 判定と治験責任医師判定による rPFS の一致については，前立腺癌 M2.7.3.2.5.3 項に要約した。

4.2.4.1.3. 治験責任医師判定による rPFS の部分集団解析

治験責任医師判定による rPFS の解析結果は，BICR 判定による rPFS と一貫していた（前立腺癌 M2.7.3.2.5.2.1 項）。

4.2.4.2. 重要な副次評価項目

4.2.4.2.1. OS（中間解析）

データカットオフ日時点で OS のイベント数は十分ではなかった。今回の OS の中間解析では，最終解析に必要な 438 件のイベントの 58%である 252 件の死亡を対象とし，中間解析での OS に関する中止基準は p≤0.0006 であった。タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 123 件（30.6%），プラセボ＋エンザルタミド群で 129 件（32.0%）の死亡が認められた。OS の中間解析の結果，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な傾向が認められた（前立腺癌 M2.7.3 Table 12）。

- ハザード比は，0.888（95% CI：0.693，1.138；片側 p 値 0.1736）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 ヵ月（95% CI：33.5，NR），プラセボ＋エンザルタミド群では未達（95% CI：33.7，NR）であった。
- 24 ヵ月時点での生存率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 76.1%（95% CI：71.5%，80.1%），プラセボ＋エンザルタミド群で 71.0%（95% CI：66.0%，75.4%）であった。
- OS の追跡調査期間の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 28.0 ヵ月，プラセボ＋エンザルタミド群で 27.1 ヵ月であった（C3441021 CSR Table 14.2.1.16）。

4.2.4.3. その他の副次評価項目

以下の副次評価項目について，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群において，臨床的に意味のある改善が認められた。

- BICR 判定による ORR

- PFS2（次の治療に移行した後の PFS）
- PSA 奏効および PSA の進行が確認されるまでの期間
- 細胞障害性化学療法または抗腫瘍療法の開始までの期間

DOR，症候性骨関連事象の初回発現までの期間およびオピオイド使用までの期間に数値上の改善が認められた。

4.2.4.3.1. OR および DOR

ベースライン時に測定可能病変を有する患者ではタラゾパリブ＋エンザルタミド群で高い ORR が認められた［ORR の投与群間の差：17.7%（95% CI：5.6，29.9；片側 p 値 0.0025）］（前立腺癌 M2.7.3 Table 13）。特に，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は CR 率が高かった（約 2 倍）。

OR

- CR はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 45 例（37.5%），プラセボ＋エンザルタミド群で 24 例（18.2%），PR はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 29 例（24.2%），プラセボ＋エンザルタミド群で 34 例（25.8%）であった。
- OR（CR+PR）はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 74 例（61.7%），プラセボ＋エンザルタミド群で 58 例（43.9%）であった。
- ORR はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 61.7%（95% CI：52.4, 70.4），プラセボ＋エンザルタミド群で 43.9%（95% CI：35.3, 52.8）であった。

DOR（OR が確定した治験参加者）

- DOR の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 20.4 ヵ月（95% CI：16.1, NR），プラセボ＋エンザルタミド群で 19.8 ヵ月（95% CI：12.9，NR）であった（前立腺癌 M2.7.3 Table 15）。
- 24 ヵ月奏効持続率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 44.6%（95% CI：31.2%, 57.1%），プラセボ＋エンザルタミド群で 39.7%（95% CI：24.1%，54.9%）であった。

4.2.4.3.2. PFS2（次の治療に移行した後の PFS，治験責任医師判定）

次の治療に移行した後の PFS（PFS2）について，タラゾパリブ＋エンザルタミド群はプラセボ＋エンザルタミド群と比較して臨床的に意味のある改善を示した［ハザード比：0.773（95% CI：0.608，0.983）；片側 p 値：0.0178］（前立腺癌 M2.7.3 Table 22）。

- PFS2 の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 36.4 ヵ月（95% CI：33.5, NR），プラセボ＋エンザルタミド群で 35.3 ヵ月（95% CI：28.6，NR）であった。
- 24 ヵ月時点の無増悪生存率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 73.7%（95% CI：68.8%，77.9%），プラセボ＋エンザルタミド群で 65.5%（95% CI：60.1%，70.3%）であった。

4.2.4.3.3. PSA 奏効および PSA の進行が確認されるまでの期間

ベースラインおよびベースライン後に 1 回以上の PSA の評価を受けた治験参加者について，PSA 奏効が確定した治験参加者の割合は，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高かった［PSA 奏効率の差：11.5%（95% CI：5.8%，17.2%）；片側 p 値：p<0.0001］（前立腺癌 M2.7.3 Table 17，Table 18）。

PSA 奏効

- PSA 奏効率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 83.6%（95% CI：79.6，87.1），プラセボ＋エンザルタミド群で 72.1%（95% CI：67.4，76.5）であった。

PSA の進行が確認されるまでの期間

- ハザード比は 0.715（95% CI：0.577，0.886），片側 p 値は 0.0010 であった（C3441021 CSR Table 26）。
- 中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 26.7 ヵ月（95% CI：21.2，30.4），プラセボ＋エンザルタミド群で 17.5 ヵ月（95% CI：14.1，20.8）であった。
- 24 ヵ月時点で PSA の進行なしの確率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群では 52.4%（95% CI：46.6%，57.9%），タラゾパリブ＋エンザルタミド群では 40.4%（95% CI：34.5%，46.3%）であった。

4.2.4.3.4. 細胞傷害性化学療法または抗腫瘍療法の開始までの期間

細胞傷害性化学療法または抗腫瘍療法の開始までの期間は，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長かった（いずれの評価項目についても片側 p 値：p<0.0001）（前立腺癌 M2.7.3 Table 19，Table 20）。

細胞傷害性化学療法の開始までの期間

- ハザード比は 0.494（95%1 CI：0.376，0.649）であった。
- 中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で未達（95% CI：37.0，NR），プラセボ＋エンザルタミド群で未達（95% CI：32.3，NR）であった。
- 24 ヵ月時点で細胞傷害性化学療法の開始なしの確率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 52.4%（95% CI：46.6%，57.9%），プラセボ＋エンザルタミド群で 62.9%（95% CI：57.5%，67.8%）であった。

抗腫瘍療法の開始までの期間

- ハザード比は 0.535（95% CI：0.423，0.678）であった。
- 中央値は，タラゾパリブ＋プラセボ群で未達（95% CI：37.0，NR），プラセボ＋エンザルタミド群で 28.3 ヵ月（95% CI：23.5，NR）であった。
- 24 ヵ月時点で抗腫瘍療法の開始なしの確率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 71.0%（95% CI：65.9%，75.5%），プラセボ＋エンザルタミド群で 54.2%（95% CI：48.8%，59.3%）であった。

4.2.4.3.5. 症候性骨関連事象の初回発現までの期間

症候性骨関連事象の初回発現までの期間は，いずれの投与群においても未達であり，データカットオフ日時点でのイベント数は不十分であった（前立腺癌 M2.7.3 Table 21）。しかし，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な傾向が認められた［ハザード比：0.885（95% CI：0.662，1.182），片側 p 値：0.2043］。

4.2.4.3.6. オピオイド使用までの期間

オピオイド使用までの期間の中央値は，両投与群とも未達であった（前立腺癌 M2.7.3 Table 23）。しかし，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な傾向が認められた［ハザード比：0.926（95% CI：0.720，1.192）；片側 p 値：0.2756］。

4.2.4.4. その他の部分集団における有効性

その他の部分集団に対して，BICR 判定による rPFS，治験責任医師判定による rPFS，OS およびその他の副次評価項目の追加解析を実施した。

4.2.4.4.1. HRR 遺伝子変異の有無別の部分集団解析

IWRS による前向き検査および臨床試験データベースから得られる前向き／後ろ向き検査に基づく HRR 遺伝子変異の有無別の部分集団の定義については 4.2.1.2 項を参照のこと。

4.2.4.4.1.1. IWRS による HRR 遺伝子変異の有無別

Table 10 および 4.2.4.4.1 項に，IWRS による HRR 遺伝子変異あり，HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団別の rPFS，OS，その他の副次評価項目の解析結果を示した。

HRR 遺伝子変異あり，HRR 遺伝子変異変異なし／不明の部分集団のいずれにおいても，BICR 判定に基づく rPFS の改善が認められ，全体集団における主要解析の結果と一致していた。

OS の中間解析でのイベント数は不十分であったが，HRR 遺伝子変異ありの部分集団については，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団では，生存率に差は認められなかった。部分集団別の副次評価項目解析の多くは，HRR 遺伝子変異の有無にかかわらず，タラゾパリブ＋エンザルタミド群についての全体集団での解析結果と一貫して，臨床的に意味ある結果を示した。具体的には以下のものが含まれた。

- 治験責任医師判定による rPFS：前立腺癌 M2.7.3.2.9.2 項
- BICR 判定による確定 ORR：前立腺癌 M2.7.3.2.9.4 項
- PSA 奏効：前立腺癌 M2.7.3.2.9.6 項
- PSA の進行が確認されるまでの期間：前立腺癌 M2.7.3.2.9.7 項
- PFS2：前立腺癌 M2.7.3.2.9.8 項
- 細胞傷害性化学療法の開始までの期間：前立腺癌 M2.7.3.2.9.9 項
- 抗腫瘍療法の開始までの期間：前立腺癌 M2.7.3.2.9.10 項

DOR（前立腺癌 M2.7.3.2.9.5 項），症候性骨関連事象の初回発現までの期間（前立腺癌 M2.7.3.2.9.11 項）および前立腺癌の疼痛に対するオピオイド使用までの期間（前立腺癌

M2.7.3.2.9.12 項）について，タラゾパリブ＋エンザルタミド群に良好な数値上の改善が認められた。

Table 10. Summary of Primary and Secondary Efficacy Results by HRR Status per IWRS – Part 2

Endpoint	HRR-Deficient		Non-HRR-Deficient/Unknown	
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE N = 85	PLACEBO + ENZALUTAMIDE N = 84	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE N = 317	PLACEBO + ENZALUTAMIDE N = 319
Primary Efficacy Endpoint				
Radiographic progression-free survival				
Number of events	37	49	114	142
K-M median (95% CI) (months)[1]	27.9 (16.6, NR)	16.4 (10.9, 24.6)	NR (27.5, NR)	22.5 (19.1, 30.5)
HR (95% CI)[2,3]	0.457 (0.297, 0.702)		0.697 (0.544, 0.892)	
1-sided p-value[4]	0.0001		0.0020	
Key Secondary Efficacy Endpoint				
Overall survival				
Number of events	20	31	103	98
K-M median (95% CI) (months)[1]	36.4 (36.4, NR)	NR (26.1, NR)	NR (33, NR)	22.5 (19.1, 30.5)
HR (95% CI)[3]	0.495 (0.280, 0.877)		1.024, (0.777, 1.351)	
1-sided p-value[4]	0.0069		0.5678	
Other Secondary Efficacy Endpoints				
ORR				
CR, n (%)	19 (57.6)	5 (19.2)	26 (29.9)	19 (17.9)
Obj. response (CR+PR), n (%)	26 (78.8)	12 (46.2)	48 (55.2)	46 (43.4)
Obj. response rate (95% CI)[6]	78.8 (61.1, 91.0)	46.2 (26.6, 66.6)	55.2 (44.1, 65.9)	43.4 (33.8, 53.4)
Difference in rates (95% CI)	32.6 (8.9, 56.3)		11.8 (-2.3, 25.9)	
1-sided p-value[7]	0.0050		0.0521	
DOR				
Number of events	14	7	23	23
Median time to event (95% CI) (months)[1]	18.4 (10.1, NR)	14.8 (6.3, 25.8)	24.0 (20.2, NR)	23.5 (15.7, NR)
PSA response				
Participants with baseline PSA, n (%)	84 (98.8)	84 (100)	317 (100)	318 (99.7)
Evaluable Participants, N[8]	84	83	312	311
Responder, n (%)	76 (90.5)	51 (61.4)	255 (81.7)	233 (74.9)
Response rate (95% CI)[6]	90.5 (82.1, 95.8)	61.4 (50.1, 71.9)	81.7 (77.0, 85.9)	74.9 (69.7, 79.6)
Difference in rates (95% CI)	29.0 (16.8, 41.2)		6.8 (0.4, 13.3)	
1-sided p-value[7]	<0.0001		0.0198	

Table 10. Summary of Primary and Secondary Efficacy Results by HRR Status per IWRS – Part 2

Endpoint	HRR-Deficient		Non-HRR-Deficient/Unknown	
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE N = 85	PLACEBO + ENZALUTAMIDE N = 84	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE N = 317	PLACEBO + ENZALUTAMIDE N = 319
Time to PSA progression				
Number of events	38	42	126	135
Median time to event (95% CI) (months)[1]	26.7 (13.8, NR)	11.1 (9.2, 19.3)	26.6 (21.2, 34.1)	19.2 (15.7, 24.8)
HR (95% CI)[3]	0.53 (0.339, 0.820)		0.78 (0.615, 1.001)	
1-sided p-value[4]	0.0020		0.0251	
PFS2 based on investigator assessment				
Number of events	21	34	105	109
K-M median (95% CI) (months)	36.4 (36.4, NR)	30.8 (24.1, NR)	NR (31.6, NR)	35.3 (28.6, NR)
HR (95% CI)	0.468 (0.269, 0.814)		0.875 (0.669, 1.145)	
1-sided p-value	0.0030		0.1653	
Time to cytotoxic chemotherapy				
Number of events	24	24	59	115
Median time to event (95% CI) (months)[1]	NR (NR, NR)	NR (28.7, NR)	NR (37.0, NR)	NR (30.4, NR)
HR (95% CI)[3]	0.713 (0.404, 1.260)		0.443 (0.324, 0.607)	
1-sided p-value[7]	0.1212		<0.0001	
Time to antineoplastic therapy				
Number of events	27	35	87	141
Median time to event (95% CI) (months)[1]	NR (NR, NR)	28.7 (16.7, NR)	NR (37.0, NR)	28.3 (23.5, NR)
HR (95% CI)[3]	0.538 (0.325, 0.890)		0.535 (0.409, 0.699)	
1-sided p-value[4]	0.0072		<0.0001	
Time to first symptomatic skeletal event				
Number of events	19	19	72	74
Median time to event (95% CI) (months)[1]	NR (33.9, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95% CI)[3]	0.723 (0.381, 1.370)		0.932 (0.674, 1.290)	
1-sided p-value[4]	0.1588		0.3362	
Time to opiate use for prostate cancer pain				
Number of events	26	26	97	95
Median time to event (95% CI)	NR (21.3,	NR (19.3,	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)

Table 10. Summary of Primary and Secondary Efficacy Results by HRR Status per IWRS – Part 2

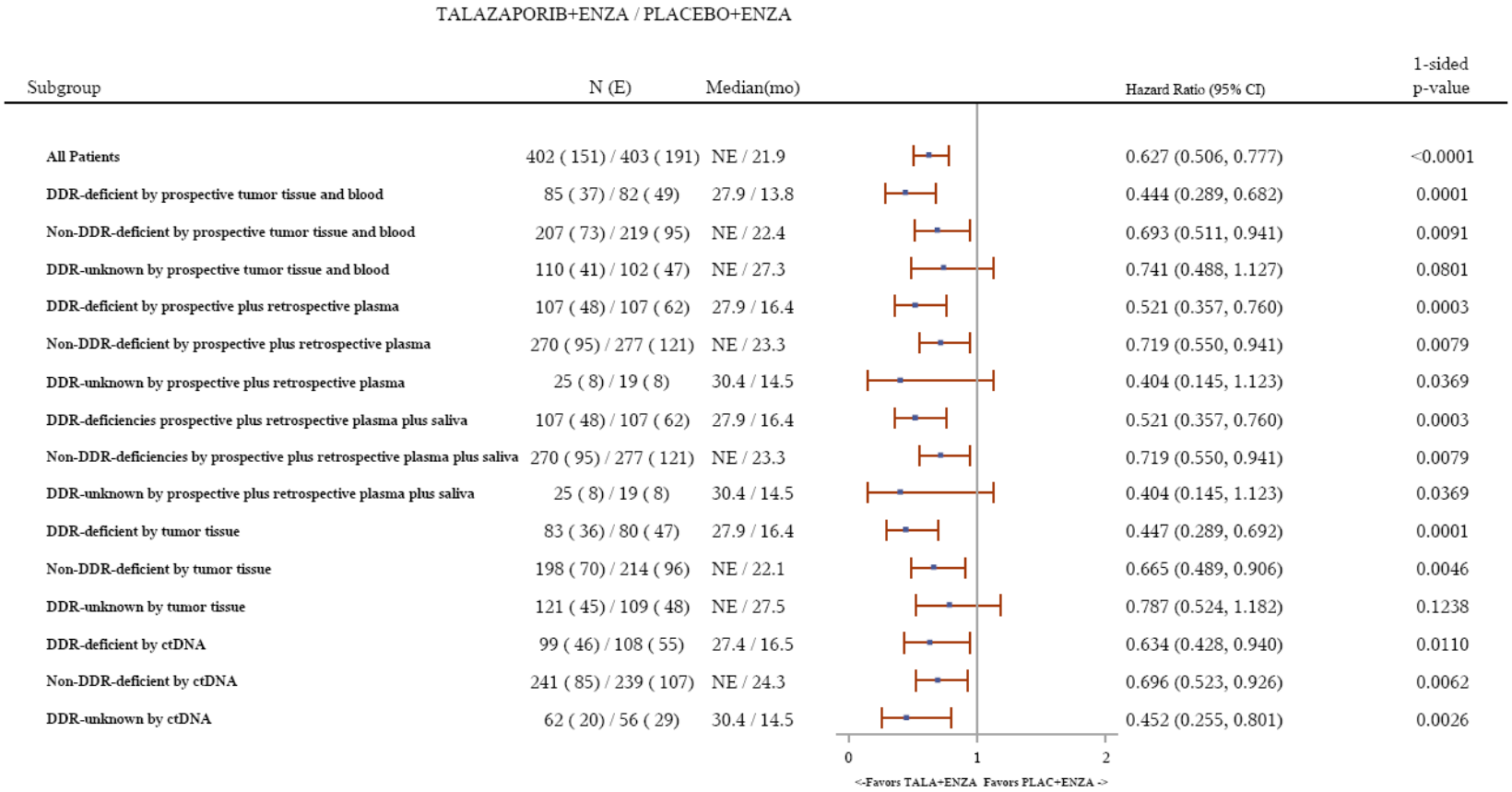
Endpoint	HRR-Deficient		Non-HRR-Deficient/Unknown	
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE N = 85	PLACEBO + ENZALUTAMIDE N = 84	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE N = 317	PLACEBO + ENZALUTAMIDE N = 319
(months)[1]	NR)	NR)		
HR (95% CI)[3]	0.815 (0.471, 1.410)		0.959 (0.722, 1.273)	
1-sided p-value[4]	0.2317		0.3848	

[1] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
[2] Stratified by previous treatment with any NHT or taxane-based chemotherapy for CSPC (yes vs no).
[3] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio <1 indicates reduction in hazard rate in favor of TALA+ ENZA compared to PBO + ENZA.
[4] P-value from a stratified log-rank test.
[5] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[6] 95% confidence interval based on exact binomial method.
[7] P-value based on CMH (Cochran–Mantel–Haenszel test).
[8] The number of patients with a baseline PSA value and at least one post-baseline PSA value.
Sources: 前立腺癌 M2.7.3 Figure 24 [rPFS; HRR-def], Figure 25 [rPFS; Non-HRR/Unk], Figure 35 [OS; HRR-def], Figure 36 [OS; Non-HRR/Unk]; M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.2.5 [ORR; HRR-def], Table 14.2.3.5 [ORR; Non-HRR/Unk]; 前立腺癌 M2.7.3 Figure 41 [DOR], Figure 42 [DOR]; C3441021 CSR Table 14.2.2.9 [PSA; HRR-def], Table 14.2.3.9 [PSA; Non-HRR/Unk]; 前立腺癌 M2.7.3 Figure 43 [TT PSA; HRR-def], Figure 44 [TT PSA; Non-HRR/Unk], Figure 45 [PFS2; HRR-def], Figure 46 [PFS2; Non-HRR/Unk], Figure 47 [Cyto Tx; HRR-def], Figure 48 [Cyto Tx; Non-HRR/Unk], Figure 49 [Anti-neo Tx; HRR-def], Figure 50 [Anti-neo Tx; Non-HRR/Unk], Figure 51 [Skel event; HRR-def], Figure 52 [Skel event; Non-HRR/Unk], Figure 53 [Opiate use; HRR-def], Figure 54 [Opiate use; Non-HRR/Unk]

4.2.4.4.1.2. 前向き／後ろ向き検査による HRR 遺伝子変異の有無別

BICR 判定による rPFS の改善は，HRR 遺伝子変異あり，HRR 遺伝子変異なしおよび不明の部分集団のいずれにおいても，前向き検査であるか後ろ向き検査であるかに関係なく，主要解析の結果と一貫していた（Figure 11，前立腺癌 M2.7.3.2.9.1.2 項）。臨床試験のデータベースから得られた HRR 遺伝子変異の有無には，前向きまたは後ろ向き検査から得られた HRR 遺伝子変異あり，HRR 遺伝子変異なしおよび不明の 3 つの部分集団があった。OS については，HRR 遺伝子変異の有無が不明な患者集団を含む一部の部分集団ではハザード比の信頼区間の幅が広く，評価が困難であったが，症例数が限られているいくつかの部分集団を除き，HRR 遺伝子変異の有無を問わずタラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な傾向を示した部分集団が認められた（前立腺癌 M2.7.3.2.9.3.3 項）。

Figure 11. rPFS Forest Plot by BICR within Derived DDR Status and Prospective tumor tissues - ITT Part 2 All-comers Population



TALA - TALAZOPARIB, ENZA - ENZALUTAMIDE, PLAC - PLACEBO.
N= the number of Participants.
E= rPFS event.
Hazard ratio for all patients was based on a Cox model stratified by the randomization stratification factors. For all subgroups, hazard ratio was based on an unstratified Cox model with treatment as the only covariate.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 07OCT2022 (11:55)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttepb_forest_bicr_ptt

4.2.4.4.2. BRCA1/2 変異の有無別

BRCA1/2 変異の有無別の部分集団で認められた rPFS の改善は，統計的に有意な主要解析の結果と一貫していた（Table 11，前立腺癌 M2.7.3.2.9.1.3 項）。BRCA1/2 変異陰性の部分集団では，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臨床的に意味のある rPFS の改善が認められ，OS については，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果であった（前立腺癌 M2.7.3.2.9.3.4 項）。

Table 11. Summary of rPFS and OS by BRCA Alteration Status – Part 2

Endpoint	BRCA1/2 Altered + HRR-Deficient		Non-BRCA1/2 Altered + HRR-Deficient		Non-BRCA1/2 Altered	
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE N = 27	PLACEBO + ENZALUTAMIDE N = 32	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE N = 58	PLACEBO + ENZALUTAMIDE N = 52	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE N = 375	PLACEBO + ENZALUTAMIDE N = 371
Radiographic progression-free survival						
Number of events	8	22	29	27	143	169
K-M median (95% CI) (months)[1]	NR (16.8, NR)	11 (7.4, 24.6)	22.1 (14.1, NR)	19.3 (11, 27.7)	33.1 (25.9, NR)	22.4 (17.7, 27.5)
HR (95% CI)[2,3]	0.232 (0.101, 0.529)		0.660 (0.389, 1.119)		0.690 (0.552, 0.863)	
1-sided p-value[4]	<0.0001		0.0614		0.0006	
Overall Survival						
Number of events	9	15	11	16	114	114
K-M median (95% CI) (months)[1]	NR (24.9, NR)	26.1 (15.2, NR)	36.4 (36.4, NR)	NR (27.3, NR)	36.4 (33.5, NR)	NR (33.7, NR)
HR (95% CI)[3]	0.565 (0.246, 1.298)		0.465 (0.210, 1.028)		0.937 (0.722, 1.217)	
1-sided p-value[4]	0.0865		0.0264		0.3133	

Note: Non-BRCA1/2-altered includes participants of unknown BRCA status
Source: 前立腺癌 M2.7.3 Figure 27 [rPFS; BRCA/HRR-def], Figure 28 [rPFS; Non-BRCA/HRR-def], Figure 29 [rPFS; Non-BRCA], Figure 38 [OS; BRCA/HRR-def], Figure 39 [OS; Non-BRCA/HRR-def], Figure 40 [OS; Non-BRCA]

4.2.4.4.3. その他の部分集団解析

BICR 判定による rPFS

BICR 判定による rPFS の解析をその他の部分集団（前立腺癌 M2.7.3.2.5.1.1 項および M2.7.3.2.9.1 項）について実施した。事前に規定されたすべての部分集団を通じて，rPFS の改善は，人種（非アジア人），軽度／正常腎機能障害，年齢（65 歳未満と 65 歳以上，75 歳未満と 75 歳以上），前治療の NHT 使用なし，前治療タキサン使用あり，前治療タキサン使用なし，グリソンスコア（8 未満および 8 以上），ECOG ステータス（0 および 1），地域（EU／英国）について，統計的に有意な主要解析の結果と一貫していた。

OS

OS は以下の追加の部分集団について評価した（前立腺癌 M2.7.3.2.9.3 項）。

年齢，地域，ベースライン時 ECOG，ベースライン時グリソンスコア，診断時の病期，治験開始時の進行の種類，ベースライン PSA，治験開始時の転移部位，前治療のタキサンまたは NHT 使用の有無

現時点で結果の解釈には限界があるが，OS のこれらの部分集団解析についても，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

4.2.4.5. PRO

全般的健康状態・QoL および泌尿器症状を含む患者報告アウトカムについては 10 ポイント以上，疼痛症状については 2 ポイント以上の臨床的に意味のある投与群間の差は認められなかった。

- 全般的な健康状態・QoL の明確な TTD は，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長かった。
- 泌尿器症状の明確な TTD は，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長かった。

すべての PRO の要約については，前立腺癌 M2.7.3.2.8 項に示した。

4.2.4.6. 日本人部分集団の解析

2022 年 8 月 16 日データカットオフ日時点で，rPFS の中央値はタラゾパリブ＋エンザルタミド群（95% CI：27.9，NE）およびプラセボ＋エンザルタミド群（95% CI：24.9，NE）ともに未達であった。ハザード比は 0.887（95%信頼区間：0.450，1.751）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（前立腺癌 M2.7.3.2.10 項）。

また，重要な副次評価項目である OS について，タラゾパリブ＋エンザルタミド群の OS の中央値は未達（95% CI：29.7，NE），プラセボ＋エンザルタミド群の OS の中央値は未達（95% CI：NE，NE）であった。ハザード比は 1.062（95% CI：0.511，2.205；片側 p 値 0.5642）であった。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。

日本人部分集団の結果の詳細については，前立腺癌 M2.7.3.2.10 項に示した。

4.2.4.7. HRR 遺伝子変異の有無についてのバイオマーカーの評価（C3441021 試験パート 2）

HRR 遺伝子変異の有無はパート 2 の層別因子であり，スクリーニング時の腫瘍組織検査または血液検査（治験実施計画書改訂第 6 版の後に組み入れられた治験参加者を対象）によって前向きに評価した。スクリーニング時の HRR 遺伝子変異の有無については，以下および C3441021 CSR Table 9 に要約した。また，HRR 遺伝子変異の定義については C3441021 CSR Section 3.5.2 に要約した。

探索的評価項目には，ゲノム検査による適格性判定後に残存した腫瘍組織［somatic-germline-zygosity（SGZ），genomic loss-of-heterozygosity（gLOH），および tumor mutational burden（TMB）を含む 300 を超える FoundationOne 遺伝子パネルの結果の解析，がん生物学に重要な約 2500 遺伝子と 10 のカスタム HRR 分析物を追加した OBP パネルを用いた HTG でのトランスクリプトーム解析］および唾液［[redacted] 腫瘍パネルに合致するカスタム 9 遺伝子リスト（ATR，CDK12 および FANCA を除く）］ならびに ctDNA（FoundationOne Liquid CDx）の後ろ向き分子プロファイリングを含めた。探索的な循環血中タンパク質バイオマーカープロファイルのために血液検体も採取したが，2022 年 12 月時点で循環血中タンパク質バイオマーカーの候補が認められなかったため，これらのバイオマーカーは分析されていない。

4.2.4.7.1. 検査の種類による追加の感度分析（C3441021 試験パート 2）

臨床試験データベースに基づくと，HRR 遺伝子変異の有無は，前向きまたは後ろ向きの検査の結果により，HRR 遺伝子変異あり，変異なしおよび不明の 3 つに分類された。前向き検査に加えて後ろ向き血漿検査の結果を追加することにより（Table 7 の定義 3），不明（無作為化時の層別因子では 26.1%）の治験参加者の割合は 5.5%に低下した。それでもなお HRR 遺伝子変異の有無が不明であった部分集団は，腫瘍検体での FoundationOne アッセイや前向きまたは後ろ向き ctDNA 解析における技術的な失敗や，中国で ctDNA 解析の検体採取が行われなかったように，ctDNA 検体が採取されなかった，または入手できなかった事例から生じたものである。Table 7 の定義 4 に示したように唾液検査による生殖細胞系 HRR 検査結果を取り入れても，これらの治験参加者の HRR 遺伝子変異の有無は解明しなかった。

全体として，HRR 遺伝子変異の有無に関する血液検体と腫瘍組織検体での前向き検査における検査間の一致率は 80.9%と高かった（前立腺癌 M2.7.3.2.11.1.1 項）。同様に，各治験参加者での前向き評価（臨床試験データベースからのデータ，主に腫瘍組織に基づく）と後ろ向き ctDNA 検査（後ろ向きに解析された血漿 ctDNA のデータ）による検査結果の比較によって，検査間の高い一致率が認められた（前立腺癌 M2.7.3.2.11.1.2 項）。前向きおよび後ろ向きの評価の両方で HRR 遺伝子変異の判定（変異ありまたは変異なし）が可能であった 519 例に関しては， 前向きおよび後ろ向きの評価の一致率は 84%であった。この結果により，前向きな評価で HRR 遺伝子変異の有無が不明であった治験参加者についても，HRR 遺伝子変異の有無を判定し，HRR 遺伝子変異の有無別の部分集団解析を実施するために，後ろ向き ctDNA 検査の結果を探索的に利用することは可能であることが示されている。

4.2.5. 有効性評価の解析のまとめ

C3441021 試験は，適切にデザイン，実施および解析され，mCRPC 患者を対象にプラセボ+エンザルタミド群と比較したときのタラゾパリブ+エンザルタミド群の有効性について，頑健な結論を得ることができた。

- 標準治療であるエンザルタミドを非盲検で用いた無作為化プラセボ対照により治験を実施した。治験チームは，治験参加者の治験薬の割り付けについて盲検を維持した。独立した外部データモニタリング委員会により安全性および有効性の結果を評価した。
- 本治験のデザインは，オラパリブとアビラテロンの併用による第 II 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照治験の結果および mCRPC の治療におけるエンザルタミドなどの NHT の役割を考慮した上で決定した。
  - エンザルタミドは AR シグナル伝達経路を直接的に標的とするため，C3441021 試験の併用薬としてエンザルタミドを選択した。
- C3441021 試験は，BICR 判定による rPFS を主要評価項目，OS，ORR，細胞傷害性化学療法の開始までの期間および PFS2 などを臨床的に意味のある副次評価項目として，米国および EU の規制当局と協議してデザインされた。
  - 疾患進行は，CT（コンピューター断層撮影）または MRI（核磁気共鳴画像）による軟部組織の進行または放射性核種スキャンによる新たな骨転移の出現および確認を必要とする RECIST 1.1 および PCWG3 ガイドラインに基づき判定された。RECIST 1.1 および PCWG3 の基準を用いた BICR 判定による rPFS の評価により，疾患進行について客観的かつ臨床的に意味のある尺度が得られ，独立した中央機関による正確なレビューと確認が可能となった。RECIST 1.1 および PCWG3 の基準を用いた臨床試験では，rPFS と OS の治療効果の間に高い肯定的な関連性が示され，mCRPC 患者を対象とした試験において rPFS が承認可能な中間評価項目となることが示唆された（C3441021 CSR Section 3.1.1）。
- CSPC に対して許容された NHT またはタキサン系薬剤をベースとした化学療法の前治療の有無（あり，なし）および HRR 遺伝子変異の有無（変異あり，変異なし／不明）は，既知の重要な予後因子または予測因子であることから，層別化に用いた。
- HRR 遺伝子変異の有無は，FoundationOne Liquid により後ろ向きに再評価され，各被験者での HRR 遺伝子変異の有無は，前向き（主に腫瘍組織検体）と後ろ向き（血液検体）検査の間で高い一致率（84%）がみられた。
- 主要有効性解析の頑健性を検討するために感度解析を行った。事前に規定された部分集団で主要評価項目を解析することにより，これらの部分集団全体の一貫性を評価することができた。
- PRO の解析には，全般的健康状態・QoL，疼痛，および泌尿器症状に対するスケールを用いた。これらは前立腺癌を対象とした臨床試験で最も一般的に用いられているバリデートされた PRO ツールである。
- C3441021 試験期間中に，COVID-19 による有効性評価に対する影響は認められなかった。

5. 安全性の概括評価

転移乳癌患者での安全性については，gBRCA 変異陽性進行乳癌患者を対象とした 2 試験［C3441009 試験（第 3 相），C3441008 試験（第 2 相）］，進行固形癌患者を対象とした 3 試験［C3441007 試験（第 1 相），C3441005 試験（第 1 相），C3441030 試験[a]（第 1 相）］，臨床薬理試験 4 試験（C3441001 試験，C3441002 試験，C3441003 試験，C3441004 試験），先行投与試験からの継続投与試験である C3441010 試験，進行血液学的悪性疾患患者を対象とした C3441022 試験（第 1 相），gBRCA1/2 変異陽性早期乳癌患者を対象（術前補助療法）とした C3441020 試験（第 2 相）および健康者を対象とした C3441023 試験（第 1 相）の計 13 試験にて評価した。

転移乳癌患者（一部固形癌患者含む）での安全性データは，6 試験（C3441009 試験，C3441008 試験，C3441007 試験，C3441030 試験，C3441005 試験および C3441010 試験）のうち，タラゾパリブ 1 mg/日で投与開始した患者のデータを併合した安全性併合解析集団（以下，タラゾパリブ 1 mg/日集団）とともに，主要な評価試験である C3441009 試験および日本人を対象とした C3441030 試験にて示した。

転移性去勢抵抗性前立腺癌患者での安全性については，同患者を対象とした 2 試験［C3441021 試験（第 3 相），C3441006 試験（第 2 相）］にて評価した。

転移性去勢抵抗性前立腺癌患者での安全性データは，主要な評価試験としてタラゾパリブとエンザルタミドの併用投与試験として実施した C3441021 試験のパート 1 およびパート 2（日本人集団を含む）について個々に示し，さらにタラゾパリブの安全性を補助的に裏付けるためタラゾパリブの単剤投与試験として実施した C3441006 試験についても示した。なお，C3441021 試験（パート 1）では Day 66 でタラゾパリブとエンザルタミドを併用投与したすべての患者にてタラゾパリブの用量を 1 mg/日から 0.5 mg/日へ減量しており，治験薬投与期間全体で認められた有害事象とともに，治験薬投与開始から 66 日間に認められた有害事象についても示した。

タラゾパリブの安全性を評価した臨床試験の一覧を M2.7.4 項 Table 1 に示した。

有害事象は MedDRA（M2.7.4 項 Table 2）を用いて基本語および器官別大分類にコード化し，日本語への読み替えには MedDRA-J（Version 25.0）を用いた。また NCI CTCAE Grade 別の集計には CTCAE version 4.03 を用いた。

5.1. 医薬品への曝露

5.1.1. 転移乳癌

5.1.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

投与期間の中央値は 5.5 ヵ月（範囲：0.03～106.05 ヵ月）であった。投与期間は 19.2%が 12 ヵ月以上，26.7%が 6～12 ヵ月未満，25.3%が 3～6 ヵ月未満，21.7%が 1～3 ヵ月未満，7.0%が 1 ヵ月

a C3441030 試験では，用量漸増パートでは進行固形癌患者，拡大パートでは gBRCA 変異陽性進行乳癌患者を対象とした。

未満であった。用量強度の中央値は 0.9 mg/日（範囲：0.1～30.0 mg/日），相対用量強度の中央値は 91.1%（範囲：12.5～3000.0%）であった。

5.1.1.2. C3441009 試験

投与期間の中央値はタラゾパリブ群で 6.9 ヵ月（範囲：0.03～70.18 ヵ月），PCT 群で 3.9 ヵ月（範囲：0.23～45.27 ヵ月）であった。投与期間はタラゾパリブ群では 6～12 ヵ月未満が最も多く（29.4%），PCT 群では 1～3 ヵ月未満が最も多かった（37.3%）。曝露期間が 12 ヵ月以上の患者の割合はタラゾパリブ群で 25.9%，PCT 群では 7.1%であった。PCT 群での投与期間の中央値は，カペシタビン投与およびビノレルビン投与では，それぞれ 4.1 ヵ月および 4.2 ヵ月で同程度であり，エリブリン投与では 2.9 ヵ月，ゲムシタビン投与では 5.5 ヵ月であった。タラゾパリブ群の用量強度の中央値は 0.9 mg/日（範囲：0.3～30.0 mg/日），相対用量強度の中央値は 85.4%（範囲：26.2～3000.0%）であり，タラゾパリブ 1 mg/日集団と同程度であった。

5.1.1.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

投与期間の中央値は 5.6 ヵ月（範囲：1.15～16.49 ヵ月）であった。投与期間は 43.5%が 6～12 ヵ月未満，30.4%が 3～6 ヵ月未満，21.7%が 1～3 ヵ月未満であり，12 ヵ月以上の患者は 1 例（4.3%），1 ヵ月未満はいなかった。用量強度の中央値は 1.0 mg/日（範囲：0.5～1.0 mg/日），相対用量強度の中央値は 96.8%（範囲：54.2～100.0%）であった。

拡大パート（19 例）

投与期間の中央値は 196.0 日（範囲：80～502 日）であった。投与期間は 89.5%が 91 日以上，10.5%が 61～90 日であった。用量強度の中央値は 0.75 mg/日（範囲：0.54～1.0 mg/日），相対用量強度の中央値は 75.0%（範囲：53.8～100.0%）であった。

5.1.2. 去勢抵抗性前立腺癌

5.1.2.1. C3441021 試験（パート 1）

タラゾパリブ

投与期間の中央値はタラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群で 38.29 週，タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群で 22.79 週であった。

エンザルタミド

投与期間の中央値はタラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群で 60.86 週，タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群で 132.86 週であった。

多くの患者が 52 週以上のタラゾパリブまたはエンザルタミドの投与を受けた。

5.1.2.2. C3441021 試験（パート 2）

タラゾパリブ／プラセボ

投与期間の中央値はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 86.0 週，プラセボ＋エンザルタミド群で 69.9 週であり，いずれの群も多くの患者が 52 週以上の治験薬の投与を受けた（それぞれ 64.1%，58.9%）。

日本人集団での投与期間の中央値はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 97.57 週，プラセボ＋エンザルタミド群で 73.43 週であった。

エンザルタミド

投与期間の中央値はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 96.6 週，プラセボ＋エンザルタミド群で 72.0 週であり，いずれの群も多くの患者が 52 週以上の治験薬の投与を受けた（それぞれ 69.1%，59.4%）。

日本人集団での投与期間の中央値はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 103.57 週，プラセボ＋エンザルタミド群で 73.71 週であった。

5.1.2.3. C3441006 試験

投与期間の中央値は 6.05 ヵ月（範囲：0.43～24.94 ヵ月）であった。

5.2. 有害事象

5.2.1. 有害事象

5.2.1.1. 転移乳癌

有害事象の要約（タラゾパリブ 1 mg/日集団）を Table 12 に示す。

Table 12. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Integrated Safety Population)

	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies Total [2]
	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	TLZ 1mg/day (N=525)
Number of patients with at least 1 TEAE:								
Any TEAE	282 (98.6%)	123 (97.6%)	81 (97.6%)	75 (97.4%)	28 (75.7%)	23 (100%)	52 (91.2%)	516 (98.3%)
Grade 3 or 4	201 (70.3%)	81 (64.3%)	54 (65.1%)	52 (67.5%)	9 (24.3%)	12 (52.2%)	34 (59.6%)	357 (68.0%)
Related to study drug	256 (89.5%)	112 (88.9%)	79 (95.2%)	61 (79.2%)	17 (45.9%)	20 (87.0%)	34 (59.6%)	456 (86.9%)
Leading to death	6 (2.1%)	4 (3.2%)	4 (4.8%)	6 (7.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (12.3%)	23 (4.4%)
Serious	103 (36.0%)	39 (31.0%)	23 (27.7%)	27 (35.1%)	3 (8.1%)	1 (4.3%)	20 (35.1%)	173 (33.0%)
Serious and related to study drug	31 (10.8%)	11 (8.7%)	11 (13.3%)	3 (3.9%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	3 (5.3%)	49 (9.3%)
Grade 3 or 4 related to study drug	167 (58.4%)	62 (49.2%)	48 (57.8%)	36 (46.8%)	3 (8.1%)	10 (43.5%)	23 (40.4%)	285 (54.3%)
As primary reason for treatment discontinuation	15 (5.2%)	7 (5.6%)	3 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (10.5%)	24 (4.6%)
Leading to study drug interruption	192 (67.1%)	65 (51.6%)	52 (62.7%)	41 (53.2%)	4 (10.8%)	9 (39.1%)	24 (42.1%)	319 (60.8%)
Leading to study drug modification	197 (68.9%)	76 (60.3%)	55 (66.3%)	46 (59.7%)	4 (10.8%)	11 (47.8%)	25 (43.9%)	335 (63.8%)

Source: Appendix 6 Table 2.1
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.
Adverse event grades are evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).
Related TEAEs were rated by the investigators as possibly, probably, definitely related to study drug, or missing.
Study drug modification includes dosing interruptions or reduction.
TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event. TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.
MedDRA Version: 25.0

5.2.1.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

有害事象は 516/525 例（98.3%）に認められ，Grade 3 または Grade 4 の有害事象は 357 例（68.0%）に認められた。治験薬と関連がある有害事象は 456 例（86.9%）に認められ，Grade 3 または Grade 4 の有害事象は 285 例（54.3%）に認められた。死亡に至った有害事象は 23 例（4.4%）に認められた。重篤な有害事象は 173 例（33.0%）に認められ，治験薬と関連がある重篤な有害事象は 49 例（9.3%）に認められた。

5.2.1.1.2. C3441009 試験

有害事象はタラゾパリブ群で 282/286 例（98.6%），PCT 群で 123/126 例（97.6%）に認められ，治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は，各投与群で同程度であった（タラゾパリブ群 89.5%，PCT 群 88.9%）。Grade 3 または Grade 4 の有害事象はタラゾパリブ群で 201 例（70.3%），PCT 群で 81 例（64.3%）に認められ，治験薬と関連がある有害事象はタラゾパリブ群で 167 例（58.4%），PCT 群で 62 例（49.2%）に認められた。死亡に至った有害事象はタラゾパリブ群で 6 例（2.1%），PCT 群で 4 例（3.2%）に認められた。重篤な有害事象はタラゾパリブ群で 103 例（36.0%），PCT 群で 39 例（31.0%）に認められ，治験薬と関連がある重篤な有害事象はタラゾパリブ群で 31 例（10.8%），PCT 群で 11 例（8.7%）に認められた。

5.2.1.1.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

有害事象は全例に認められ，Grade 3 の有害事象は 12 例（52.2%）に認められた。治験薬と関連がある有害事象は 20 例（87.0%）に認められ，Grade 3 の有害事象は 10 例（43.5%）に認められた。Grade 4 の有害事象は認められなかった。死亡に至った有害事象は認められなかったが，安全性報告期間終了後に 1 例が疾患進行により死亡した。重篤な有害事象として胆石症が 1 例（4.3%）に認められ，治験薬との因果関係は否定された。

拡大パート（19 例）

有害事象は全例に認められ，Grade 3 の有害事象は 11 例（57.9%）に認められた。治験薬と関連がある有害事象は全例に認められ，Grade 3 の有害事象は 10 例（52.6%）に認められた。Grade 4 の有害事象は認められなかった。死亡に至った有害事象は認められなかったが，安全性報告期間終了後の死亡例が 2 例報告され，1 例は第 345 日に疾患進行により死亡し，もう 1 例は第 194 日に死亡した（死因不明）。重篤な有害事象として胆石症が 1 例（タラゾパリブ 1 mg 投与症例のうちの胆石症が認められた症例と同一症例）に認められ，治験薬との因果関係は否定された。

5.2.1.2. 去勢抵抗性前立腺癌

5.2.1.2.1. C3441021 試験（パート 1）

治験薬投与開始から 66 日間

有害事象は 19 例全例に認められ，Grade 3 または Grade 4 の有害事象は 9 例（47.4%）に認められた。死亡に至った有害事象は認められず，重篤な有害事象は 1 例（5.3%）に認められた。

治験薬投与期間全体

有害事象は 19 例全例に認められ，Grade 3 または Grade 4 の有害事象は 17 例（89.5%）に認められた。治験薬と関連がある有害事象は全例に認められ，Grade 3 または Grade 4 の有害事象は 14 例（73.7%）に認められた。死亡に至った有害事象は 1 例（5.3%）に認められた。重篤な有害事象は 9 例（47.4%）に認められ，治験薬と関連がある重篤な有害事象は 3 例（15.8%）に認められた。

5.2.1.2.2. C3441021 試験（パート 2）

有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 392/398 例（98.5%），プラセボ＋エンザルタミド群で 379/401 例（94.5%）に認められ，治験薬と関連がある有害事象は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 357 例（89.7%），プラセボ＋エンザルタミド群で 279 例（69.6%）に認められた。Grade 3 または Grade 4 の有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 286 例（71.9%），プラセボ＋エンザルタミド群で 163 例（40.6%）に認められ，治験薬と関連がある有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 234 例（58.8%），プラセボ＋エンザルタミド群で 69 例（17.2%）に認められた。死亡に至った有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 13 例（3.3%），プラセボ＋エンザルタミド群で 18 例（4.5%）に認められた（5.2.4.2.2 項）。重篤な有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 157 例（39.4%），プラセボ＋エンザルタミド群で 107 例（26.7%）に認められ，治験薬と関連がある重篤な有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 78 例（19.6%），プラセボ＋エンザルタミド群で 12 例（3.0%）に認められた。

日本人集団での有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 60 例全例，プラセボ＋エンザルタミド群で 49/56 例（87.5%）に認められ，治験薬と関連がある有害事象は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 58 例（96.7%），プラセボ＋エンザルタミド群で 32 例（57.1%）に認められた。Grade 3 または Grade 4 の有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 50 例（83.3%），プラセボ＋エンザルタミド群で 17 例（30.4%）に認められ，治験薬と関連がある有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 45 例（75.0%），プラセボ＋エンザルタミド群で 10 例（17.9%）に認められた。死亡に至った有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 2 例（3.3%）に認められ，プラセボ＋エンザルタミド群では認められなかった。重篤な有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 20 例（33.3%），プラセボ＋エンザルタミド群で 9 例（16.1%）に認められ，治験薬と関連がある重篤な有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 7 例（11.7%），プラセボ＋エンザルタミド群で 1 例（1.8%）に認められた。

5.2.1.2.3. C3441006 試験

有害事象は 121/127 例（95.3%）に認められ，Grade 3 または Grade 4 の有害事象は 61 例（48.0%）に認められた。治験薬と関連がある有害事象は 100 例（78.7%）に認められ，Grade 3 または Grade 4 の有害事象は 50 例（39.4%）に認められた。死亡に至った有害事象は 10 例（7.9%）に認められた。重篤な有害事象は 43 例（33.9%）に認められ，治験薬と関連がある重篤な有害事象は 11 例（8.7%）に認められた。

5.2.2. 比較的よく見られる有害事象

5.2.2.1. 転移乳癌

有害事象（タラゾパリブ 1 mg/日集団，タラゾパリブ 1 mg/日集団で発現頻度 10%以上）の一覧を Table 13 に示す。

Table 13. TEAEs in ≥10% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population)

	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies
Preferred Term	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Number of patients with at least 1 TEAE	282 (98.6%)	123 (97.6%)	81 (97.6%)	75 (97.4%)	28 (75.7%)	23 (100%)	52 (91.2%)	516 (98.3%)
Anaemia	155 (54.2%)	24 (19.0%)	43 (51.8%)	32 (41.6%)	4 (10.8%)	13 (56.5%)	21 (36.8%)	267 (50.9%)
Fatigue	147 (51.4%)	54 (42.9%)	37 (44.6%)	39 (50.6%)	9 (24.3%)	3 (13.0%)	12 (21.1%)	246 (46.9%)
Nausea	142 (49.7%)	60 (47.6%)	35 (42.2%)	33 (42.9%)	8 (21.6%)	6 (26.1%)	12 (21.1%)	233 (44.4%)
Headache	97 (33.9%)	29 (23.0%)	20 (24.1%)	16 (20.8%)	3 (8.1%)	4 (17.4%)	1 (1.8%)	141 (26.9%)
Alopecia	78 (27.3%)	35 (27.8%)	17 (20.5%)	17 (22.1%)	0 (0.0%)	6 (26.1%)	6 (10.5%)	123 (23.4%)
Diarrhoea	68 (23.8%)	34 (27.0%)	28 (33.7%)	13 (16.9%)	5 (13.5%)	2 (8.7%)	3 (5.3%)	119 (22.7%)
Neutropenia	78 (27.3%)	38 (30.2%)	22 (26.5%)	14 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (10.5%)	119 (22.7%)
Vomiting	76 (26.6%)	30 (23.8%)	18 (21.7%)	15 (19.5%)	4 (10.8%)	1 (4.3%)	6 (10.5%)	119 (22.7%)
Constipation	67 (23.4%)	28 (22.2%)	15 (18.1%)	20 (26.0%)	3 (8.1%)	3 (13.0%)	2 (3.5%)	109 (20.8%)
Decreased Appetite	62 (21.7%)	28 (22.2%)	22 (26.5%)	11 (14.3%)	2 (5.4%)	2 (8.7%)	7 (12.3%)	106 (20.2%)
Cough	65 (22.7%)	20 (15.9%)	16 (19.3%)	14 (18.2%)	3 (8.1%)	1 (4.3%)	4 (7.0%)	103 (19.6%)
Thrombocytopenia	50 (17.5%)	7 (5.6%)	27 (32.5%)	17 (22.1%)	3 (8.1%)	0 (0.0%)	6 (10.5%)	103 (19.6%)
Back Pain	68 (23.8%)	20 (15.9%)	19 (22.9%)	13 (16.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	102 (19.4%)
Arthralgia	64 (22.4%)	20 (15.9%)	19 (22.9%)	11 (14.3%)	1 (2.7%)	1 (4.3%)	4 (7.0%)	99 (18.9%)
Dyspnoea	54 (18.9%)	19 (15.1%)	20 (24.1%)	6 (7.8%)	1 (2.7%)	2 (8.7%)	8 (14.0%)	91 (17.3%)
Dizziness	53 (18.5%)	13 (10.3%)	8 (9.6%)	12 (15.6%)	1 (2.7%)	3 (13.0%)	1 (1.8%)	78 (14.9%)
Abdominal Pain	38 (13.3%)	20 (15.9%)	14 (16.9%)	15 (19.5%)	1 (2.7%)	1 (4.3%)	5 (8.8%)	74 (14.1%)
Asthenia	45 (15.7%)	12 (9.5%)	13 (15.7%)	2 (2.6%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	6 (10.5%)	67 (12.8%)
Platelet Count Decreased	36 (12.6%)	4 (3.2%)	12 (14.5%)	0 (0.0%)	3 (8.1%)	8 (34.8%)	10 (17.5%)	67 (12.8%)
Pain In Extremity	45 (15.7%)	14 (11.1%)	5 (6.0%)	9 (11.7%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	3 (5.3%)	63 (12.0%)
Insomnia	38 (13.3%)	10 (7.9%)	8 (9.6%)	15 (19.5%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	62 (11.8%)
Nasopharyngitis	37 (12.9%)	9 (7.1%)	15 (18.1%)	8 (10.4%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	1 (1.8%)	62 (11.8%)
Upper Respiratory Tract Infection	41 (14.3%)	13 (10.3%)	8 (9.6%)	8 (10.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (7.0%)	60 (11.4%)
Neutrophil Count Decreased	30 (10.5%)	18 (14.3%)	10 (12.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)	12 (52.2%)	5 (8.8%)	57 (10.9%)
Pyrexia	35 (12.2%)	22 (17.5%)	6 (7.2%)	11 (14.3%)	1 (2.7%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	54 (10.3%)
White Blood Cell Count Decreased	32 (11.2%)	5 (4.0%)	8 (9.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (34.8%)	5 (8.8%)	53 (10.1%)

Preferred Term	-------Randomized Study------- -------673-301------- TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	-----Open-Label Uncontrolled Studies----- 673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	Open-Label Ext.[1] MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	All Studies Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)

Source: Appendix 6 Table 2.3
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.
Patients with multiple events for a given preferred term are counted once only for each preferred term.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term in the All Studies column.
TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event. TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.
MedDRA Version: 25.0

5.2.2.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

主な有害事象の器官別大分類（発現頻度 50%以上）は，「胃腸障害」（386/525 例，73.5%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（365 例，69.5%），「血液およびリンパ系障害」（333 例，63.4%）および「筋骨格系および結合組織障害」（269 例，51.2%）であった。発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血（267/525 例，50.9%），疲労（246 例，46.9%），悪心（233 例，44.4%），頭痛（141 例，26.9%），脱毛症（123 例，23.4%），好中球減少症，下痢および嘔吐（それぞれ 119 例，22.7%），便秘（109 例，20.8%）および食欲減退（106 例，20.2%）であった。50%超の患者に Grade 3 または Grade 4 の有害事象が 1 回以上認められた［治験薬との因果関係を問わない有害事象：68.0%（357/525 例），治験薬と関連がある有害事象：54.3%（285/525 例）］（Table 14）。個々の有害事象についてその多くは Grade 1 または Grade 2 であった。発現頻度が 10%以上の Grade 3 または Grade 4 の有害事象は貧血（Grade 3：35.4%，Grade 4：0.6%），好中球減少症（Grade 3：12.4%，Grade 4：1.9%）および血小板減少症（Grade 3：8.4%，Grade 4：2.3%）であった。

Table 14. All-Causality and Treatment-Related TEAEs by Severity in ≥10% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population)

	Talazoparib 1 mg/day Population (N=525)			
	All-Causality		Treatment-Related	
PT	Grade 1-4	Grade 3 or 4	Grade 1-4	Grade 3 or 4
Patients with at least 1 TEAE	516 (98.3%)	357 (68.0%)	456 (86.9%)	285 (54.3%)
Anaemia	267 (50.9%)	189 (36.0%)	242 (46.1%)	180 (34.3%)
Fatigue	246 (46.9%)	15 (2.9%)	186 (35.4%)	12 (2.3%)
Nausea	233 (44.4%)	5 (1.0%)	167 (31.8%)	2 (0.4%)
Headache	141 (26.9%)	5 (1.0%)	41 (7.8%)	1 (0.2%)
Alopecia	123 (23.4%)	0 (0.0%)	112 (21.3%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	119 (22.7%)	3 (0.6%)	59 (11.2%)	1 (0.2%)
Neutropenia	119 (22.7%)	75 (14.3%)	111 (21.1%)	71 (13.5%)
Vomiting	119 (22.7%)	8 (1.5%)	60 (11.4%)	1 (0.2%)
Constipation	109 (20.8%)	1 (0.2%)	34 (6.5%)	1 (0.2%)
Decreased appetite	106 (20.2%)	3 (0.6%)	64 (12.2%)	3 (0.6%)
Cough	103 (19.6%)	2 (0.4%)	10 (1.9%)	0 (0.0%)
Thrombocytopenia	103 (19.6%)	56 (10.7%)	96 (18.3%)	53 (10.1%)
Back pain	102 (19.4%)	7 (1.3%)	6 (1.1%)	0 (0.0%)
Arthralgia	99 (18.9%)	4 (0.8%)	17 (3.2%)	0 (0.0%)
Dyspnoea	89 (17.0%)	15 (2.9%)	23 (4.4%)	1 (0.2%)
Dizziness	78 (14.9%)	1 (0.2%)	27 (5.1%)	0 (0.0%)
Abdominal pain	74 (14.1%)	6 (1.1%)	18 (3.4%)	1 (0.2%)
Asthenia	67 (12.8%)	9 (1.7%)	45 (8.6%)	4 (0.8%)
Platelet count decreased	67 (12.8%)	29 (5.5%)	63 (12.0%)	27 (5.1%)
Pain in extremity	63 (12.0%)	4 (0.8%)	6 (1.1%)	1 (0.2%)
Insomnia	62 (11.8%)	0 (0.0%)	12 (2.3%)	0 (0.0%)
Nasopharyngitis	62 (11.8%)	1 (0.2%)	4 (0.8%)	0 (0.0%)
Upper respiratory tract infection	60 (11.4%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)	0 (0.0%)
Neutrophil count decreased	57 (10.9%)	25 (4.8%)	57 (10.9%)	25 (4.8%)
Pyrexia	54 (10.3%)	2 (0.4%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)
White blood cell count decreased	53 (10.1%)	17 (3.2%)	50 (9.5%)	16 (3.0%)

Source: Appendix 6 Table 2.16, Appendix 6 Table 3.2, Appendix 6 Table 4.4, and Appendix 6 Table 3.4
PT=preferred term; TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version: 25.0

5.2.2.1.2. C3441009 試験

主な有害事象の器官別大分類（発現頻度 50%以上）は，「胃腸障害」［タラゾパリブ群 222/286 例（77.6%），PCT 群 94/126 例（74.6%）］，「一般・全身障害および投与部位の状態」［タラゾパリブ群 214 例（74.8%），PCT 群 88 例（69.8%）］，「血液およびリンパ系障害」［タラゾパリブ群 191 例（66.8%），PCT 群 55 例（43.7%）］，「感染症および寄生虫症」［タラゾパリブ群 156 例（54.5%），PCT 群 56 例（44.4%）］，「筋骨格系および結合組織障害」［タラゾパリブ群 166 例（58.0%），PCT 群 64 例（50.8%）］，「神経系障害」［タラゾパリブ群 159 例（55.6%），PCT 群 70 例（55.6%）］および「皮膚および皮下組織障害」［タラゾパリブ群 131 例（45.8%），PCT 群 72 例（57.1%）］であった。タラゾパリブ群で発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血（155 例，54.2%），疲労（147 例，51.4%），悪心（142 例，49.7%），頭痛（97 例，33.9%），好中球減少症および脱毛症（各 78 例，27.3%），嘔吐（76 例，26.6%），背部痛および下痢（各 68 例，23.8%），便秘（67 例，23.4%），咳嗽（65 例，22.7%），関節痛（64 例，22.4%）および食欲減退（62 例，21.7%）であった。PCT 群で発現頻度が 20%以上の有害事象は，悪心（60 例，47.6%），疲労（54 例，42.9%），好中球減少症（38 例，30.2%），脱毛症（35 例，27.8%），下痢（34 例，27.0%），嘔吐（30 例，23.8%），頭痛（29 例，23.0%），食欲減退，便秘および手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 28 例，22.2%）であった。PCT 群のカペシタビン投与に伴い予測される有害事象である手掌・足底発赤知覚不全症候群が，カペシタビンを投与した患者の 50.9%に認められたが，PCT 群のカペシタビン以外を投与した患者には認められなかった。PCT 群よりタラゾパリブ群での発現頻度が 10%以上高い有害事象は，貧血［タラゾパリブ群 155 例（54.2%），PCT 群 24 例（19.0%），以下同順］，頭痛［97 例（33.9%），29 例（23.0%）］および血小板減少症［50 例（17.5%），7 例（5.6%）］であった（Table 15）。またタラゾパリブ群より PCT 群での発現頻度が 10%以上高い有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群のみであった［PCT 群 28 例（22.2%），タラゾパリブ群 4 例（1.4%）］。

Table 15. TEAEs in ≥10% of Patients in Any Treatment Arm and With a ≥5% Difference in Incidence Between Treatment Arms, by Descending Frequency of PT in Study C3441009 (Safety Population)

Preferred Term	Talazoparib (N=286)	Overall PCT (N=126)
Number of patients with at least 1 TEAE	282 (98.6%)	123 (97.6%)
Anaemia	155 (54.2%)	24 (19.0%)
Fatigue	147 (51.4%)	54 (42.9%)
Headache	97 (33.9%)	29 (23.0%)
Back pain	69 (24.1%)	20 (15.9%)
Cough	65 (22.7%)	20 (15.9%)
Arthralgia	55 (19.2%)	15 (11.9%)
Dizziness	53 (18.5%)	13 (10.3%)
Thrombocytopenia	50 (17.5%)	7 (5.6%)
Asthenia	45 (15.7%)	12 (9.5%)
Insomnia	38 (13.3%)	10 (7.9%)
Viral upper respiratory tract infection	36 (12.6%)	8 (6.3%)
Platelet count decreased	36 (12.6%)	4 (3.2%)
Pyrexia	35 (12.2%)	22 (17.5%)
White blood cell count decreased	32 (11.2%)	5 (4.0%)
Urinary tract infection	31 (10.8%)	3 (2.4%)
Aspartate aminotransferase increased	16 (5.6%)	15 (11.9%)
Paraesthesia	13 (4.5%)	15 (11.9%)
Alanine aminotransferase increased	12 (4.2%)	15 (11.9%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	4 (1.4%)	28 (22.2%)

Source: 総括報告書補遺（治験終了）Table 6

The date of database lock is 22MAR2021
For all percentages, the denominator was the number of patients in each treatment group within the safety population.
Patients with multiple events for a given preferred term were counted once only for each preferred term.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term in the Talazoparib group.
MedDRA Version: 20.0
N=Number of patients in the treatment group. TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event.

タラゾパリブ群で認められた Grade 3 または Grade 4 の主な有害事象（10 例以上）の器官別大分類は，「血液およびリンパ系障害」であり，貧血（115 例，40.2%），好中球減少症（54 例，18.9%），血小板減少症（23 例，8.0%），血小板数減少（19 例，6.6%），好中球数減少（13 例，4.5%），白血球数減少（11 例，3.8%）および白血球減少症（10 例，3.5%）が認められた（Table 16）。タラゾパリブ群で PCT 群より発現頻度が 5%以上高い Grade 3 または Grade 4 の有害事象は，貧血（タラゾパリブ群 40.2%，PCT 群 4.8%，以下同順），血小板減少症（8.0%，1.6%）および血小板数減少（6.6%，0.0%）であった。PCT 群でタラゾパリブ群より発現頻度が 5%以上高い Grade 3 または Grade 4 の有害事象は，好中球減少症（PCT 群 24.6%，タラゾパリブ群 18.9%，以下同順）および好中球数減少（10.3%，4.5%）であった。重度の下痢の発現頻度は，PCT 群（5.6%，7 例）の方がタラゾパリブ群（0.7%，2 例）よりも高かった。多くの有害事象は両群で Grade 1 または Grade 2 であった。

Table 16. TEAEs by Severity in ≥10% of Patients in Either Treatment Arm of Study C3441009, by Descending Frequency of PT (Safety Population)

	Talazoparib N=286		Overall PCT N=126	
PT	Grade 1-4	Grade 3 or 4	Grade 1-4	Grade 3 or 4
Patients with at least 1 TEAE	282 (98.6%)	201 (70.3%)	123 (97.6%)	81 (64.3%)
Anaemia	155 (54.2%)	115 (40.2%)	24 (19.0%)	6 (4.8%)
Fatigue	147 (51.4%)	7 (2.4%)	54 (42.9%)	4 (3.2%)
Nausea	142 (49.7%)	1 (0.3%)	60 (47.6%)	2 (1.6%)
Headache	97 (33.9%)	5 (1.7%)	29 (23.0%)	2 (1.6%)
Neutropenia	78 (27.3%)	54 (18.9%)	38 (30.2%)	31 (24.6%)
Alopecia	78 (27.3%)	0 (0.0%)	35 (27.8%)	0 (0.0%)
Vomiting	76 (26.6%)	7 (2.4%)	30 (23.8%)	3 (2.4%)
Diarrhoea	68 (23.8%)	2 (0.7%)	34 (27.0%)	7 (5.6%)
Back pain	68 (23.8%)	7 (2.4%)	20 (15.9%)	2 (1.6%)
Cough	65 (22.7%)	2 (0.7%)	20 (15.9%)	0 (0.0%)
Constipation	67 (23.4%)	1 (0.3%)	28 (22.2%)	0 (0.0%)
Arthralgia	64 (22.4%)	2 (0.7%)	20 (15.9%)	0 (0.0%)
Decreased appetite	62 (21.7%)	1 (0.3%)	28 (22.2%)	1 (0.8%)
Dyspnoea	54 (18.9%)	7 (2.4%)	19 (15.1%)	3 (2.4%)
Dizziness	53 (18.5%)	1 (0.3%)	13 (10.3%)	2 (1.6%)
Thrombocytopenia	50 (17.5%)	23 (8.0%)	7 (5.6%)	2 (1.6%)
Asthenia	45 (15.7%)	5 (1.7%)	12 (9.5%)	2 (1.6%)
Pain in extremity	45 (15.7%)	2 (0.7%)	14 (11.1%)	0 (0.0%)
Upper respiratory tract infection	41 (14.3%)	0 (0.0%)	13 (10.3%)	0 (0.0%)
Abdominal pain	38 (13.3%)	2 (0.7%)	20 (15.9%)	2 (1.6%)
Insomnia	38 (13.3%)	0 (0.0%)	10 (7.9%)	0 (0.0%)
Nasopharyngitis	37 (12.9%)	1 (0.3%)	9 (7.1%)	0 (0.0%)
Platelet count decreased	36 (12.6%)	19 (6.6%)	4 (3.2%)	0 (0.0%)
Pyrexia	35 (12.2%)	2 (0.7%)	22 (17.5%)	0 (0.0%)
Dyspepsia	33 (11.5%)	0 (0.0%)	10 (7.9%)	0 (0.0%)
White blood cell count decreased	32 (11.2%)	11 (3.8%)	5 (4.0%)	4 (3.2%)
Urinary tract infection	31 (10.8%)	2 (0.7%)	3 (2.4%)	0 (0.0%)
Neutrophil count decreased	30 (10.5%)	13 (4.5%)	18 (14.3%)	13 (10.3%)
Rash	29 (10.1%)	0 (0.0%)	13 (10.3%)	2 (1.6%)
Myalgia	25 (8.7%)	0 (0.0%)	14 (11.1%)	0 (0.0%)
Weight decreased	23 (8.0%)	1 (0.3%)	15 (11.9%)	1 (0.8%)
Aspartate aminotransferase increased	16 (5.6%)	5 (1.7%)	15 (11.9%)	2 (1.6%)
Paraesthesia	12 (4.2%)	1 (0.3%)	15 (11.9%)	0 (0.0%)
Alanine aminotransferase increased	12 (4.2%)	4 (1.4%)	15 (11.9%)	2 (1.6%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	4 (1.4%)	1 (0.3%)	28 (22.2%)	4 (3.2%)

Source: Appendix 6 Table 2.16, Appendix 6 Table 3.2,
PCT=physician's choice treatment; PT=preferred term; TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version: 25.0

5.2.2.1.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

主な有害事象（発現頻度 50%以上）の器官別大分類は，「胃腸障害」（17 例，73.9%），「血液およびリンパ系障害」（13 例，56.5%），「臨床検査」（16 例，69.6%）であった。発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血（13 例，56.5%），好中球数減少（12 例，52.2%），血小板数減少，白血球数減少および口内炎（各 8 例，34.8%），悪心および脱毛症（各 6 例，26.1%）であった。12 例（52.2%）の患者に Grade 3 の有害事象が認められ，内訳は貧血（9 例，39.1%），好中球数減少（5 例，21.7%），白血球数減少（3 例，13.0%）および胆石症（1 例，

4.3%）であった。胆石症 1 例を除き，10 例に認められた Grade 3 の有害事象は治験薬と関連があると判断された。Grade 4 の有害事象は認められなかった。

拡大パート（19 例）

発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血（13 例，68.4%），好中球数減少（12 例，63.2%），白血球数減少（8 例，42.1%），口内炎（7 例，36.8%），脱毛症および血小板数減少（各 6 例，31.6%），倦怠感および悪心（各 5 例，26.3%），便秘および頭痛（各 4 例，21.1%）であった。Grade 3 の有害事象は 11 例に認められ，その内訳は貧血 9 例，好中球数減少 4 例，白血球数減少 2 例および胆石症 1 例であった。胆石症 1 例を除き，10 例に認められた Grade 3 の有害事象は治験薬と関連があると判断された。Grade 4 の有害事象は認められなかった。

5.2.2.2. 去勢抵抗性前立腺癌

5.2.2.2.1. C3441021 試験（パート 1）

治験薬投与開始から 66 日間

最も発現頻度が高かった有害事象は貧血（47.7%）であり，タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群（61.5%）の方がタラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群（16.7%）よりも発現頻度が高かった。

治験薬投与期間全体

発現頻度が 40%以上の有害事象（タラゾパリブ 1 mg/日，0.5 mg/日投与の両群併合）は，貧血（73.7%），食欲減退および疲労（各 52.6%），悪心（47.4%）ならびに好中球数減少（42.1%）であった。Grade 3 以上の有害事象は 89.5%に認められた。発現頻度が 30%以上の治験薬と関連がある有害事象（両群併合）は，貧血（73.7%），好中球減少症（42.1%），悪心および疲労（各 36.8%）ならびに白血球減少症（31.6%）であった。

有害事象の発現傾向は，タラゾパリブおよびエンザルタミドの既知の安全性プロファイルと一致していた。

5.2.2.2.2. C3441021 試験（パート 2）

有害事象（タラゾパリブ＋エンザルタミド群で発現頻度 10%以上）の一覧を Table 17 に示す。

タラゾパリブ＋エンザルタミド群で発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血（65.8%），好中球数減少（35.7%），疲労（33.7%），血小板数減少（24.6%），背部痛および白血球数減少（各 22.1%），食欲減退（21.6%）ならびに悪心（20.6%）であった。

非血液学的有害事象の発現頻度は投与群間でおおむね同程度であったが，血液学的有害事象の発現頻度は投与群間で差が認められた。Grade 3 以上の有害事象（発現頻度 10%以上）の発現頻度はタラゾパリブ＋エンザルタミド群の方がプラセボ＋エンザルタミド群よりも高く，主に貧血の発現頻度が高かった。貧血はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で最も多く認められた有害事象であり，プラセボ＋エンザルタミド群よりも発現頻度が高かった。

Grade 3 以上の有害事象（発現頻度 10%以上）のうち，タラゾパリブ＋エンザルタミド群の方がプラセボ＋エンザルタミド群よりも発現頻度が 5%以上高かった有害事象は，貧血および好中球数減少であった。関節痛は 10%以上の患者に認められたが，タラゾパリブ＋エンザルタミド群の方がプラセボ＋エンザルタミド群より 5%以上発現頻度が低かった。

これらの有害事象の発現傾向は，タラゾパリブおよびエンザルタミドの既知の安全性プロファイルと一致していた。

また，日本人集団での有害事象（タラゾパリブ＋エンザルタミド群で発現頻度 10%以上）の一覧を Table 18 に示す。

タラゾパリブ＋エンザルタミド群で発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血（75.0%），好中球数減少（58.3%），血小板数減少（36.7%），倦怠感（35.0%），白血球数減少（31.7%），食欲減退および転倒（各 28.3%），リンパ球数減少（26.7%），便秘（21.7%）であった。

発現頻度が 10%以上の有害事象のうち，タラゾパリブ＋エンザルタミド群の方がプラセボ＋エンザルタミド群よりも発現頻度が 5%以上高かった有害事象は，貧血，好中球数減少，血小板数減少，倦怠感，白血球数減少，食欲減退，転倒，リンパ球数減少，背部痛，悪心，発熱，脱毛症，末梢性浮腫，肋骨骨折，口内炎，体重減少であった。

Table 17. Summary of TEAEs by PT and CTCAE Grade (All Grade and Grade 3 or greater) Experienced by >=10% of Participants - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number of Participants Evaluable for AEs	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)			PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)		
	All Grade	Grade >= 3	Total	All Grade	Grade >= 3	Total
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	373 (93.7)	261 (65.6)	373 (93.7)	329 (82.0)	81 (20.2)	329 (82.0)
Anaemia	262 (65.8)	185 (46.5)	262 (65.8)	70 (17.5)	17 (4.2)	70 (17.5)
Neutrophil count decreased	142 (35.7)	73 (18.3)	142 (35.7)	28 (7.0)	6 (1.5)	28 (7.0)
Fatigue	134 (33.7)	16 (4.0)	134 (33.7)	118 (29.4)	8 (2.0)	118 (29.4)
Platelet count decreased	98 (24.6)	29 (7.3)	98 (24.6)	14 (3.5)	4 (1.0)	14 (3.5)
Back pain	88 (22.1)	10 (2.5)	88 (22.1)	72 (18.0)	4 (1.0)	72 (18.0)
White blood cell count decreased	88 (22.1)	25 (6.3)	88 (22.1)	18 (4.5)	0	18 (4.5)
Decreased appetite	86 (21.6)	5 (1.3)	86 (21.6)	63 (15.7)	4 (1.0)	63 (15.7)

Table 17. Summary of TEAEs by PT and CTCAE Grade (All Grade and Grade 3 or greater) Experienced by >=10% of Participants - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number of Participants Evaluable for AEs	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)			PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)		
Number (%) of Participants: by Preferred Term	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Total n (%)	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Total n (%)
Nausea	82 (20.6)	2 (0.5)	82 (20.6)	50 (12.5)	3 (0.7)	50 (12.5)
Constipation	72 (18.1)	1 (0.3)	72 (18.1)	68 (17.0)	2 (0.5)	68 (17.0)
Fall	71 (17.8)	9 (2.3)	71 (17.8)	59 (14.7)	8 (2.0)	59 (14.7)
Arthralgia	58 (14.6)	2 (0.5)	58 (14.6)	79 (19.7)	2 (0.5)	79 (19.7)
Asthenia	57 (14.3)	11 (2.8)	57 (14.3)	38 (9.5)	3 (0.7)	38 (9.5)
Diarrhoea	57 (14.3)	1 (0.3)	57 (14.3)	55 (13.7)	0	55 (13.7)
Hypertension	55 (13.8)	21 (5.3)	55 (13.8)	62 (15.5)	30 (7.5)	62 (15.5)
Dizziness	48 (12.1)	4 (1.0)	48 (12.1)	23 (5.7)	2 (0.5)	24 (6.0)
Hot flush	47 (11.8)	0	47 (11.8)	53 (13.2)	0	54 (13.5)
Lymphocyte count decreased	45 (11.3)	20 (5.0)	45 (11.3)	20 (5.0)	4 (1.0)	20 (5.0)
Oedema peripheral	42 (10.6)	0	42 (10.6)	23 (5.7)	0	24 (6.0)
Dyspnoea	41 (10.3)	2 (0.5)	41 (10.3)	25 (6.2)	1 (0.2)	25 (6.2)
Weight decreased	40 (10.1)	2 (0.5)	40 (10.1)	33 (8.2)	3 (0.7)	33 (8.2)

MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the safety analysis set within each treatment group.
Participants reporting more than one adverse event (AE) within a preferred term are counted only once in that preferred term.
For participants reporting more than one AE within a system organ class or preferred term, the AE with maximum grade is included in the table.
The treatment emergent period is from first dose through 28 days after the last dose of study treatment, or before new systemic (i.e. not including surgery or radiotherapy) antineoplastic therapy, whichever occurs first.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:45) Source Data: adae Table Generation: 26SEP2022 (19:50)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adae_pt_ctcae_s062_10pct
Table 14.3.1.2.5 Talazoparib is for Pfizer internal use.

Table 18. Summary of TEAEs by PT and CTCAE Grade (All Grade and Grade 3 or greater) Experienced by >=10% of Participants (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number of Participants Evaluable for AEs	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)			PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)		
Number (%) of Participants: by Preferred Term	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Total n (%)	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Total n (%)
With Any Adverse Event	59 (98.3)	47 (78.3)	59 (98.3)	40 (71.4)	10 (17.9)	40 (71.4)
Anaemia	45 (75.0)	33 (55.0)	45 (75.0)	6 (10.7)	4 (7.1)	6 (10.7)
Neutrophil count decreased	35 (58.3)	23 (38.3)	35 (58.3)	3 (5.4)	1 (1.8)	3 (5.4)
Platelet count decreased	22 (36.7)	6 (10.0)	22 (36.7)	3 (5.4)	0	3 (5.4)
Malaise	21 (35.0)	0	21 (35.0)	7 (12.5)	0	7 (12.5)
White blood cell count decreased	19 (31.7)	8 (13.3)	19 (31.7)	2 (3.6)	0	2 (3.6)
Decreased appetite	17 (28.3)	1 (1.7)	17 (28.3)	6 (10.7)	0	6 (10.7)
Fall	17 (28.3)	0	17 (28.3)	9 (16.1)	1 (1.8)	9 (16.1)
Lymphocyte count decreased	16 (26.7)	6 (10.0)	16 (26.7)	6 (10.7)	1 (1.8)	6 (10.7)
Constipation	13 (21.7)	0	13 (21.7)	10 (17.9)	0	10 (17.9)
Back pain	11 (18.3)	0	11 (18.3)	3 (5.4)	0	3 (5.4)
Nausea	11 (18.3)	0	11 (18.3)	2 (3.6)	0	2 (3.6)
Pyrexia	11 (18.3)	0	11 (18.3)	2 (3.6)	0	2 (3.6)
Alopecia	8 (13.3)	0	8 (13.3)	0	0	0
Oedema peripheral	8 (13.3)	0	8 (13.3)	2 (3.6)	0	2 (3.6)
Rib fracture	8 (13.3)	0	8 (13.3)	1 (1.8)	0	1 (1.8)
Diarrhoea	7 (11.7)	1 (1.7)	7 (11.7)	5 (8.9)	0	5 (8.9)
Stomatitis	7 (11.7)	0	7 (11.7)	0	0	0
Weight decreased	7 (11.7)	1 (1.7)	7 (11.7)	3 (5.4)	0	3 (5.4)
Fatigue	6 (10.0)	1 (1.7)	6 (10.0)	5 (8.9)	0	5 (8.9)
Hypertension	6 (10.0)	3 (5.0)	6 (10.0)	8 (14.3)	4 (7.1)	8 (14.3)
Nasopharyngitis	6 (10.0)	0	6 (10.0)	4 (7.1)	0	4 (7.1)

Table 18. Summary of TEAEs by PT and CTCAE Grade (All Grade and Grade 3 or greater) Experienced by >=10% of Participants (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number of Participants Evaluable for AEs	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)			PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)		
	All Grade	Grade >= 3	Total	All Grade	Grade >= 3	Total
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the safety analysis set within each treatment group.
Participants reporting more than one adverse event (AE) within a preferred term are counted only once in that preferred term.
For participants reporting more than one AE within a system organ class or preferred term, the AE with maximum grade is included in the table.
The treatment emergent period is from first dose through 28 days after the last dose of study treatment, or before new systemic (i.e. not including surgery or radiotherapy) antineoplastic therapy, whichever occurs first.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (21:45) Source Data: adae Table Generation: 26OCT2022 (17:04)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adae_pt_ctcae_s062_10pct
Table 14.3.1.2.5.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

5.2.2.2.3. C3441006 試験

発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血（48.8%），悪心（33.1%），食欲減退（28.3%）および無力症（23.6%）であった。Grade 3 の有害事象は 44.9%に認められ，主な事象（発現頻度 5%以上）は，貧血（30.7%），好中球数減少（7.9%）および血小板数減少（5.5%）であった。

治験薬と関連がある有害事象は 78.7%に認められ，主な事象（発現頻度 20%以上）は貧血（42.5%）および悪心（22.8%）であった。Grade 3 の治験薬と関連がある有害事象は 36.2%に認められ，主な事象（発現頻度）は貧血（28.3%）および好中球数減少（7.1%）であった。

Grade 4 の有害事象は 3.1%に認められ，いずれも血小板数減少で治験薬と関連ありと判断された。

5.2.3. 重篤な有害事象

5.2.3.1. 転移乳癌

重篤な有害事象（タラゾパリブ 1 mg/日集団，タラゾパリブ 1 mg/日集団で発現頻度 1%以上）の一覧を Table 19 に示す。

Table 19. SAEs in ≥1% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population)

	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies
Preferred Term	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Number of patients with at least 1 serious TEAE	103 (36.0%)	39 (31.0%)	23 (27.7%)	27 (35.1%)	3 (8.1%)	1 (4.3%)	20 (35.1%)	173 (33.0%)
Anaemia	18 (6.3%)	0 (0.0%)	6 (7.2%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	27 (5.1%)
Dyspnoea	4 (1.4%)	0 (0.0%)	4 (4.8%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	11 (2.1%)
Pleural Effusion	4 (1.4%)	7 (5.6%)	5 (6.0%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	11 (2.1%)
Pneumonia	3 (1.0%)	2 (1.6%)	2 (2.4%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (1.5%)
Pyrexia	8 (2.8%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (1.5%)
Platelet Count Decreased	4 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	7 (1.3%)
Pulmonary Embolism	6 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (1.3%)
Thrombocytopenia	2 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (3.6%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	7 (1.3%)
Vomiting	5 (1.7%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	7 (1.3%)
Metastases To Central Nervous System	4 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (1.1%)
Abdominal Pain	3 (1.0%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)
Back Pain	5 (1.7%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)
Headache	5 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)
Nausea	3 (1.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	5 (1.0%)

Source: Appendix 6 Table 7.2
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.
Patients with multiple events for a given preferred term are counted once only for each preferred term.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term in the All Studies column.
TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event. TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.
MedDRA Version: 25.0

5.2.3.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

重篤な有害事象は 173/525 例（33.0%）に認められ，発現頻度が 2%以上の重篤な有害事象は，貧血（27 例，5.1%），呼吸困難および胸水（各 11 例，2.1%）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は 49 例（9.3%）に認められた。

5.2.3.1.2. C3441009 試験

重篤な有害事象はタラゾパリブ群で 103/286 例（36.0%），PCT 群で 39/126 例（31.0%）に認められた。発現頻度が 2%以上の重篤な有害事象は，タラゾパリブ群では貧血（18 例，6.3%），発熱（8 例，2.8%）および肺塞栓症（6 例，2.1%），PCT 群では胸水（7 例，5.6%），好中球減少症（4 例，3.2%）および下痢（3 例，2.4%）であった。タラゾパリブ群の方が PCT 群よりも発現頻度が 2%以上高い重篤な有害事象は貧血（6.3%，0.0%）および肺塞栓症（2.1%，0.0%）であり，一方で PCT 群の方がタラゾパリブ群より発現頻度が 2%以上高い重篤な有害事象は胸水（5.6%，1.4%），好中球減少症（3.2%，1.0%）および下痢（2.4%，0.0%）であった。タラゾパリブ群で認められた貧血 18 例のうち 16 例は，治験薬と関連があると判断された。両群で認められた好中球減少症はすべて（タラゾパリブ群 3 例，PCT 群 4 例），治験薬と関連があると判断された。胸水のうち，PCT 群で認められた 7 例はいずれも治験薬との因果関係が否定され，タラゾパリブ群で認められた 4 例中 1 例は治験薬と関連があると判断された。

5.2.3.1.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例），拡大パート（19 例）

重篤な有害事象として 1 例に胆石症が認められ，治験薬との因果関係は否定された。

5.2.3.2. 去勢抵抗性前立腺癌

5.2.3.2.1. C3441021 試験（パート 1）

重篤な有害事象は 9/19 例（47.4%）に認められ，そのうち 3 例（タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群 2 例，タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群 1 例）が治験薬と関連があると判断された。2 例以上に認められた重篤な有害事象は貧血のみであった。タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群の 1 例に Grade 5 の壊死性肺炎が認められ，治験薬と関連があると判断された。

5.2.3.2.2. C3441021 試験（パート 2）

重篤な有害事象（発現頻度 2%以上）の一覧を Table 20 に示す。重篤な有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 68/398 例（17.1%），プラセボ＋エンザルタミド群で 8/401 例（2.0%）に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象（発現頻度 2%以上）は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群では貧血（12.6%）のみであり，プラセボ＋エンザルタミド群では認められなかった。治験薬と関連がある Grade 5 の有害事象として，プラセボ＋エンザルタミド群の 2 例で原因不明の死亡および COVID-19 感染が報告された。

日本人集団での重篤な有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 8/60 例（13.3%），プラセボ＋エンザルタミド群で 2/56 例（3.6%）に認められた。

Table 20. Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by Preferred Term and Max CTCAE Grade (All Causalities) Experienced by >= 2% of Participants - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number of Participants Evaluable for AEs	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)			PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)		
	All Grade	Grade >= 3	Total	All Grade	Grade >= 3	Total
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	68 (17.1)	62 (15.6)	68 (17.1)	8 (2.0)	7 (1.7)	8 (2.0)
Anaemia	55 (13.8)	49 (12.3)	55 (13.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
Haematuria	10 (2.5)	10 (2.5)	10 (2.5)	4 (1.0)	4 (1.0)	4 (1.0)
Urinary tract infection	9 (2.3)	7 (1.8)	9 (2.3)	3 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.7)

The denominator to calculate percentages is N, the number of Participants in the safety analysis set within each treatment group.
Participants reporting more than one adverse event (AE) within a preferred term are counted only once in that preferred term.
For Participants reporting more than one AE within a system organ class or preferred term, the AE with maximum grade is included in the table.
The treatment emergent period is from first dose through 28 days after the last dose of study treatment, or before new systemic (i.e. not including surgery or radiotherapy) antineoplastic therapy, whichever occurs first.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:45) Source Data: adae Table Generation: 26SEP2022 (19:50)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adae_ser_ctc_s062_2pct
Table 14.3.2.2.8 Talazoparib is for Pfizer internal use.

5.2.3.2.3. C3441006 試験

重篤な有害事象は 43/127 例（33.9%）に認められ，発現頻度が 2%以上の重篤な有害事象は，肺塞栓症（6.3%），貧血（3.9%），疾患進行（3.1%），肺炎（2.4%）および尿路感染（2.4%）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は 8.7%に認められ，主な事象は貧血（3.9%）および血小板数減少（1.6%）であった。

Grade 5 の有害事象は 10 例（7.9%）に認められ，治験薬と関連がある Grade 5 の有害事象の発現はなかった。

5.2.4. 死亡

5.2.4.1. 転移乳癌

5.2.4.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

525 例のうち 303 例（57.7%）が死亡した（治験薬の初回投与後 30 日以内，最終投与後 30 日超のものも含む）。疾患進行による死亡は 268 例（51.0%）であり，その他の原因による死亡は 35 例（6.7%）であった。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は 28 例（5.3%）であり，死亡原因は疾患進行 13 例（2.5%），脳出血，呼吸困難，肺感染症，肺転移，呼吸不全，VOD 疑いおよび神経学的症状悪化（各 1 例，0.2%）であった。8 例（1.5%）では原因が報告されておらず，いずれも移行した C3441010 試験の CRF にて死亡情報は収集されなかった。

治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡と関連がある有害事象は 23 例（4.4%）に認められた。これらの有害事象の主な器官別大分類は「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（10 例，1.9%）および「一般・全身障害および投与部位の状態」（3 例，0.6%）であった。またその他の器官別大分類に含まれる死亡と関連がある有害事象（基本語）は，呼吸困難および肺炎（各 2 例），肝障害，細菌性心内膜炎，発育不全，脳出血，神経学的症状，呼吸不全および VOD（各 1 例）であり，VOD は治験担当医師により治験薬との関連があると判断された。

5.2.4.1.2. C3441009 試験

タラゾパリブ群 286 例のうち 220 例（76.9%），PCT 群 126 例のうち 100 例（79.4%）が死亡した（治験薬の初回投与後 30 日以内，最終投与後 30 日超のものも含む）。疾患進行による死亡はタラゾパリブ群で 202 例（70.6%），PCT 群で 94 例（74.6%）であった。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡はタラゾパリブ群で 10 例（3.5%），PCT 群で 5 例（4.0%）であり，死亡原因はタラゾパリブ群では疾患進行（7 例），脳出血，VOD 疑いおよび神経学的症状悪化（各 1 例），PCT 群では疾患進行（4 例）および敗血症（1 例）であった。PCT 群では治験薬の初回投与から 30 日以内に 1 例（0.8%）が敗血症で死亡した。

治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡と関連がある有害事象は，タラゾパリブ群で 6 例（2.1%），PCT 群で 4 例（3.2%）に認められた。タラゾパリブ群では全身健康状態悪化（2 例，0.7%），脳出血，肝障害，神経学的症状および VOD（各 1 例，0.3%）が認められ，VOD は治験担当医師により治験薬との関連があると判断された。PCT 群では全身健康状態悪化（2 例，1.6%），神経系障害および敗血症（各 1 例，0.8%）が認められ，敗血症（カペシタビン投与）は治験担当医師により治験薬との関連があると判断された。

5.2.4.1.3. C3441030 試験

<u>タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）</u>

安全性報告期間終了後の疾患進行による死亡例が 1 例報告され，タラゾパリブとの因果関係は否定された。

<u>拡大パート（19 例）</u>

安全性報告期間終了後の死亡例が 2 例報告された。いずれもタラゾパリブとの因果関係は否定された。死亡例 2 例のうち 1 例（タラゾパリブ 1 mg 投与症例のうちの疾患進行による死亡例 1 例と同一症例）は第 345 日に疾患進行により死亡し，もう 1 例は第 194 日に死亡した（死因不明）。

5.2.4.2. 去勢抵抗性前立腺癌

5.2.4.2.1. C3441021 試験（パート 1）

19 例のうち 7 例が死亡し，そのうち 2 例は治験薬の最終投与から最終投与後 28 日の間に死亡した。この 2 例はいずれもタラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群であり，疾患進行および治験薬の毒性による死亡であった。

タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群では 5 例が死亡し，そのうち 2 例は原因不明，1 例は疾患進行，1 例は治験薬と関連のない原発性肺腺癌，1 例は Grade 5 の壊死性肺炎によるものであった。タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群では 2 例が死亡し，いずれも原因不明であった。

5.2.4.2.2. C3441021 試験（パート 2）

死亡例の要約を Table 21 に示す。805 例のうち 252 例（31.3%）が死亡した。大部分（215 例，26.7%）が治験薬の最終投与から 28 日超の死亡であり，治験薬の最終投与から最終投与後 28 日の間の死亡は 34 例（4.2%）であった。死亡の発現頻度はタラゾパリブ＋エンザルタミド群（30.6%）とプラセボ＋エンザルタミド群（32.0%）で同程度であった。各投与群で最も多かった死亡原因は疾患進行であった。1 例は原因不明の治験薬の毒性による死亡と報告された。

日本人集団 116 例のうち 32 例（27.6%）が死亡した。大部分（30 例，25.9%）が治験薬の最終投与から 28 日超の死亡であった。治験薬の最終投与から最終投与後 28 日の間の死亡は 2 例（1.7%）で，1 例は心不全，もう 1 例は疾患進行による死亡であった。

Table 21. Summary of Deaths - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403) n (%)	Total (N=805) n (%)
Deaths during reporting period	123 (30.6)	129 (32.0)	252 (31.3)
Cause of Death[1]			
Disease Progression	92 (22.9)	91 (22.6)	183 (22.7)
Study Treatment Toxicity	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Adverse Event Not Related to Study Treatment	8 (2.0)	7 (1.7)	15 (1.9)

Table 21. Summary of Deaths - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403) n (%)	Total (N=805) n (%)
Other	2 (0.5)	8 (2.0)	10 (1.2)
Unknown	21 (5.2)	22 (5.5)	43 (5.3)
Deaths within 5 weeks after first dose of treatment	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Cause of Death[1]			
Disease Progression	0	0	0
Study Treatment Toxicity	0	0	0
Adverse Event Not Related to Study Treatment	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Other	0	0	0
Unknown	0	0	0
Deaths Within 28 Days After Last Dose of Study Treatment	14 (3.5)	20 (5.0)	34 (4.2)
Cause of Death[1]			
Disease Progression	4 (1.0)	7 (1.7)	11 (1.4)
Study Treatment Toxicity	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Adverse Event Not Related to Study Treatment	7 (1.7)	7 (1.7)	14 (1.7)
Other	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Unknown	3 (0.7)	4 (1.0)	7 (0.9)
Deaths Beyond 28 Days After Last Dose of Study Treatment	107 (26.6)	108 (26.8)	215 (26.7)
Cause of Death[1]			
Disease Progression	87 (21.6)	83 (20.6)	170 (21.1)
Study Treatment Toxicity	0	0	0
Adverse Event Not Related to Study Treatment	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Other	2 (0.5)	7 (1.7)	9 (1.1)
Unknown	17 (4.2)	18 (4.5)	35 (4.3)

Table 21. Summary of Deaths - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403) n (%)	Total (N=805) n (%)

[1] Multiple causes of death can be reported for each participant.
The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the ITT Population Part 2 All-comers analysis set within each treatment group.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:45) Source Data: adsl/dd Table Generation: 26SEP2022 (19:50)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/addd_s001
Table 14.3.2.3 Talazoparib is for Pfizer internal use.

5.2.4.2.3. C3441006 試験

127 例のうち 69 例（54.3%）が死亡した。11 例（8.7%）は治験薬の最終投与から 28 日以内に死亡し，9 例（7.1%）は疾患進行により死亡した。

5.2.5. 治験薬の投与中止または用量調節に至った有害事象

5.2.5.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

5.2.5.1.1. 転移乳癌

5.2.5.1.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

治験薬の投与中止に至った有害事象は 24/525 例（4.6%）に認められた。その内訳は貧血（4 例，0.8%），ALT 増加および脳血管発作（各 2 例，0.4%），偶発的過量投与，AST 増加，徐脈，遠隔転移を伴う乳癌，脳出血，呼吸困難，細菌性心内膜炎，疲労，多形性神経膠芽細胞腫，頭痛，髄膜転移，好中球減少症，閉塞性気道障害，血小板減少症，一過性脳虚血発作および嘔吐（各 1 例，0.2%）であった。

5.2.5.1.1.2. C3441009 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象はタラゾパリブ群で 15/286 例（5.2%），PCT 群で 7/126 例（5.6%）に認められた。その内訳は，タラゾパリブ群では貧血（3 例，1.0%），好中球減少症，血小板減少症，嘔吐，偶発的過量投与，ALT 増加，多形性神経膠芽細胞腫，髄膜転移，脳出血，頭痛，一過性脳虚血発作，呼吸困難および閉塞性気道障害（各 1 例，0.3%），PCT 群では好中球減少症，疲労，全身健康状態悪化，粘膜の炎症，末梢性浮腫，発疹および全身性皮疹（各 1 例，0.8%）であった。好中球減少症により両群で 1 例ずつが治験薬の投与中止に至ったが，その他に両群で共通に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなく，投与群による傾向は認められなかった。

5.2.5.1.1.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例），拡大パート（19 例）

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

5.2.5.1.2. 去勢抵抗性前立腺癌

5.2.5.1.2.1. C3441021 試験（パート 1）

タラゾパリブの投与中止に至った有害事象は 9/19 例（47.4%）に認められ，内訳は貧血 6 例，好中球数減少，血小板数減少，肺塞栓症および白血球数減少各 1 例であった。

5.2.5.1.2.2. C3441021 試験（パート 2）

タラゾパリブ／プラセボ

タラゾパリブの投与中止に至った有害事象は 39/398 例（9.8%）に認められ，主な事象（発現頻度 3%以上）は貧血（21 例，5.3%），好中球数減少（12 例，3.9%）であった。プラセボの投与中止に至った有害事象は 8/401 例（2.0%）に認められ，最も多く認められた事象は貧血（5 例，1.2%）であった。

エンザルタミド

タラゾパリブ＋エンザルタミド群でエンザルタミドの投与中止に至った有害事象は 6/398 例（1.5%）に認められ，プラセボ＋エンザルタミド群でエンザルタミドの投与中止に至った有害事象は 3/401 例（0.7%）に認められた。

なお，日本人集団でタラゾパリブ／プラセボまたはエンザルタミドの投与中止に至った有害事象については，Japan Subpopulation Analysis Table 14.3.1.1.8.j，Table 14.3.1.1.9.j に示した。

5.2.5.1.2.3. C3441006 試験

タラゾパリブの投与中止に至った有害事象は 15/127 例（11.8%）に認められ，2 例以上に認められた事象は背部痛および血小板数減少各 2 例（1.6%）であった。

5.2.5.2. 治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った有害事象

5.2.5.2.1. 転移乳癌

5.2.5.2.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った有害事象は 335/525 例（63.8%）に認められた。治験薬の用量調節に至った主な有害事象の器官別大分類は「血液およびリンパ系障害」（250 例，47.6%）であった。発現頻度が 5%以上の治験薬の用量調節に至った有害事象は，貧血（175 例，33.3%），好中球減少症（79 例，15.0%），血小板減少症（69 例，13.1%），血小板数減少（32 例，6.1%）および好中球数減少（26 例，5.0%）であった。休薬に至った有害事象は 319 例（60.8%）に認められた。発現頻度が 5%以上の休薬に至った有害事象は，貧血（163 例，31.0%），好中球減少症（71 例，13.5%），血小板減少症（61 例，11.6%）および血小板数減少（31 例，5.9%）であった。

タラゾパリブ 1 mg/日集団では試験間でデータ収集方法が異なっており，減量に至った有害事象について要約しなかった。

5.2.5.2.1.2. C3441009 試験

治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った有害事象はタラゾパリブ群で 197/286 例（68.9%），PCT 群で 76/126 例（60.3%）に認められた。発現頻度が 5%以上の治験薬の用量調節に至った有害事象は，タラゾパリブ群では貧血（111 例，38.8%），好中球減少症（56 例，19.6%），血小板減少症（33 例，11.5%），血小板数減少（19 例，6.6%），好中球数減少および白血球数減少（各 15 例，5.2%），PCT 群では好中球減少症（18 例，14.3%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（17 例，13.5%），好中球数減少および悪心（各 12 例，9.5%），下痢（10 例，7.9%）であった。手掌・足底発赤知覚不全症候群はカペシタビン投与例のみに認められた事象であった。タラゾパリブ群の方が PCT 群よりも発現頻度が 5%以上高い事象は貧血（38.8%，2.4%），好中球減少症（19.6%，14.3%），血小板減少症（11.5%，0.8%）および血小板数減少（6.6%，0.8%）であり，一方で PCT 群の方がタラゾパリブ群より発現頻度が 5%以上高い事象は悪心（9.5%，2.4%），下痢（7.9%，1.0%）および手掌・足底発赤知覚不全症候群（13.5%，0.0%）であった。

C3441009 試験での有害事象による治験薬の休薬の定義は，経口投与薬（タラゾパリブおよびカペシタビン）と静脈内投与薬（エリブリン，ゲムシタビンおよびビノレルビン）の場合で異なっていたため，休薬に至った有害事象の比較は，経口投与薬についてのみ示す。休薬に至った有害事象はタラゾパリブ群で 192/286 例（67.1%），PCT 群のカペシタビン投与例で 32/55 例（58.2%）に認められた。発現頻度が 5%以上の休薬に至った有害事象は，タラゾパリブ群では貧血（105 例，36.7%），好中球減少症（53 例，18.5%），血小板減少症（29 例，10.1%），血小板数減少（19 例，6.6%），好中球数減少および白血球数減少（各 15 例，5.2%），PCT 群のカペシタビン投与例では手掌・足底発赤知覚不全症候群（11 例，20.0%），下痢（6 例，10.9%），悪心（5 例，9.1%），腹痛（4 例，7.3%），嘔吐，発熱および疲労（各 3 例，5.5%）であった。タラゾパリブ群の方が PCT 群のカペシタビン投与例よりも発現頻度が 5%以上高い事象は貧血（36.7%，0.0%），好中球減少症（18.5%，3.6%），血小板減少症（10.1%，0.0%），血小板数減少（6.6%，0.0%）および白血球数減少（5.2%，0.0%）であり，一方で PCT 群のカペシタビン投与例の方がタラゾパリブ群より発現頻度が 5%以上高い事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群（20.0%，0.0%），下痢（10.9%，1.0%），悪心（9.1%，2.1%）および腹痛（7.3%，0.3%）であった。

減量に至った有害事象はタラゾパリブ群で 58 例（20.3%），PCT 群で 30 例（23.8%）に認められた。発現頻度が 2%以上の減量に至った有害事象は，タラゾパリブ群では貧血（33 例，11.5%），好中球減少症および血小板減少症（各 8 例，2.8%），PCT 群では手掌・足底発赤知覚不全症候群（10 例，7.9%），下痢および悪心（各 4 例，3.2%），好中球減少症，嘔吐および ALT 上昇（各 3 例，2.4%）であった。PCT 群の手掌・足底発赤知覚不全症候群および下痢は，カペシタビン投与例のみに認められた。

5.2.5.2.1.3. C3441030 試験

<u>タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）</u>

治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った有害事象は 11 例（47.8%）で，貧血（8 例，34.8%），好中球数減少（5 例，21.7%），血小板数減少（2 例，8.7%），呼吸困難および頭痛（各 1 例，4.3%）が認められた。休薬に至った有害事象は 9 例（39.1%）で，貧血（5 例，21.7%），好中球数減少（3 例，13.0%），血小板数減少，呼吸困難および頭痛（各 1 例，4.3%）が認められた。減量に至った有害事象は，タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）では要約していない。

拡大パート（19 例）

休薬に至った有害事象は 8 例（42.1%）で，貧血（6 例，31.6%），好中球数減少（2 例，10.5%），呼吸困難および頭痛（各 1 例，5.3%）が認められた。減量に至った有害事象は 9 例（47.4%）で，貧血（8 例，42.1%），好中球数減少（4 例，21.1%），血小板数減少（1 例，5.3%）が認められた。

5.2.5.2.2. 去勢抵抗性前立腺癌

5.2.5.2.2.1. C3441021 試験（パート 1）

タラゾパリブの休薬に至った有害事象は 14/19 例（73.7%）に認められ，内訳は貧血 13 例，好中球数減少 3 例，血小板数減少 3 例および白血球数減少 1 例であった。

タラゾパリブの減量に至った有害事象は 10 例（52.6%）に認められ，内訳は貧血 6 例，疲労 2 例，好中球数減少 2 例，血小板数減少 2 例，呼吸困難，頭痛，嗜眠および悪心各 1 例であった。

5.2.5.2.2.2. C3441021 試験（パート 2）

タラゾパリブ／プラセボ

タラゾパリブの休薬に至った有害事象は 169/398 例（42.5%）に認められ，主な事象（発現頻度 5%以上）は貧血（134 例，33.7%），好中球数減少（41 例，10.3%），血小板数減少（23 例，5.8%）であった。プラセボの休薬に至った有害事象は 25/401 例（6.2%）に認められ，最も多く認められた事象は貧血（7 例，1.7%）であった。

タラゾパリブの減量に至った有害事象は 201/398 例（50.5%）に認められ，主な事象（発現頻度 5%以上）は貧血（166 例，41.7%），好中球数減少 59 例（14.8%）および血小板数減少（22 例，5.5%）であった。プラセボの減量に至った有害事象は 21/401 例（5.2%）に認められ，最も多く認められた事象は貧血 5 例（1.2%）であった。

エンザルタミド

タラゾパリブ＋エンザルタミド群でエンザルタミドの休薬に至った有害事象は 65/398 例（16.3%）に認められ，最も多く認められた事象は貧血（33 例，8.3%）であった。プラセボ＋エンザルタミド群でエンザルタミドの休薬に至った有害事象は 16/401 例（4.0%）に認められた。

タラゾパリブ＋エンザルタミド群でエンザルタミドの減量に至った有害事象は 44/398 例（11.1%）に認められ，最も多く認められた事象は疲労および貧血（各 12 例，3.0%）であっ

た。プラセボ＋エンザルタミド群でエンザルタミドの減量に至った有害事象は 24/401 例（6.0%）に認められ，最も多く認められた事象は疲労（7 例，1.6%）であり，貧血は認められなかった。

5.2.5.2.2.3. C3441006 試験

タラゾパリブの休薬に至った有害事象は 47/127 例（37.0%）に認められ，主な事象（発現頻度 10%以上）は貧血（18.9%）および血小板数減少（11.0%）であった。

タラゾパリブの減量に至った有害事象は 33/127 例（26.0%）に認められ，主な事象（発現頻度 5%以上）は貧血（22.0%）であった。

5.3. 特に注目すべき有害事象

5.3.1. 転移乳癌

5.3.1.1. 肝毒性

Modified SMQ「薬剤に関連する肝障害–包括的検索」を用いて肝毒性に関する有害事象を解析した。なお C3441030 試験では，拡大パート（19 例）での modified SMQ「薬剤に関連する肝障害–包括的検索」を用いた解析は実施していないため，タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）についての結果のみ示す。

5.3.1.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

肝毒性に関する有害事象は 62/525 例（11.8%）に認められた。発現頻度が 1%以上の肝毒性に関する有害事象は，AST 増加（29 例，5.5%），ALT 増加（22 例，4.2%），血中 ALP 増加（15 例，2.9%），低アルブミン血症（9 例，1.7%），腹水および血中ビリルビン増加（各 7 例，1.3%）であり，このうち治験薬と関連がある事象は，AST 増加および ALT 増加（各 11 例，2.1%），血中 ALP 増加および血中ビリルビン増加（各 3 例，0.6%）であった。Grade 3 または Grade 4 の事象は AST 増加（7 例，1.3%），ALT 増加（6 例，1.1%），血中 ALP 増加および腹水（各 4 例，0.8%），低アルブミン血症および血中ビリルビン増加（各 1 例，0.2%）であり，重篤な有害事象は ALT 増加，AST 増加，腹水，肝酵素上昇，高ビリルビン血症，肝障害およびトランスアミナーゼ上昇（各 1 例，0.2%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は，ALT 増加（2 例，0.4%）および AST 増加（1 例，0.2%）であった。C3441009 試験のタラゾパリブ群で死亡と関連する肝障害（患者 ID 1299-0002）および VOD（患者 ID 1436-0001）が認められた。

5.3.1.1.2. C3441009 試験

肝毒性に関する有害事象はタラゾパリブ群で 33/286 例（11.5%），PCT 群で 27/126 例（21.4%）に認められた。PCT 群の方がタラゾパリブ群よりも発現頻度が 5%以上高い事象は AST 増加（11.9%，5.6%）および ALT 増加（11.9%，4.2%）であり，これらの事象について，PCT 群では多くが治験薬と関連があると判断され（AST 増加 8/15 例，ALT 増加 10/15 例），タラゾパリブ群では 30%超～半数が治験薬と関連があると判断された（AST 増加 5/16 例，ALT 増加 6/12 例）。多くの事象が Grade 1 または Grade 2 であった。タラゾパリブ群で重篤な有害事象は，AST 増加，ALT 増加，腹水，肝酵素上昇および肝障害（各 1 例，0.3%）が認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象はタラゾパリブ群で認められた ALT 増加（1 例，0.3%）であっ

た。タラゾパリブ群で死亡と関連する肝障害（患者 ID 1299-0002）および VOD（患者 ID 1436-0001）が認められた（VOD は modified SMQ「薬剤に関連する肝障害–包括的検索」ではなく，PT の VOD にてコード化）。肝障害は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。VOD は治験担当医師によりタラゾパリブと関連ありと判断されたが，治験依頼者は得られた情報とともに症例を検証した肝臓専門医師 2 名の判断に基づき VOD が死因である可能性は低いと判断した。

5.3.1.1.3. C3441030 試験［タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）］

肝毒性に関する有害事象は 3 例（13.0%）で，ALT 増加（2 例，8.7%），AST 増加および腹水（各 1 例，4.3%）が認められ，ALT 増加 1 例は治験薬と関連があると判断された。Grade 3 または Grade 4 の事象，重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

5.3.1.2. MDS/AML

MDS および AML（死亡の転帰を含む）は，乳癌または卵巣癌患者で他の PARP 阻害薬の投与を受けた患者の 2%未満で報告されている。

MDS

タラゾパリブ 1 mg/日集団では，SMQ「骨髄異形成症候群」（広域）に該当する有害事象が 3/525 例（0.6%）に 4 件認められた。いずれも C3441009 試験のタラゾパリブ群で認められた汎血球減少症（患者 ID 1217-0004，1378-0012，1379-0013）および骨髄異形成症候群（患者 ID 1379-0013）であった。

AML

タラゾパリブ 1 mg/日集団では AML の可能性がある有害事象は認められず，C3441009 試験の PCT 群で 1/126 例（0.8%）に急性前骨髄球性白血病が認められた。

C3441010 試験の 1 例（患者 ID 01-CA004008）で Grade 4 の重篤な白血病が認められ AML の診断が確定された。

5.3.2. 去勢抵抗性前立腺癌

5.3.2.1. VTE

C3441021 試験（パート 1）

VTE に関する有害事象は，両群ともに 2 例ずつに認められた。以下に，認められた VTE に関する有害事象について示す。

肺塞栓症

タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群：1 例に 2 件（Grade 2 および Grade 3）認められ，いずれも治験薬の投与中止および用量調節には至らず回復し，治験薬と関連ありと判断された。

タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群：2 例（いずれも Grade 3）に認められ，1 例は治験薬の投与中止および用量調節には至らず後遺症を伴って回復し，もう 1 例は治験薬の投与中止に至り回復しなかった。いずれも治験薬と関連なしと判断された。

深部静脈血栓症

タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群：1 例（Grade 2）に認められ，治験薬の投与中止および用量調節には至らなかったが回復せず，治験薬と関連なしと判断された。

静脈塞栓症

タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群：1 例（Grade 2）に認められ，治験薬の投与中止および用量調節には至らなかったが回復せず，治験薬と関連なしと判断された。

C3441021 試験（パート 2）

VTE に関する有害事象は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 16/398 例（4.0%），プラセボ＋エンザルタミド群で 3/401 例（0.7%）に認められた。治験薬の投与期間を考慮して調整した場合，100 患者年あたりの VTE の発現頻度はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 2.4，プラセボ＋エンザルタミド群で 0.5 であった。治験薬と関連がある VTE はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 4 例（1.0%），プラセボ＋エンザルタミド群で 1 例（0.2%）に認められた。

C3441006 試験

VTE に関する有害事象は 12/127 例（9.4%）に認められた。最も多く認められた VTE に関する有害事象は肺塞栓症（8 例，6.3%）であった。1 例に認められた肺塞栓症以外の VTE に関する有害事象は，治験薬と関連なしと判断された。

5.3.2.2. 肺臓炎

C3441021 試験（パート 1）

肺臓炎は認められなかった。

C3441021 試験（パート 2）

肺臓炎は 1 例に 2 件（Grade 2 および Grade 3）認められ，治験薬の休薬に至り，いずれも治験薬と関連なしと判断された。

C3441006 試験

肺臓炎は 2 例に認められた。1 例で主要疾患と関連がある両側肺臓炎（Grade 2）が認められ併用薬により回復した。もう 1 例では治験薬と関連がある無症候性の肺臓炎（Grade 1）が認められ，治験終了時に継続中であった。

5.3.2.3. MDS/AML

C3441021 試験（パート 1）

タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群の 1 例に Grade 4 の MDS が認められ，治験薬の投与中止に至り回復せず，治験薬と関連なしと判断された。

C3441021 試験（パート 2）

タラゾパリブ＋エンザルタミド群の 1 例に Grade 3 の MDS が認められ，タラゾパリブのみの投与中止に至り回復せず，治験薬と関連ありと判断された。

C3441006 試験

MDS/AML は認められなかった。

5.3.2.4. 第 2 原発性悪性疾患

C3441021 試験（パート 1）

第 2 原発性悪性疾患に関する有害事象は，タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群で 1 例，タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群で 1 例に認められた。

肺腺癌

タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群：1 例（Grade 3）に認められ，治験薬の投与中止に至り回復せず，治験薬と関連なしと判断された。

結腸癌

タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群：1 例（Grade 1）に認められ，治験薬の投与中止および用量調節には至らなかったが回復せず，治験薬と関連なしと判断された。

C3441021 試験（パート 2）

第 2 原発性悪性疾患に関する有害事象の発現頻度は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 12/398 例（3.0%），プラセボ＋エンザルタミド群で 20/401 例（5.0%）に認められ，いずれも治験薬と関連なしと判断された。

C3441006 試験

第 2 原発性悪性疾患に関する有害事象は，3/127 例（2.4%）に認められ，いずれも治験薬と関連なしと判断された。

5.3.2.5. エンザルタミド特有の特に注目すべき有害事象

C3441021 試験では，エンザルタミド特有の特に注目すべき有害事象の評価に基づく新たな安全性シグナルは認められなかった。

5.4. 器官別または症候群別のその他の重要な有害事象

5.4.1. 転移乳癌

5.4.1.1. 骨髄抑制

5.4.1.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

骨髄抑制に関する有害事象は 355/525 例（67.6%）に認められた。発現頻度が 10%以上の骨髄抑制に関する有害事象は，貧血（267 例，50.9%），好中球減少症（119 例，22.7%），血小板減少症（103 例，19.6%），血小板数減少（67 例，12.8%），好中球数減少（57 例，10.9%）および白血球数減少（53 例，10.1%）であった。Grade 3 または Grade 4 の事象は貧血（Grade 3：35.4%，Grade 4：0.6%，以下同順），好中球減少症（12.4%，1.9%），血小板減少症（8.4%，2.3%），血小板数減少（3.8%，1.7%），好中球数減少（4.6%，0.2%）および白血球数減少（3.2%，0.0%）であり，重篤な有害事象として，貧血（27 例，5.1%），血小板数減少および血小板減少症（各 7 例，1.3%），好中球減少症（3 例，0.6%），汎血球減少症（2 例，0.4%），白血球減少症，発熱性好中球減少症，好中球数減少および好中球減少性敗血症（各 1 例，0.2%）が認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は，貧血（4 例，0.8%），好中球減少症および血小板減少症（各 1 例，0.2%）であった。骨髄抑制に関する有害事象に関連する死亡は認められなかった。

5.4.1.1.2. C3441009 試験

骨髄抑制に関する有害事象はタラゾパリブ群で 201/286 例（70.3%），PCT 群で 64/126 例（50.8%）に認められた。タラゾパリブ群の方が PCT 群よりも発現頻度が 5%以上高い事象は貧血（54.2%，19.0%），血小板減少症（17.5%，5.6%），血小板数減少（12.6%，3.2%）および白血球数減少（11.2%，4.0%）であった。PCT 群の方がタラゾパリブ群よりも発現頻度が高い事象は好中球減少症（30.2%，27.3%），好中球数減少（14.3%，10.5%），白血球減少症（9.5%，8.4%），発熱性好中球減少症（0.8%，0.3%）および単球数減少（0.8%，0.0%）であった。好中球減少性敗血症は認められなかった。タラゾパリブ群の方が PCT 群よりも発現頻度が 5%以上高い Grade 3 または Grade 4 の事象は，貧血（40.2%，4.8%），血小板減少症（8.0%，1.6%）および血小板数減少（6.6%，0.0%）であった。一方で PCT 群の方がタラゾパリブ群よりも発現頻度が高い Grade 3 または Grade 4 の事象は，好中球減少症（24.6%，18.9%），好中球数減少（10.3%，4.5%），白血球減少症（5.6%，3.5%）および発熱性好中球減少症（0.8%，0.3%）であった。重篤な有害事象は，タラゾパリブ群では貧血（18 例，6.3%），血小板数減少（4 例，1.4%），好中球減少症（3 例，1.0%），血小板減少症および汎血球減少症（各 2 例，0.7%），発熱性好中球減少症，白血球減少症および好中球数減少（各 1 例，0.3%），PCT 群では好中球減少症（4 例，3.2%），好中球数減少（2 例，1.6%）および発熱性好中球減少症（1 例，0.8%）が認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は，タラゾパリブ群では貧血（3 例，1.0%），好中球減少症および血小板減少症（各 1 例，0.3%），PCT 群では好中球減少症（1 例，0.8%）が認められた。骨髄抑制に関する有害事象に関連する死亡は認められなかった。

成長因子製剤の投与が必要であった患者は，タラゾパリブ群で 25 例（8.7%），PCT 群で 22 例（17.5%），血小板輸血が必要であった患者は，タラゾパリブ群で 10 例（3.5%），PCT 群ではいなかった。また赤血球輸血が必要であった患者は，タラゾパリブ群で 112 例（39.2%），PCT 群で 7 例（5.6%）であった。

なお C3441009 試験の治験実施計画書初版では，選択基準にてヘモグロビン値 9 g/dL 以上を組み入れ可能としていたが，タラゾパリブ休薬後の投与再開前はヘモグロビン値 10 g/dL 以上（Grade 0 または Grade 1）への回復を規定していた。このため多くの患者がタラゾパリブの投与再開のために輸血を受けた。

5.4.1.1.3. C3441030 試験［タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）］

骨髄抑制に関する有害事象は 18 例（78.3%）で，貧血（13 例，56.5%），好中球数減少（12 例，52.2%），血小板数減少および白血球数減少（各 8 例，34.8%）が認められ，Grade 3 または Grade 4 の事象は貧血（9 例，39.1%），好中球数減少（5 例，21.7%）および白血球数減少（3 例，13.0%）であった。重篤な有害事象，骨髄抑制に関する有害事象に関連する死亡，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

5.4.1.2. 肺臓炎

タラゾパリブ 1 mg/日集団では C3441008 試験の 1 例（患者 ID 1458-2006）に肺臓炎が認められ，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。

5.4.1.3. 第 2 原発性悪性疾患

タラゾパリブ 1 mg/日集団では第 2 原発性悪性疾患に関する有害事象が 8 例に 9 件認められた。このうち C3441009 試験のタラゾパリブ群では 4 例に 4 件の第 2 原発性悪性疾患が認められた。なお C3441009 試験の PCT 群では 1 例に 2 件の重篤な第 2 原発性悪性疾患（悪性黒色腫および第 2 原発性悪性疾患）が認められた。

タラゾパリブ 1 mg/日集団で認められた第 2 原発性悪性疾患の多くは皮膚悪性腫瘍であった。一般的に第 2 原発性悪性疾患の発現から診断までの期間は短く，タラゾパリブとの因果関係を明らかにできる可能性は低く，その他の危険因子の報告もあった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。

5.4.2. 去勢抵抗性前立腺癌

5.4.2.1. 骨髄抑制

5.4.2.1.1. C3441021 試験（パート 1）

骨髄抑制に関する有害事象はタラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群で 11/13 例（84.6%），タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群で 4/6 例（66.7%）に認められた。タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群で多く認められた事象（5 例以上）は，貧血（10 例），好中球減少症（8 例）および白血球減少症（6 例）であり，タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群で認められた事象はいずれも Grade 3 または Grade 4 の貧血であった。骨髄抑制に関する有害事象はすべて治験薬と関連ありと判断された。

5.4.2.1.2. C3441021 試験（パート 2）

骨髄抑制に関する有害事象の発現頻度はタラゾパリブ＋エンザルタミド群（291/398 例，73.1%）の方がプラセボ＋エンザルタミド群（114/401 例，28.4%）より高く，治験薬と関連があ

る事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 69.3%，プラセボ＋エンザルタミド群で 19.5%であった。

タラゾパリブ＋エンザルタミド群で認められた骨髄抑制に関する有害事象のうち 50.8%が Grade 3，6.5%が Grade 4 であり，主な事象（発現頻度 30%以上）は貧血（65.8%）および好中球減少症（35.7%）であった。貧血は，両群のいずれにおいても治験薬の投与中止に至った有害事象のうち最も頻度が高かった。

5.4.2.1.3. C3441006 試験

骨髄抑制に関する有害事象は 68/127 例（53.5%）に認められ，64 例（50.4%）が治験薬と関連ありと判断された。最も多く認められた骨髄抑制に関する有害事象は貧血（48.8%）であった。Grade 3 の事象は 41 例（32.3%），Grade 4 の事象は 5 例（3.9%）（血小板減少症およびリンパ球減少症）に認められ，Grade 5 の事象は認められなかった。

5.5. 臨床検査値の評価

5.5.1. 転移乳癌

5.5.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

ベースラインから Grade が 2 以上増加した血液学的検査値異常は，好中球数低値（45.5%），白血球数低値（43.8%），ヘモグロビン低値（41.3%），血小板数低値（26.1%）およびリンパ球数低値（25.3%）であった。ベースライン後に認められた Grade 3 または Grade 4 の血液学的検査値異常は，ヘモグロビン低値（34.7%），好中球数低値（19.4%），リンパ球数低値（19.2%），血小板数低値（16.6%）および白血球数低値（12.0%）であった。

5.5.1.2. C3441009 試験

ベースラインから Grade が 2 以上増加した血液学的検査値異常は，好中球数低値（タラゾパリブ群 52.4%，PCT 群 58.7%，以下同順），白血球数低値（51.0%，46.8%），ヘモグロビン低値（46.5%，10.3%），リンパ球数低値（28.0%，16.7%）および血小板数低値（25.9%，4.0%）であった。ベースライン後に認められた Grade 3 または Grade 4 の血液学的検査値異常は，ヘモグロビン低値（タラゾパリブ群 40.2%，PCT 群 6.3%，以下同順），好中球数低値（22.7%，38.1%），リンパ球数低値（18.9%，8.7%），血小板数低値（15.4%，1.6%）および白血球数低値（15.0%，24.6%）であった。いずれの投与群でも Grade 4 のヘモグロビン低値は認められなかった。Grade 3 または Grade 4 の血液学的検査値異常のうち，タラゾパリブ群の方が PCT 群よりも発現頻度が 5%以上高い事象は，ヘモグロビン低値，リンパ球数低値および血小板数低値であり，一方で PCT 群の方がタラゾパリブ群よりも発現頻度が 5%以上高い事象は，白血球数低値および好中球数低値であった。

5.5.1.3. C3441030 試験

<u>タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）</u>

ベースラインから Grade が 2 以上増加した血液学的検査値異常は，白血球数低値（47.8%），好中球数低値（43.5%）および血小板数低値（8.7%）であった。ベースライン後に認められた

Grade 3 または Grade 4 の血液学的検査値異常は，好中球数低値（21.7%）および白血球数低値（13.0%）であった。

拡大パート（19 例）

ベースラインから Grade が 2 以上増加した血液学的検査値異常は，白血球数低値（57.9%），好中球数低値（52.6%），ヘモグロビン低値（47.4%），リンパ球数低値（10.5%）および血小板数低値（5.3%）であった。ベースライン後に認められた Grade 3 または Grade 4 の血液学的検査値異常は，ヘモグロビン低値（47.4%），好中球数低値（21.1%），白血球数低値およびリンパ球数低値（各 10.5%）であった。

5.5.2. 去勢抵抗性前立腺癌

5.5.2.1. C3441021 試験（パート 1）

いずれの投与群も，血液学的パラメータまたは血液生化学検査パラメータのベースライン後の Grade 4 への変動は認められなかった。タラゾパリブ 1 mg/日群での血液学的パラメータ（貧血，リンパ球数減少，好中球数減少，血小板数減少および白血球数減少）において，ベースライン後に Grade 3 への変動が認められた。Hy's Law の基準を満たした患者はいなかった。

5.5.2.2. C3441021 試験（パート 2）

血液学的検査

ベースラインでは Grade 2 以下で，ベースライン後に Grade 3 または Grade 4 へ変動した血液学的検査値異常は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群の方がプラセボ＋エンザルタミド群よりも多く認められており，このことは，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で認められた血液学的有害事象の結果とも一致していた。

生化学検査

生化学検査にて，ベースラインでは Grade 2 以下で，ベースライン後に Grade 3 または Grade 4 へ変動した患者の割合は，両群ともに同程度であった。

肝機能検査値異常

AST または ALT が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超，かつ ALP が ULN の 2 倍未満の増加が認められた患者はいなかった。また，Hy's Law の基準を満たした患者はいなかった。

5.5.2.3. C3441006 試験

ベースラインでは Grade 2 以下でベースライン後に Grade 3 または Grade 4 に変動した主な臨床検査値異常（発現頻度 10%以上）は，貧血 19.4%，リンパ球数減少 16.1%であった。Hy's Law の基準を満たした患者はいなかった。

5.6. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

5.6.1. 転移乳癌

バイタルサイン異常および体重減少については，タラゾパリブ 1 mg/日集団および C3441009 試験のいずれも，同程度の発現頻度であり，C3441030 試験では認められなかった。

心電図所見の臨床的意義は，各治験実施施設の治験担当医師により確認された。C3441008 試験および C3441009 試験では限定的に心電図データを入手した。C3441007 試験では，ベースライン，パート 1（用量漸増パート）の Day 1 および Day 35 の投与 3～4 時間後，パート 2（拡大パート）の Cycle 1 および Cycle 2 の Day 1，ならびに投与終了時（臨床的に必要な場合）に，12 誘導心電図を記録しデータをレトロスペクティブに収集した。臨床的に意味のある心電図異常は認められず，心拍数，PR 間隔または QRS 持続期間の平均値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。C3441005 試験では，中央検査機関で QTc を評価した結果，ベースライン後の QTcF または QTcB の絶対平均最大値で 500 msec 超を示した症例は認められず，ベースライン後の QTcF 延長または QTcB 延長が 60 msec 超を示した症例も認められなかった。PK-心電図データを用いた曝露量–反応解析では，タラゾパリブの推奨用量 1 mg/日にて，心拍数，QTcF および QTcB に濃度依存的な影響は認められなかった。

5.6.2. 去勢抵抗性前立腺癌

C3441021 試験（パート 1 およびパート 2）および C3441006 試験のいずれも，臨床的に意味のあるバイタルサインの異常変動および体重変動は認められなかった。

5.7. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.7.1. 転移乳癌

5.7.1.1. 小児

18 歳未満の者はタラゾパリブの臨床試験に組み入れられておらず，小児患者を対象としたタラゾパリブの安全性は検討されていない。

5.7.1.2. 成人／高齢者

65 歳未満および 65 歳以上の患者の有害事象の発現頻度はおおむね同程度であった。

また，PPK 解析の結果，年齢がタラゾパリブの曝露量に及ぼす臨床上意味のある影響は認められなかった。

以上より，年齢とタラゾパリブ投与による有害事象のリスク上昇との間に明確な関連は認められなかった。

5.7.1.3. 人種

人種間で例数に不均衡があり C3441009 試験およびタラゾパリブ 1 mg/日集団のいずれにおいても，タラゾパリブ投与の安全性に対する人種の影響を十分に評価することはできなかった。

なお C3441030 試験の安全性評価では，タラゾパリブ 1 mg/日集団および C3441009 試験と比較して特異的な傾向は認められず，おおむね同様の結果であった。

PPK 解析の結果，人種がタラゾパリブの曝露量に及ぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった。

以上より，安全性に及ぼす人種の影響はほとんどないと考えられる。

5.7.1.4. BMI

BMI 値上昇とタラゾパリブ投与による有害事象のリスク上昇との間に明確な関連は認められなかった。

PPK 解析の結果，体重がタラゾパリブの曝露量に及ぼす臨床的に意味のある影響はなかった。

以上より，BMI 値上昇とタラゾパリブ投与による有害事象のリスク上昇との間に明確な関連は認められなかった。

5.7.1.5. 性別

タラゾパリブ 1 mg/日集団では，性別による有害事象の発現頻度の差は，タラゾパリブの安全性プロファイルに起因するものではなく，患者例数の不均衡によるものと示唆された。

男性患者が少ないため性別での有害事象についての解析は実施しておらず，性別による有害事象については十分に評価することはできなかった。

なお，PPK 解析の結果から，性別がタラゾパリブの曝露量に及ぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった。

5.7.1.6. 腎機能障害

有害事象の発現頻度は腎機能正常患者と軽度腎機能障害患者とでおおむね類似していたが，中等度腎機能障害患者では腎機能正常患者に比べて有害事象の発現頻度が高かった。

C3441001 試験において，軽度，中等度，重度腎機能障害を有する患者（それぞれ 7 例，8 例，7 例）に本剤 0.5 mg を反復投与したとき，正常な腎機能の患者（6 例）と比較して，タラゾパリブの定常状態時の AUC_{24} はそれぞれ 12%，43%，163%増加し，C_{max} はそれぞれ 11%，32%，89%増加した。また，PPK 解析の結果から，腎機能正常患者 324 例，軽度腎機能障害患者 132 例および中等度腎機能障害患者 33 例での比較を実施した。軽度および中等度腎機能障害患者では，腎機能正常患者と比較してタラゾパリブの CL/F がそれぞれ 14.4%および 37.1%低下した。

5.7.1.7. 肝機能障害

有害事象の発現頻度は，軽度肝機能障害患者と肝機能正常患者の間でおおむね同程度であった。

PPK 解析の結果から，軽度肝機能障害はタラゾパリブの PK に影響を及ぼさないことが示された。

また，C3441002 試験で正常な肝機能を有する患者 7 例，軽度肝機能障害を有する患者 9 例，中等度肝機能障害を有する患者 5 例，または重度肝機能障害を有する患者 16 例に本剤 0.5 mg を反

復投与し，得られたデータを用いてポピュレーション PK 解析した。その結果，軽度，中等度，または重度肝機能障害はタラゾパリブの PK に有意な影響を及ぼさないことが示された。

5.7.2. 去勢抵抗性前立腺癌

年齢，人種，腎機能障害がタラゾパリブの曝露量および安全性に及ぼす影響について示す。

5.7.2.1. 年齢（成人／高齢者）

65 歳未満，65 歳以上

両群ともにタラゾパリブ／プラセボの有害事象の発現頻度は，65 歳以上の方が 65 歳未満よりもおおむね高かった。また，有害事象発現までの期間に両部分集団で意味のある差は認められなかった。

75 歳未満，75 歳以上

両群ともにタラゾパリブ／プラセボの有害事象の発現頻度は，75 歳以上の方が 75 歳未満よりもおおむね高かった。また，有害事象発現までの期間に両部分集団で意味のある差は認められなかった。

5.7.2.2. 人種（アジア人，非アジア人）

両群ともにタラゾパリブ／プラセボおよびエンザルタミドの有害事象の発現頻度は，事象によりアジア人と非アジア人でばらつきが認められた。また，有害事象発現までの期間に両部分集団で意味のある差は認められなかった。両群ともにアジア人の方が非アジア人よりも減量および休薬の頻度が高かった（M2.7.4.5.1.2 項）。

5.7.2.3. 腎機能障害

C3441021 試験パート 2

両群ともにタラゾパリブ／プラセボの有害事象の発現頻度は，中等度腎機能障害患者の方が腎機能正常患者／軽度腎機能障害患者よりもやや高かった。また，有害事象発現までの期間に両部分集団で意味のある差は認められなかった。

C3441006 試験

中等度腎機能障害患者の 100%，軽度腎機能障害患者の 94.9%および腎機能正常患者の 93.9%で有害事象が認められた。腎機能障害の程度により有害事象の発現頻度に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

5.7.3. 妊娠および授乳時の使用

5.7.3.1. 妊娠可能な女性／妊娠

妊娠中の曝露に関する臨床データは得られていない。タラゾパリブの作用機序より，妊婦への投与により胎児に悪影響を及ぼすおそれがある。

ラットを用いた生殖発生毒性試験では，タラゾパリブ投与により催奇形性，骨格変異および胎児死亡が認められた。

5.7.3.2. 受胎能

臨床試験および生殖発生毒性試験では，受胎能に対するタラゾパリブの影響は評価していない。しかし，ラットおよびイヌの一般毒性試験において生殖器（卵巣，精巣，精巣上体または精細管）に受胎能に影響を及ぼす可能性が示唆される病理組織学的所見が認められた。

5.7.3.3. 授乳

タラゾパリブが母乳産生に及ぼす影響，ヒト乳汁への移行性および乳児に及ぼす影響を評価する臨床試験は実施していない。タラゾパリブがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。

5.7.4. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

タラゾパリブが自動車の運転や機械操作能力に及ぼす影響に関する試験は実施されていない。

5.7.5. 過量投与

臨床試験で投与されたタラゾパリブの最大用量は 2 mg/日であり，1 mg/日を超える用量では好中球減少症および血小板減少症を含む DLT が発現した。C3441009 試験の患者 1 例が Day 1 に誤ってタラゾパリブ 31 mg を自己投与した（患者 ID 1662-0001）。本過量投与後 15 分以内に胃洗浄および経口活性炭投与が実施され，症状はなく 10 日間入院した。また，C3441006 試験の患者 1 例で過量投与による Grade 1 の重篤な有害事象が発現し，治験薬が休薬された。本事象は消失した（患者 ID 102766002）。

5.8. 安全性の評価

<u>転移乳癌</u>

乳癌患者を含む固形癌患者の集団であるタラゾパリブ 1 mg/日集団（525 例）の安全性を評価した。タラゾパリブ 1 mg/日集団は，gBRCA 変異陽性の局所進行または転移乳癌など，予後不良の HER2 陰性進行乳癌の治療での安全性を評価するのに適切な集団であったと考えられる。

安全性評価の対象集団の患者の多くは gBRCA 変異陽性，HER2 陰性の進行乳癌の診断を受けており，これは本申請で予定する適応症と一致していた。さらにタラゾパリブ 1 mg/日集団と gBRCA 変異陽性進行乳癌患者を対象とした C3441009 試験での安全性プロファイルは類似していた。これらのことより，安全性評価の対象集団であるタラゾパリブ 1 mg/日集団（525 例）における安全性プロファイルを，本申請で予定する適応症である gBRCA 変異陽性，HER2 陰性の局所進行または転移乳癌患者へ一般化することが可能である。

なお，C3441030 試験［タラゾパリブ 1 mg 投与症例（日本人患者 23 例），拡大パート（日本人患者 19 例）］の安全性プロファイルは，タラゾパリブ 1 mg/日集団および C3441009 試験と比較して特異的な傾向は認められず，おおむね同様の結果であった。

<u>去勢抵抗性前立腺癌</u>

転移性去勢抵抗性前立腺癌患者でのタラゾパリブとエンザルタミドの併用投与の安全性データを評価した。安全性情報データベースの蓄積量とタラゾパリブの曝露期間（中央値 86 週間超）が十分であることから，同患者でのタラゾパリブとエンザルタミドの併用投与に関して，信頼性の高い安全性評価が可能であった。評価のバイアスを最小限とするため，パート 2 でのプラセボとの比較では盲検化を採用した。安全性の評価に影響を与えるような除外例はなく，投与群間で人口統計学的特性およびベースライン特性に差はなかった。

有害事象や臨床検査の重篤性，重症度，発現頻度はタラゾパリブの既知の安全性プロファイルと一致しており，忍容性は良好であった。特に注目すべき有害事象やその他重要な有害事象についても，事前に規定した基準に従い評価した。また，エンザルタミド特有の特に注目すべき有害事象についても評価し，タラゾパリブはエンザルタミドの安全性プロファイルに影響を及ぼさないことが示された。

上記に示した安全性プロファイルより，タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与は支持された。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 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するベネフィットとリスクに関する結論

6.1.1. ベネフィット

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おけるタラゾパリブ投与のベネフィットは，主要試験である第 3 相試験（C3441009 試験）で確認され，第 2 相試験の C3441008 試験および第 1 相試験の C3441007 試験（評価可能な乳癌患者集団）から得られた有効性の結果によって支持された。さらに，国内第 1 相試験である C3441030 試験から得られた有効性の結果により，gBRCA 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もタラゾパリブ投与のベネフィットが認められた。

主要試験である C3441009 試験において，主要目的を達成し，PCT 群（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）と比較してタラゾパリブ群で統計的に有意および臨床的に意義のある PFS の改善を示した［HR = 0.54，$p < 0.0001$（両側層別 log-rank）］。これは疾患進行または死亡の相対リスクが 46%低下したことを意味する。タラゾパリブ群における 1 年 PFS 率の推定値は PCT 群のほぼ 2 倍であった（タラゾパリブ群：37%，PCT 群：20%）。この PFS の改善は，事前に規定したすべての感度分析で一貫しており，PFS に関する主要解析の頑健性を裏付けるものであった。また，PFS の部分集団解析において，タラゾパリブによる高い治療効果が一貫して認められた。

有効性の副次評価項目である ORR および有効性の探索的評価項目である DOR についても，タラゾパリブは PCT より優れていた。タラゾパリブ群における ORR は PCT 群の 2 倍を超えており（タラゾパリブ群：62.6%，PCT 群：27.2%），タラゾパリブ群で 12 例が CR を達成したのに対し，PCT 群では 0 例であった。タラゾパリブによる治療効果には持続性があり，患者の 4 分の 1 近くで治療効果が 1 年以上持続した。これには，CR を達成した 12 例中 9 例が含まれ，PCT 群では 0 例であった。

さらに，有効性の副次評価項目である OS については PCT 群と比較してタラゾパリブ群で良好な結果が認められた。OS の最終解析時点で，HR の推定値は 0.85（95% CI：0.67，1.07），層別 log-rank 検定による p 値は 0.169（両側）であり，15%の死亡リスク低下が認められた。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 年および 3 年生存率は PCT 群と比較してタラゾパリブ群で改善した［2 年生存率：タラゾパリブ群 42%（95% CI：36%，47%），PCT 群 38%（95% CI：30%，47%），3 年生存率：タラゾパリブ群 27%（95% CI：22%，33%），PCT 群 21%（95% CI：14%，29%）］。部分集団解析は OS の主要解析結果とおおむね一致していた。感度分析の結果から，プラチナ製剤を含む化学療法および（または）PARP 阻害薬による後治療が OS の主要解析に影響していることが示された。

EORTC QLQ-C30 および EORTC QLQ-BR23 の質問票に基づく PRO の解析から，PCT に対するタラゾパリブのベネフィットがさらに支持された。この解析では，全般的健康状態・QoL，機能尺度（身体機能，日常役割機能，情緒機能，認知機能，社会機能，容姿）および症状尺度（疲労，疼痛，不眠症，食欲減退，全身療法副作用，乳房症状，腕の症状）において，ベースラインからの変化が PCT 群と比較しタラゾパリブ群で良好であり，その差は統計的に有意であった。また，臨床的に意義のある悪化までの期間は，全般的健康状態・QoL，機能尺度（身体機能，日常役割機能，情緒機能，認知機能，社会機能，容姿，健康の見通し）および症状尺度（疲労，悪心／嘔吐，疼痛，不眠症，食欲減退，便秘，下痢，呼吸困難，全身療法副作用，乳房症状，腕の症状）について，タラゾパリブ群で統計的に有意な延長が認められた。

gBRCA 遺伝子変異を有する HER2 陰性の進行乳癌において疾患進行を遅らせることは，重篤で生命を脅かす疾患を有する患者にとって，疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき，治療ニーズを満たす重要な医学的進歩を意味する。gBRCA 遺伝子変異を有するがんの DNA 不安定性を利用した選択的標的療法であるタラゾパリブは，PCT と比較して疾患進行または死亡の相対リスクを 46%低下させ，PFS の中央値を 3.0 ヵ月改善し，持続的な治療効果を示した。また，PRO の解析から，PCT に対するタラゾパリブのベネフィットがさらに支持されており，タラゾパリブは QoL の観点からも標準治療である化学療法と比較して，臨床的に意義のある改善をもたらす可能性がある。これらのことから，タラゾパリブはこの患者集団の治療ニーズに対応し，かつ化学療法を含まない治療選択肢として有用であると考える。

また，国内第 1 相試験である C3441030 試験拡大パートにおいて，タラゾパリブ 1 mg/日の投与は，gBRCA 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，OR（治験責任医師判定）が確定した患者は 11 例で，確定 ORR［57.9%（90% CI：36.8，77.0）］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。PFS（治験責任医師判定）の中央値は 7.2 ヵ月（95% CI：4.1，NE）であった。これらは，主要試験である C3441009 試験のタラゾパリブ群の結果と一貫していた。これらのことから，日本人患者においても，この患者集団でのタラゾパリブ 1 mg/日の投与はベネフィットを示すと考える。

以上より，gBRCA 遺伝子変異を有する進行乳癌患者の集団で，臨床的に意義のあるタラゾパリブの一貫したベネフィットが確認された。BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER 陰性の手術不能または再発乳癌患者において，タラゾパリブ 1 mg/日の投与はベネフィットを示すと考える。

6.1.2. リスク

タラゾパリブ 1 mg/日の投与は概して忍容性が良好であり，有害事象は休薬，減量および（または）標準的な支持療法により管理可能であった。C3441009 試験において，タラゾパリブ群で認められた主な有害事象（発現頻度 20%以上）は，貧血，疲労，悪心，頭痛，好中球減少症，脱毛症，嘔吐，背部痛，下痢，便秘，咳嗽，関節痛および食欲減退であった。タラゾパリブ群で認められた主な有害事象のほとんどは，他の PARP 阻害薬でよく認められる有害事象と一致していた。PCT 群よりタラゾパリブ群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，貧血，頭痛および血小板数減少症であった。タラゾパリブ群より PCT 群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群のみであった（PCT 群でカペシタビンの投与を受けた患者のみに認められた）。タラゾパリブ群で認められた血液学的有害事象は大部分が Grade 3 で，休薬，減量および（または）標準的な支持療法により管理可能であった。タラゾパリブ群で報告された有害事象の中で最も頻度が高かった事象は貧血であるが，治験薬の投与中止に至ったものは稀であった。また，Grade 3 の疲労の発現頻度は PCT 群よりタラゾパリブ群で低かった。有害事象の大部分は非重篤であり，治験薬の投与中止に至ったものは少なかった（タラゾパリブ群：5.2%，PCT 群：5.6%）。さらに，PRO 解析によって，タラゾパリブ群内で EORTC QLQ-C30 の疲労尺度に統計的に有意な改善が認められた。疲労尺度のベースラインからの変化は PCT 群と比較しタラゾパリブ群で良好であり，その差は統計的に有意であった。これらの PRO の結果から，タラゾパリブの投与を受けた患者では PCT の投与を受けた患者と比較して，貧血の発現頻度が患者の視点から見て疲労に有害な影響を及ぼさないことが示唆された。好中球減少症が両群で多く認められたが，発熱性好中球減少症の発現は各投与群で 1 件のみであった。Grade 3 または Grade 4 の感染症は両群で発現頻度は低かった。血液学的有害事象以外の事象は，主に胃腸系および全身状態（疲労，頭痛など）によるものであり，重症度は軽度（Grade 1）から中等度（Grade 2）であった。Grade 3 または Grade 4 の有害事象，重篤な有害事象および死亡は，投与群間でおおむね均衡していた。治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した死亡に至った有害事象は，タラゾパリブ群で 6 例（2.1%），PCT 群で 4 例（3.2%）に報告された。2 件の死亡に至った有害事象が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。1 件はタラゾパリブ群で「静脈閉塞性肝疾患」の PT で報告され，もう 1 件は PCT 群でカペシタビンの投与を受けた患者に発現した敗血症であった。C3441009 試験において，タラゾパリブの投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。

また，国内第 1 相試験である C3441030 試験拡大パートでは，主な有害事象（発現頻度 20%以上）として，骨髄抑制（貧血，好中球減少症，白血球減少症，血小板減少症），口内炎，脱毛症，倦怠感，胃腸障害（悪心，便秘）および頭痛が認められた。Grade 3 の有害事象が 11 例に認められ，その内訳は貧血 9 例，好中球数減少 4 例，白血球数減少 2 例および胆石症 1 例であった。胆石症 1 例を除き，10 例に認められた Grade 3 の有害事象は治験薬と関連があると判断された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。これらのことから，日本人患者においても，タラゾパリブ 1 mg/日はおおむね忍容性が良好であり，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った。

第 1 相，第 2 相および第 3 相試験でタラゾパリブ 1 mg/日の投与を受けた 525 例で構成されるタラゾパリブ 1 mg/日集団において，臨床的安全性の結果［有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象，用量調節（休薬または減量を含む）に至った有害事象および臨床検査値異

常］は，第 3 相試験（C3441009 試験）でタラゾパリブの投与を受けた 286 例の結果と同様であった。

心臓再分極試験（C3441005 試験）では，タラゾパリブ 1 mg/日の推奨用量で臨床的に意味のある QT 間隔の延長は認められなかった。

軽度の腎機能障害（CLcr が 60 mL/分以上，90 mL/分未満）を有する患者では，用量調節は推奨されていない。中等度の腎機能障害（CLcr が 30 mL/分以上，60 mL/分未満）を有する患者では，タラゾパリブ 0.75 mg 1 日 1 回，重度の腎機能障害（CLcr が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有する患者では，タラゾパリブ 0.5 mg 1 日 1 回への減量が推奨される。血液透析を必要とする患者を対象としたタラゾパリブの試験は実施していない。

タラゾパリブとの併用で認められている薬物相互作用から，薬物の曝露量に重大な影響を及ぼしうる臨床リスクの存在が裏付けられている。タラゾパリブと強い P-gp 阻害薬の併用でタラゾパリブの曝露量が増加することから，併用は避けることが望ましい。強い P-gp 阻害薬との併用が必要な場合は，タラゾパリブを 0.75 mg/日に減量する必要がある。タラゾパリブの PK に対する BCRP 阻害薬および P-gp 誘導薬の影響は検討していない。したがって，強い BCRP 阻害薬および P-gp 誘導薬との併用は避けることが望ましい。

以上より，本申請資料に示す安全性データは，BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER 陰性の手術不能または再発乳癌患者においてタラゾパリブ 1 mg/日の忍容性が良好であり，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を示している。

6.1.3. ベネフィット・リスク評価

gBRCA 遺伝子変異を有する 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 1 mg/日は 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）と比較して，統計的に有意かつ頑健で臨床的に意義のある主要評価項目（PFS）の改善を示した。この治療効果は部分集団間で一貫して認められ，有効性の副次評価項目および PRO の解析からも支持された。また，有害事象は概して忍容性が良好で管理可能であったことから，この患者集団においてタラゾパリブの良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

これらの有効性および安全性プロファイルは国内第 1 相試験である C3441030 試験でも同様であり，日本人患者においても，本患者集団でタラゾパリブの良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

タラゾパリブは，予後が不良で治癒の可能性が低い BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER 陰性の手術不能または再発乳癌にとって，化学療法を含まない有用な治療選択肢となると考える。

6.2. 去勢抵抗性前立腺癌に対するベネフィットとリスクに関する結論

6.2.1. ベネフィット

mCRPC 患者においてタラゾパリブ＋エンザルタミドの併用投与により，プラセボ＋エンザルタミドの併用投与と比較して，主要評価項目である rPFS の統計的に有意かつ臨床的に意味のある

改善［HR = 0.627（95% CI：0.506，0.777），片側層別 log-rank 検定 p < 0.0001］が認められ，タラゾパリブ＋エンザルタミド群において画像上の進行または死亡のリスクが 37.3%減少した。

この rPFS の延長は，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認められた。さらに，副次評価項目である ORR，PSA 奏効，PSA 進行までの期間，PFS2 および細胞傷害性化学療法または抗悪性腫瘍療法の開始までの期間により，プラセボ＋エンザルタミドと比較したタラゾパリブ＋エンザルタミドの全般的治療ベネフィットが支持された。副次評価項目のベネフィットも HRR 遺伝子変異の有無にかかわらず認められた。

データカットオフ日時点で OS のイベント数は十分でなかったが，OS の中間解析ではプラセボ＋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良好な傾向にあった。有効性（OS）および安全性（死亡に至った事象）の評価からは生存に関する不利益は認められなかった。

さらに rPFS および OS の改善は BRCA1/2 遺伝子変異以外の HRR 遺伝子変異陽性患者集団および BRCA1/2 遺伝子変異陽性患者集団を除く患者集団で認められており，BRCA1/2 遺伝子変異にかかわらず明確なベネフィットがあることが示された。

6.2.2. リスク

タラゾパリブ単剤投与のリスクについては乳癌のリスクの項も参照のこと（6.1.2 項）。

C3441021 試験においてタラゾパリブ 0.5 mg/日とエンザルタミド 160 mg/日の併用投与で認められた安全性データより，併用投与時の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いた（5.8 項）。

タラゾパリブ＋エンザルタミド群の主な AE は血液学的毒性であり，非血液学的 AE は主に胃腸系および全身状態によるもの（疲労など）であり，重症度は軽度から中等度であった。タラゾパリブ＋エンザルタミドに関連する AE は概してタラゾパリブの用量調節により管理可能であった。

貧血は最もよく認められた AE および Grade 3 の AE であるが，投与中断，減量および標準治療（輸血など）により概して十分に管理可能であり，貧血によりタラゾパリブの中止に至ることは稀であった。また，認められた貧血は致死的な事象ではなかった。

タラゾパリブ＋エンザルタミド群の投与期間はプラセボ＋エンザルタミド群と比較して長かったが，Grade 5 の AE や死亡が増加することはなかった。

6.2.3. ベネフィット・リスク評価

mCRPC 患者においてタラゾパリブ＋エンザルタミドの併用投与により，プラセボ＋エンザルタミドの併用投与と比較して，主要評価項目である rPFS の統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が HRR 遺伝子変異の有無にかかわらず認められた。データカットオフ日時点で OS のイベント数は十分でなかったが，OS の中間解析ではプラセボ＋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良好な傾向にあった。ORR，細胞傷害性化学療法の開始までの期間，新たな抗悪性腫瘍療法までの期間，PFS2 などの患者にとって臨床的に意味のあると考えられるほとんどの副次評価項目において，HRR 遺伝子変異の有無にかかわらず一貫したベネ

フィットが認められ，タラゾパリブ＋エンザルタミドの併用投与のベネフィットを支持するものであった。AE は概して管理可能であり，貧血が最も注目すべきリスクであったが，投与中止に至ることは稀であった。したがって，タラゾパリブ＋エンザルタミドの有効性および安全性の結果は，mCRPC に対する治療のベネフィット・リスクが良好であることを支持するものであり，この患者集団に対して現在の標準治療よりも優れた治療選択肢となり得ることが示された。

7. 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.

9 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86.

10 American Cancer Society. Cancer facts & figures. 2022: In: Atlanta, GA: American Cancer Society; 2022. Abairable from: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2022/2022-cancer-facts-and-figures.pdf.

11 Dalmartello M, La Vecchia C, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2022 with focus on ovarian cancer. Ann Oncol 2022;33(3):330-9.

12 Cancer Statistics in Japan – 2022. Available from: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2022_data_J.pdf. Accessed: 27 Dec 2022.

13 Almendro V, Jung Kim H, Cheng YK, et al. Genetic and phenotypic diversity in breast tumor metastases. Cancer Res 2014;74(5):1338-48.

14 Rivenbark AG, O'Connor SM, Coleman WB. Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer: challenges for personalized medicine. Am J Pathol 2013;183(4):1113-24.

15 Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD. Hereditary breast cancer: new genetic developments, new therapeutic avenues. Hum Genet 2008;124(1):31-42.

16 Easton DF. How many more breast cancer predisposition genes are there? Breast Cancer Res 1999;1(1):14-7.

17 Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (editors). SEER Cancer Statistics Review (CSR), 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.

18 Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Ann Oncol 2005;16(3):481-8.

19 Balmana J, Diez O, Rubio I, et al. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010;21(Suppl 5):v20-2.

20 Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007;25(11):1329-33.

21 Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, et al. 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. Am J Hum Genet 2003;72(5):1117-30.

22 Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and Future. Semin Cancer Biol 2018;52(Pt1):56-73.

23 Chacón RD, Costanzo MV. Triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res 2010;12(Suppl 2):S3.

24 Kast K, Link T, Friedrich K, et al. Impact of breast cancer subtypes and patterns of metastasis on outcome. Breast Cancer Res Treat 2015;150(3):621-9.

25 Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. J Clin Oncol 2007;25(33):5210-7.

26 von Minckwitz G, Puglisi F, Cortes J, et al. 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. Lancet Oncol 2014;15(11):1269-78.

27 Gerratana L, Fanotto V, Bonotto M, et al. Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. Clin Exp Metastasis 2015;32(2):125-33.

28 Mavadatt N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012;21(1):134-47.

29 Goodwin PJ, Phillips KA, West DW, et al. Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study. J Clin Oncol 2012;30(1):19-26.

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

31 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144(5):646-74.

32 Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. J Clin Oncol 2008;26(22):3785-90.

33 Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Ann Oncol 2017;28(1):16-33.

34 NCCN Guidelines. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. v1.2023. 27 January 2023. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

35 Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. 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. Lancet Oncol 2015;16(1):25-35.

36 Munzone E, Colleoni M. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. Nat Rev Clin Oncol 2015;12(11):631-44.

37 Twelves C, Awada A, Cortes J, et al. Subgroup Analyses From a Phase 3, Open-label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients With Advanced or Metastatic Breast Cancer. Breast Cancer 2016;10:77-84.

38 Byrski T, Dent R, Blecharz P, et al. Results of a Phase II Open-label, Non-randomized Trial of Cisplatin Chemotherapy in Patients with BRCA1-positive Metastatic Breast Cancer. Breast Cancer Res 2012;14(R110):1-8.

39 Tutt A. TNT Trial Supports Platinums in BRCA-Mutated Breast Cancer. Helwick C. 25 Feb 2015. The ASCO Post. Available from: http://www.ascopost.com/issues/february-25-2015/tnt-trial-supports-platinums-in-brca-mutated-breast-cancer/

40 Lynparza (olaparib) package insert. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2018.

41 Robson M, Im S-A, SenKus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 2017;377(6):523-33.

42 Robson ME, Tung N, Conte P, et al. 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. Ann Oncol 2019;30(4):558-66.

43 McCrea C, Hettle R, Gulati P, et al. Indirect treatment comparison of olaparib and talazoparib in germline BRCA-mutated HER2-negative metastatic breast cancer. J Comp Eff Res. 2021;10(13):1021-30.

44 Murai J, Huang SY, Das BB, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. Cancer Res 2012;72(21):5588-99.

45 Hopkins TA, Shi Y, Rodriguez LE, et al. Mechanistic Dissection of PARP1 Trapping and the Impact on in Vivo Tolerability and Efficacy of PARP Inhibitors. Mol Cancer Res 2015;13(11):1465-77.

46 American Cancer Society. Key Statistics for Prostate Cancer, 2021. Available at: https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/key-statistics.html. Accessed on 6 December 2022.

47 ECIS - European Cancer Information System © European Union, 2021. From https://ecis.jrc.ec.europa.eu. Accessed on 7 December 2022.

48 Scher HI, Heller G. Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression. Urology. 2000;55(3):323-7.

49 Oncology Times. New Non-Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer Treatment. Oncology Times. 2018;40(6):17.

50 American Cancer Society. Survival Rates for Prostate Cancer. Revised February 2021. From https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html. Accessed on 6 December 2022.

51 Beer TM. Management of Castration-Resistant, Taxane-Resistant Prostate Cancer. Oncology (Williston Park). 2017;31(8):633-6.

52 Devlin N, Herdman M, Pavesi M, et al. 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. Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1):130.

53 Basch E, Autio K, Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(12):1193-9.

54 Logothetis CJ. Treatment of prostate cancer metastases: more than semantics. Lancet. 2012;379(9810):4-6.

55 Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, et al. Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAIL Trial. Eur Urol. 2020;78(3):347-57.

56 Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351(15):1502-12.

57 de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open label trial. Lancet. 2010;376(9747):1147-54.

58 Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369(3):213-23.

59 McFarland TR, Kessel A, Swami U, et al. Development of PARP inhibitor combinations for castration resistant prostate cancer unselected for homologous recombination repair mutations. Am J Transl Res. 2021;13(7):7427-39.

60 Pereira FMT, Silva AGE, Dettino ALA, et al. 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. JCO Glob Oncol. 2021;7:545-9.

61 de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011;364(21):1995-2005.

62 Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(2):152-60.

63 Merseburger AS, Haas GP, von Klot CA. An update on enzalutamide in the treatment of prostate cancer. Ther Adv Urol. 2015;7(1):9-21.

64 Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. Eur Urol. 2017;71(2):151-4.

65 Rathkopf D, Beer T, Loriot Y, et al. Radiographic Progression-Free Survival as a Clinically Meaningful End Point in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The PREVAIL Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018;4(5):694-701.

66 Abida W, Bryce AH, Vogelzang NJ, et al. 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. Annals of Oncology. 2018;29(suppl 8):viii271-viii302. Abstract 3619.

67 de Bono J, Mateio J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020;doi: 10.1056/NEJMoa1911440. [Epub ahead of print].

68 Rao A, Moka N, Hamstra DA, et al. Co-Inhibition of Androgen Receptor and PARP as a Novel Treatment Paradigm in Prostate Cancer-Where Are We Now? Cancers (Basel). 2022;14(3):801.

69 Li L, Karanika S, Yang G, et al. Androgen receptor inhibitor-induced "BRCAness" and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer. Sci Signal. 2017;10(480):eaam7479.

70 Asim M, Tarish F, Zecchini HI, et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. Nat Commun. 2017;8(1):374.

71 Polkinghorn WR, Parker JS, Lee MX, et al. Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers. Cancer Discov. 2013;3(11):1245-53.

72 Kounatidou E, Nakjang S, McCracken SRC, et al. A novel CRISPR-engineered prostate cancer cell line defines the AR-V transcriptome and identifies PARP inhibitor sensitivities. Nucleic Acids Res. 2019;pii: gkz286. doi: 10.1093/nar/gkz286. [Epub ahead of print].

73 Schiewer MJ, Goodwin JF, Han S, et al. Dual roles of PARP-1 promote cancer growth and progression. Cancer Discov. 2012;2(12):1134-49.

74 Chakraborty G, Armenia J, Mazzu YZ, et al. Significance of BRCA2 and RB1 Co-loss in Aggressive Prostate Cancer Progression. Clin Cancer Res. 2020;26(8):2047-64.

75 Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM Evid. 2022;1(9).

76 Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018;19:975-86.

77 US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Published: May 2007.

78 US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Cancer Drug and Biological Products – Clinical Data in Marketing. Published: October 2001.

79 European Medicines Agency. Guideline on Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4; Dec 2012.

80 European Medicines Agency. Guideline on Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man, Rev.5; Sep 2017.

81 European Medicines Agency. Appendix 1 to the Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1; Dec 2012.

82 Japan Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW): “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.

83 Japan Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW): “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.

84 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.

85 Cortes J, O’Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a Phase 3 open-label randomized study. Lancet. 2011;377(9769):914-23.

86 Perez EA, Awada A, O'Shaughnessy J, et al. Etirinotecan 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. Lancet Oncol. 2015;16(15):1556-68.