TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 4
略号および用語の定義一覧 5
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 7
1. 背景および概観 7
1.1. 製剤開発 10
1.2. 臨床試験に使用した製剤 11
1.2.1. ^{14}C-標識されたタラゾパリブトシル酸塩の経口液剤 11
1.2.2. カプセル製剤：Gen 1.0 11
1.2.3. カプセル製剤：Gen 2.0 11
1.2.4. カプセル製剤：Gen 3.1 12
1.3. 分析法の概要 19
1.3.1. PK 解析用ヒト血漿試料およびヒト尿試料の採取 19
1.3.2. 生体試料中薬物濃度分析法 19
1.3.2.1. 個々の分析法の要約 20
血漿中タラゾパリブ分析法（C3449004 試験，C3449006 試験，C3449007 試験，C3449001 試験，C3449013 試験） 20
尿中タラゾパリブ分析法（C3449005 試験，C3449008 試験，C3449003 試験） 20
1.3.3. その他の分析法の要約 20
1.3.3.1. 血漿中エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）分析法（C3439002 試験，C3439003 試験） 20
1.3.3.2. 遺伝学的分析法 21
1.4. PK パラメータおよび統計手法 23
1.4.1. 食事の影響試験（C3441023 試験） 23
1.4.2. 含量違いのカプセル製剤比較に用いた PK 解析 23
1.4.3. 含量違いのカプセル製剤比較に用いた有効性および曝露量－有効性解析 23
1.4.4. 含量違いのカプセル製剤比較に用いた安全性および曝露量－安全性解析 24
2. 個々の試験結果の要約 24
2.1. 食事の影響試験（C3441023 試験：海外第 1 相試験） 24
2.1.1. 試験デザイン 24
2.1.2. タラゾパリブの血漿中薬物動態結果 25

2.1.3. タラゾパリブの尿中 PK の結果 30
2.1.4. 安全性の結果 30
2.1.5. 結論 31
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 31
3.1. 物理化学的特性 31
3.1.1. タラゾパリブの溶解性および透過性 31
3.2. 絶対的バイオアベイラビリティ 32
3.3. 臨床試験製剤および市販予定製剤の生物学的同等性および類似性について 32
3.3.1. 臨床試験製剤 32
3.3.2. 臨床試験で用いた製剤および市販予定製剤の処方 34
3.3.3. 臨床試験で用いた製剤および市販予定製剤の生物学的同等性および類似性の検討結果 34
3.3.3.1. 溶出試験に使用した製剤 34
3.3.4. 溶出試験結果と生物学的同等性および類似性（Clinical Comparability）：0.25 mg カプセル vs 1 mg カプセル 34
3.3.4.1. 溶出試験結果 34
3.3.4.2. 1 mg カプセル 1 個および 0.25 mg カプセル 4 個での 1 mg 投与の臨床データに基づく類似性 36
3.3.5. 溶出試験結果と生物学的同等性および類似性：0.25 mg カプセル vs 0.1 mg カプセル 41
3.3.5.1. 溶出試験結果 41
3.3.6. 溶出試験結果と生物学的同等性および類似性：0.25 mg カプセル Gen 2.0 vs Gen 3.1 42
3.3.6.1. 溶出試験結果 42
3.3.6.2. 0.25 mg カプセルの処方違い製剤投与時の臨床データに基づく類似性 43
3.3.6.3. 製剤間の溶出挙動の差異による PK への影響の考察 44
3.3.7. 臨床試験製剤および市販予定製剤の生物学的同等性および類似性についての結論 47
3.4. 食事の影響 47
3.5. 制酸薬 48
3.6. 被験者間および被験者内変動 48
4. 結論 48
5. 付録 49

LIST OF TABLES

Table 1. Overview of Talazoparib Food-Effect Study and Other Studies Contributing to Biopharmaceutic Analyses 7

Table 2. Overview of the Clinical Capsule Formulations With Related Clinical Study Protocol Numbers 11

Table 3. Formulations Used in Completed and Ongoing Clinical Studies of Talazoparib Company-Sponsored Studies 13

Table 4. Summary of the Validated Analytical Methods for Talazoparib 22

Table 5. Treatment Periods and Cohorts in Study C3441023 (673-103) 25

Table 6. Summary of Plasma Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following a Single 0.5-mg Oral Dose of Talazoparib Under Fasted and Fed Conditions [Study C3441023 (673-103)] 29

Table 7. Statistical Summary of Talazoparib Plasma Pharmacokinetic Parameters Under Fed and Fasting Conditions [Study C3441023 (673-103)] 29

Table 8. Summary of Urinary Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following a Single 0.5-mg Oral Dose of Talazoparib Under Fasted and Fed Conditions [Study C3441023 (673-103)] 30

Table 9. Number of Patients Who Received 1 x 1 mg Capsules versus 4 x 0.25 mg Capsules as the 1 mg Dose in Study 673-301 and Study 673-201 33

Table 10. 溶出挙動の比較結果（[redacted]：平均溶出率） 35

Table 11. 溶出挙動の比較結果（[redacted]：個々の溶出率） 35

Table 12. 溶出挙動の比較結果（[redacted]：平均溶出率） 35

Table 13. 溶出挙動の比較結果（[redacted]：個々の溶出率） 35

Table 14. 0.25 mg カプセル 4 個/日投与群と 1 mg カプセル 1 個/日投与群の定常状態におけるタラゾパリブの血漿中トラフ濃度の要約（C3441008 試験および C3441009 試験）（服薬遵守 PK 解析対象集団） 37

Table 15. 0.25 mg カプセル 4 個/日投与群（試験群）の 1 mg カプセル 1 個/日投与群（基準群）に対する幾何最小二乗平均値の比および 90%信頼区間 38

Table 16. IRF 判定に基づく PFS の感度分析：含量が 1 mg カプセル投与患者に及ぼす影響の評価（C3441009 試験-ITT 集団） 39

Table 17. 治験責任医師の判定に基づく奏効率（非確定）-層別部分集団解析（測定可能病変を有する ITT 集団） 40

Table 18. 投与開始時のカプセルの含量別の骨髄抑制関連有害事象（C3441008 試験および C3441009 試験） 41

Table 19. 溶出挙動の比較結果（[redacted]：平均溶出率） 42

Table 20. 溶出挙動の比較結果（[redacted]：個々の溶出率） 42
Table 21. 溶出挙動の比較結果（[redacted]：平均溶出率） 43
Table 22. 溶出挙動の比較結果（[redacted]：個々の溶出率） 43

LIST OF FIGURES

Figure 1. Overlaid Mean (±SD) Plasma Talazoparib Concentration-Time Profiles Following a Single 0.5-mg Oral Dose of Talazoparib Under Fasted and Fed Conditions – Complete PK Collection Interval [Study C3441023 (673-103)] 27
Figure 2. Overlaid Mean (±SD) Plasma Talazoparib Concentration-Time Profiles Following a Single 0.5-mg Oral Dose of Talazoparib Under Fasted and Fed Conditions – Initial 24 Hours Post-Dose [Study C3441023 (673-103)] 28
Figure 3. Talazoparib Tosylate Aqueous Solubility at Different pH Levels 32
Figure 4. 臨床試験で用いた製剤（0.25 mg カプセルおよび 1 mg カプセル） 33
Figure 5. 臨床試験で用いた製剤間の処方変更水準 34
Figure 6. 1 mg カプセル 1 個/日投与群および 0.25 mg カプセル 4 個/日投与群の定常状態におけるタラゾパリブの血漿中トラフ濃度（C3441008 試験および C3441009 試験）（服薬遵守 PK 解析対象集団*） 37
Figure 7. Gen 3.1 の 1 mg カプセル 1 個/日を投与した患者と Gen 2.0 の 0.25 mg カプセル 4 個/日を投与した患者における PFS の部分集団解析（C3441009 試験-ITT 集団） 39
Figure 8. 0.25 mg カプセル（Gen 2.0）4 個/日投与群，0.25 mg カプセル（Gen 3.1）4 個/日投与群および 1 mg カプセル（Gen 3.1）1 個/日投与群の定常状態におけるタラゾパリブの血漿中トラフ濃度（C3441008 試験および C3441009 試験，Cycle 2 Day 1）（服薬遵守 PK 解析対象集団*） 44
Figure 9. 水における溶出挙動の比較（パドル法，毎分 50 回転） 45
Figure 10. pH 5.0 における溶出挙動の比較（パドル法，毎分 50 回転） 46

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
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion：吸収，分布，代謝，排泄
Ae	amount of excretion in urine：尿中排泄量
AE	adverse event：有害事象
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 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 time 0 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
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last measurable concentration：0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
BE	bioequivalence：生物学的同等性
BRCA	breast cancer susceptibility gene：乳癌感受性遺伝子
$C_{avg,t}$	time-varying talazoparib concentration：時間依存性のタラゾパリブ濃度
CI	confidence interval：信頼区間
CL/F	apparent oral clearance：見かけの経口クリアランス
CLr	renal clearance：腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CR	complete response：完全奏効
CSR	clinical study report：治験総括報告書
C_{trough}	trough concetration：トラフ濃度
CV	coefficient of variation：変動係数
eGFR	estimated glomerular filtration rate：糸球体濾過量推定値
E-R	exposure-response：曝露-応答
ESI	electrospray ionization：エレクトロスプレーイオン化法
F_1	relative bioavailability：相対バイオアベイラビリティ
HER2	human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮増殖因子受容体 2
HPMC	Hypromellose：ヒプロメロース
IQR	interquartile range：四分位範囲
IRF	independent review facility：独立画像中央判定機関
IS	internal standard：内標準物質
ISR	incurred sample reanalysis
ITT	intent-to-treat
k_a	absorption rate constant：吸収速度定数
K_3EDTA	tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid：エチレンジアミン四酢酸三カリウム
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー･タンデム質量分析
LLE	liquid–liquid extraction：液液抽出
LLOQ	lower limit of quantitation：定量下限
MDV3800	Legacy-Medivation, Inc. compound number for talazoparib (PF-06944076, formerly BMN 673) Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc as of 28 September 2016 (San Francisco, CA; in-licensed talazoparib from BioMarin on 06 October 2015) BioMarin Pharmaceutical, Inc. (San Rafael, CA); original holder of talazoparib IND
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
ORR	objective response rate：客観的奏効率

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
PARP	poly (adenosine diphosphate-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 treatment：治験責任医師が選択した治療薬
PF-06944076	Pfizer Inc compound number for talazoparib (formerly MDV3800 or BMN 673)：タラゾパリブ
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PR	partial response：部分奏効
QC	quality control
QD	once daily：1 日 1 回
RE	relative error：相対誤差
RP2D	recommended Phase 2 dose：第 2 相臨床推奨用量
SD	Standard deviation：標準偏差
SWOG	Southwest Oncology Group
talazoparib	also known as PF-06944076 (formerly BMN 673 or MDV3800)：タラゾパリブ
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
T_{max}	time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
$t_{½}$	terminal half-life：終末相の消失半減期
ULN	upper limit of normal：基準値上限
V_z/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積

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

1. 背景および概観

本 2.7.1 項では，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の成人患者，および去勢抵抗性前立腺癌の成人患者の治療のために，PARP 阻害剤であるタラゾパリブの使用をサポートする，生物薬剤学的試験からの結果および関連する分析法を示す。

タラゾパリブの食事の影響試験および生物薬剤学的評価（製剤の評価）に用いたその他の試験の概要を Table 1 に示す。Table 1 に示したとおり，治験実施計画書番号が複数付与されている場合には，本 2.7.1 項の本文（一部図表除く）では「C344」から始まる番号を主に用い，その他の番号を括弧書きとする。

Table 1. Overview of Talazoparib Food-Effect Study and Other Studies Contributing to Biopharmaceutic Analyses

Study No./Status	Study Design	Talazoparib Regimen Evaluated	N
C3441023 (673-103)	Phase 1, randomized, 2-period, 2-sequence crossover study (2 treatment periods). Each subject received a total of 2 single doses of talazoparib as follows: • Treatment A: Single 0.5 mg (2 capsules of 0.25 mg) dose of talazoparib, administered orally in a fasted condition. • Treatment B: Single 0.5 mg (2 capsules of 0.25 mg) dose of talazoparib, administered orally in a fed condition. Subjects were randomized 1:1 to receive the 2 doses as follows: • Treatment Sequence 1: Treatment A then B • Treatment Sequence 2: Treatment B then A	0.5 mg once after fasting and once after a high-fat, high-calorie meal	18

Table 1. Overview of Talazoparib Food-Effect Study and Other Studies Contributing to Biopharmaceutic Analyses

Study No./Status	Study Design	Talazoparib Regimen Evaluated	N
C3441007 (PRP-001)	Phase 1, first-in-human, single-arm, open-label study of talazoparib as a single agent in advanced solid tumors. Escalating doses of talazoparib were administered in Part 1 according to a standard dose-escalation design. After the RP2D/MTD was determined in Part 1, patients in Part 2 received talazoparib QD at the RP2D. Patients enrolled in Parts 1 and 2 could continue in Part 3 (long-term extension).	Part 1: 0.025 to 1.1 mg QD talazoparib in 28-day cycles Part 2: 1 mg QD talazoparib in 28-day cycles	110 (77 at 1 mg QD; 33 at other doses)
C3441022 (PRP-002)	Phase 1, two-arm, open-label dose-escalation study of talazoparib as a single agent in advanced hematological tumors. Arm 1: 0.1, 0.2, 0.3, 0.45, 0.9, 1.35, and 2 mg QD Arm 2: 0.1 and 0.9 mg QD	0.1 to 2 mg daily (0.10, 0.20, 0.30, 0.45, 0.9, 1.35, and 2.00 mg QD talazoparib in 21-day cycles)	33

Table 1. Overview of Talazoparib Food-Effect Study and Other Studies Contributing to Biopharmaceutic Analyses

Study No./Status	Study Design	Talazoparib Regimen Evaluated	N
C3441008 (673-201, ABRAZO)	Phase 2, open-label, 2-cohort study evaluated talazoparib in patients with locally advanced or metastatic breast cancer with deleterious germline BRCA mutations using a SWOG 2-Stage design. Cohort 1: Patients with a documented CR or PR to a prior platinum-containing regimen for metastatic disease, with disease progression more than 8 weeks after the last dose of platinum. For patients treated with more than 1 prior platinum-containing regimen, the response had to occur to the most recent regimen. Cohort 2: Patients who received more than 2 prior cytotoxic chemotherapy regimens for metastatic disease and no prior platinum therapy for metastatic disease. Prior adjuvant or neoadjuvant therapy with platinum was allowed if first disease recurrence was more than 6 months after the last dose of adjuvant or neoadjuvant platinum.	1 mg QD talazoparib in 21-day cycles	84
C3441009 (673-301, EMBRACA)	A Phase 3, open-label, randomized, parallel, 2-arm, multicenter study of talazoparib versus protocol-specified physician's choice treatment in gBRCA mutation subjects with locally advanced and/or metastatic breast cancer, who have received not more than 3 prior cytotoxic chemotherapy regimens for metastatic disease.	1 mg QD talazoparib in 21-day cycles	287

Data source: Study 673-103 CSR, Study PRP-001 CSR, Study PRP-002 CSR, Study 673-201 CSR, and Study 673-301 CSR.
Note: "Completed" study refers to a study for which the primary analysis has been conducted and a CSR finalized; patients enrolled in these studies may still be receiving treatment or continue to be followed for safety and survival data per protocol.
BRCA= breast cancer susceptibility gene; CR=complete response; CSR=clinical study report; gBRCA=germline breast cancer susceptibility gene; MTD=maximum tolerated dose; N=number of enrolled patients/subjects in talazoparib treatment arm; PR=partial response; QD=once daily; RP2D=recommended Phase 2 dose; SWOG=Southwest Oncology Group.

1.1. 製剤開発

タラゾパリブは即放性経口カプセル剤として開発された。さらに，ヒトの吸収，分布，代謝，排泄（ADME）試験［C3441003（MDV3800-03）試験］でのみ使用する経口液剤を開発した。

タラゾパリブの臨床推奨用量は，食事の有無にかかわらず，BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳癌に対しては，タラゾパリブとして1日1回1 mgの経口投与であり，去勢抵抗性前立腺癌に対しては，エンザルタミドとの併用において、タラゾパリブとして1日1回0.5 mgの経口投与である。

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の治療に用いる市販予定製剤の含量は1 mgおよび0.25 mgであり，去勢抵抗性前立腺癌の治療に用いる市販予定製剤の含量は0.1 mgおよび0.25 mgである。休薬または減量によりタラゾパリブ投与時の有害事象を管理することが可能であり，減量時には，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では0.25 mgカプセル製剤を使用することにより，タラゾパリブを0.75 mg QD，0.5 mg QDまたは0.25 mg QDに減量し，去勢抵抗性前立腺癌患者では0.1 mgカプセル製剤を使用することにより，タラゾパリブを 0.35 mg QD，0.25 mg QDまたは0.1 mg QDに減量する。

カプセル製剤はケイ酸処理結晶セルロースを配合した原薬タラゾパリブトシル酸塩（PF-06944076-15）をヒプロメロース（以下，HPMC）カプセルに充填した即放性カプセルである。臨床試験では，3種の処方が異なるカプセル製剤［Generation 1.0（以下，「Gen 1.0」），Gen 2.0および Gen 3.1］を使用した。各カプセル製剤の処方および製造方法の詳細はM2.3.P.2.2に記載した。

C3441007（PRP-001）試験およびC3441022（PRP-002）試験では，含量の異なる3種のGen 1.0カプセル製剤（0.025 mg，0.05 mgおよび0.25 mg）を使用した。

C3441023（673-103）試験，C3441008（673-201）試験，C3441009（673-301）試験およびC3441007（PRP-001）試験では，含量の異なる2種のGen 2.0カプセル製剤（0.1 mgおよび0.25 mg）を使用した。

C3441008（673-201）試験，C3441009（673-301）試験およびC3441005（MDV3800-14）試験等では，含量の異なる2種のGen 3.1カプセル製剤（0.25 mgおよび1 mg），C3441021試験では，含量の異なる2種のGen 3.1カプセル製剤（0.1 mgおよび0.25 mg）を使用した。また，市販予定製剤のカプセルの色は，臨床試験に使用したカプセル製剤とは異なる。臨床試験で使用したカプセル製剤は，0.1 mgの場合は帯黄白色，0.25 mgの場合は白色，1 mgの場合は肌色であり，いずれも印字は施されていない。一方，市販予定製剤は，0.1 mgの場合は白色の本体/白色のキャップ，0.25 mgの場合は白色の本体/帯黄白色のキャップ，1 mgの場合は白色の本体/淡赤色のキャップであり，用量に対応する「TLZ 0.1」「TLZ 0.25」または「TLZ 1」とともに「Pfizer」の印字が施されている。カプセルの印字の有無と色を除いて，臨床試験に使用されたGen 3.1カプセル製剤は，市販予定製剤と同一である。

臨床試験に使用したタラゾパリブのカプセル製剤の概要をTable 2に示す。製剤開発に関する詳細情報と製剤の製造プロセスの概要はM2.3.P.2.2を参照。

Table 2. Overview of the Clinical Capsule Formulations With Related Clinical Study Protocol Numbers

	Drug Product Generation		
Parameters	**DP Gen 1.0**	**DP Gen 2.0**	**DP Gen 3.1[a]**
Formulation	Talazoparib capsule	Talazoparib capsule	Talazoparib capsule
API	Talazoparib tosylate	Talazoparib tosylate	Talazoparib tosylate
Dosage strengths	0.025, 0.05, 0.25, and 1 mg	0.1 and 0.25 mg[b]	0.1, 0.25 and 1 mg
Capsule shell	HPMC capsule, Vcaps Plus, Size 0	HPMC capsule, Vcaps Plus, Size 4	HPMC capsule, Vcaps Plus, Size 4
Clinical phase	Phase 1	Phases 1, 2, 3	Phases 1, 2, 3
Clinical studies supplied	C3441007 (PRP-001), C3441022 (PRP-002)	C3441023 (673-103), C3441007 (PRP-001), C3441008 (673-201), C3441009 (673-301),	C3441008 (673-201), C3441009 (673-301), C3441001 (MDV3800-01), C3441002 (MDV3800-02), C3441004 (MDV3800-04), C3441010 (MDV3800-13), C3441005 (MDV3800-14), C3441030, C3441020 C3441006 C3441021

Source: M3.3.2.P.2.2.
API=active pharmaceutical ingredient; DP=drug product; HPMC= hypromellose;
a. With the exception of capsule shell printing, the DP Gen 3.1 used for clinical studies and registration stability are equivalent to the proposed commercial DP. For registration stability, the HPMC capsule shells were preprinted white/black ink while the commercial capsules have white/ivory (0.25 mg) and white/light red (1 mg) colored shells printed with “Pfizer” along with “TLZ 0.25” or “TLZ 1” corresponding to the dose.
b. One (1) mg strength of DP Gen 2.0 was for development only and was not used in clinical studies.

1.2. 臨床試験に使用した製剤

1.2.1. ^{14}C-標識されたタラゾパリブトシル酸塩の経口液剤

経口液剤はヒト ADME 試験（C3441003 試験）において 1 mg の単回投与をするために，5 mL 中に約 100 μCi の ^{14}C-タラゾパリブを含むタラゾパリブ 1 mg として開発された。製剤の組成は M2.3.P.2.2 を参照。

1.2.2. カプセル製剤：Gen 1.0

Gen 1.0 の 0.025 mg，0.05 mg，0.25 mg および 1 mg のカプセル製剤を調製した。Gen 1.0 カプセルは第 1 相試験である C3441007（PRP-001）試験および C3441022（PRP-002）試験で使用した（Table 2）。製剤の組成は M2.3.P.2.2 を参照。

1.2.3. カプセル製剤：Gen 2.0

Gen 2.0 の 0.1 mg および 0.25 mg のカプセル製剤を調製した。Gen 2.0 カプセルは，第 1 相試験である C3441023（673-103）試験および C3441007（PRP-001）試験，第 2 相試験である C3441008（673-201）試験ならびに第 3 相試験である C3441009（673-301）試験で使用した（Table 2）。製剤の組成は M2.3.P.2.2 を参照。

1.2.4. カプセル製剤：Gen 3.1

Gen 3.1 の 0.1 mg，0.25 mg および 1 mg のカプセル製剤を調製した。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。Gen 3.1 カプセルは，第 2 相試験である C3441008 試験（673-201 試験）および C3441006（MDV3800-06）試験，第 3 相試験である C3441009 試験（673-301 試験）および C3441021（TALAPRO-2）試験，ならびに第 1 相試験である C3441005 試験（MDV3800-14 試験）および C3441030 試験等で使用した（Table 2）。製剤の組成は M2.3.P.2.2 を参照。

各臨床試験に使用したカプセル製剤とその含量違いの製剤の概要を Table 3 に示す。

Table 3. Formulations Used in Completed and Ongoing Clinical Studies of Talazoparib Company-Sponsored Studies

Study No.	Clinical Study Title/Description	Fed State	Formulation/Generation/Capsule Strengths Supplied
Studies in Healthy Subjects			
C3441023 (673-103) (completed)	Phase 1 food-effect study of talazoparib administered to healthy adult male volunteers	For Treatment A: Overnight fast of at least 10 hours. No food was allowed for at least 4 hours post-dose and no water was allowed for 1 hour before and after study medication administration. For Treatment B: Overnight fast of at least 10 hours; subjects consumed a high-fat (57% fat content) and high-calorie (827 kcal) breakfast provided 30 minutes before dosing	HPMC capsules DP Gen 2.0 (0.25 mg capsules)
Studies in Patients With Cancer			
C3441030 (completed)	A phase 1 study of the safety, pharmacokinetics and anti-tumor activity of talazoparib, PARP inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors	Fasting state (only water from at least 6 hours before dosing to 1 hour after dosing) for before serial PK sampling (ie, on Cycle 1 Day -7 and Cycle 1 Day 22)	HPMC Capsules DP Gen 3.1 (0.25 mg capsules)
C3441007 (PRP-001) (completed)	Phase 1 open-label study of talazoparib in patients with advanced solid tumors (mass balance)	Fasting state (only clear liquids from at least 6 hours before dosing to 1 hour after dosing)	HPMC Capsules DP Gen 1.0 (0.025, 0.05, and 0.25 mg capsules) DP Gen 2.0 (0.25 mg capsules)
C3441022 (PRP-002) (completed)	Phase 1, two-arm, open-label dose-escalation study of talazoparib as a single agent in advanced hematological tumors Arm 1: 0.1, 0.2, 0.3, 0.45, 1.35, and 2 mg QD Arm 2: 0.1 and 0.9 mg QD	Fasting conditions (6 hours pre-dose and 1 hour post-dose) through Cycle 2. Thereafter, talazoparib was administered under fasting conditions for approximately 2 hours pre-dose and 1 hour post-dose	HPMC capsules DP Gen 1.0 (0.025, 0.05, and 0.25 mg)

Table 3. Formulations Used in Completed and Ongoing Clinical Studies of Talazoparib Company-Sponsored Studies

Study No.	Clinical Study Title/Description	Fed State	Formulation/Generation/Capsule Strengths Supplied
C3441008 (673-201, ABRAZO) (completed)[a]	Phase 2, open-label, 2-cohort study evaluated talazoparib in patients with locally advanced or metastatic breast cancer with deleterious germline BRCA mutations using a SWOG 2-Stage design Cohort 1: Patients with a documented CR or PR to a prior platinum-containing regimen for metastatic disease, with disease progression more than 8 weeks after the last dose of platinum. For patients treated with more than 1 prior platinum-containing regimen, the response had to occur to the most recent regimen Cohort 2: Patients who received more than 2 prior cytotoxic chemotherapy regimens for metastatic disease and no prior platinum therapy for metastatic disease. Prior adjuvant or neoadjuvant therapy with platinum was allowed if the first disease recurrence was more than 6 months after the last dose of adjuvant or neoadjuvant platinum	Talazoparib 1 mg QD administered orally at approximately the same time every day, preferably in the morning (with or without food)	HPMC capsules DP Gen 2.0 (0.25 mg capsules) DP Gen 3.1 (0.25 and 1 mg capsules)
C3441009 (673-301, EMBRACA) (completed)	A Phase 3, open-label, randomized, parallel, 2-arm, multicenter study of talazoparib versus physician's choice in germline BRCA mutation subjects with locally advanced or metastatic breast cancer, who have received not more than 3 prior chemotherapy regimens for metastatic disease	Talazoparib 1 mg QD was self-administered orally as close as possible to the same time each day, with or without food	HPMC capsules DP Gen 2.0 (0.25 and 0.1 mg capsules) DP Gen 3.1 (0.25 and 1 mg capsules)

Table 3. Formulations Used in Completed and Ongoing Clinical Studies of Talazoparib Company-Sponsored Studies

Study No.	Clinical Study Title/Description	Fed State	Formulation/Generation/Capsule Strengths Supplied
C3441020 (completed)	A Phase 2, non-randomized, open-label, single-arm, multi-center study of talazoparib for neoadjuvant treatment of germline BRCA1/2 mutation patients with early human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer	Talazoparib was self-administered with or without food by mouth at approximately the same time each day outside the clinic, except on days when dose was taken in the clinic after the PK samplings	HPMC capsules DP Gen 3.1 (0.25 and 1 mg capsules)
C3441006 (MDV3800-06, TALAPRO-1) (completed)	A Phase 2, open-label, response rate study of talazoparib in men with DNA repair defects and metastatic castration-resistant prostate cancer who previously received taxane-based chemotherapy and progressed on at least 1 novel hormonal agent (enzalutamide and/or abiraterone acetate/prednisone)	Patients should self-administer talazoparib QD orally, with or without food	HPMC capsules DP Gen 3.1 (0.25 and 1 mg capsules)
C3441021 (TALAPRO-2) (completed)	A Phase 3, randomized, double-blind-, placebo-controlled study of talazoparib with enzalutamide in metastatic castration resistant prostate cancer	Talazoparib or talazoparib/placebo was administered with or without food	HPMC capsules DP Gen 3.1 (0.1 and 0.25 mg capsules)
C3441003 (MDV3800-03) (completed)	Phase 1 open-label study of ^{14}C-talazoparib in patients with advanced solid tumors (mass balance)	Overnight fast from at least 8 hours before until at least 2 hours after the administration of talazoparib	Oral solution of 1 mg of talazoparib containing 100 µCi of ^{14}C-radiolabeled talazoparib, 200 µg/mL, 0.74 kBq/mL oral solution

Table 3. Formulations Used in Completed and Ongoing Clinical Studies of Talazoparib Company-Sponsored Studies

Study No.	Clinical Study Title/Description	Fed State	Formulation/Generation/Capsule Strengths Supplied
C3441004 (MDV3800-04) (completed)[b]	Phase 1 open-label, two-arm, 2-period, drug-drug interaction study to evaluate the effect of itraconazole and rifampin on the PK of talazoparib in patients with advanced solid tumors Arm A: 2 single doses, each of 0.5 mg talazoparib (2 capsules of 0.25 mg) Arm B: 2 single doses, each of 1.0 mg talazoparib (1 capsule of 1.0 mg)	Overnight fast from at least 8 hours before until at least 2 hours after the administration of talazoparib	HPMC capsules DP Gen 3.1 (0.25 mg and 1 mg capsules)
C3441010 (MDV3800-13) (ongoing)	A single-arm, open-label, multicenter, extended treatment, safety study in patients treated with talazoparib	Talazoparib dose is either 1 mg QD or the last tolerated dose QD in the originating study administered orally with or without food	HPMC capsules DP Gen 3.1 (0.25 mg and 1 mg capsules)
C3441005 (MDV3800-14) (completed)	Phase 1 open-label study to evaluate the effect of talazoparib on cardiac repolarization in patients with advanced solid tumors	Talazoparib 1 mg QD given orally Fasting for at least 6 hours before and 2 hours after the dose on Days 1 and 22. On other days, talazoparib may be taken with or without food	HPMC capsules DP Gen 3.1 (0.25 mg and 1 mg capsules)

Table 3. Formulations Used in Completed and Ongoing Clinical Studies of Talazoparib Company-Sponsored Studies

Study No.	Clinical Study Title/Description	Fed State	Formulation/Generation/Capsule Strengths Supplied
Studies in Patients With Advanced Solid Tumors and Renal Impairment			
C3441001 (MDV3800-01) (completed)	An open-label, non-randomized, multicenter, Phase 1 trial to investigate the PK and the safety of talazoparib in patients with various advanced solid tumors and impaired renal function Patients are enrolled in parallel and assigned to one of 4 groups based on their renal function Renal function defined for each group according to the MDRD formula is as follows: • Group A (control, normal renal function): eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2 • Group B (mild renal impairment): eGFR ≥60 and ≤89 mL/min/1.73 m^2 • Group C (moderate renal impairment): eGFR ≥30 and ≤59 mL/min/1.73 m^2 • Group D (severe renal impairment): eGFR ≥15 and ≤29 mL/min/1.73 m^2, not on dialysis	Talazoparib 0.5 mg QD (2 capsules of 0.25 mg) given orally Fasting for at least 6 hours before and 4 hours after the dose on Days 1 and 22. On other days, talazoparib may be taken with or without food	HPMC capsules DP Gen 3.1 (0.25 mg capsules)

Table 3. Formulations Used in Completed and Ongoing Clinical Studies of Talazoparib Company-Sponsored Studies

Study No.	Clinical Study Title/Description	Fed State	Formulation/Generation/Capsule Strengths Supplied
Studies in Patients With Advanced Solid Tumors and Hepatic Impairment			
C3441002 (MDV3800-02) (completed)	An open-label, non-randomized, multicenter, Phase 1 trial to investigate the PK and the safety of talazoparib in patients with advanced solid tumors and impaired hepatic function. Patients will be assigned to one of the 4 groups based on their hepatic function. Hepatic function defined for each group as per the NCI-ODWG classification is as follows: Group A (control, normal hepatic function): TB and AST ≤ULN Group B (mild hepatic dysfunction): TB ≤ULN and AST >ULN or TB >1.0 to 1.5 × ULN and any AST value Group C (moderate hepatic dysfunction): TB >1.5 to 3.0 × ULN and any AST value Group D (severe hepatic dysfunction): TB >3 × ULN and any AST value	Talazoparib 0.5 mg QD (2 capsules of 0.25 mg) given orally Fasting for at least 6 hours before and 4 hours after the dose on Days 1 and 22. On other days, talazoparib may be taken with or without food	HPMC capsules DP Gen 3.1 (0.25 mg capsules)

Data source: Clinical Study Protocols, and Module 3 Table 3.2.P.2.2-2 and Table 3.2.P.2.2-3.
AST=aspartate aminotransferase; BRCA=breast cancer susceptibility gene; CR=complete response; CSR=clinical study report; DP=drug product; eGFR=estimated glomerular filtration rate; HPMC=hypromellose; MDRD=modification of diet in renal disease; NCI-ODWG=National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group; PK=pharmacokinetic (s); PARP=poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase; PR=partial response; QD=once daily; SWOG=Southwest Oncology Group; TB=total bilirubin; ULN=upper limit of normal.

a. "Completed" study refers to a study for which the primary analysis has been conducted and a CSR finalized; patients enrolled in these studies may still be receiving treatment or continue to be followed for safety and survival data per protocol. "Ongoing" studies are those for which the primary analysis has not been conducted and a CSR is not available.

b. An overview of ongoing clinical pharmacology studies in patients with cancer, MDV3800-01 (renal impairment), MDV3800-02 (hepatic impairment), and MDV3800-04 (DDI study with P-glycoprotein inhibitor and P-glycoprotein inducer) is presented in the M2.7.2.

1.3. 分析法の概要

1.3.1. PK 解析用ヒト血漿試料およびヒト尿試料の採取

ヒト血漿中タラゾパリブ濃度を測定するため，治験実施計画書で規定した各時点で，K_3EDTA 入り採血管に約 3～5 mL の血液を採取した。試料は採血後に直ちに氷浴に移し，その後約 1500 *g*，約 10 分間，4℃下で冷却遠心分離した。採血後 1 時間以内に，分離した血漿を適切にラベル表示した冷凍保存用バイアルに分取し，約-20℃以下で保存した。

ヒト尿中タラゾパリブ濃度を測定するため，治験実施計画書で規定した蓄尿期間で尿試料を採取した。蓄尿期間内で採取した各尿試料は約 4℃で保存した。各蓄尿期間の終了時に，その期間内に採取したすべての尿試料を十分に混合した上で総量を測定し，症例報告書に記録した。各蓄尿期間の終了後 1 時間以内に，総量の尿から約 20 mL の尿を適切にラベル表示した冷凍保存用バイアルに分取し，約-20℃以下で保存した。

1.3.2. 生体試料中薬物濃度分析法

ヒト血漿中およびヒト尿中のタラゾパリブ濃度を測定するため，LC-MS/MS 法を受託研究機関で開発し，バリデートした。バリデーション試験の結果は，血漿中薬物濃度分析法（C3449004 試験）および尿中薬物濃度分析法（C3449005 試験）のバリデーション試験報告書にまとめた。のちに両分析法を第 2 の受託研究機関へ移管し，バリデートした。移管後のバリデーション試験の結果は，血漿中薬物濃度分析法（C3449006 試験，C3449007 試験）および尿中薬物濃度分析法（C3449008 試験）のバリデーション試験報告書に示した。その後，血漿中薬物濃度分析法（C3449001 試験）および尿中薬物濃度分析法（C3449003 試験）をさらに第 3 の受託研究機関へ移管し，バリデートした。C3449001 試験でバリデートした血漿中薬物濃度分析法は，中国国内での分析に使用するため 2020 年に第 4 の受託研究機関へ移管し，バリデートした（C3449013 試験）。また，別途血漿蛋白結合評価用の試料中タラゾパリブ濃度を測定するための分析法（C3449002 試験）およびマスバランス試験である C3441003（MDV3800-03）試験の血漿試料中および尿試料中（^{14}C 標識）タラゾパリブ濃度を測定するための分析法（血漿試料：C3449009 試験，尿試料：C3449010 試験）を開発し，バリデートした。

上記分析方法の概要とその分析法を用いた臨床試験番号一覧を Table 4 に示した。分析法の詳細，バリデーション評価項目および性能結果は，分析法バリデーション報告書に記載した。バリデーション報告書，その補遺および改訂内容は M5.3.1.4 に含めた。

Table 4 に示したすべての臨床試験でのタラゾパリブに関する分析に対して ISR 評価を実施し，いずれも評価基準を満たしたことを確認した。試料分析における分析性能の詳細は分析報告書（CSR に添付）に示した。

ヒト血漿中およびヒト尿中タラゾパリブの定量法のバリデーションは，一連のガイダンス（「Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Veterinary Medicine (CVM), May 2001」，「Guideline on Bioanalytical Method Validation, Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency, EMA/CHMP/EWP/192217/2009」，「Reflection Paper on Guidance for Laboratories that Perform the Analysis or Evaluation of Clinical Trial Samples, European Medicines Agency, EMA/INS/GCP/532137/2010」），業界標準（ベ

ストプラクティス）ならびにファイザー社内および受託研究機関の標準業務手順書に従って実施した。

1.3.2.1. 個々の分析法の要約

血漿中タラゾパリブ分析法（C3449004 試験，C3449006 試験，C3449007 試験，C3449001 試験，C3449013 試験）

タラゾパリブとその安定同位体標識の IS は，LLE 法によりヒト血漿 200 µL から抽出した。試料に有機溶媒を加えて混合し，遠心分離後に有機相を 96 ウェルプレートに移し，窒素気流下で溶媒を乾固させた。残渣を再溶解し，陽イオン化モードの ESI を用いた LC-MS/MS 法により分析した。C18 カラムを用いてグラジエント溶離によりクロマトグラフ分離を行った。本分析法のヒト血漿中タラゾパリブの定量範囲は 5.00～5000 pg/mL であった（C3449004 試験，C3449006 試験）。その後，臨床開発の進行に伴い，臨床試験における薬物濃度範囲を確保するため，分析に用いる血漿試料の分量を 50 µL に減らし，定量範囲を 25.0～25000 pg/mL に引き上げた（C3449007 試験，C3449001 試験，C3449013 試験）。

C3441009 試験の血漿試料の分析は，第 2 および第 3 の受託研究機関で実施した。初めに第 2 の受託研究機関で，分析開始からの 7 分析単位は定量範囲 5.00～5000 pg/mL の分析法（C3449006 試験），あとの 11 分析単位は定量範囲 25.0～25000 pg/mL の分析法（C3449007 試験）で分析した。この 2 つの分析法（C3449006 試験および C3449007 試験）は，QC 試料を用いたクロスバリデーション試験を実施し，予め設定した評価基準を満たしたことを確認した（C3449007 試験）。その後，同治験内で第 3 の受託研究機関に分析法を移管し血漿試料を測定した。両分析施設間の比較のため，第 2 の受託研究機関で作成・分析した QC 試料と C3441009（673-301）試験の ISR 試料を用いて，第 3 の受託研究機関でクロスバリデーション試験を実施した。クロスバリデーション試験の結果は，予め設定した評価基準を満たした（C3449001 試験）。
C3441021 試験の血漿試料の分析は，第 3 の受託研究機関で実施したが（C3449001 試験でバリデートした分析法），中国国内で採取した試料を第 4 の受託研究機関で実施した（C3449013 試験でバリデートした分析法）。

尿中タラゾパリブ分析法（C3449005 試験，C3449008 試験，C3449003 試験）

尿中タラゾパリブおよびその安定同位体標識の IS は，LLE 法によりヒト尿 100 µL から抽出した。試料に有機溶媒を加えて混合し，遠心分離後に有機相を 96 ウェルプレートに移し，窒素気流下で溶媒を乾固させた。残渣を再溶解し，陽イオン化モードの ESI を用いた LC-MS/MS 法により分析した。C18 カラムを用いてグラジエント溶離によりクロマトグラフ分離を行った。本分析法のヒト尿中タラゾパリブの定量範囲は 25.0～25000 pg/mL であった（C3449005 試験，C3449008 試験，C3449003 試験）。

1.3.3. その他の分析法の要約

1.3.3.1. 血漿中エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）分析法（C3439002 試験，C3439003 試験）

ヒト血漿中エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の濃度を測定するため，LC-MS/MS 法を開発しバリデートした。エンザルタミド， その代謝物（N-脱メチル体），およびそれぞれの安定同位体標識の IS は，除蛋白法によりヒト血漿 50 µL から抽出し，LC-MS/MS 法

で分析した。C18 カラムを用いてグラジエント溶離によりクロマトグラフ分離を行った。本分析法のヒト血漿中エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の定量範囲はいずれも 20.0～20000 ng/mL であった（C3439002 試験，C3439003 試験）。

分析法の詳細，バリデーション評価項目および性能結果は，M5.3.1.4 に含めた分析法バリデーション報告書に記載した。C3441021 試験からの試料の分析における分析性能の詳細は分析報告書（CSR に添付）に示した。

1.3.3.2. 遺伝学的分析法

C3441021 試験で採取した腫瘍組織検体，血液検体および唾液検体の遺伝子解析は，FoundationOne CDx（P170019 試験），FoundationOne Liquid CDx（P190032 試験）および [redacted]（00165 試験）などの分析法を用いた。

分析法の詳細，バリデーション評価項目および性能結果は，M5.3.1.4 に含めた分析法バリデーション報告書に記載した。C3441021 試験からの試料の分析における分析性能の詳細は分析報告書（CSR に添付）に示した。

Table 4. Summary of the Validated Analytical Methods for Talazoparib

Pfizer/Vendor Validation No.	Matrix	LLOQ (pg/mL)	Calibration Range (pg/mL)	Inter-Assay Precision %CV	Inter-Run Accuracy %RE	Protocol No.
C3449004/8236549	Plasma	5.00	5.00-5000	≤4.4%	−0.8% to 0.0%	PRP001 (C3441007) PRP002 (C3441022)
C3449005/8236550	Urine	25.0	25.0-25000	≤7.7%	2.8% to 7.3%	PRP001 (C3441007) PRP002 (C3441022)
C3449006/BMN673-12-042 (method transfer)	Plasma	5.00	5.00-5000	≤3.9%	−0.8% to 4.4%	673-103 (C3441023) 673-301 (C3441009)
C3449007/BMN673-15-035 (partial and cross validation)	Plasma	25.0	25.0-25000	≤4.1%	1.6% to 5.9%	673-301 (C3441009)
C3449008/BMN673-13-003 (method transfer)	Urine	25.0	25.0-25000	≤7.0%	−0.6% to 4.7%	673-103 (C3441023) 673-301 (C3441009)
C3449003/160850 (method transfer)	Urine	25.0	25.0-25000	≤10.1%	0.6% to 12.4%	MDV3800-01 (C3441001) MDV3800-02 (C3441002)
C3449009/16138 (method transfer)	Plasma	25.0	25.0-25000	≤13.9%	−4.3% to 1.5%	MDV3800-03 (C3441003)
C3449010/16145 (method transfer)	Urine	25.0	25.0-25000	≤22.8%	−7.6% to 7.2%	MDV3800-03 (C3441003)
C3449001/151208 (method transfer and cross-validation)	Plasma	25.0	25.0-25000	≤10.9%	−2.4% to 3.2%	673-201 (C3441008) 673-301 (C3441009) MDV3800-14 (C3441005) MDV3800-06 (C3441006) MDV3800-01 (C3441001) MDV3800-02 (C3441002) MDV3800-04 (C3441004) C3441021 C3441030
C3449013 (method transfer)	Plasma	25.0	25.0-25000	≤10.9%	−1.1% to 2.4%	C3441021
C3449002/170579	Plasma/ Buffer (50:50, v/v)	25.0	25.0-25000	≤12.1%	−0.7% to 2.1%	MDV3800-01 (C3441001) MDV3800-02 (C3441002)

Source: Module 5.3.1.4; C3449001, C3449002, C3449003, C3449004, C3449005, C3449006, C3449007, C3449008, C3449009, C3449010 and C3449013.
%CV=percent coefficient of variation; LLOQ=lower limit of quantitation; LTS=long-term storage stability; %RE=percentage relative error.

1.4. PK パラメータおよび統計手法

1.4.1. 食事の影響試験（C3441023 試験）

食事の影響を評価した第 1 相試験（C3441023 試験）の統計解析では，食後および空腹時条件下でのタラゾパリブの主要な PK パラメータ（C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}および T_{max}）の比較を実施した。PK パラメータの推定と統計解析の実施には [redacted]（[redacted]）を使用した。自然対数変換した AUC_{inf}，AUC_{last}および C_{max}は，必要に応じて，投与順序，投与期間および投与群を固定効果として，投与順序内被験者をランダム効果として混合効果モデルを使用して解析した。比較の際の対照称群を空腹時投与とした。最小二乗平均比（試験群/対照群の比）の推定値とその 90% CI をモデルから求めた。両投与期間を完了し，PK パラメータが評価可能であったすべての被験者を比較に含めた。また，ノンパラメトリック Koch テストを使用して，T_{max}の投与群間差（中央値）について統計的な比較を実施した。

1.4.2. 含量違いのカプセル製剤比較に用いた PK 解析

タラゾパリブの含量違いのカプセル製剤別（1×1 mg カプセル vs 4×0.25 mg カプセル）の血漿中 C_{trough}を要約し，海外第 2 相試験（C3441008 試験）および海外第 3 相試験（C3441009 試験）に参加した患者のうち，投与遵守基準に合致した PK データを有する患者から得られたデータを用いて比較した（詳細は 3.3.4.2.1 項を参照）。

また，C3441007（PRP-001）試験，C3441022（PRP-002）試験，C3441008（673-201）試験および C3441009（673-301）試験からプールされたデータを用いて，タラゾパリブのポピュレーション PK モデルを構築し，タラゾパリブの PK に対する有意な共変量を特定した。さらに，タラゾパリブの吸収速度と吸収量に対する含量違いのカプセル製剤，食事の有無および制酸薬の併用投与による影響を検討した（解析の詳細は，M2.7.2.1.3.2.2 項およびM5.3.3.5, PMAR-EQDD-C344a-DP4-840 を参照）。

1.4.3. 含量違いのカプセル製剤比較に用いた有効性および曝露量－有効性解析

含量違いのカプセル製剤の有効性の比較として，以下の 4 種の解析を実施した。

1. C3441009（673-301）試験の Intent-To-Treat（ITT）集団に対し，1 mg 用量として 1×1 mg カプセルを投与された患者からのデータのみを用いて，IRF による主要評価項目である PFS の感度分析を実施した（この有効性解析の詳細は，673-301 CSR，9.7.1.5.2 項を参照）。

2. C3441009（673-301）試験の患者のうち，1 mg 用量として 4×0.25 mg カプセルを投与された患者と 1 mg 用量として 1×1 mg カプセルを投与された患者を対象に PFS のサブグループ解析を実施した（このサブグループ解析の詳細は，673-301 CSR，9.7.1.5.1 項を参照）。

3. C3441009（673-301）試験の患者のうち，1 mg 用量として 4×0.25 mg カプセルを投与された患者と 1 mg 用量として 1×1 mg カプセルを投与された患者を対象に，未確定の CR または PR に対する治験責任医師の評価による ORR のサブグループ解析を実施した（このサブグループ解析の詳細は，673-301 CSR，11.4.2.2.2 項を参照）。

4. C3441008（673-201）試験および C3441009（673-301）試験から得られたデータを対象に，IRF に基づく PFS の曝露－反応解析を試験毎に実施した。用量変更による曝露量の変動を

考慮し，時点に応じた曝露量の指標を用い，タラゾパリブの曝露量と PFS との相関関係を評価した。曝露量の指標として，時間 0 から PFS イベント時間（t）までの $C_{avg,t}$ を用いた。各 PFS イベントで，イベントが発生した患者と時間 t でリスクのあるすべての患者について，時間 0 から PFS イベント時間（t）までの $C_{avg,t}$ を算出し，Cox 比例ハザード法を用いて PFS イベントを発生する確率との相関を検討した。含量の異なる製剤の影響（1 mg 用量として 4×0.25 mg カプセル vs 1×1 mg カプセル）は，PFS の共変量として評価した（この曝露－反応解析の詳細は，M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344a-DP4-841 を参照）。

1.4.4. 含量違いのカプセル製剤比較に用いた安全性および曝露量－安全性解析

含量違いのカプセル製剤の安全性の比較として，以下の 2 種の解析を実施した。

1. すべてのグレードおよびグレード 3 以上の骨髄抑制に関連する AE として貧血，血小板減少症および好中球減少症等について，C3441008（673-201）試験および C3441009（673-301）試験から得られたデータを使用して，タラゾパリブの含量違いのカプセル製剤別（1×1 mg カプセル vs 4×0.25 mg カプセル）に要約した（この安全性解析の詳細は，M2.7.4.5.2.2 項を参照）。

2. C3441008（673-201）試験および C3441009（673-301）試験から得られたデータを対象に，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といった安全性エンドポイントについての曝露－反応解析を実施した。有効性での解析と同様に，上記の各安全性イベントでイベントが発生した患者とリスクのあるすべての患者について，時間 0 から時間 t までの $C_{avg,t}$ を算出し，Cox 比例ハザード法を用いてグレード 3 以上の貧血，血小板減少症および好中球減少症を発生する確率との相関を検討した。含量の異なる製剤の影響（1 mg 用量として 1×1 mg カプセル vs 4×0.25 mg カプセル）は，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共変量として評価した（この曝露－反応解析の詳細は，M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344a-DP4-841 を参照）。

2. 個々の試験結果の要約

本項では，健康成人を対象にタラゾパリブの PK に対する食事の影響を評価した試験［C3441023（673-103）試験］の試験概要および結果を要約する。なお，タラゾパリブトシル酸塩のカプセル製剤としての開発中にその他の生物薬剤学試験は実施していない。

2.1. 食事の影響試験（C3441023 試験：海外第 1 相試験）

本試験は，健康成人男性にタラゾパリブを経口投与したときのタラゾパリブの相対的バイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価することを目的に実施した。

2.1.1. 試験デザイン

C3441023（673-103）試験は，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対する食事の影響を評価することを目的に実施した，タラゾパリブの無作為化，非盲検，単回投与，2 投与順序，2 期クロスオーバー試験である。18 人の被験者に，2 つの異なる投与条件（投与 A：10 時間以上の一晩絶食後に投与，投与 B：高脂肪，高カロリー食を摂取後に投与）で タラゾパリブ 0.5 mg［2×0.25 mg（Gen 2.0）］カプセルを投与した。

C3441023（673-103）試験の投与期間と投与コホートを Table 5 に要約する。

Table 5. Treatment Periods and Cohorts in Study C3441023 (673-103)

Sequence (No. of Planned Subjects)	Period 1	Washout Period	Period 2	Follow-Up Visit
1 (n=9)	Treatment A	At least 21 days from previous dose	Treatment B	Approximately 21 days from previous dose[a]
2 (n=9)	Treatment B		Treatment A	

Source: Study 673-103 CSR Table 9-2.
Treatment A=Two 0.25-mg talazoparib capsules administered after an overnight fast.
Treatment B=Two 0.25-mg talazoparib capsules administered after a high-fat, high-calorie breakfast.
PK=pharmacokinetic(s).
a. The follow-up safety/PK assessment visit was to occur 21 days (±12 hours) after the last talazoparib dose.

投与 A では，10 時間以上の一晩絶食後に 240 mL の水とともに被験者に投与した。投与後少なくとも 4 時間は絶食とし，投与の前後 1 時間は飲水も禁止した。

投与 B では，10 時間以上の一晩絶食後，被験者は投与前 30 分に高脂肪（57%の脂肪含有量）および高カロリー（827 kcal）の朝食を摂取した。被検者は一定の速度で食事を摂取し，投与の 10 分前までに食事を終えた。食事開始から約 30 分後に 240 mL の水とともにタラゾパリブを投与した。投与後少なくとも 4 時間は絶食とし，投与の前後 1 時間は飲水も禁止した。

被験者は，投与後 4.5 時間（± 15 分）に標準的な昼食を摂取するなど，各投与期間中はほぼ同じ時間に予定された標準的食事を摂取した。また，投与の前後 1 時間を除き，飲水可能とした。

両投与期間において，投与前，投与後 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，3，4，5，6，8，10，12，24，48，96，168，240 および 336 時間に，血漿タラゾパリブ濃度を測定するための PK 用血液検体を採取した。また，投与後 21 日（± 12 時間）の予定されたフォローアップ来院時（すなわち，第 2 期 1 日目のタラゾパリブ投与後 504 時間に），PK 解析用に追加の血液検体を採取した。また，両投与期間において，尿中タラゾパリブ濃度を測定するために，投与前 90 分以内に尿採取（単一サンプル）を実施し，投与後 0～12，12～24 および 24～48 時間に採取した。各時間間隔中に収集した総尿量を記録し，投与後 12，24 および 48 時間に収集した総尿量の算出に使用した。

2.1.2. タラゾパリブの血漿中薬物動態結果

本試験に組み入れられた 18 人の被験者全員が両投与期間を完了し，PK 解析の対象となった。各投与条件の血漿中タラゾパリブ濃度－時間プロファイルについて，投与後 504 時間までのプロファイルを Figure 1 に，投与後 24 時間までのプロファイルを Figure 2 に示す［いずれも平均値 ± 標準偏差（SD）］。異なる食事条件下の血漿中タラゾパリブの PK パラメータおよびその統計的比較として投与群間比の 90%CI をそれぞれ Table 6 および Table 7 に要約する。

第 2 期の投与前のタラゾパリブの血漿中濃度は，18 人の被験者全員で LLOQ（5 pg/mL）を上回り，第 1 期投与期間中の投与からの少量のタラゾパリブが存在していたことを示していた。しかしながら，投与前の濃度値が各被験者の第 2 期の C_{max} 値の 5%未満（範囲：0.24%～4.11%）であったこと，および無作為化，2 投与順序で実施している本試験の統計解析には，固定効果として投与期間が含まれていることから，21 日間の休薬期間は適切であると判断した（M5.3.1.1

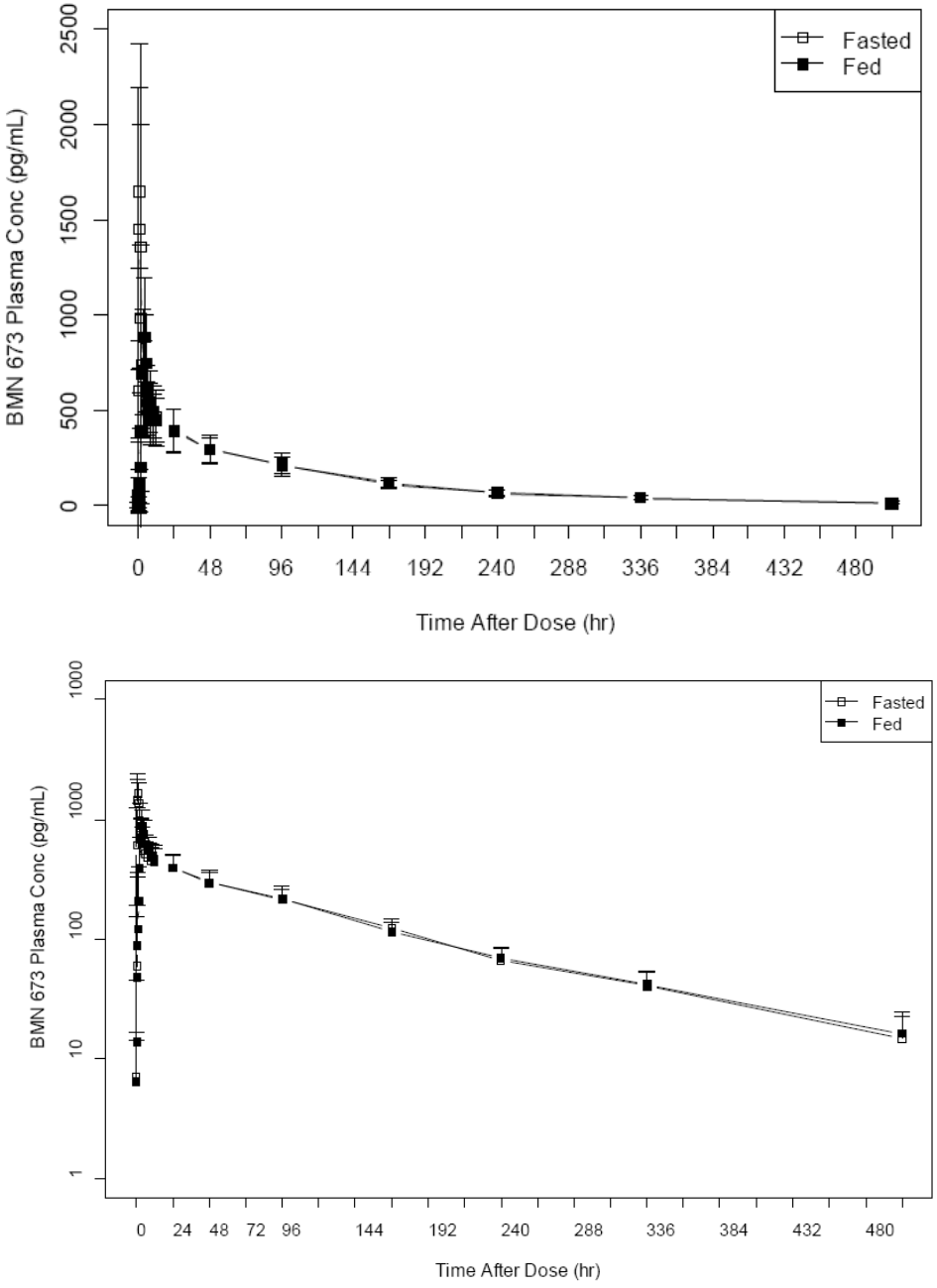
Study 673-103 PK Report，Appendix 9 参照）。したがって，第 2 期のタラゾパリブ PK データのノンコンパートメント解析に対して調整は行なわなかった。

高脂肪，高カロリー食を摂取後にタラゾパリブを投与（食後投与）したとき，一晩の絶食条件下での投与（絶食下投与）に比べてタラゾパリブの吸収が遅れたが，吸収量（AUC）には影響しなかった。平均血漿中濃度推移を見ると，タラゾパリブの吸収が遅延し，絶食下投与と比較して食後投与の C_{max} が低下していた。タラゾパリブの T_{max}（中央値）は，絶食下投与では 1 時間であったのに対し，食後投与では 4 時間であった。タラゾパリブの C_{max}（幾何平均値）は，絶食下投与では 1849 pg/mL に対し，食後投与では 996 pg/mL であった。タラゾパリブの AUC_{inf}（幾何平均値）は，食後投与および絶食下投与でそれぞれ 61065 pg•h/mL と 62551 pg•h/mL であった（Table 6）。タラゾパリブの AUC_{last}，AUC_{inf}， CL/F， V_z/F の幾何平均値および t½の平均値は，いずれも食後投与と絶食下投与で類似していた。

タラゾパリブの PK パラメータの統計的比較の結果は，食後投与（試験群）での C_{max} が絶食下投与（対照群）と比較して約 46%低かったが，AUC_{inf} は有意な影響を受けなかった。C_{max} の幾何最小二乗平均の比（90% CI）は 53.88%（48.12%～60.34%）であり，AUC_{inf} の幾何最小二乗平均の比（90% CI）は 97.62%（92.48%～103.05%）であった。食後投与の T_{max}（中央値）は絶食下投与と比較して，2.63 時間（90% CI: 2.13～3.13 時間）遅延した。

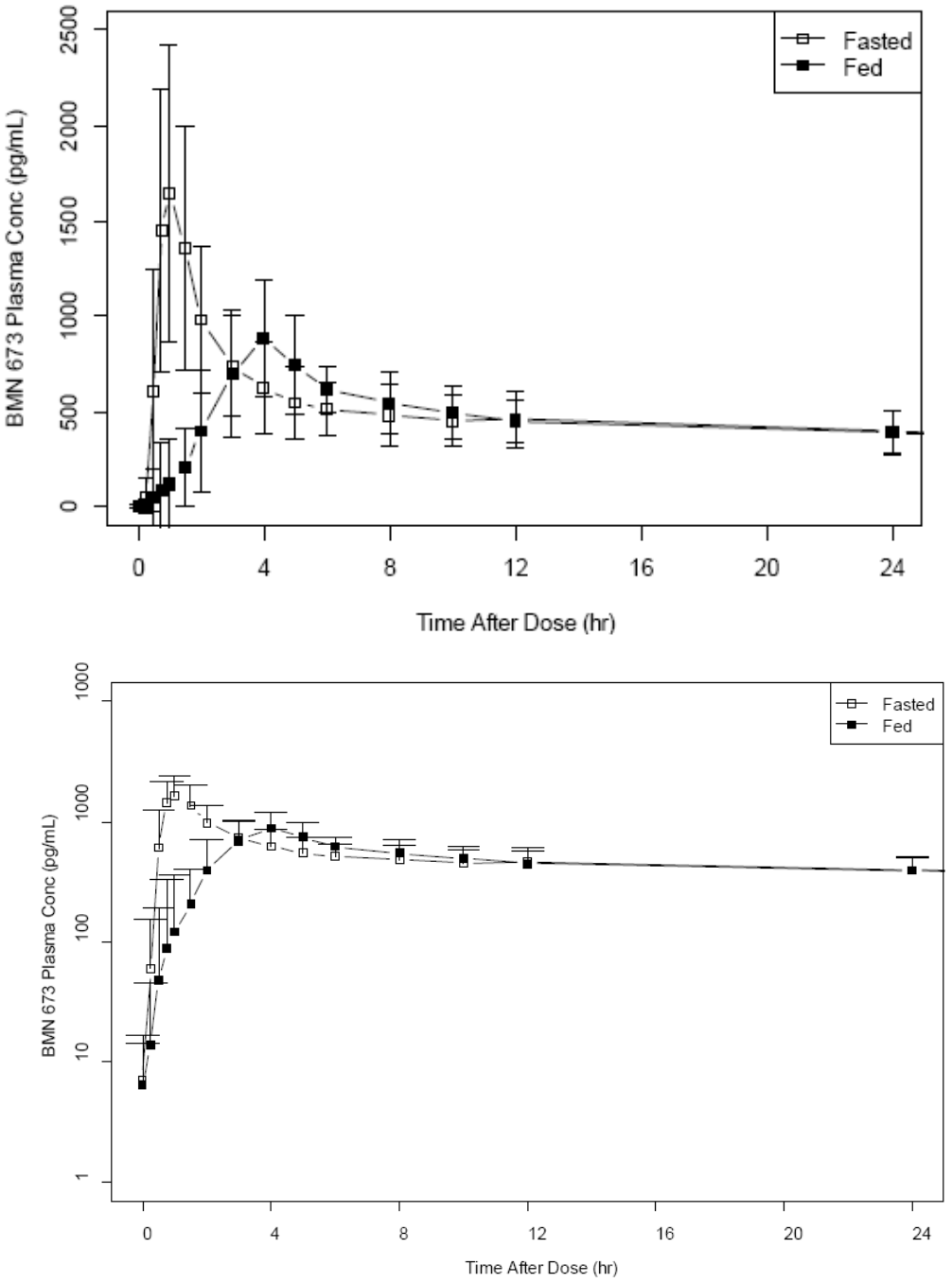
食後投与および絶食下投与でのタラゾパリブの AUC_{inf} の被験者間変動は，幾何変動係数（%CV）値でそれぞれ 19%および 18%と同様な値であった。食後投与の場合，絶食下投与と比較してタラゾパリブの C_{max} の被験者間変動は低く，C_{max} の幾何%CV 値はそれぞれ 22%および 41%であった。

Figure 1. Overlaid Mean (±SD) Plasma Talazoparib Concentration-Time Profiles Following a Single 0.5-mg Oral Dose of Talazoparib Under Fasted and Fed Conditions – Complete PK Collection Interval [Study C3441023 (673-103)]



Source: Study 673-103 PK Report Figure 9.1.1.1 and Appendix 3.
The lower limit of quantitation was 5 pg/mL.
Summary statistics were calculated by setting concentration values below the lower limit of quantitation to 0. Upper and lower panels are in linear and semi-logarithmic scales, respectively.
BMN 673=talazoparib; hr=hour(s); PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation.

Figure 2. Overlaid Mean (±SD) Plasma Talazoparib Concentration-Time Profiles Following a Single 0.5-mg Oral Dose of Talazoparib Under Fasted and Fed Conditions – Initial 24 Hours Post-Dose [Study C3441023 (673-103)]



Source: Study 673-103 PK Report Figure 9.1.1.2 and Appendix 4.
The lower limit of quantitation was 5 pg/mL.
Summary statistics were calculated by setting concentration values below the lower limit of quantitation to 0. Upper and lower panels are in linear and semi-logarithmic scales, respectively.
BMN673=Talazoparib; HR=hour(s); PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation.

Table 6. Summary of Plasma Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following a Single 0.5-mg Oral Dose of Talazoparib Under Fasted and Fed Conditions [Study C3441023 (673-103)]

Parameters (Units)	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment	
	Treatment A: Fasting	Treatment B: Fed
N, n	18, 18	18, 18
AUC_{inf} (pg·h/mL)	62551 (18)	61065 (19)
AUC_{last} (pg·h/mL)	59694 (19)	58215 (19)
C_{max} (pg/mL)	1849 (41)	996 (22)
T_{max} (hr)	1.00 (0.50-1.52)	4.00 (0.75-5.00)
$t_{½}$ (hr)	116.7 (± 38.3)	113.6 (± 31.9)
CL/F (L/h)	7.99 (18)	8.19 (19)
V_z/F (L)	1289 (33)	1302 (25)

Source: Study 673-103 PK report Appendix 10
Pharmacokinetic parameters are defined in M 2.7.2 Table 3.
Treatment A: 0.5-mg talazoparib administered as two 0.25-mg capsules after an overnight fast of at least 10 hours.
Treatment B: 0.5-mg talazoparib administered as two 0.25-mg capsules after a high-fat, high-calorie breakfast.
AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last measurable concentration; CL/F=apparent oral clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; hr=hour(s); N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects with reportable AUC_{inf}, CL/F, V_z/F, and $t_{½}$ parameters; SD=standard deviation; $t_{½}$=terminal half-life; T_{max}=time to first occurrence of C_{max}; V_z/F=apparent volume of distribution.
[a.] Geometric mean (geometric %CV) is shown for all PK parameters except median (range) for T_{max} and arithmetic mean (±SD) for $t_{½}$.

Table 7. Statistical Summary of Talazoparib Plasma Pharmacokinetic Parameters Under Fed and Fasting Conditions [Study C3441023 (673-103)]

Parameter (Units)	GLSM		GLSM Ratio[a]	90% CI[a]
	Fed (Test)	Fasting (Reference)		
AUC_{inf} (pg·h/mL)	61065	62551	97.62	92.48-103.05
AUC_{last} (pg·h/mL)	58215	59694	97.52	92.18-103.18
C_{max} (pg/mL)	996.3	1849	53.88	48.12-60.34
Parameter (Units)	**Median**			
	Fed (Test)	**Fasting (Reference)**	**Treatment Difference Median**	**90% CI**
T_{max}, (hr)	4	1	2.63	2.13-3.13

Source: Study 673-103 PK Report Table 9.1.3.1.
Treatment A: 0.5-mg talazoparib administered as two 0.25-mg capsules after an overnight fast of at least 10 hours.
Treatment B: 0.5-mg talazoparib administered as two 0.25-mg capsules after administered after a high-fat, high-calorie breakfast.
AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; GLSM=geometric least squares mean; PK=pharmacokinetic(s); T_{max}=time to first occurrence of C_{max}.
[a.] The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

2.1.3. タラゾパリブの尿中 PK の結果

全 18 例の患者から予定された尿検体採取が完了し，PK 解析の対象となった。食後投与および絶食下投与したときの尿中タラゾパリブの PK パラメータの要約を Table 8 に示す。

タラゾパリブ 0.5 mg を単回経口投与したときのタラゾパリブ未変化体の尿中排泄は，食後投与および絶食下投与で同程度であった。タラゾパリブ未変化体の Ae の平均値は，投与時から投与後 12 時間までは 43.05～47.19 µg，投与時から投与後 24 時間までは 66.37～70.02 µg，投与時から 48 時間では 105.50～106.33 µg であった。尿中に排泄されたタラゾパリブ未変化体の投与量に対する割合（Ae%）の平均値は，投与後 12 時間以内では 9%，投与後 24 時間以内では 13%～14%，48 時間以内では 21%であった。CLr の幾何平均値は食後投与および絶食下投与で同程度であり，投与時から投与後 12 時間までは 6.38～6.97 L/h，投与時から投与後 24 時間までは 5.63～5.95 L/h，投与時から投与後 48 時間までは 5.18～5.47 L/h であった。

Table 8. Summary of Urinary Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following a Single 0.5-mg Oral Dose of Talazoparib Under Fasted and Fed Conditions [Study C3441023 (673-103)]

Parameters (Units)	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment	
	Treatment A: Fasting	Treatment B: Fed
N	18	18
Ae_{12} (µg)	47.19 (20)	43.05 (18)
Ae_{24} (µg)	70.02 (21)	66.37 (17)
Ae_{48} (µg)	106.33 (18)	105.5 (17)
Fe_{12} (%)	9 (20)	9 (18)
Fe_{24} (%)	14 (21)	13 (17)
Fe_{48} (%)	21 (18)	21 (17)
CLr_{12} (L/h)	6.38 (35)	6.97 (19)
CLr_{24} (L/h)	5.63 (34)	5.95 (17)
CLr_{48} (L/h)	5.18 (28)	5.47 (16)

Source: Study 673-103 Clinical Study Report Table 11-4.
Pharmacokinetic parameters are defined in M 2.7.2 Table 3.
Treatment A: 0.5-mg talazoparib administered as two 0.25-mg capsules after an overnight fast of at least 10 hours.
Treatment B: 0.5-mg talazoparib administered as two 0.25-mg capsules after administered after a high-fat, high-calorie breakfast.
Ae_t=amount of unchanged drug excreted in urine from time 0 to time "t"; CL_r=renal clearance; %CV=percent coefficient of variation; Fe_t (%)=percentage of dose excreted in urine from time 0 hours to time "t"; hr=hour(s); N=number of subjects in the treatment group; PK=pharmacokinetic(s).
[a] Arithmetic mean (%CV) is shown for all PK parameters except for CL_r where geometric mean (geometric %CV) is presented.

2.1.4. 安全性の結果

C3441023（673-103）試験では，死亡，重篤な有害事象，重度な有害事象，投与中止および AE による用量の減量は報告されなかった。食後投与（投与 B）期間中の被験者 18 例中 4 例に TEAE が 5 件（歯痛，口腔ヘルペス，頭痛，関節痛および皮膚炎）報告され，絶食下投与（投与 A）期間中の被験者 18 例中 3 例に 3 件の TEAE（腹痛，上気道感染，頭痛）が報告された。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE は，食後投与（投与 B）期間中に発現した頭痛 1 件のみであった。報告された AE の種類に傾向は認められなかった。治験責任医師

により，臨床的に重要であると判断されたまたは AE として報告された臨床検査値，バイタルサインおよび ECG 異常はなかった（Study 673-103 CSR Section 12）。

2.1.5. 結論

- 高脂肪・高カロリー食摂取後にタラゾパリブを投与したとき，一晩の絶食下投与と比較して，タラゾパリブの T_{max} の延長および C_{max} の低下が認められ，食後投与によりタラゾパリブの吸収が遅れた。一方，食後投与時および絶食下投与時の AUC_{inf} は同様であり，タラゾパリブの全体の吸収量には食事の有無による影響は認められなかった。

- タラゾパリブの PK パラメータを統計的に比較した結果，高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したとき（試験群）の C_{max} は，一晩絶食下投与したとき（対照群）よりも 46%低かったが，AUC_{inf} に有意な影響は認められなかった。C_{max} および AUC_{inf} の幾何最小二乗平均の比（試験群／対照群）はそれぞれ 53.88%（90% CI: 48.12%～60.34%），97.62%（90% CI: 92.48%～103.05%）であった。

- 一晩絶食下でタラゾパリブを単回経口投与したときと比較して，高脂肪食とともにタラゾパリブを単回経口投与したときの T_{max}（中央値）は 1 時間から 4 時間に遅延した。T_{max} の投与群間差の中央値（90% CI）は 2.63 時間（90% CI: 2.13～3.13 時間）であった。

- タラゾパリブ 0.5 mg を単回経口投与したときのタラゾパリブ未変化体の尿中排泄は，食後投与および絶食下投与で同様であった。

- これらの結果から，高脂肪・高カロリー食後のタラゾパリブ投与は，経口投与後のタラゾパリブの吸収を遅延させるものの，吸収量全体には影響を及ぼさないことが示唆された。

- 本試験において，健康成人男性にタラゾパリブ 0.5 mg（2×0.25 mg カプセル）を食後および絶食下で単回経口投与したときの安全性およびで忍容性は概して良好であった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. タラゾパリブの溶解性および透過性

異なる pH 値の水溶液（試験液）に対するタラゾパリブトシル酸塩の溶解度を Figure 3 に示す。全体として，タラゾパリブトシル酸塩の溶解度は低かった（M3.2.P.2.2）。タラゾパリブ（1 mg）の最高用量/臨床用量は，試験液での溶解度が低いものの，250 mL 未満の試験液に溶解する。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。

Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験および ADME 試験の結果，タラゾパリブの膜透過性は中等度であった。Caco-2 細胞単層膜を用いて，タラゾパリブの双方向透過性を 10 µmol/L の濃度で評価した。見かけの透過性（P_{app}）値は中等度であり，吸収透過性（管腔側から基底膜側）は 2.49 $\times 10^{-6}$ cm/sec，分泌透過性（基底膜側から管腔側）は 43.4×10-6 cm/sec であった（M2.6.4.3.4 項）。

ADME 試験から，^{14}C-タラゾパリブを 100 µCi 含有するタラゾパリブ経口液剤にてタラゾパリブ 1 mg を単回投与したとき，タラゾパリブの吸収率は少なくとも 68.7%（尿中に回収された総放

射能の割合）であり，タラゾパリブの絶対的バイオアベイラビリティは，尿中で回収されたタラゾパリブの未変化体から少なくとも 54.6%と推定される（3.2 参照）。

Figure 3. Talazoparib Tosylate Aqueous Solubility at Different pH Levels



Source: M3.2.P.2.2.

3.2. 絶対的バイオアベイラビリティ

タラゾパリブは，絶対的バイオアベイラビリティを検討する試験を患者対象に実施することが困難であるため，ヒトにおけるタラゾパリブのバイオアベイラビリティを臨床試験では評価していない。動物における経口バイオアベイラビリティは，ラットで 43%～73%，イヌで 51%～87%であった（M2.4.3.3.1 項）。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は，^{14}C-タラゾパリブを約 100 µCi 含有するタラゾパリブ経口液剤にてタラゾパリブ 1 mg を単回投与したとき，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，少なくとも 54.6%（尿中で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。詳細については，M2.7.2.2.2.6 項で考察する。

3.3. 臨床試験製剤および市販予定製剤の生物学的同等性および類似性について

3.3.1. 臨床試験製剤

C3441008 試験および C3441009 試験では，2 つの世代の即放性カプセル剤を使用した。各試験の開始時は，0.25 mg カプセル（Gen 2.0）のみが使用可能であったため，1 mg 投与には 0.25 mg カプセル（Gen 2.0）4 個を使用した。試験実施中に Gen 3.1 の処方が導入され 1 mg カプセルと 0.25 mg カプセル（Gen 3.1）が使用可能となり，Gen 3.1 導入後の試験後期に組み入れられた患者には 1 mg 投与に 1 mg カプセル（Gen 3.1）を使用した。なお，各治験実施施設の 0.25 mg カプセル（Gen 2.0）の在庫がなくなった時点で 0.25 mg カプセル（Gen 3.1）へ切り替え，各患者で切り替えたタイミングの情報は CRF で収集していない。ただし，Cycle 1 内では初回投与時に処方された製剤から別の製剤への切り替えは行われておらず，Generation が変更されていないことを確認した（3.3.6.2 項参照）。なお，0.25 mg カプセル（Gen 2.0 または Gen 3.1）4 個/日で投

与を開始した患者および 1 mg カプセル（Gen 3.1）1 個/日で投与を開始した患者数は，C3441008 試験ではそれぞれ 29 例および 54 例であり，C3441009 試験ではそれぞれ 69 例および 217 例であった（Table 9）。どちらの試験でも減量時には，0.25 mg カプセル（Gen 2.0 または Gen 3.1）を使用した。C3441008 試験および C3441009 試験における製剤の使用状況を Figure 4 に示す。

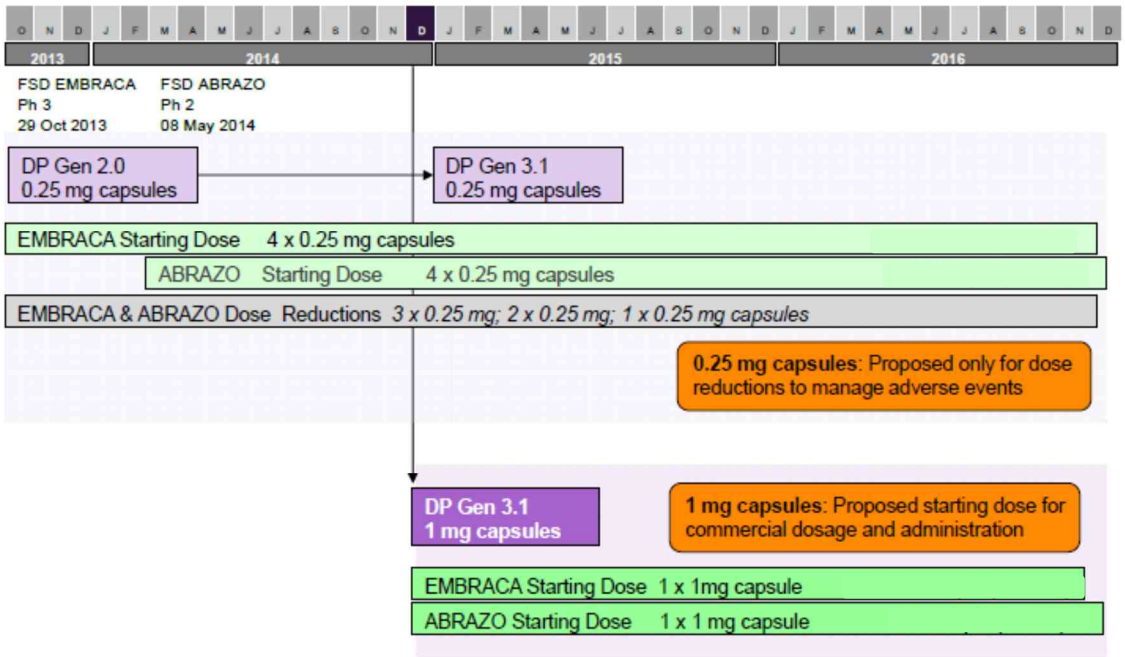
なお，日本で実施した第 1 相試験（C3441030 試験）では切り替え後の製剤である 0.25 mg カプセル（Gen 3.1）のみを使用している。

Table 9. Number of Patients Who Received 1 x 1 mg Capsules versus 4 x 0.25 mg Capsules as the 1 mg Dose in Study 673-301 and Study 673-201

Patients received 1 mg dose as	Study 673-301	Study 673-201	Total number of patients (Study 673-301 and Study 673-201)
4 x 0.25 mg Capsule	69	29	98
1 x 1 mg Capsules	217	54	271

Source: ePharmacology artifact ID = 14369447.

Figure 4. 臨床試験で用いた製剤（0.25 mg カプセルおよび 1 mg カプセル）



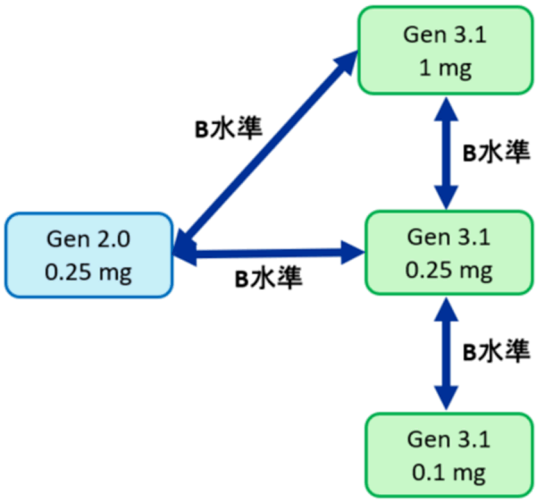
ABRAZO: C3441008, DP Gen: drug product generation, EMBRACA: C3441009, FSD: first subject dosed

3.3.2. 臨床試験で用いた製剤および市販予定製剤の処方

Gen 2.0 および Gen 3.1 の各製剤の詳細は 1.2 項に示す。

臨床試験で用いた製剤の製剤間および含量間での処方変更水準を Figure 5 に示す。処方変更水準は，「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）（以下，含量違い BE ガイドライン）および「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（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）（以下，処方変更 BE ガイドライン）に従って求めた。0.25 mg カプセル（Gen 2.0）と 1 mg カプセル（Gen 3.1）の含量間の処方変更水準は B 水準であった。また，0.25 mg カプセルにおける Gen 2.0 から Gen 3.1 への変更も B 水準であった。

Figure 5.　臨床試験で用いた製剤間の処方変更水準



3.3.3. 臨床試験で用いた製剤および市販予定製剤の生物学的同等性および類似性の検討結果

3.3.3.1. 溶出試験に使用した製剤

溶出試験に使用した Gen 2.0 製剤および Gen 3.1 製剤に関する情報は M2.3.P.2.2.9 項に示す。

3.3.4. 溶出試験結果と生物学的同等性および類似性（Clinical Comparability）：0.25 mg カプセル vs 1 mg カプセル

3.3.4.1. 溶出試験結果

0.25 mg カプセルと 1 mg カプセル（いずれも Gen 3.1）のそれぞれ 1 カプセルにつき，溶出試験を実施した。各試験条件における溶出挙動の比較結果を Table 10 および Table 11 に示す。

f2 関数の算出に際しては溶出比較時点を[redacted]により求めた。また，参考として，[redacted]を用いて計算した比較結果を Table 12 および Table 13 に示す。いずれの算出方法におい

ても，平均溶出率は全ての条件で含量違い BE ガイドラインの判定基準に適合しなかった。なお，個々の溶出率に関しては，[redacted]の 1 試験条件を除き，いずれの方法においても含量違い BE ガイドラインの判定基準に適合した。

溶出試験結果の詳細は M2.3.P.2.2.9 生物学的同等性の項に示す。

平均溶出率から求めた f2 関数は判定基準に適合しなかったことから，溶出試験により 0.25 mg カプセルと 1 mg カプセルの含量間の生物学的同等性を示すことはできなかった。

Table 10.　溶出挙動の比較結果（[redacted]：平均溶出率）

試験条件	溶出率比較時点*	判定基準	平均溶出率	適否
pH 1.2，50 rpm	[redacted]分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合せず
pH 5.0，50 rpm	[redacted]分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合せず
pH 6.8，50 rpm	[redacted]分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合せず
水，50 rpm	[redacted]分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合せず
pH 5.0，100 rpm	[redacted]分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合せず

*：[redacted]

Table 11.　溶出挙動の比較結果（[redacted]：個々の溶出率）

試験条件	溶出率比較時点*	判定基準	適否
pH 1.2，50 rpm	[redacted]分		適合
pH 5.0，50 rpm	[redacted]分	平均溶出率±15%を超えるものが 1 個以	適合
pH 6.8，50 rpm	[redacted]分	下，	適合
水，50 rpm	[redacted]分	平均溶出率±25%を超えるものがない	適合
pH 5.0，100 rpm	[redacted]分		適合せず

*：[redacted]

Table 12.　溶出挙動の比較結果（[redacted]：平均溶出率）

試験条件	溶出率比較時点*	判定基準	平均溶出率	適否
pH 1.2，50 rpm	[redacted]分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合せず
pH 5.0，50 rpm	[redacted]分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合せず
pH 6.8，50 rpm	[redacted]分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合せず
水，50 rpm	[redacted]分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合せず
pH 5.0，100 rpm	[redacted]分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合せず

*：[redacted]

Table 13.　溶出挙動の比較結果（[redacted]：個々の溶出率）

試験条件	溶出率比較時点*	判定基準	適否
pH 1.2，50 rpm	[redacted]分	平均溶出率±15%を超えるものが 1 個以	適合
pH 5.0，50 rpm	[redacted]分	下，	適合

Table 13. 溶出挙動の比較結果（[redacted]：個々の溶出率）

試験条件	溶出率比較時点*	判定基準	適否
pH 6.8，50 rpm	[redacted] 分	平均溶出率±25%を超えるものがない	適合
水，50 rpm	[redacted] 分		適合
pH 5.0，100 rpm	[redacted] 分		適合

*：[redacted]

3.3.4.2. 1 mg カプセル 1 個および 0.25 mg カプセル 4 個での 1 mg 投与の臨床データに基づく類似性

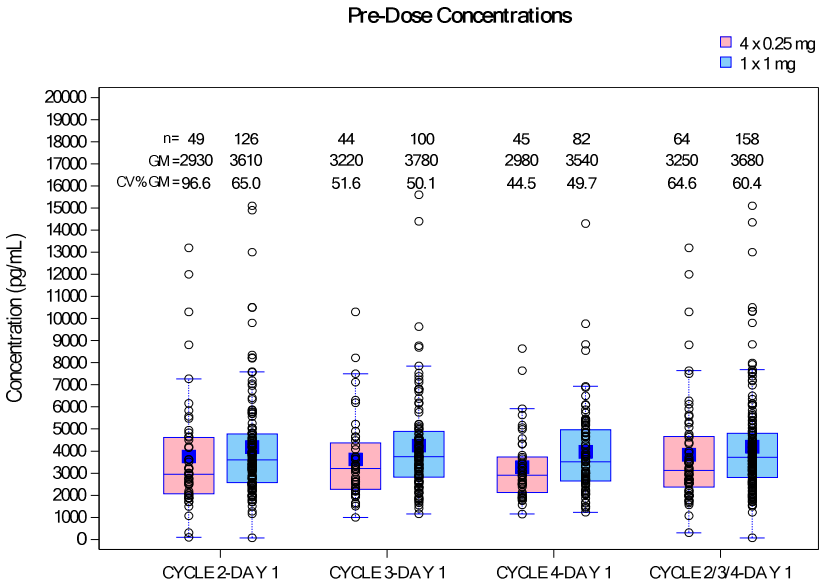
海外臨床試験で得られた 1 mg カプセル（Gen 3.1）1 個および 0.25 mg カプセル（Gen 2.0 および Gen 3.1）4 個での 1 mg 投与の臨床データに基づく類似性の検討結果を以下に示す。

3.3.4.2.1. 薬物動態

3.3.4.2.1.1. トラフ濃度の比較

C3441008 試験および C3441009 試験で採取した，服薬遵守の基準を満たす患者での反復投与期間中のタラゾパリブの投与前血漿中濃度（C_{trough}）を，使用した含量の組み合わせ別［1 mg カプセル（Gen 3.1）1 個または 0.25 mg カプセル（Gen 2.0 または Gen 3.1）4 個］に要約し比較した。各サイクルでの C_{trough} の個々の値と幾何平均値のプロットを Figure 6 に，記述統計量を Table 14 に示す。対象となった服薬遵守 PK 解析対象集団では，158 例が 1 mg カプセル 1 個/日の投与を受け，64 例が 0.25 mg カプセル 4 個/日の投与を受けた。1 mg カプセル 1 個/日投与群と 0.25 mg カプセル 4 個/日投与群で，投与サイクル全体にわたって定常状態における C_{trough} 値は同程度であった。定常状態における患者内平均 C_{trough} の幾何平均値は，1 mg カプセル 1 個/日投与群では 3.68 ng/mL，0.25 mg カプセル 4 個/日投与群では 3.25 ng/mL であった。また，C3441009 試験のみでの服薬遵守 PK 解析対象集団の定常状態における患者内平均 C_{trough} の幾何平均値は，1 mg カプセル 1 個/日投与群（129 例）では 3.59 ng/mL，0.25 mg カプセル 4 個/日投与群（46 例）では 3.37 ng/mL であり，1 mg カプセル 1 個/日投与群と 0.25 mg カプセル 4 個/日投与群の定常状態における C_{trough} は同程度であった。このように，1 mg カプセル 1 個/日投与群および 0.25 mg カプセル 4 個/日投与群の曝露量は同様であることが確認された。

Figure 6. **1 mg カプセル 1 個/日投与群および 0.25 mg カプセル 4 個/日投与群の定常状態におけるタラゾパリブの血漿中トラフ濃度（C3441008 試験および C3441009 試験）（服薬遵守 PK 解析対象集団*）**



Source: ePharmacology artifact ID = 14523487.
CV% GM=geometric percent coefficient of variation; GM=geometric mean; n=number of observations; PK=pharmacokinetic(s). Note: The open circles denote trough concentration values of individual patients. Box plot represents median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times the interquartile range (IQR) in both directions. Solid squares represent the arithmetic mean. Cycle 2/3/4 Day 1 is based on summary statistics of individual patient values of Cycle 2/3/4 Day 1 pre-dose. *Predose PK samples which met dose-compliant based on the following 2 criteria were used for comparisons: 1) A patient must have received 21 consecutive days of 1 mg talazoparib without dosing interruption prior to sample colec。tion; 2) For predose PK samples, the sample must have been collected 24 hours ± 10% (2 hours and 24 minutes) after the previous day's dose and no more than 5 minutes (0.083 hours) after the administration of the dose on the day of PK sample collection.

Table 14. **0.25 mg カプセル 4 個/日投与群と 1 mg カプセル 1 個/日投与群の定常状態におけるタラゾパリブの血漿中トラフ濃度の要約（C3441008 試験および C3441009 試験）（服薬遵守 PK 解析対象集団）**

	Talazoparib 4 × 0.25 mg				Talazoparib 1 × 1 mg			
	Cycle 2 Day 1 (N=49)	Cycle 3 Day 1 (N=44)	Cycle 4 Day 1 (N=45)	Within-patient C_{trough} (N=64)	Cycle 2 Day 1 (N=126)	Cycle 3 Day 1 (N=100)	Cycle 4 Day 1 (N=82)	Within-patient C_{trough} (N=158)
Geometric mean (ng/mL)	2.93	3.22	2.98	3.25	3.61	3.78	3.54	3.68
%CV geometric mean (%)	96.6	51.6	44.5	64.6	65.0	50.1	49.7	60.4

Source: ePharmacology artifact ID = 14523486.
Concentrations below the limit of quantitation (BLQ) values (<25 pg/mL) are set as zero. Zero concentrations are considered as missing in geometric mean calculations. Within-patient C_{trough} is based on summary statistics of individual patient value of Cycles 2, 3, and 4 Day 1 pre-dose.
N=number of patients; %CV=percent coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s).

3.3.4.2.1.2. ポピュレーション PK 解析

海外第 1 相試験［C3441007（PRP-001）試験および C3441022（PRP-002）試験］，C3441008 試験および C3441009 試験の蓄積データを用いたポピュレーション PK 解析において，投与に使用したカプセルの含量を共変量として組み込み，タラゾパリブの k_a および F_1 に及ぼす影響を評価した（M5.3.3.5, PMAR-EQDD-C344a-DP4-840 を参照）。解析した試験集団のうち，269 例は 1 mg カプセルの投与を受け，252 例は 0.25 mg カプセルの投与を受けた（0.25 mg カプセルで投与された全用量を含む）。また，データにはそれ以外に 0.05 mg カプセルの投与を受けた 2 例ならびに 0.25 mg カプセルおよび 0.05 mg カプセルの両方の投与を受けた 45 例が含まれていた。解析の結果，0.25 mg カプセル投与群では 1 mg カプセル投与群よりもタラゾパリブの K_a が 57.6%上昇したものの，カプセルの含量の違いは F_1 には影響を及ぼさなかった。構築したポピュレーション PK モデルを用いてシミュレーションした結果，1 mg カプセル 1 個/日投与群（基準群）および 0.25 mg カプセル 4 個/日投与群（試験群）の C_{max} および AUC_{24} の基準群に対する試験群の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は，生物学的同等性の許容域である 80%～125%の範囲内に含まれていた（Table 15）。よって，これら 2 種類の含量のカプセル剤を投与したときの曝露量は同程度であることがポピュレーション PK 解析の結果からも支持された。

Table 15. 0.25 mg カプセル 4 個/日投与群（試験群）の 1 mg カプセル 1 個/日投与群（基準群）に対する幾何最小二乗平均値の比および 90%信頼区間

	C_{max} の比		AUC_{24} の比	
	点推定値（%）	90% CI（%）	点推定値（%）	90% CI（%）
Day 1	108	100, 116	101	95.1, 107
Day 28	103	96.4, 109	98.5	93.9, 103

Source: Module 5 Section 5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344a-DP4-840 Table 11.
AUC_{24}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration.

3.3.4.2.2. 有効性の比較

3.3.4.2.2.1. PFS の感度分析

C3441009 試験において 1 mg カプセル（Gen 3.1）1 個/日で 1 mg 投与を開始した患者（217 例）のみを対象に，IRF の判定に基づく PFS の感度分析を行った（Table 16）。その結果，ハザード比は 0.57（95% CI：0.42, 0.76）であり，主解析の結果［ハザード比 0.54（95%CI：0.41, 0.71）］と一致することが確認された。

Table 16. IRF 判定に基づく PFS の感度分析：含量が 1 mg カプセル投与患者に及ぼす影響の評価（C3441009 試験 - ITT 集団）

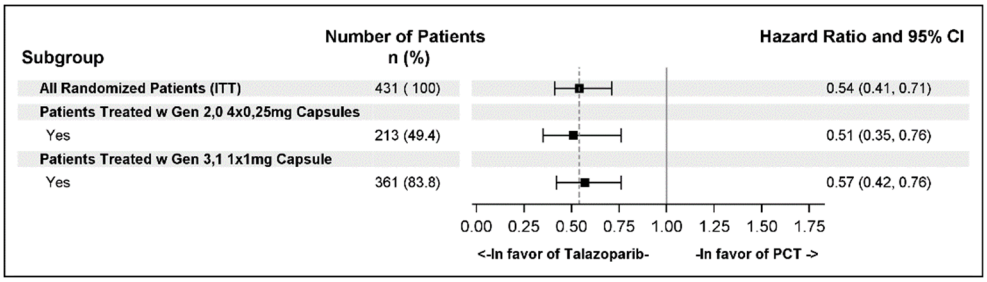
	Talazoparib (N=217)	Overall PCT (N=144)
Events, n (%)	129 (59.4)	83 (57.6)
Median (95% CI), months	8.5 (7.1, 9.0)	5.6 (4.2, 6.7)
Hazard ratio (95% CI); p-value	0.568 (0.424, 0.761); 0.0001	

Source: Study 673-301 (C3441009) CSR Table 18.
CI=confidence interval; IRF=independent review facility; ITT=intent-to-treat; N=number of subjects; n=number of subjects with events; PCT=physician's choice treatment; PFS=progression-free survival.

3.3.4.2.2.2. PFS の部分集団解析

C3441009 試験において 1 mg カプセル（Gen 3.1）1 個/日で 1 mg 投与を開始した患者（217 例）および 0.25 mg カプセル（Gen 2.0 または Gen 3.1）4 個/日で 1 mg 投与を開始した患者（69 例）を対象に，PFS の部分集団解析を行った（PCT 群：144 例）。これらの部分集団では，PFS に対する治療効果は同程度であった（Figure 7）。

Figure 7. Gen 3.1 の 1 mg カプセル 1 個/日を投与した患者と Gen 2.0 の 0.25 mg カプセル 4 個/日を投与した患者における PFS の部分集団解析（C3441009 試験 - ITT 集団）



3.3.4.2.2.3. 奏効率の部分集団解析

C3441009 試験において 1 mg カプセル（Gen 3.1）1 個/日で 1 mg 投与を開始した患者および 0.25 mg カプセル（Gen 2.0 または Gen 3.1）4 個/日で 1 mg 投与を開始した患者を対象に（測定可能病変を有する患者のみ），治験責任医師による非確定 CR／PR の判定に基づく奏効率の部分集団解析を行った。その結果，両部分集団間では奏効率は同程度であった（Table 17）。

Table 17. 治験責任医師の判定に基づく奏効率（非確定）－層別部分集団解析（測定可能病変を有する ITT 集団）

	Talazoparib (N=219)	Overall PCT (N=114)
Patients treated with 4 × 0.25 mg capsules (Generation 2.0 or 3.1)	49	114
ORR, n (%)[a]	33 (67.3)	31 (27.2)
95% CI[b]	(52.46, 80.05)	(19.28, 36.33)
Odds ratio (95% CI)[c]; p-value[d]	7.46 (3.19, 20.29); <0.0001	
Patients treated with 1 × 1 mg capsules (Generation 3.1)	169	114
ORR, n (%)[a]	104 (61.5)	31 (27.2)
95% CI[b]	(53.76, 68.91)	(19.28, 36.33)
Odds ratio (95% CI)[c]; p-value[d]	4.62 (2.65, 8.38); <0.0001	

Source: Study 673-301 (C3441009) CSR Table 20.
CI=confidence interval; CNS=central nervous system; CR=complete response; ITT=intent-to-treat; N=number of subjects; ORR=objective response rate; PCT=physician's choice treatment; PR=partial response.
a. Patients with an unconfirmed best overall response of PR or CR by Investigator assessment at the data cutoff date were considered responders. Percentages were calculated from the total number of patients with measurable disease at baseline.
b. Confidence intervals were calculated using exact methods.
c. Odds ratio of objective response was based on a stratified procedure; a ratio greater than 1 favored treatment with talazoparib.
d. Based on stratified Cochran-Mantel-Haenszel method. Stratification factors were the number of prior cytotoxic chemotherapy regimens for advanced breast cancer, triple negative status, and history of CNS metastases.

3.3.4.2.2.4. 曝露－有効性解析

C3441008 試験および C3441009 試験で得られたデータそれぞれに対して，Cox 比例ハザードモデルを用いて曝露量と PFS の関係を E-R モデルで評価した。C3441009 試験では PFS とタラゾパリブの曝露量（$C_{av,t}$）の間に有意な関連が認められ，タラゾパリブの曝露量の上昇と PFS 延長の関連が認められた。E-R モデル構築の過程で，製剤含量（1 mg 投与時の 1×1 mg カプセルおよび 4×0.25 mg カプセル）を共変量として PFS に及ぼす影響を評価した結果，単変量解析と多変量解析のいずれにおいても有意な影響は認められなかった。

3.3.4.2.3. 安全性の比較

3.3.4.2.3.1. 骨髄抑制関連有害事象の比較

C3441008 試験および C3441009 試験で得られたデータを用いて，投与開始時のカプセルの含量別に貧血，血小板減少症および好中球減少症の AE について分析した。重症度を問わない貧血，血小板減少症および好中球減少症の発現頻度は，1 mg カプセル（Gen 3.1）1 個/日投与群と 0.25 mg カプセル（Gen 2.0 または Gen 3.1）4 個/日投与群の間で同程度であった（Table 18）。同様に，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発現頻度も，これら 2 つの含量の投与群間で同程度であった。また，グレード 3 以上の各 AE の発現頻度の 95% CI が重なっていたことから，グレード 3 以上の AE が発現するリスクについても 2 群間で大きな差はないと考えられた。

Table 18. 投与開始時のカプセルの含量別の骨髄抑制関連有害事象（C3441008 試験および C3441009 試験）

PT	1 × 1 mg N=271		4 × 0.25 mg N=98	
	All Grades	Grade 3 and Higher	All Grades	Grade 3 and Higher
ANEMIA[a], n (%)	145 (53.5%)	104 (38.4%)	50 (51.0%)	38 (38.8%)
95% CI	47.4%, 59.4%	32.6%, 44.4%	40.7%, 60.8%	29.4%, 49.0%
NEUTROPENIA[b], n (%)	96 (35.4%)	57 (21.0%)	34 (34.7%)	17 (17.3%)
95% CI	29.8%, 41.3%	16.5%, 26.3%	25.8%, 44.8%	10.9%, 26.3%
THROMBOCYTOPENIA[c], n (%)	81 (29.9%)	44 (16.2%)	31 (31.6%)	20 (20.4%)
95% CI	24.6%, 35.6%	12.1%, 21.1%	22.7%, 41.8%	13.2%, 29.4%

Source: SCS Appendix 6 Table 9.7, SCS Appendix 6 Table 9.8, SCS Appendix 6 Table 9.9, and SCS Appendix 6 Table 9.10.
AE=adverse event; CI=confidence interval; PT=preferred term.
a. Includes PTs of anemia, haematocrit decreased, and hemoglobin decreased.
b. Includes PTs of neutropenia and neutrophil count decreased.
c. Includes PTs of thrombocytopenia and platelet count decreased.

3.3.4.2.3.2. 曝露 - 安全性解析

C3441008 試験および C3441009 試験で得られたデータを用いて，タラゾパリブの曝露量とグレード 3 以上の貧血，血小板減少症および好中球減少症といった AE の発現頻度との関係を，Cox 比例ハザードモデルにより検討した（M2.7.2.3.8.1 項）。その結果，タラゾパリブの曝露量の上昇とグレード 3 以上の貧血および血小板減少症のリスク上昇との関連が認められた。E-R モデル構築の過程で，製剤含量（1 mg 投与時の 1 mg カプセル 1 個および 0.25 mg カプセル 4 個）を共変量として特定の安全性事象に及ぼす影響を評価した結果，単変量解析と多変量解析のいずれにおいても有意な影響は認められなかった。

3.3.4.2.4. 1 mg カプセル 1 個および 0.25 mg カプセル 4 個での 1 mg 投与の臨床データに基づく類似性の結論

PK，有効性および安全性の評価項目において，1 mgカプセル（Gen 3.1）1個/日で1 mg投与を開始したデータと0.25 mgカプセル（Gen 2.0またはGen 3.1）4個/日で1 mg投与を開始したデータを比較した結果，全ての項目において1 mgカプセル1個および0.25 mgカプセル4個での1 mg投与の類似性が確認された。

3.3.5. 溶出試験結果と生物学的同等性および類似性：0.25 mg カプセル vs 0.1 mg カプセル

3.3.5.1. 溶出試験結果

0.25 mg カプセルと 0.1 mg カプセル（いずれも Gen 3.1）のそれぞれ 1 カプセルにつき，含量違い BE ガイドラインに従った溶出試験を実施した。各試験条件における溶出挙動を比較した結果，含量違い BE ガイドラインの判定基準に適合せず，0.25 mg カプセルと 0.1 mg カプセルの含量間の生物学的同等性を示すことはできなかった。溶出試験結果の詳細は M2.3.P.2.2.9 項に示す。

0.1 mgカプセル製剤は，去勢抵抗性前立腺癌患者の減量時に使用する予定である。

3.3.6. 溶出試験結果と生物学的同等性および類似性：0.25 mg カプセル Gen 2.0 vs Gen 3.1

3.3.6.1. 溶出試験結果

3.3.6.1.1. 処方変更 BE ガイドラインに従った溶出試験結果

処方変更 BE ガイドラインに従い，溶出試験を実施した。各試験条件における溶出プロファイルの比較結果を Table 19 および Table 20 に示す。

溶出試験結果の詳細は M2.3.P.2.2.9 項に示す。

平均溶出率に関しては，試験液に pH 1.2，pH 5.0，pH 6.8 の緩衝液を用いた場合は，全ての条件で処方変更 BE ガイドラインの判定基準に適合した。試験液に水を用いた場合は，判定基準が f2 関数 50 以上に対して [redacted] であり判定基準に満たさなかったものの，判定基準に近い値であった。また，いずれの条件においても，個々の溶出率は処方変更 BE ガイドラインの基準に適合した。f2 関数の算出に際しては溶出比較時点を[redacted]により求めたが，参考として，[redacted]を用いて計算した比較結果を Table 21 および Table 22 に示す。試験液に水を用いた場合，[redacted]で用いた溶出率比較時点 [redacted] 分に代えてこれら比較時点近辺のサンプリングポイントである [redacted] 分の[redacted]を用いて計算したところ f2 関数は [redacted] となった。一方で，試験液に pH 5.0 の緩衝液を用いた場合，[redacted]で用いた溶出率比較時点である [redacted] 分に近いサンプリングポイントが必ずしも設定されていなかったため，[redacted]が得られている [redacted] 分の比較時点で溶出率を比較した。その結果，f2 関数は [redacted] となり，判定基準に適合しなかったものの，判定基準に近い値であった。

Table 19. 溶出挙動の比較結果（[redacted]：平均溶出率）

試験条件	溶出率比較時点*	判定基準	平均溶出率	適否
pH 1.2，50 rpm	[redacted] 分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合
pH 5.0，50 rpm	[redacted] 分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合
pH 6.8，50 rpm	[redacted] 分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合
水，50 rpm	[redacted] 分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合せず
pH 5.0，100 rpm	[redacted] 分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合

*：[redacted]

Table 20. 溶出挙動の比較結果（[redacted]：個々の溶出率）

試験条件	溶出率比較時点*	判定基準	適否
pH 1.2，50 rpm	[redacted] 分		適合
pH 5.0，50 rpm	[redacted] 分	平均溶出率±15%を超えるものが 1 個以	適合
pH 6.8，50 rpm	[redacted] 分	下，	適合
水，50 rpm	[redacted] 分	平均溶出率±25%を超えるものがない	適合
pH 5.0，100 rpm	[redacted] 分		適合

*：[redacted]

Table 21. 溶出挙動の比較結果（[redacted]：平均溶出率）

試験条件	溶出率比較時点*	判定基準	平均溶出率	適否
pH 1.2，50 rpm	[redacted]分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合
pH 5.0，50 rpm	[redacted]分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合せず
pH 6.8，50 rpm	[redacted]分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合
水，50 rpm	[redacted]分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合
pH 5.0，100 rpm	[redacted]分	f2 関数：50 以上	f2 関数：[redacted]	適合

*：[redacted]

Table 22. 溶出挙動の比較結果（[redacted]：個々の溶出率）

試験条件	溶出率比較時点*	判定基準	適否
pH 1.2，50 rpm	[redacted]分		適合
pH 5.0，50 rpm	[redacted]分	平均溶出率±15%を超えるものが 1 個以	適合
pH 6.8，50 rpm	[redacted]分	下，	適合
水，50 rpm	[redacted]分	平均溶出率±25%を超えるものがない	適合
pH 5.0，100 rpm	[redacted]分		適合

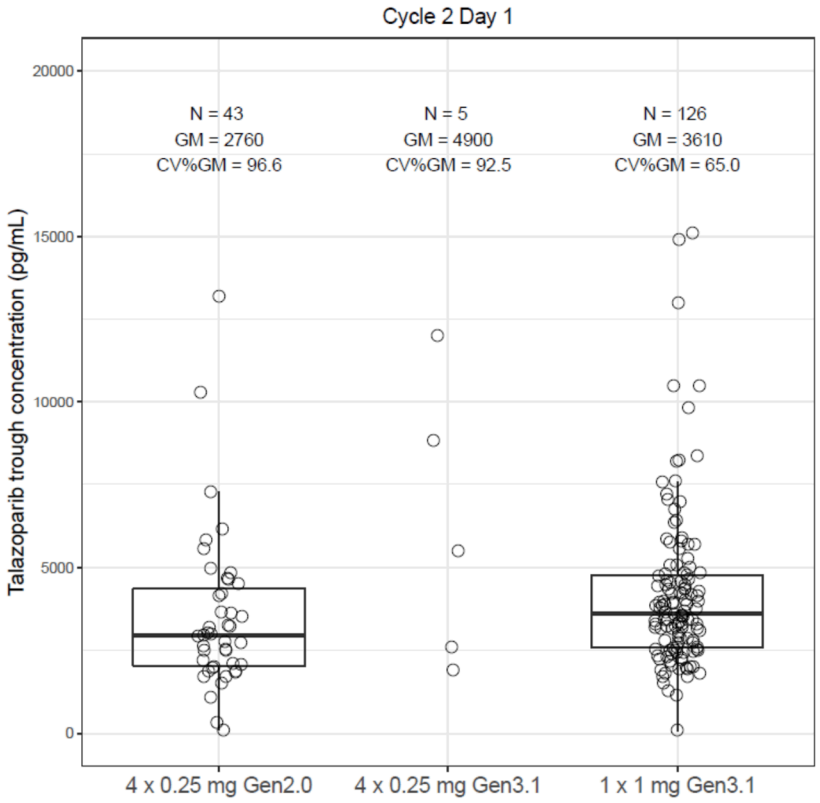
*：[redacted]

3.3.6.2. 0.25 mg カプセルの処方違い製剤投与時の臨床データに基づく類似性

3.3.1 項に記載したように，C3441008 試験および C3441009 試験で 0.25 mg カプセルの Gen 2.0 と Gen 3.1 を服用した患者に関しては，Cycle 1 内では初回投与時に処方された製剤から別の製剤への切り替えが行われておらず，Generation が変更されていなかった。0.25 mg カプセル 4 個/日を服用し，Cycle 2 Day 1 での C_{trough} が服薬遵守の基準を満たした患者 49 例のうち，Cycle 1 で 0.25 mg カプセルの Gen 2.0 および Gen 3.1 を服用した患者はそれぞれ 43 例（C3441008 試験：11 例，C3441009 試験：32 例）および 5 例（C3441008 試験：3 例，C3441009 試験：2 例）であり，残り 1 例（C3441009 試験）は処方製剤が明確に特定できなかった。そこで，3.3.4.2.1.1 項の Figure 6 に要約した定常状態におけるタラゾパリブの C_{trough} のうち，製剤が変更されていない Cycle 1 における投与後のトラフ値に相当する Cycle 2 Day 1 での C_{trough} に着目し，0.25 mg カプセル（Gen 2.0）4 個/日投与群（43 例），0.25 mg カプセル（Gen 3.1）4 個/日投与群（5 例）および 1 mg カプセル（Gen 3.1）1 個/日投与群（126 例）の定常状態における C_{trough} を比較した（Figure 8）。なお，処方製剤が明確に特定できなかった 1 例（C3441009 試験，Cycle 2 Day 1 の C_{trough}：2770 pg/mL）は，Figure 8 の C_{trough} の比較からは除外した。

比較の結果，Cycle 2 Day 1 において，0.25 mg カプセル（Gen 3.1）4 個/日投与群（5 例）の定常状態におけるタラゾパリブの C_{trough} は，0.25 mg カプセル（Gen 2.0）4 個/日投与群の C_{trough} 分布の範囲内にあり，両投与群の曝露量は大きく異ならないことが示された（Figure 8）。

Figure 8. **0.25 mg カプセル（Gen 2.0）4 個/日投与群，0.25 mg カプセル（Gen 3.1）4 個/日投与群および 1 mg カプセル（Gen 3.1）1 個/日投与群の定常状態におけるタラゾパリブの血漿中トラフ濃度（C3441008 試験および C3441009 試験，Cycle 2 Day 1）（服薬遵守 PK 解析対象集団*）**



CV% GM=geometric percent coefficient of variation; GM=geometric mean; n=number of observations; PK=pharmacokinetic(s).
Note: The open circles denote trough concentration values of individual patients. Box plot represents median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times the interquartile range (IQR) in both directions.
*Predose PK samples which met dose-compliant based on the following 2 criteria were used for comparisons: 1) A patient must have received 21 consecutive days of 1 mg talazoparib without dosing interruption prior to sample colection; 2) For predose PK samples, the sample must have been collected 24 hours ± 10% (2 hours and 24 minutes) after the previous day's dose and no more than 5 minutes (0.083 hours) after the administration of the dose on the day of PK sample collection.

3.3.6.3. 製剤間の溶出挙動の差異による PK への影響の考察

0.25 mg カプセルの Gen 2.0 と Gen 3.1 の生物学的同等性については，3.3.6.1.1 項に示すように，個々の溶出率はいずれの条件においても，処方変更 BE ガイドラインの基準に適合したものの，[redacted]を用いて算出した f2 関数の値は，試験液に pH 1.2，pH 5.0，pH 6.8 の緩衝液を用いた場合は処方変更 BE ガイドラインの判定基準に適合したが，試験液に水を用いた場合は判定基準が f2 関数 50 以上に対して [redacted] であり判定基準に満たないという結果であった。また，[redacted]を用いて f2 関数の値を算出した場合は，水を用いた条件で判定基準に適合したものの，pH 5.0 の条件で f2 関数の値は [redacted] となり，判定基準に適合しなかった。

0.25 mg カプセルの Gen 2.0 と Gen 3.1 の溶出試験結果のうち，[redacted]を用いた場合に処方変更 BE ガイドラインの判定基準に適合しなかった水と実測値を用いた場合に適合しなかった pH 5.0 の 2 条件下で 0.25 mg カプセル（Gen 2.0 および Gen 3.1）と 1 mg カプセル（Gen 3.1）の溶出挙動を比較した（Figure 9 および Figure 10）。水および pH 5.0 の条件下で，0.25 mg カプセル間（Gen 2.0 および Gen 3.1）の平均溶出率の f2 関数はそれぞれ [redacted] および [redacted]（Table 19）で，0.25 mg カプセル（Gen 3.1）と 1 mg カプセル（Gen 3.1）の平均溶出率の f2 関数 [redacted] および [redacted]（Table 10）に比べて大きな値を示し，f2 関数が大きいほど溶出挙動の差異は小さいと考えられることから，どちらの条件下においても 0.25 mg カプセル（Gen 2.0 および Gen 3.1）の処方間の溶出挙動の差異は，0.25 mg カプセル（Gen 3.1）と 1 mg カプセル（Gen 3.1）の含量間の溶出挙動の差異よりも小さいと判断した。

Figure 9.　水における溶出挙動の比較（パドル法，毎分 50 回転）



Figure 10.　pH 5.0 における溶出挙動の比較（パドル法，毎分 50 回転）



3.3.4 項に示したように，C3441009（673-301）試験で使用した 0.25 mg カプセル（Gen 2.0 および Gen 3.1）と 1 mg カプセル（Gen 3.1）は，含量違い BE ガイドラインに準じた溶出試験では溶出挙動の同等性の判定基準を満たさなかったものの，PK，有効性および安全性の評価項目において，1 mg カプセル（Gen 3.1）1 個/日を投与したデータと 0.25 mg カプセル（Gen 2.0 または Gen 3.1）4 個/日で 1 mg 投与した患者で類似した臨床成績を示した。

ポピュレーション PK 解析結果から，0.25 mg カプセル投与群では 1 mg カプセル投与群よりもタラゾパリブの K_a が 57.6%上昇したものの，カプセルの含量の違いが相対バイオアベイラビリティ（F_1）に及ぼす影響は認められなかった。構築したポピュレーション PK モデルを用いてシミュレーションした結果では，1 mg カプセル 1 個/日投与群（基準群）および 0.25 mg カプセル 4 個/日投与群（試験群）の C_{max} および AUC_{24} の基準群に対する試験群の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は，生物学的同等性の許容域である 80%～125%の範囲内に含まれていた（Table 15）。これらのことを踏まえると，製剤の溶出速度がタラゾパリブトシル酸塩の吸収の律速過程となるか否かまでは言及できないが，含量間の溶出速度の違いが PK（C_{trough}，C_{max} および AUC）に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

以上より，処方変更 BE ガイドラインの判定基準に適合しなかった溶出条件における 0.25 mg カプセルの Gen 2.0 と Gen 3.1 の溶出挙動の差異は含量間（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かったことに加えて，含量間については 0.25 mg カプセル 4 個を投与と 1 mg カプセル 1 個を投与したときの臨床的観点（PK，有効性および安全性）から類似性が示されたこと，また，0.25 mg カプセルの処方間の PK の比較から，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，0.25 mg カプセルの処方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る。

0.25 mg カプセルの処方違いの製剤を投与したときの臨床データに基づく類似性（PK，有効性および安全性の比較）の詳細については，M5.3.5.3.1.BC 項に示す。

3.3.7. 臨床試験製剤および市販予定製剤の生物学的同等性および類似性についての結論

C3441009 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，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 ガイドラインと処方変更 BE ガイドラインに準じた溶出試験では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。一方，含量間については，0.25 mg カプセル 4 個と 1 mg カプセル 1 個を投与したときの PK，有効性および安全性の類似性が認められた。また，処方間の溶出挙動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。さらに，M5.3.5.3.1.BC に示した追加解析から，Cycle 2, 3, 4 いずれの Day 1 においても，0.25 mg カプセル（Gen 3.1）4 個/日投与群の定常状態におけるタラゾパリブの C_{trough} は，0.25 mg カプセル（Gen 2.0）4 個/日投与群の C_{trough} 分布の範囲内にあり，両投与群の曝露量は大きく異ならないことが示されたこと，また，C3441009 試験において 0.25 mg カプセル 4 個で投与を開始した患者集団のうち，0.25 mg カプセル（Gen 2.0）のみが処方された患者集団においても良好な奏効率が得られたこと，C3441009 試験において 0.25 mg カプセル（Gen 2.0）のみが処方された患者集団と 0.25 mg カプセル（Gen 2.0）および 0.25 mg カプセル（Gen 3.1）の両方が処方された患者集団における患者背景の不均衡を考慮すると，有効性について Gen 2.0 群および Gen 3.1 群に明確な差は認められないと考えることからも，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。

なお，0.25 mg カプセルと 1 mg カプセルで PK，有効性および安全性の類似性が確認されたことを踏まえ，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の治療において，1 mg 投与時および減量時のいずれにおいても 0.25 mg カプセルを使用可能と考える。

3.4. 食事の影響

タラゾパリブのカプセルは食事の有無にかかわらず服用可能である。C3441023（673-103）試験では，食後にタラゾパリブを単回経口投与したときのタラゾパリブの吸収速度が低下したが，吸収量には影響を及ぼさなかった。また，ポピュレーション PK 解析の結果，食事の有無はタラゾパリブの k_a を低下させたが，吸収量に影響を及ぼさないことが示され（M5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-C344a-DP4-840），食事の影響試験から得られた結果と一致していた。有効性はおおむね総曝露量（AUC）に関係していることから，タラゾパリブの食後投与による吸収速度の低下は臨床的に重要ではないと考える。実際に，食事の有無にかかわらずタラゾパリブを投与していた C3441009 試験では，タラゾパリブの有効性および安全性が確立したことが示されている。

3.5. 制酸薬

タラゾパリブは，in vitro での検討において最高用量で十分な溶解性を示す（すなわち，異なる pH 値の水溶液 250 mL 中にタラゾパリブ 1 mg を溶解，M3 3.2.P.2.2 項）。したがって，タラゾパリブのバイオアベイラビリティに及ぼす胃内 pH 変化の影響は軽微と考えられる。

胃内 pH を上昇させる薬剤（プロトンポンプ阻害薬，H_2 受容体拮抗薬，局所制酸薬など）の併用によるタラゾパリブの曝露量に対する影響については，薬物相互作用試験として実施および評価はしなかったが，490 例の患者を対象としたポピュレーション PK 解析の結果から，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）を併用投与していたが，制酸薬との併用によるタラゾパリブの PK への影響は認められなかった（M5.3.3.5 項 PMAR-EQDD-C344a-DP4-840）。

3.6. 被験者間および被験者内変動

食後および絶食下投与したときのタラゾパリブの総曝露量（AUC_{inf}）の被験者間変動は同程度であり，AUC_{inf} の幾何%CV 値はそれぞれ 19%および 18%であった。食後投与したときのタラゾパリブの C_{max} の被験者間変動は，絶食下投与したときよりも低く，C_{max} の幾何%CV 値はそれぞれ 22%および 41%であった。

4. 結論

- 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 100 µCi 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から，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，少なくとも 54.6%（尿中で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の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 ka 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海外第 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立したことが示されている。

- 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 影響を及ぼさないことが示された。

- タラゾパリブの透過性は，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，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 ガイドラインと処方変更 BE ガイドライン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。

- 含量違いの製剤間（1 mg 用量として 1 個の 1 mg カプセルおよび 4 個の 0.25 mg カプセル）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 カプセルを使用可能と考える。

- 転移性去勢抵抗性前立腺癌患者対象の C3441021 試験で用いた 0.25 mg カプセルと 0.1 mg カプセル（いずれも Gen 3.1）の含量間について，含量違い BE ガイドラインに従った溶出試験を実施した結果，含量違い BE ガイドラインの判定基準に適合せず，0.25 mg カプセルと 0.1 mg カプセルの含量間の生物学的同等性を示すことはできなかった。0.1 mg カプセル製剤は，去勢抵抗性前立腺癌患者の減量時に使用する予定である。

- 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（Gen 3.1）と 1 mg カプセル（Gen 3.1）］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 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。

5. 付録

該当なし

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 5
LIST OF FIGURES 9
略号および用語の定義一覧 13
1. 背景および概観 16
1.1. 生体試料を用いた in vitro 試験の概要 16
1.2. 臨床試験の概要 17
1.2.1. 日本人癌患者を対象とした臨床試験の概要 22
1.2.2. 外国人癌患者を対象とした臨床試験の概要 22
1.2.3. 外国人癌患者を対象とした臨床薬理試験の概要 23
1.2.4. 外国人健康被験者を対象とした臨床薬理試験の概要 23
1.3. 分析法の概要 23
1.3.1. 生体試料分析法 23
1.3.2. 薬物動態解析法 23
1.3.2.1. ノンコンパートメント解析法 23
1.3.2.2. ポピュレーション PK 解析法 25
1.3.2.3. タラゾパリブの曝露量と有効性/安全性評価項目の関係を評価するための曝露-反応解析法 28
1.3.2.4. タラゾパリブの曝露量と ECG の関係性を評価するための曝露-反応解析法 31
1.3.2.5. 個々の試験の統計的手法 32
2. 個々の試験結果の要約 32
2.1. ヒト生体試料を用いた非臨床試験 32
2.2. 臨床試験 33
2.2.1. 日本人進行固形癌患者を対象としたタラゾパリブの第 1 相試験：C3441030 試験 39
2.2.1.1. 試験デザイン 39
2.2.1.2. 薬物動態の結果 39
2.2.1.3. 結論 41
2.2.2. 進行または再発固形癌患者を対象としたタラゾパリブの第 1 相（FIH）試験：C3441007（PRP-001）試験 42
2.2.2.1. 試験デザイン 42
2.2.2.2. 薬物動態の結果 43

2.2.2.3. 結論 51
2.2.3. 進行血液がん患者を対象としたタラゾパリブの第 1 相試験：C3441022（PRP-002）試験 52
2.2.3.1. 試験デザイン 52
2.2.3.2. 薬物動態の結果 52
2.2.3.3. 結論 57
2.2.4. gBRCA 変異を有する局所進行および転移乳癌患者を対象としたタラゾパリブの第 2 相試験：C3441008（673-201）試験 57
2.2.4.1. 試験デザイン 57
2.2.4.2. 薬物動態の結果 57
2.2.4.3. 結論 59
2.2.5. 化学療法歴を有する gBRCA 変異を有する局所進行または転移乳癌患者を対象にタラゾパリブと医師が選択した治療薬を比較する，タラゾパリブの第 3 相試験：C3441009（673-301）試験 59
2.2.5.1. 試験デザイン 59
2.2.5.2. 薬物動態の結果 60
2.2.5.3. 結論 63
2.2.6. 進行固形癌患者における ^{14}C 標識したタラゾパリブを用いたマスバランス試験：C3441003（MDV3800-03）試験 63
2.2.6.1. 試験デザイン 63
2.2.6.2. 薬物動態，マスバランスおよび代謝プロファイリングの結果 63
2.2.6.3. 結論 68
2.2.7. 進行固形癌患者を対象にイトラコナゾールおよびリファンピシンがタラゾパリブの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相，薬物相互作用試験：C3441004（MDV3800-04）試験 69
2.2.7.1. 試験デザイン 69
2.2.7.2. 薬物動態の結果 70
2.2.7.3. 結論 74
2.2.8. 進行固形癌患者における心臓の再分極に対するタラゾパリブの影響を評価する第 1 相試験：C3441005（MDV3800-14）試験 74
2.2.8.1. 試験デザイン 74
2.2.8.2. 薬物動態および薬力学の結果 75
2.2.8.3. 結論 82

2.2.9. 腎機能が正常または種々の程度の腎機能障害を有する進行固形癌患者におけるタラゾパリブの第 1 相試験：C3441001（MDV3800-01）試験 83
2.2.9.1. 試験デザイン 83
2.2.9.2. 患者の内訳 85
2.2.9.3. 薬物動態の結果 85
2.2.9.4. 結論 95
2.2.10. 肝機能が正常または種々の程度の肝機能障害を有する進行固形癌患者におけるタラゾパリブの第 1 相試験：C3441002（MDV3800-02）試験 95
2.2.10.1. 試験デザイン 95
2.2.10.2. 患者の内訳 97
2.2.10.3. 薬物動態の結果 97
2.2.10.4. 結論 105
2.2.11. タキサンを含む化学療法の前治療歴があり，1 種類以上の NHT（エンザルタミドまたはアビラテロン酢酸塩／プレドニゾロン）による治療を受けた，HRR 遺伝子変異を有する男性 mCRPC 患者を対象に，タラゾパリブ単剤投与による奏効率（ORR）を評価する非盲検第 2 相試験［C3441006（MDV3800-06）試験，TALAPRO-1］ 106
2.2.11.1. 試験デザイン 106
2.2.11.2. 薬物動態の結果 106
2.2.11.3. 結論 108
2.2.12. mCRPC 男性患者を対象にエンザルタミドを基礎治療としてタラゾパリブとの併用投与を評価する，無作為化，二重盲検，プラセボ対照第 3 相試験［C3441021 試験（TALAPRO-2）］ 108
2.2.12.1. 試験デザイン 108
2.2.12.2. 用量探索の結果 110
2.2.12.3. 薬物動態の結果 111
2.2.12.4. 結論 122
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 122
3.1. 単回および反復投与時の薬物動態 122
3.1.1. 単回投与時の血漿中薬物動態 122
3.1.2. 単回投与時の尿中薬物動態 125
3.1.3. 反復投与時の血漿中薬物動態 125
3.1.4. 反復投与時の尿中薬物動態 128
3.1.5. 進行癌患者と健康被験者におけるタラゾパリブの PK 比較 129

3.2. 用量比例性 129
3.3. 累積 132
3.4. 吸収，分布，代謝および排泄 132
3.4.1. 吸収 132
3.4.1.1. 食事の影響 132
3.4.1.2. トランスポーター試験 133
3.4.2. 分布 133
3.4.3. 代謝 133
3.4.4. 排泄 133
3.5. ポピュレーション PK 134
3.5.1. タラゾパリブ単剤投与時のデータを用いたポピュレーション PK 解析 134
3.5.2. タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与時のデータを用いたポピュレーション PK 解析 136
3.6. 内因性要因の影響 139
3.6.1. 年齢の影響 139
3.6.2. 性別の影響 139
3.6.3. 人種の影響 140
3.6.4. 体重の影響 140
3.6.5. 肝機能障害の影響 140
3.6.6. 腎機能障害の影響 141
3.7. 外因性要因の影響 142
3.7.1. 薬物相互作用 142
3.7.1.1. タラゾパリブと P-gp 阻害薬との併用投与 142
3.7.1.2. タラゾパリブとエンザルタミドとの併用投与 143
3.7.1.3. タラゾパリブと P-gp 誘導薬との併用投与 143
3.7.1.4. タラゾパリブと制酸薬との併用投与 143
3.8. 曝露量–反応関係 144
3.8.1. タラゾパリブの薬物動態と有効性評価項目との相関 144
3.8.1.1. gBRCA 変異を有する局所進行または転移乳癌患者におけるタラゾパリブの薬物動態と無増悪生存期間の相関［C3441009（673-301）試験］ 144

3.8.1.2. HRR 遺伝子変異の有無を問わない mCRPC 患者を対象に一次治療としてタラゾパリブをエンザルタミドと併用投与したときの画像診断による無増悪生存期間とタラゾパリブの曝露の相関（C3441021 試験） 145
3.8.2. タラゾパリブの薬物動態と安全性評価項目の相関 146
3.8.2.1. gBRCA 遺伝子変異を有する局所進行または転移乳癌患者におけるタラゾパリブの曝露と安全性評価項目との相関［C3441008（673-201）試験および C3441009（673-301）試験］ 146
3.8.2.2. HRR 遺伝子変異の有無を問わない mCRPC 患者を対象に一次治療としてタラゾパリブをエンザルタミドと併用投与した場合のタラゾパリブの曝露と安全性評価項目の相関（C3441021 試験のパート 1 およびパート 2 のコホート 1） 148
3.8.3. タラゾパリブ濃度と QTc 間隔の関係 150
3.8.3.1. 非臨床評価 150
3.8.3.2. 臨床評価 150
3.9. 臨床用量の根拠 150
3.9.1. 第 2 相推奨用量の決定 150
3.9.2. 推奨される用法・用量を裏付けるための曝露-反応解析 151
3.9.2.1. 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 151
3.9.2.2. mCRPC 患者に対する用法・用量 152
3.9.3. 臨床薬理データに基づく推奨用法・用量 152
3.9.3.1. 食事に関する推奨用法・用量 152
3.9.3.2. 内因性要因による推奨用法・用量への影響 152
3.9.3.3. 外因性要因による推奨用法・用量への影響 153
3.10. 特殊集団における試験 155
4. 結論 155
5. 付録 160
6. 参考文献 170

LIST OF TABLES

Table 1. Talazoparib In Vitro Studies With Biomaterials 17
Table 2. Overview of Talazoparib Clinical Studies That Provided Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data 19
Table 3. Pharmacokinetic Parameter Definitions and Methods of Parameter Estimation 24

Table 4. Covariates Assessed for Their Effect on Talazoparib Pharmacokinetic Parameters 26
Table 5. Covariates Assessed for Their Effect on Enzalutamide Pharmacokinetic Parameters 27
Table 6. Covariates Assessed for Their Effect on N-desmethyl Enzalutamide Pharmacokinetic Parameters 27
Table 7. Covariates Assessed for Their Effect on Talazoparib Pharmacokinetic Parameters 27
Table 8. Covariates Evaluated for Exposure-Efficacy Endpoint 29
Table 9. Covariates Evaluated for Exposure-Safety Endpoints 29
Table 10. Covariates Evaluated for Exposure-Efficacy Endpoint 30
Table 11. Covariates Evaluated for Exposure-Safety Endpoints 31
Table 12. Summary of Demographic Characteristics of Subjects Participating in Clinical Studies of Talazoparib that Provided Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data 35
Table 13. Descriptive Summary of Plasma Talazoparib (PF-06944076) Pharmacokinetic Parameter Values - Dose Escalation Part (Pharmacokinetic Parameter Analysis Set, Protocol C3441030) 40
Table 14. Mean Plasma Talazoparib C_{trough} on Cycle 2 (Day 1), Cycle 3 (Day 1) and Cycle 4 (Day 1) - Expansion Part (Pharmacokinetic Concentration Analysis Set, Protocol C3441030) 41
Table 15. Summary of Talazoparib Plasma Pharmacokinetic Parameters Following Single and Multiple Oral Doses of Talazoparib in Patients with Advanced or Recurrent Solid Tumors-Part 1 (Study PRP-001) 46
Table 16. Summary of Talazoparib Urinary Pharmacokinetic Parameters Following Single and Multiple Oral Doses of Talazoparib in Patients with Advanced or Recurrent Solid Tumors-Part 1 (Study PRP-001) 48
Table 17. Summary of Talazoparib Plasma Pharmacokinetic Parameters Following Single and Multiple Oral Doses of Talazoparib in Patients with Advanced or Recurrent Solid Tumors-Part 2 (Study PRP-001) 50
Table 18. Summary of Talazoparib Plasma Pharmacokinetic Parameters Following Single and Multiple Oral Doses of Talazoparib in Patients with Hematological Malignancies (Study PRP-002) 55
Table 19. Summary of Talazoparib Urinary Pharmacokinetic Parameters Following Single and Multiple Oral Doses of Talazoparib in Patients with Hematological Malignancies (Study PRP-002) 56
Table 20. Summary of Plasma Talazoparib Concentrations Following Multiple 1 mg Oral Doses of Talazoparib (PK-Population Prior to First Dose Modification) (Study 673-201) 58
Table 21. Summary of Talazoparib Plasma Trough Concentrations by Cycle (Dose-Compliant PK Population, Study 673-301) 61

Table 22. Steady-State Talazoparib Plasma Trough Concentrations for Patients Who Received 1 × 1 mg Capsules Versus Those Who Received 4 × 0.25 mg Capsules (Study 673 301) 62

Table 23. Summary of Blood Total Radioactivity, Plasma Total Radioactivity, and Plasma Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following Administration of 14C-Talazoparib (1 mg) (Study MDV3800-03)..... 65

Table 24. Summary of Urine Talazoparib Pharmacokinetic Parameter Values (Study MDV3800-03)..... 65

Table 25. Summary of Plasma Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose of Talazoparib 0.5 mg Alone and in Combination With Multiple Oral Doses of Itraconazole 100 mg Twice Daily 71

Table 26. Statistical Summary Analysis of Effect of Itraconazole on Talazoparib Primary Pharmacokinetic Parameters 72

Table 27. Summary of Plasma Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose of Talazoparib 1 mg Alone and in Combination with Multiple Oral Daily Doses of Rifampin 600 mg..... 73

Table 28. Statistical Summary Analysis of Effect of Rifampin on Talazoparib Primary Pharmacokinetic Parameters 74

Table 29. Descriptive Summary of Plasma Talazoparib Pharmacokinetic Parameter Values Following Administration of Talazoparib 1 mg QD (Study MDV3800-14)..... 76

Table 30. Mean Change from Time-Matched Baseline for ECG Parameters by Nominal ECG Collection Time Point (Study MDV3800-14)..... 78

Table 31. Categorical Summary of ECG Parameter Maximum Post-Baseline and Maximum Increase from Baseline Values – Outlier Analyses (Study MDV3800-14)..... 80

Table 32. Change from Baseline in Corrected QT Intervals versus the Talazoparib Plasma Concentration - Selected Estimates from the Linear Mixed Effects Models (Study MDV3800-14)..... 81

Table 33. Descriptive Summary of Plasma Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following Administration of a Single Oral Dose of Talazoparib 0.5 mg (PK Analysis Population) 89

Table 34. Descriptive Summary of Plasma Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following Administration of Multiple Daily Oral Doses of Talazoparib 0.5 mg (PK Analysis Population) 89

Table 35. Statistical Summary of Renal Function Group Comparisons Following Administration of Multiple Daily Oral Doses of Talazoparib 0.5 mg (PK Analysis Population)..... 92

Table 36. Summary of Regression Analyses for the Relationship between Natural Log-Transformed Plasma Talazoparib PK Parameters and Renal Function Assessments Following Administration of Multiple Daily Oral Doses of Talazoparib 0.5 mg (PK Analysis Population) 93

Table 37. Descriptive Summary of Urine Pharmacokinetic Parameters Following Administration of Multiple Oral Doses of Talazoparib 0.5 mg 95

Table 38. Final Model Parameter Estimates 98

Table 39. Descriptive Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral 0.5 mg Dose of Talazoparib by Hepatic Function (Day 1): PK Parameter Analysis Set 102

Table 40. Descriptive Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameters Following Multiple Oral 0.5 mg Doses of Talazoparib by Hepatic Function (Day 22): PK Evaluable Analysis Set 103

Table 41. Statistical Summary of Hepatic Function Group Comparisons of Talazoparib Total Plasma Pharmacokinetic Parameters Following Administration of Multiple Oral 0.5 mg Doses of Talazoparib (Day 22): PK Evaluable Analysis Set 103

Table 42. Descriptive Summary of Urine Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral 0.5 mg Dose of Talazoparib by Hepatic Function (Day 1): PK Parameter Analysis Set 105

Table 43. Descriptive Summary of Urine Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following Multiple Oral 0.5 mg Doses of Talazoparib by Hepatic Function (Day 22): PK Evaluable Analysis Set 105

Table 44. Summary of Plasma Talazoparib, Enzalutamide, and N-Desmethyl Enzalutamide Pharmacokinetic Parameters by Dose Level Following Administration of Single Doses (Week 1) (Study C3441021 Part 1 PK Evaluable Population) 115

Table 45. Summary of Plasma Talazoparib, Enzalutamide, and N-Desmethyl Enzalutamide Pharmacokinetic Parameters by Dose Level Following Administration of Multiple Daily Doses (Week 9) (Study C3441021 Part 1 PK Evaluable Population) 115

Table 46. Summary of Plasma Talazoparib, Enzalutamide, and N-Desmethyl Enzalutamide C_{trough} by Treatment, Dose Level, and Visit Following Administration of Multiple Daily Doses (Study C3441021 Part 2 Cohort 1 PK Evaluable Population) 120

Table 47. Summary of Plasma Talazoparib C_{trough} by Race, Treatment, Dose Level and Visit Following Administration of Multiple Daily Doses (Study C3441021 Part 2 Cohort 1 PK Evaluable Population) 121

Table 48. Summary of Talazoparib Plasma PK Parameters in Patients With Cancer Following Administration of a Single Oral Dose Normalized 1 mg Talazoparib (Studies C3441030, PRP-001, PRP-002, MDV3800-03, and MDV3800-14) 124

Table 49. Summary of Single-Dose Urine Talazoparib PK Parameters Dose-Normalized to 1 mg in Patients With Cancer (Studies PRP-001, PRP-002, and MDV3800-03) 125

Table 50. Summary of Talazoparib Plasma Pharmacokinetic Parameters at Steady State Following Administration of Multiple 1 mg QD (Dose Normalized) Oral Doses of Talazoparib in Patients with Cancer (Studies C3441030, PRP-001, PRP-002, and MDV3800-14) 127

Table 51. Summary of Talazoparib Plasma C_{trough} at Steady State Following Administration of Multiple 1 mg QD Oral Doses (Dose Normalized) of Talazoparib in Patients with Cancer (Studies C3441030, PRP-001, PRP-002, 673-201, 673-301, and MDV3800-14) 128

Table 52. Summary of Urine Talazoparib Pharmacokinetic Parameters at Steady-State Following Administration of Multiple Oral 1 mg QD Doses (Dose Normalized) of Talazoparib in Patients With Cancer (Studies PRP-001 and PRP-002) 129

Table 53. Final Cox Proportional Hazard Model for PFS in Study 673-301 144

Table 54. Final Cox Proportional Hazard Model for rPFS in Part 2 Cohort 1 of Study C3441021 145

Table 55. Final Cox Proportional Hazard Model for Anemia 147

Table 56. Multivariate Analysis of Cox Proportional Hazard Model for Neutropenia 147

Table 57. Final Cox Proportional Hazard Model for Thrombocytopenia 148

Table 58. Final Cox Proportional Hazard Model for Anemia (Part 1 and Part 2 Cohort 1 from Study C3441021) 149

Table 59. Final Cox Proportional Hazard Model for Thrombocytopenia (Part 1 and Part 2 Cohort 1 from Study C3441021) 149

Table 60. Final Cox Proportional Hazard Model for Neutropenia (Part 1 and Part 2 Cohort 1 from Study C3441021) 149

Table 61. Summary of Safety Outcomes Used to Determine Dose Escalation and Maximum Tolerated Dose of Talazoparib (Study PRP-001) 151

LIST OF FIGURES

Figure 1. Mean Talazoparib Plasma Concentration-Time Profiles Following Administration of Talazoparib Single Oral Dose (Upper Panel) and Multiple Doses (Lower Panel) -- Part 1 (Study PRP-001) 44

Figure 2. Mean Talazoparib Plasma Concentration-Time Profiles Following Administration of Talazoparib Single Oral Dose (Left Panel) and Multiple Doses (Right Panel) – Part 2 (Study PRP-001) 49

Figure 3. Mean Talazoparib Plasma Concentration-Time Profiles Following Administration of 1 mg Talazoparib Single Oral Dose (Left Panel) and Multiple Doses (Right Panel) by Tumor Type – Part 2 (Study PRP-001) 50

Figure 4. Time-Matched Talazoparib Plasma Concentration and Change From Baseline QTcF (Left Panel) or QTcB (Right Panel) (Study PRP-001) 51

Figure 5. Mean Talazoparib Plasma Concentration-Time Profiles Following Administration of Talazoparib Single Oral Dose (Upper Panel) and Multiple Doses (Lower Panel) (Study PRP-002) 54

Figure 6: Individual and Summary of Plasma Talazoparib Trough Concentration versus Cycle (PK Population Prior to First Dose Modification) (Study 673-201) 58

Figure 7. Schematic of Study Design (Study 673-301) 59

Figure 8. Individual and Summary of Plasma Talazoparib Trough Concentration by Cycle (Dose-Compliant PK Population) (Study 673-301) 60

Figure 9. Steady State Plasma Trough Concentration for Patients Who Received 1 × 1 mg Capsules Versus Those Who Received 4 × 0.25 mg Capsules (Study 673-301) 62

Figure 10. Mean Concentration-Time Profiles for Talazoparib and Total Radioactivity in Plasma and Whole Blood Following Administration of ^{14}C Talazoparib (1 mg) in Patients with Advanced Solid Tumors (Study MDV3800-03) 64

Figure 11. Mean (±SD) Cumulative Recovery of Radioactivity in Urine and Feces Following Administration of ^{14}C Talazoparib (Study MDV3800-03) 66

Figure 12. Metabolic Scheme Depicting the Primary Metabolites of Talazoparib Identified in Urine and Feces Following Administration of ^{14}C-Talazoparib (Study C3441003) 68

Figure 13. Overlaid Mean (SD) Plasma Talazoparib Concentration-Time Profiles for Days 1 and 22 in Patients Receiving Talazoparib 1 mg QD Without Prior Dose Modifications (Study MDV3800-14) 75

Figure 14. Relationship Between QTc Versus RR Intervals in Using Baseline Data for QTcF (Top) and QTcB (Bottom) (Study MDV3800-14) 77

Figure 15. Mean (90% CI) Change from Time-Matched Baseline in QTcF by Nominal ECG Collection Time Point (Study MDV3800-14) 79

Figure 16. Change from Baseline in QTcF versus Plasma Talazoparib Concentration (Study MDV3800-14) 82

Figure 17. Median Talazoparib Plasma Concentration - Time Profiles Following a Single Oral Dose of Talazoparib 0.5 mg in Patients With Varying Degrees of Renal Function: (PK Population) 86

Figure 18. Median Talazoparib Plasma Concentration -Time Profiles Following Multiple Daily Oral Doses of Talazoparib 0.5 mg in Patients With Varying Degrees of Renal Function: (PK Population) 87

Figure 19. Individual and Geometric Mean Plasma Talazoparib AUC_{0-24} and C_{max} Following Administration of Multiple Daily Oral Doses of Talazoparib 0.5 mg by Renal Function Group (PK Analysis Population) 90

Figure 20. Individual and Geometric Mean Plasma Talazoparib Fraction Unbound by Renal Function Group Following Administration of Multiple Daily Oral Doses of Talazoparib 0.5 mg (PK Analysis Population) 91

Figure 21. Regression and 90% CI of Natural Log Plasma of AUC_{24} and CL/F Following Multiple Oral Doses of Talazoparib 0.5 mg vs CL_{cr} (mL/min) in Patients With Varying Degrees of Renal Impairment (PK Analysis Population) 94

Figure 22. Diagnostic Plots for Final Model 99
Figure 23. VPC for the Final PK Model 100
Figure 24. ETAs on CL/F and V2/F Versus Included Covariates in Base Model (top) and Final Model (bottom) 101
Figure 25. Individual and Geometric Mean Plasma Talazoparib AUC_{24}, C_{max}, and f_u Following Administration of Multiple Oral 0.5 mg Doses of Talazoparib by Hepatic Function Group (Pharmacokinetic Evaluable Set) 104
Figure 26. Box and Whisker Plot of Talazoparib Trough Concentrations (C_{trough}) After Multiple Doses by Study Visit and Renal Function Status - Dose-compliant PK Population - Protocol C3441006 107
Figure 27. Schematic of Study Design (C3441021) 109
Figure 28. Median Plasma Talazoparib Concentration-Time Profiles by Dose Level Following Administration of Single (Week 1) and Multiple (Week 9) Talazoparib Doses to Participants (Study C3441021 Part 1 PK Evaluable Population) 112
Figure 29. Median Plasma Enzalutamide Concentration-Time Profiles by Dose Level Following Administration of Single (Week 1) and Multiple (Week 9) Enzalutamide 160 mg Doses (Study C3441021 Part 1 PK Evaluable Population) 113
Figure 30. Median Plasma N-Desmethyl Enzalutamide Concentration-Time Profiles by Dose Level Following Administration of Single (Week 1) and Multiple (Week 9) Enzalutamide 160 mg Doses (Study C3441021 Part 1 PK Evaluable Population) 114
Figure 31. Individual and Geometric Mean Plasma Talazoparib C_{trough} (ng/mL) Values by Treatment and Dose Level Following Administration of Multiple Talazoparib Daily Doses (Study C3441021 Part 1 and Part 2 Cohort 1 PK Evaluable Population) 117
Figure 32. Individual and Geometric Mean Plasma Enzalutamide C_{trough} (µg/mL) Values by Treatment and Dose Level Following Administration of Multiple Enzalutamide Daily Doses (Study C3441021 Part 1 and Part 2 Cohort 1 PK Evaluable Population) 118
Figure 33. Individual and Geometric Mean Plasma N-Desmethyl Enzalutamide C_{trough} (µg/mL) Values by Treatment and Dose Level Following Administration of Multiple Enzalutamide Daily Doses (Study C3441021 Part 1 and Part 2 Cohort 1 PK Evaluable Population) 119
Figure 34. Individual and Geometric Mean Plasma Talazoparib C_{trough} (ng/mL) Values by Region, Treatment and Visit Following Administration of Multiple Talazoparib 0.5 mg QD (Study C3441021 Part 2 Cohort 1 PK Evaluable Population) 121
Figure 35. Relationship Between Talazoparib C_{max} (Upper Panel; Studies PRP-001 and PRP-002) and AUC_{inf} (Lower Panel; Study PRP-001) and Dose Following Administration of a Single Oral Dose of Talazoparib to Patients with Cancer 130

Figure 36. Relationship Between Talazoparib Steady State C_{max} (Upper Panel) and AUC_{24} (Lower Panel) and Dose Following Administration of Multiple Oral Doses of Talazoparib to Patients with Cancer (Studies PRP-001 and PRP-002)..... 131

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
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion：吸収，分布，代謝，排泄
AE	adverse event：有害事象
$Ae_{0\text{-}24}$	amount of drug excreted in urine from time 0 to 24 hours：0 時間から 24 時間までに尿中排泄された薬剤量
$Ae_{0\text{-}24}$%	amount of drug excreted in urine from time 0 to 24 hours expressed as percentage of administered dose：0 時間から 24 時間までに尿中排泄された薬剤量の投与量に対する割合（%）
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia：急性骨髄性白血病
ANOVA	Analysis of variance：分散分析
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 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
$AUC_{24,u}$	area under the urine concentration-time curve from time 0 to 24 hours：0 時間から 24 時間までの尿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 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
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration：0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度– - 時間曲線下面積
AUC_{τ}	area under the concentration-time curve for a dosing interval（τ）：投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BALB	baseline albumin：ベースラインのアルブミン
BALK	baseline alkaline phosphatase：ベースラインのアルカリホスファターゼ
BALT	baseline alanine aminotransferase：ベースラインのアラニンアミノ基転移酵素
BANC	baseline absolute neutrophil count：ベースラインの好中球絶対数
BAST	baseline aspartate aminotransferase：ベースラインのアスパラギン酸アミノ基転移酵素
BBIL	baseline total bilirubin：ベースラインの総ビリルビン
BBUN	baseline urea nitrogen：ベースラインの尿素窒素
BCCL	baseline creatinine clearance：ベースラインのクレアチニンクリアランス
BHGB	baseline hemoglobin：ベースラインのヘモグロビン
BICR	blinded independent central review：盲検下独立中央評価
BLDH	baseline lactate dehydrogenase：ベースラインの乳酸脱水素酵素濃度
BLQ	below the limit of quantification：定量限界下限
BLYM	baseline lymphocyte counts：ベースラインのリンパ球数
BPLT	baseline platelets：ベースラインの血小板
BRCA	breast cancer susceptibility gene：乳癌感受性遺伝子
BSCR	baseline serum creatinine：ベースラインの血清クレアチニン
BSLD	baseline tumor size：ベースラインの腫瘍サイズ
BUREA	baseline urea：ベースラインの尿素
BWT	baseline body weight：ベースラインの体重
$C_{avg,t}$	time-varying talazoparib concentration：時間依存性のタラゾパリブ濃度
CI	confidence interval：信頼区間
CL_{cr}	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
CL/F	apparent oral clearance：見かけの経口クリアランス
CL_r	Renal clearance：腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,u}$	maximum urine concentration：最高尿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration：最小血漿中濃度
CNS	central nervous system：中枢神経系
CR	complete response：完全奏効
CRPC	castration-resistant prostate cancer：去勢抵抗性前立腺癌
CSR	clinical study report：治験総括報告書
C_{trough}	trough concentration：トラフ濃度
CV	coefficient of variation：変動係数
%CV	percent coefficient of variation：%変動係数
DDI	drug-drug interaction 薬物間相互作用
DDR	DNA damage response：DNA 損傷応答（本文では HRR と同義で使用）
DDRm	DDR mutation status (by IWRS)
DFI	disease free interval：無病期間（乳癌の初診から進行乳癌の診断までの期間）
DLT	dose-limiting toxicity：用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
EBE	empirical Bayes estimate：経験的ベイズ推定
ECG	electrocardiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	estimated glomerular filtration rate：糸球体濾過量推定値
ER	exposure-response：曝露-反応
F	absolute bioavailability：絶対的バイオアベイラビリティ
F_1	enzalutamide relative bioavailability：エンザルタミドの相対的バイオアベイラビリティ
F_6	talazoparib relative bioavailability：タラゾパリブの相対的バイオアベイラビリティ
Fe_{0-24}	fraction of the dose excreted in urine from time 0 to 24 hours postdose：投与後 0～24 時間の尿中排泄率
f_u	fraction unbound：非結合型分率
gBRCA	germline breast cancer susceptibility gene：生殖細胞系乳癌感受性遺伝子
GOF	goodness of fit：適合度
HER2	human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮増殖因子受容体 2
HRR	homologous recombination repair：相同組換え修復
IIV	interindividual variability：個体間変動
IQR	interquartile range：四分位範囲
IRF	independent review facility：独立画像中央判定機関
ITT	intent-to-treat
IWRS	interactive web response system
k_a	first-order absorption rate constant：1 次吸収速度定数
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer：転移性去勢抵抗性前立腺癌
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MDS	myelodysplastic syndromes：骨髄異形成症候群
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group
NHT	novel hormonal therapy：新規ホルモン療法

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ORR	objective response rate：客観的奏効率
PARP	poly(adenosine diphosphate-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 treatment：治験責任医師が選択した治療薬
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PMAP	population modeling analysis plan：ポピュレーションモデリング解析計画書
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
QD	once daily：QD
Q/F	apparent inter-compartmental clearance：見かけのコンパートメント間クリアランス
R_{ac}	accumulation ratio：累積係数
sRP2D	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
R_{ss}	linearity ratio [accumulation ratio based on AUC (predicted)]
SCM	stepwise covariate modeling：ステップワイズ共変量モデリング
SD	standard deviation：標準偏差
SRE	skeletal related event：骨関連事象
$t_{½}$	terminal plasma half-life：終末相の消失半減期
T_{lag}	lag time for absorption：吸収遅延時間
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
ULN	upper limit of normal：基準値上限
V_2/F	apparent central volume of distribution：中央コンパートメントの見かけの分布容積
V_3/F	apparent peripheral volume of distribution：末梢コンパートメントの見かけの分布容積
VPC	visual predictive check：視覚的事後予測性能評価
V_z/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積

1. 背景および概観

本 2.7.2 項では，生殖細胞系乳癌感受性遺伝子（gBRCA）変異陽性かつヒト上皮増殖因子受容体 2（HER2）陰性の手術不能または再発乳癌の成人患者の治療として，タラゾパリブ（PF-06944076，以前の開発番号は BMN 673 または MDV3800）の臨床薬理試験および生物薬剤学的試験から得られたデータ，および，C3441021（TALAPRO-2）試験の結果に基づき，相同組換え修復（HRR）遺伝子変異の有無を問わない転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者においてエンザルタミドとタラゾパリブを併用したときの臨床薬理データを要約する。タラゾパリブはポリ（アデノシン二リン酸 [ADP]-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤である。

タラゾパリブの PK 特性は完了した 13 試験で検討した。そのうち 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，C3441009（673-301，EMBRACA）試験］，ならびに mCRPC 患者対象の C3441021 試験および C3441006（TALAPRO-1；MDV3800-06）試験であった。また，進行または再発癌患者を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（DDI）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。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。

本 2.7.2 項で示した試験は，すべて医薬品の臨床試験の実施の基準に従って実施した。なお，「完了」試験とは，主要評価項目の最終解析が完了しており，CSR が作成されている試験を示す。しかしながら，被験者は同じ治験実施計画書に従って，全生存期間，後治療（該当する場合）の投与期間および/または効果ならびに安全性のデータを収集する目的で引き続き投与を受けているまたは追跡調査を受けている可能性がある。

いくつかの個々の試験の CSR でのデータの解釈は，初期の臨床開発段階で得られた限られたデータの範囲内でのタラゾパリブの PK 特性の理解に基づいている。本 2.7.2 項に示す PK データの解釈は，個々の試験の CSR における解釈とわずかに異なる可能性があり，すべての試験/解析から得られたデータ全体に基づいている。

1.1. 生体試料を用いた in vitro 試験の概要

タラゾパリブの吸収，分布，代謝，排泄（ADME）および薬物相互作用の特性を明らかにするために，また関連する臨床試験（薬物相互作用試験）の試験デザインの一助とするために，ヒト生体試料を用いたin vitro試験を実施した。Table 1に示した個々の試験から得られた所見の要約を2.1項に示す（各試験の詳細はM2.6.4項を参照）。

Table 1. Talazoparib In Vitro Studies With Biomaterials

Study Type	Research Report Number	Report Title
Absorption	BMN673-[redacted]-101	Lead Therapeutic Caco2-001: In Vitro Caco2 Bi-directional Assay Report
Distribution	BMN673-[redacted]-019	Protein Binding Using Equilibrium Dialysis
	MDV3800P005	In Vitro Assessment of Protein Binding for MDV3800 in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Plasma
Metabolism	BMN673-[redacted]-015	Metabolic Stability in Human and Dog Liver Microsomes
	BMN673-[redacted]-083	In Vitro Metabolism of ^{14}C-BMN 673ts and ^{14}C-BMN 674ts by Mouse, Rat, Dog and Human Hepatocytes
Excretion	BMN673-[redacted]-004	Hepatobiliary Disposition of BMN673ts Using B-CLEAR® and Transport Certified™ Hepatocytes from Rats, Dogs, and Humans
Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions	MDV3800P004	Assessment of PARP Inhibitors as Substrates of Human P-gp Mediated Transport and Assessment of the Inhibitory Potential of Temozolomide on MDV3800 Efflux Transport
	BMN673-[redacted]-004	In Vitro Evaluation of BMN 673ts as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes
	BMN673-[redacted]-003	In Vitro Evaluation of BMN 673ts as an Inducer of Cytochrome P450 (CYP) Expression in Cultured Human Hepatocytes
	PF-06944076_[redacted]_035822	In Vitro Evaluation of PF-06944076 as an Inhibitor of UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) Enzyme Activities in Human Liver Microsomes
	PF-06944076_[redacted]_051609	In Vitro Transporter Inhibition Study of PF-06944076 (Talazoparib) on BCRP and MDR1
	BMN673-[redacted]-070	Assessment of BMN 673ts as an Inhibitor of Human BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MATE1 and MATE2-K Mediated Transport
	BMN673-[redacted]-071	Assessment of BMN 673ts as a Substrate of Human BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MATE1 and MATE2-K Mediated Transport

Source: M2.6.5 薬物動態試験概要表 Table 2.6.5.1.
Abbreviations: BCRP=breast cancer resistance protein; BMN 673ts=talazoparib; BSEP=bile salt export pump; Caco2=human epithelial colorectal adenocarcinoma cell line; MATE=multidrug and toxic compound extrusion; MDR1=multidrug resistance protein 1; MDV3800=talazoparib; OAT=organic anion transporter; OATP=organic anion transporting polypeptide; OCT=organic cation transporter; PARP=poly(adenosine diphosphate [ADP] ribose) polymerase; P-gp=P-glycoprotein; PK=pharmacokinetics.

1.2. 臨床試験の概要

進行癌患者を対象にタラゾパリブの PK，PD を評価し，MTD を決定するための臨床試験を実施した。このほか，健康成人を対象にタラゾパリブの PK に及ぼす食事の影響を評価する臨床試験を実施した。さらに，各臨床試験でタラゾパリブの安全性および忍容性に関するデータを収集し，解析した。

本 2.7.2 項に記載しているタラゾパリブの PK データは 13 試験から得られたものである。これらの試験の概要および各試験で使用した製剤を Table 2 に示す。個々の試験から得られた PK 結果は 2.2 項に示す。

Table 2 に示したとおり，治験実施計画書番号が複数付与されているが，本 2.7.2 項の本文（一部図表除く）では「C344」から始まる番号を主に用い，その他の番号を括弧書きとする。

Table 2. Overview of Talazoparib Clinical Studies That Provided Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data

Protocol No.	Study Type	Talazoparib Treatment Groups	N	Talazoparib Formulation Fasted/Fed Conditions	PK Sampling		NCA	POPPK	PK-PD[a]
					Serial	Sparse			
Patients with Cancer: Single-Dose and Multiple-Dose Studies (Japanese)									
C3441030	Phase 1, two-part, open-label safety, efficacy and PK study	Dose escalation part: 0.75 mg QD, 1.0 mg QD	9	DP Gen 3.1 capsule formulations Without regards to food	X		X		
		Expansion part: 1.0 mg QD	19			X			
Patients with Cancer: Single-Dose and Multiple-Dose Studies (Non-Japanese)									
C3441007 (PRP-001)	Phase 1, open-label safety, efficacy and PK study	Part 1: 0.025 to 1.1 mg QD talazoparib in 28-day cycles	39	DP Gen 1.0/2.0 capsule formulations Fasting approximately 6 hours predose and 1 hour postdose	X	X	X	X	X
		Part 2: 1.0 mg QD talazoparib in 28-day cycles	71		X	X	X	X	X
C3441022 (PRP-002)	Phase 1, open-label safety, efficacy, and PK study	Arm 1: 0.10, 0.20, 0.30, 0.45, 0.90, 1.35, and 2.00 mg QD talazoparib Arm 2: 0.10 and 0.90 mg QD talazoparib in 21-day cycles	33	DP Gen 1.0 capsule formulation Fasting approximately 2 hours predose and 1 hour postdose up to Cycle 2. Fasting conditions (6 hours predose and 1 hour post dose) through Cycle 2. Thereafter, talazoparib was administered under fasting conditions for approximately 2 hours predose and 1 hour post dose.	X	X	X	X	
C3441008 (673-201)	Phase 2, open-label study	Cohort 1 and 2: 1 mg QD talazoparib in 21-day cycles	84	DP Gen 2.0/3.1 capsule formulations Without regards to food		X		X	X
C3441009 (673-301)	Phase 3, open-label, 2-arm, randomized study	1 mg QD talazoparib in 21-day cycles	287	DP Gen 2.0/3.1 capsule formulations Without regards to food		X		X	X

Table 2. Overview of Talazoparib Clinical Studies That Provided Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data

Protocol No.	Study Type	Talazoparib Treatment Groups	N	Talazoparib Formulation Fasted/Fed Conditions	PK Sampling		NCA	POPPK	PK-PD[a]
					Serial	Sparse			
C3441021	Phase 3, 2-Part study safety, efficacy and PK study with an open-label Part 1 and a 2-arm, double-blinded, randomized part 2	Part 1: 0.5 to 1.0 mg QD talazoparib in combination with enzalutamide	19	DP Gen 3.1 capsule formulations Part 1: 0.1 mg, 0.25 mg, 1.0 mg capsules	X	X	X	X	X
		Part 2 – Cohort 1: 0.35 to 0.5 mg QD talazoparib in combination with enzalutamide	395	Part 2: 0.1 mg, 0.25 mg capsules (and matching placebos) Without regards to food		X		X	X
Participants with Cancer: Multiple-Dose PK Studies									
C3441006 (MDV3800-06)	Phase 2, open-label safety, efficacy and PK study study	0.75 to 1.0 mg QD talazoparib	127	DP Gen 3.1 capsule formulations 0.25 mg, 1.0 mg capsules Without regards to food		X			
Patients with Cancer: Single-Dose and Multiple-Dose Clinical Pharmacology Studies (Non-Japanese)									
C3441001 (MDV3800-01)	Phase 1, open-label, renal impairment study	0.5 mg QD talazoparib for 22 days	34	DP Gen 3.1 capsule formulations Without regards to food	X		X		
C3441002 (MDV3800-02)	Phase 1, open-label, hepatic impairment study	0.5 mg QD talazoparib for 22 days	38	DP Gen 3.1 capsule formulations Without regards to food	X		X		
C3441003 (MDV3800-03)	Phase 1, open-label, ADME study	^{14}C-talazoparib 1 mg single dose	6	Oral solution After an overnight fast	X		X		
C3441004 (MDV3800-04)	Phase 1, open-label, DDI study	0.5 mg (for concomitant with itraconazole), 1.0 mg (for concomitant with rifampin)	36	DP Gen 3.1 capsule formulations Overnight fasting at least 8 hours predose and 2 hours postdose	X		X		

Table 2. Overview of Talazoparib Clinical Studies That Provided Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data

Protocol No.	Study Type	Talazoparib Treatment Groups	N	Talazoparib Formulation Fasted/Fed Conditions	PK Sampling		NCA	POPPK	PK-PD[a]
					Serial	Sparse			
C3441005 (MDV3800-14)	Phase 1, open-label, QTc study	1 mg QD talazoparib for 22 days	37	DP Gen 3.1 capsule formulation Fasting approximately 6 hours predose and 2 hours postdose	X		X		X
Healthy Subjects: Single-Dose Biopharmaceutic Study (Non-Japanese)									
C3441023 (673-103)	Phase 1, randomized crossover, food effect study	0.5 mg talazoparib single dose	18	DP Gen 2.0 capsule formulation Fed or fasting approximately 10 hours predose and 4 hours postdose	X		X		

Source: Study PRP-001 CSR; Study PRP-002 CSR; Study 673-201 CSR; Study 673-301 CSR; Study MDV3800-03 CSR; Study MDV3800-14 CSR; Study 673-103 CSR; Study C3441006 CSR; Study C3441021 Cohort 1 CSR.

Abbreviations: ADME=absorption, distribution, metabolism, excretion; DP=drug product; Gen=generation; N=number of enrolled patients in talazoparib treatment arm; NCA=noncompartmental analysis; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; POPPK=population pharmacokinetics; QD=once daily; QTc=QT interval corrected for heart rate.

a. PK-PD analyses included talazoparib concentration-QT analysis of Study PRP-001 (Study PRP-001 CSR Section 12.5.3), talazoparib concentration-QT analysis of Study MDV3800-14 (Study MDV3800-14 CSR Section 12.5.2.5), safety and efficacy exposure-response analyses of pooled data from Studies 673-201 and 673-301, and talazoparib efficacy and safety ER analyses of data from Study C3441021. The reports of these analyses (M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344a-DP4-841, M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344e-Other-967 and PMAR-EQDD-C344e-Other-1397) are submitted as a stand-alone report.

1.2.1. 日本人癌患者を対象とした臨床試験の概要

C3441030 試験は，日本人進行固形癌患者を対象にタラゾパリブの安全性，PK および有効性を評価する第 1 相，非盲検，2 パート（用量漸増パートおよび拡大パート）の試験である。

1.2.2. 外国人癌患者を対象とした臨床試験の概要

C3441007（PRP-001）試験は，進行または再発固形癌患者を対象にタラゾパリブの安全性，PK および PD を評価する第 1 相，first-in-human（FIH），単群，非盲検，用量漸増試験である。

C3441022（PRP-002）試験は，進行血液がん患者を対象にタラゾパリブの安全性，PK および PD を評価する第 1 相，2 群，非盲検，用量漸増試験である。

C3441008（673-201）試験は，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にタラゾパリブの有効性，安全性，患者報告アウトカムおよび PK を評価する第 2 相，非盲検，2 コホート試験である。

C3441009（673-301）試験は，局所進行または転移乳癌に対して 3 レジメン以下の細胞傷害性化学療法による治療歴を有する gBRCA 変異および HER2 陰性患者を対象に，タラゾパリブの有効性，安全性，患者報告アウトカムおよび PK を治験実施計画書に規定された医師が選択した治療（PCT）と比較する，第 3 相，非盲検，2 群の試験である。

C3441006 試験は，タキサンを含む化学療法の前治療歴があり，NHT（エンザルタミドまたはアビラテロン酢酸エステル／プレドニゾン）による mCRPC の治療中に疾患進行した HRR 遺伝子変異を有する男性 mCRPC 患者を対象に，タラゾパリブ単剤投与時の有効性を評価する非盲検第 2 相試験である。

C3441021 試験は，CRPC 診断後の全身化学療法治療歴のない mCRPC 患者を対象に，エンザルタミドとの併用投与におけるタラゾパリブの安全性，忍容性および PK を評価する 2 パート，国際共同第 3 相試験である。パート 2 は，エンザルタミドとタラゾパリブの併用投与とプラセボとエンザルタミドの併用投与の有効性および安全性を比較する無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であり，2 つのコホートに患者を割り付けた。パート 2 のコホート 1 では，HRR 遺伝子変異の有無を問わない mCRPC 患者（全体集団）を組み入れたが，無作為化前に必ず血液検体または直近の腫瘍組織検体によって HRR 遺伝子変異の有無を評価し層別して割り付けることとした。パート 2 のコホート 2 では，全体集団の組み入れ（コホート 1）完了後に HRR 遺伝子変異を有する患者に限定して組み入れを継続した。なお，C3441021 試験のパート 2 のコホート 2 は進行中であり，本 2.7.2 項には含まない。

C3441021 試験および C3441006 試験では HRR 遺伝子変異を有する患者を組み入れたが，CSR ならびに関連する Table および Figure では DDR（DNA 損傷応答）という用語を用いてこの遺伝子変異の状態を記した。本項ならびに関連する Table および Figure では，HRR と DDR は同義語として使用した。

1.2.3. 外国人癌患者を対象とした臨床薬理試験の概要

C3441001（MDV3800-01）試験は，正常な腎機能または程度が異なる腎機能障害を有する進行固形癌患者を対象に，タラゾパリブ 0.5 mg を QD で経口投与したときの PK および安全性を評価する，第 1 相，非盲検試験である。

C3441002（MDV3800-02）試験は，正常な肝機能または程度が異なる肝機能障害を有する進行固形癌患者を対象に，タラゾパリブ 0.5 mg を QD で経口投与したときの PK および安全性を評価する第 1 相，非盲検試験である。

C3441003（MDV3800-03）試験は，進行固形癌患者にタラゾパリブ 1 mg［100 µCi（3.7 MBq）の ^{14}C-タラゾパリブを含有］を単回経口投与したときのタラゾパリブのマスバランスを評価する，第 1 相，単施設，非盲検試験である。

C3441004（MDV3800-04）試験は，進行固形癌患者を対象に，P-gp の阻害薬であるイトラコナゾールの反復投与がタラゾパリブ 0.5 mg の単回投与時の PK に及ぼす影響，および P-gp の誘導薬であるリファンピシンの反復投与がタラゾパリブ 1 mg の単回投与時の PK に及ぼす影響をそれぞれ評価する，第 1 相，非盲検，2 群，固定順序，DDI 試験である。

C3441005（MDV3800-14）試験は，進行固形癌患者の心臓の再分極に及ぼすタラゾパリブ 1 mg QD での反復投与の影響を評価する第 1 相，非盲検，安全性試験である。

1.2.4. 外国人健康被験者を対象とした臨床薬理試験の概要

C3441023（673-103）試験は，健康成人男性を対象に，一晩絶食し，高脂肪・高カロリー食を摂取した状態でタラゾパリブ 0.5 mg を単回投与（食後投与）したときのタラゾパリブの PK に対する食事の影響を評価する第 1 相，無作為化，2 期，2 投与順序，クロスオーバー試験である。

1.3. 分析法の概要

1.3.1. 生体試料分析法

タラゾパリブの測定など，臨床薬理プログラムで使用した分析法およびそのバリデーションに関する情報は M2.7.1 項に記載した。

1.3.2. 薬物動態解析法

1.3.2.1. ノンコンパートメント解析法

各被験者のタラゾパリブの PK パラメータの算出には [redacted]（[redacted]）を用いた。PK パラメータの定義とその測定方法の簡単な説明を Table 3 にまとめる。各 PK パラメータの略語表記は，試験間の CSR によって異なる場合がある。ただし，本 2.7.2 項では Table 3 に示した PK パラメータの略語表記を使用する。PK パラメータの算出には，実際の PK 評価用検体採取時間を用いた。実際の PK 評価用検体採取時間がわからない場合は計画時の規定の PK 評価用検体採取時間を用いた。

Table 3. Pharmacokinetic Parameter Definitions and Methods of Parameter Estimation

PK Parameter	Definition	Method of Estimation
Ae	amount of drug excreted in urine over the sampling period	Urine concentration • urine volume
Ae%	amount of drug excreted in urine over the sampling period expressed as percentage of administered dose	(Ae/Dose)•100%
Ae_{0-24}	amount of drug excreted in urine from time 0 to 24 hours postdose	Urine concentration • urine volume
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	AUC_{last} +(C_{last}/k_{el}), where C_{last} is the estimated or observed concentration at the time of the last quantifiable concentration and k_{el} is the terminal phase rate constant calculated as the absolute value of the slope of a linear regression during the terminal phase of the natural log-transformed concentration-time profile
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	Log-linear trapezoidal method
AUC_{τ}	area under the plasma concentration-time curve over dosing interval τ	Log-linear trapezoidal method
CL/F	apparent oral clearance	Single oral dose: Dose/AUC_{inf} Multiple oral doses: Dose/AUC_{τ}
CL_r	renal clearance	Multiple oral doses: Ae_{τ}/AUC_{τ}
C_{max}	maximum observed plasma concentration	Observed directly from data
C_{min}	minimum observed plasma concentration	Observed directly from data
C_{trough}[a]	predose plasma concentration during multiple dosing	Observed directly from data
Fe_{0-24}	fraction of the dose excreted in urine from time 0 to 24 hours post dose	Ae_{0-24}/Dose
R_{ac}	accumulation ratio	AUC_{τ} after multiple dosing/AUC_{τ} after single dose
$t_{½}$	terminal plasma half-life	ln2/k_{el}, where ln2=0.693 and k_{el} is the terminal phase rate constant calculated as the absolute value of the slope of a linear regression during the terminal phase of the natural log-transformed concentration-time profile
T_{max}	time to first occurrence of C_{max}	Observed directly from data
V_z/F	apparent volume of distribution	Single oral dose: Dose/(AUC_{inf}•k_{el}); multiple oral doses: Dose/(AUC_{τ}•k_{el}), where k_{el} is the terminal phase rate constant calculated as the absolute value of the slope of a linear regression during the terminal phase of the natural log-transformed concentration-time profile

Table 3. Pharmacokinetic Parameter Definitions and Methods of Parameter Estimation

PK Parameter	Definition	Method of Estimation

Abbreviations: ln=natural logarithm; log=logarithm; PK=pharmacokinetic.
a. Predose sample from a PK-evaluable or dose-compliant participant.

1.3.2.2. ポピュレーション PK 解析法

1.3.2.2.1. タラゾパリブ単剤投与のデータを用いたポピュレーション PK 解析

C3441007（PRP-001）試験，C3441022（PRP-002）試験，C3441008（673-201）試験および C3441009（673-301）試験の併合データを用いて，タラゾパリブのポピュレーション PK モデルを構築し，タラゾパリブの PK に影響を及ぼす重要な共変量を特定するためにポピュレーション PK 解析を実施した。解析の計画については PMAP に記載した。解析結果の詳細については M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344a-DP4-840 で報告し，3.5.1 項において考察した。解析に使用した方法を以下に簡潔に説明する。

すべてのモデル推定には，非線形混合効果モデリング（[redacted]）[redacted]（[redacted]）を使用した。ステップワイズ共変量モデリング（stepwise covariate modeling: SCM）および視覚的事後予測性能評価（visual predictive check: VPC）には [redacted] を使用した。また，Pre-および post-processing，ならびに結果のプロットには [redacted]（[redacted]）を使用した。

タラゾパリブの PK は，以下のパラメータで定義される一次吸収を含む 2-コンパートメントモデルで記述された。

経口クリアランス（CL/F），見かけの中央コンパートメント分布容積（V_2/F），見かけの末梢コンパートメント分布容積（V_3/F），見かけのコンパートメント間クリアランス（Q/F），一次吸収速度定数（k_a）および必要な場合の吸収ラグタイム（T_{lag}）

F はモデル上での絶対バイオアベイラビリティを示しており，モデルパラメータは F で標準化して表した。Table 4 に示す F_1 は，[redacted] スクリプトおよびレポートにおける相対バイオアベイラビリティを表す。

指数誤差モデルを用いて PK パラメータの個体間変動（IIV）をモデル化した。残差変動は，個体内変動を固定効果を用いて表現した（thetarized）分散共分散行列を用いて，対数変換した実測値データに基づく絶対誤差モデルとした。適合度（GOF）の確認には，診断プロットを用いた。この段階のモデル構築の結果を最終的な基本モデルとした。

代謝メカニズムと，ETA（η）と共変量のプロットの視覚的評価に基づき，可能性のある共変量（Table 4）を選択し，変数増加法では p=0.05，変数減少法では p=0.001 の統計的基準を有する SCM を用いて段階的な方法により共変量の有意性を検定した。選択された共変量を最終的に残すか否かに対する追加の判断は，変量効果（IIV および残差効果）の減少のほか，予測値，残差および経験的ベイズ推定（EBE）に基づいた診断に基づいて実施した。

Table 4. Covariates Assessed for Their Effect on Talazoparib Pharmacokinetic Parameters

PK Parameter	Covariate
CL/F	age, RACEN, BCCL
V_2/F	BWT
k_a	ATAC, BCRPINH, food, FORM, H2RA, OTHARA, PGPIND, PGPINH1, PGPINH2, and PPI
F_1	ATAC, BCRPINH, food, FORM, H2RA, OTHARA, PGPIND, PGPINH1, PGPINH2, and PPI

Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344a-DP4-840 Table 4
Abbreviations: ATAC=any acid-reducing agent; BCCL=baseline creatinine clearance; BCRP=breast cancer resistance protein; BCRPINH=BCRP inhibitor; BWT=baseline body weight; CL/F=apparent oral clearance; F_1=relative bioavailability; FORM=formulation; H2RA=H_2 receptor antagonist; k_a=rate constant of absorption; OTHARA=other acid-reducing agents; PGPIND=P-glycoprotein inducer; PGPINH1=strong P-glycoprotein inhibitor; PGPINH2=moderate or weak P-glycoprotein inhibitor; PK=pharmacokinetics; PPI=proton pump inhibitor; RACEN=Asian vs. non-Asian race; V_2/F=apparent central volume of distribution

最終モデルの性能を VPC と予測値および分散補正型 VPC で評価し，患者特性ならびに元のデータセットからの投与およびサンプリング履歴を用いてシミュレーションを 1000 回実施した。また，VPC において用法・用量および PK のサンプリングスケジュールを層別化した結果，比較するデータが非常に少なくなったため，標準化 VPC も，VPC の補完アプローチとして実施した。

1.3.2.2.2. タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与時のデータを用いたポピュレーション PK 解析

タラゾパリブとエンザルタミドを併用投与した C3441021 試験のデータを用いて，タラゾパリブのポピュレーション PK モデルを構築し，タラゾパリブの PK に影響を及ぼす重要な共変量を特定するためにポピュレーション PK 解析を実施した。解析の計画については PMAP に記載した。解析結果の詳細は M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344f-Regulatory Response-1453 に記載し，その要約を 3.5.2 項に示す。また，本報告書で使用した方法を以下に簡潔に説明する。

すべてのモデル推定に [redacted]（[redacted], [redacted], [redacted]）を使用した。SCM および VPC には [redacted] を使用した。また，Pre-および post-processing，ならびに結果のプロットには [redacted]（[redacted], [redacted], [redacted]）を使用した。

タラゾパリブ，エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の血漿中濃度を用いて，エンザルタミドと併用したときのタラゾパリブのポピュレーション PK モデルを構築する際には，3 ステップの逐次モデリング戦略を用いた。ステップ 1 では，エンザルタミドに関して，一次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルでのポピュレーション PK モデルを構築した。ステップ 2 では，エンザルタミドの PK パラメータを用いて EBE により算出した値を固定し，エンザルタミド代謝物（N-脱メチル体）の 2-コンパートメントモデルでのポピュレーション PK モデルを構築した。エンザルタミドにおける中央コンパートメントから，エンザルタミドの N-脱メチル化活性代謝物に生体内変換される部分を f_{met} で表した。ステップ 3 では，患者ごとに，エンザルタミドおよびその代謝物のパラメータを EBE により固定し，タラゾパリブの一次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルでのポピュレーション PK モデルを構築した。エンザルタミドと

タラゾパリブとの DDI によりタラゾパリブの曝露量が高くなることを記述するため，タラゾパリブの CL/F を，1）経時的に一定である固定部分，2）エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の血漿中濃度に依存する可変部分の 2 つの部分にモデル化した。

指数誤差モデルを用いて PK パラメータの IIV をモデル化した。対数変換した実測値データに基づき加法誤差モデルを用いて，被験者内変動の thetarized 分散共分散行列を用いて残差変動をモデル化した。GOF の確認には，診断プロットを用いた。

代謝メカニズムと，ETA と共変量のプロットの視覚的評価に基づき，可能性のある共変量を選択し，変数増加法では p=0.05，変数減少法では p=0.001 の統計的基準で SCM を用いて段階的な方法により共変量の有意性を検定した。エンザルタミド，その代謝物（N-脱メチル体）およびタラゾパリブの PK パラメータに対する影響について評価した共変量を Table 5，Table 6，および Table 7 にそれぞれ示す。これらの共変量を最終的に残すか否かの判断は，変量効果（IIV および残差変動）の減少のほか，予測値，残差および EBE に基づいた診断に基づいて実施した。

Table 5. Covariates Assessed for Their Effect on Enzalutamide Pharmacokinetic Parameters

PK Parameter	Covariates Assessed*
CL/F	Age, BWT, RACE, BALB, BAST, BALT, BCCL, Moderate CYP3A4 inhibitors
V_c/F	Age, BWT, RACE
F_1	Moderate CYP3A4 inhibitors

Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344f-Regulatory Response-1453 Table 3
*Note: The effect of concomitant medications from relevant DDI perpetrator classes were assessed on relevant PK parameters when enough data was available to evaluate the covariate effect. Strong CYP2C8 inhibitors and strong CYP3A4 inhibitors were considered but could not be assessed due to lack of sufficient data.

Table 6. Covariates Assessed for Their Effect on N-desmethyl Enzalutamide Pharmacokinetic Parameters

PK Parameter	Covariates Assessed*
CL	Age, BWT, RACE, BALB, BAST, BALT, BCCL, Moderate CYP3A4 inhibitors
V_c	Age, BWT, RACE

Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344f-Regulatory Response-1453 Table 4
*Note: The effect of concomitant medications from relevant DDI perpetrator classes were assessed on relevant PK parameters when enough data was available to evaluate the covariate effect. Strong CYP2C8 inhibitors and strong CYP3A4 inhibitors were considered but could not be assessed due to lack of sufficient data.

Table 7. Covariates Assessed for Their Effect on Talazoparib Pharmacokinetic Parameters

PK Parameter	Covariates Assessed*
CL_0/F	Age, BWT, BALB, BAST, BALT, BCCL, RACEN, REGION
V_c/F	Age, BWT, RACEN, REGION
k_a	PGPINH2
F_6	PGPINH2

Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344f-Regulatory Response-1453 Table 5
*Note: The effect of concomitant medications from relevant DDI perpetrator classes were assessed on relevant PK parameters when enough data was available to evaluate the covariate effect. Strong P-gp inhibitors were considered but could not be assessed due to lack of sufficient data.

最終モデルを VPC と予測値および分散補正型 VPC で評価した。このときシミュレーションは，，患者特性ならびに元のデータセットからの投与およびサンプリング履歴を用いて少なくとも 500 回実施した。

1.3.2.3. タラゾパリブの曝露量と有効性/安全性評価項目の関係を評価するための曝露-反応解析法

1.3.2.3.1. タラゾパリブ単剤投与のデータを用いた解析

有効性の評価項目として PFS，および安全性の評価項目としてグレード 3 以上の貧血，好中球減少症および血小板減少症についての各 ER 解析は，C3441008（673-201）試験（データカットオフ日：PFS は 2016 年 9 月 1 日，安全性評価項目は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）および C3441009（673-301）試験（PFS および安全性評価項目のカットオフ日：2017 年 9 月 15 日）においてタラゾパリブの投与を受けた局所進行または転移乳癌患者からのデータを用いて実施した。この解析の計画は PMAP に記載した。解析結果の詳細を M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344a-DP4-841 で報告し，3.8.1.1 項において考察した。解析に使用した方法を以下に簡潔に説明する。

患者の安全性に基づいて用量が変更されるため，タラゾパリブの日々の曝露量は投与期間中に変化する可能性がある。用量の変更には，投与期間中の投与の延期または用量の減量が含まれる。用量の変更によるタラゾパリブの経時的な曝露量の変化を説明するために，経時変化する平均タラゾパリブ濃度（$C_{avg,t}$）を用いた。以下の計算式を用いて，試験において各イベント（有効性または安全性）が発現した時点までの $C_{avg,t}$ 値を算出した。

$$C_{avg,t}(ng/mL) = \frac{1000 * ADI_{day,t}}{CL/F} * \frac{1}{24}$$

ここで，$ADI_{day,t}$ は時間 t までの平均 1 日用量であり，t は試験において各 PFS/選択した安全性イベントが発現した時間である。CL/F はタラゾパリブの見かけのクリアランス（L/hr）である。

Cox 比例ハザードモデルを用いて，PFS または選択した安全性イベントに対するタラゾパリブの曝露量（$C_{avg,t}$）およびその他の予後因子の影響を定量化した。単変量解析を実施して，多変量解析に組み入れるべき有意な共変量を選択したのち，多変量解析を実施して最終モデルを選択した。PFS について検定した共変量を Table 8，安全性評価項目について検定した共変量を Table 9 に要約する。

尤度比検定を用いて各共変量の統計的有意性を検証した。Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析では，タラゾパリブの曝露量（$C_{avg,t}$）に加え，単変量解析で特定した有意な共変量（p 値 ≤ 0.05）を同時に含めた。各段階で有意ではない共変量（p 値 > 0.05）を除外し，多変量解析の各段階で有意ではない共変量（p 値 > 0.05）を除外し，曝露量以外のすべての共変量が有意となるまで実施した。このとき曝露量は多変量解析の各段階で保持した。曝露量が有意ではなかった場合は，曝露量を削除し，さらにステップワイズ多変量解析を実施し，すべての共変量が有意となるまで検討し，このモデルを最終モデルとした。

GOF は，Scaled Schoenfeld 残差に基づく比例ハザード性の検定により評価した。

Table 8. Covariates Evaluated for Exposure-Efficacy Endpoint

Category	Covariate
Demographic	age, BWT, region
Baseline disease status	BSLD, ECOG, DFI, TRI_NEG, CNS_MET, VISCERAL, BRCA1 mutation status, and BRCA2 mutation status
Baseline laboratory test values	BALB, BBUN, BALK, BALT, BAST, BBIL, BLDH, BLYM, and BANC
Prior therapy	PR_HOR, PR_RADIO, PR_SUR, PR_PLATINUM, PR_CDK, PR_CHEMO
Talazoparib exposure metrics	$C_{avg,t}$ (original scale or log transformed)
Formulation	FORM

Source: M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344a-DP4-841 Section 5.4.2.2.
Abbreviations: BALB=baseline albumin; BALK=baseline alkaline phosphatase; BALT=baseline alanine aminotransferase; BANC=baseline absolute neutrophil count; BAST=baseline aspartate aminotransferase; BBIL=baseline bilirubin; BBUN=baseline urea nitrogen; BLDH=baseline lactase dehydrogenase; BLYM=baseline lymphocyte counts; BRCA=breast cancer gene; BSLD=tumor size; BWT=baseline body weight; $C_{avg,t}$=time-varying average daily concentration; CNS_MET=history of central nervous system metastates status; DFI=disease-free interval; ECOG=eastern cooperative oncology group; FORM=capsule strengths; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; PR_CDK=prior cyclin dependent kinase 4/6 therapy; PR_CHEMO=prior chemotherapy; PR_HOR=prior hormone/aromatase inhibitor therapy; PR_PLATINUM=prior platinum therapy; PR_RADIO=prior radiotherapy; PR_SUR=prior surgery; TRI_NEG=triple negative status (estrogen-receptor negative, progesterone-receptor negative, HER2-negative); VISCERAL=presence of visceral disease status.

Table 9. Covariates Evaluated for Exposure-Safety Endpoints

Category	Covariate
Demographic	age, BWT, region
Baseline disease status	ECOG
Baseline laboratory test values	BALB, BBUN, BALK, BALT, BAST, BBIL, BLDH, BLYM, BPLT, BHGB, and BANC
Prior therapy	PR_RADIO, PR_PLATINUM, PR_CDK, PR_CHEMO
Talazoparib exposure metrics	$C_{avg,t}$ (original scale or log transformed)
Formulation	FORM

Source: M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344a-DP4-841 Section 5.4.2.2.
Abbreviations: BALB=baseline albumin; BALK=baseline alkaline phosphatase; BALT=baseline alanine aminotransferase; BANC=baseline absolute neutrophil count; BAST=baseline aspartate aminotransferase; BBIL=baseline bilirubin; BBUN=baseline urea nitrogen; BHGB=baseline hemoglobin; BLDH=baseline lactase dehydrogenase; BLYM=baseline lymphocyte counts; BPLT=baseline platelet count; BWT=baseline body weight; $C_{avg,t}$=time-varying average daily concentration; ECOG=eastern cooperative oncology group; FORM=capsule strengths; PR_CDK=prior cyclin dependent kinase 4/6 therapy; PR_CHEMO=prior chemotherapy; PR_PLATINUM=prior platinum therapy; PR_RADIO=prior radiotherapy.

1.3.2.3.2. タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与時のデータを用いた解析

有効性の評価項目として rPFS および安全性の評価項目としてグレード 3 以上の貧血，好中球減少症および血小板減少症についての各 ER 解析は，C3441021 試験においてエンザルタミドとタラゾパリブの併用投与を受けた HRR 遺伝子変異の有無を問わない成人 mCRPC 患者からのデータを用いて実施した（有効性および安全性のデータカットオフ日：2022 月 8 月 16 日）。安全性の ER 解析の詳細については M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344e-Other-1397 に記載し，その要約を 3.8.2.2 項に示す。rPFS に関する ER 解析の詳細については，M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344e-Other-967 に記載し，その要約を 3.8.1.2 項に示す。これらの解析計画については，それぞれの PMAP に記載した。解析で使用した方法を以下に簡潔に説明する。

タラゾパリブの曝露量は，エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の影響を受けること，および患者の安全性に基づいて用量が変更されることから，治療期間を通して変化する可能性がある。用量の変更には，治療期間中の投与の延期または用量の減量が含まれる。用量の変更によるタラゾパリブの経時的な曝露量の変化およびタラゾパリブの曝露量に対するエンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の影響を説明するために，$C_{avg,t}$を用いて解析した。各患者の有効性または安全性の各事象が発現するまでのAUC（AUC,t）を事象ごとに算出した。この解析では，各患者のPKパラメータの事後推定値を用いて個々の濃度-時間プロファイルを作成し，以下の式を用いてAUC,tを求めた。

$$\frac{dAUC,t}{dt} = C_{tala}$$

ここで，C_{tala}はタラゾパリブの濃度であり，その後，$C_{avg,t}$を以下のように算出した。

$$Cavg,t = \frac{AUC,t}{t}$$

まず，有効性／安全性に関する事象が発現した患者の$C_{avg,t}$と発現していない患者の$C_{avg,t}$をプロットして比較することで，探索的なER解析を実施し，事象が発現した患者では発現しなかった患者に比べて，曝露量が相対的に低いまたは高い傾向が認められるかを確認した。

Cox比例ハザードモデルを用いて，rPFSまたは選択した安全性イベントに対するタラゾパリブの曝露量（$C_{avg,t}$）およびその他の予後因子の影響を定量化した。単変量解析を実施して，多変量解析に組み入れるべき有意な共変量を選択したのち，多変量解析を実施して最終モデルを選択した。PFSについて検討した共変量をTable 10，安全性評価項目について検定した共変量をTable 11に要約する。

Table 10. Covariates Evaluated for Exposure-Efficacy Endpoint

Category	Covariate
Demographic	Age, BWT, CNPT, RACEN, REGION
Baseline disease status	BSLD, BRCA1, BRCA2, BRCA12DDR, DDRm, DISEASE_SITE, ECOG, ECOG_BSL, HISTC, MEASDIS,
Baseline laboratory test values	BALB, BALK, BALT, BANC, BAST, BBIL, BBUN, BCCL, BHGB, BLDH, BLYM, BPLT, BSCR, BUREA
Prior therapy	PR_CHEMO, PR_HORM, PR_RADIO, PR_SUR
Talazoparib exposure metrics	$C_{avg,t}$ (original scale or log transformed)

Source: M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344e-Other-967 Section 5.4.2.2.

Table 11. Covariates Evaluated for Exposure-Safety Endpoints

Category	Covariate
Demographic	Age, BWT, CNPT, RACEN
Baseline disease status	ECOG
Baseline laboratory test values	BALB, BALK, BALT, BANC, BAST, BBIL, BBUN, BHGB, BLDH, BLYM, BPLT
Prior therapy	PR_CHEMO, PR_HORM, PR_RADIO
Talazoparib exposure metrics	$C_{avg,t}$ (original scale or log transformed)

Source: M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344e-Other-1397 Section 5.4.2.2.

尤度比検定を用いて各共変量の統計的有意性を検証した。Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析では，タラゾパリブの曝露量（$C_{avg,t}$）に加え，単変量解析で特定した有意な共変量（p 値 ≤ 0.05）を同時に含めた。各段階で有意ではない共変量（p 値 > 0.05）を除外し，曝露量以外のすべての共変量が有意となるまで実施した。曝露量が有意であった場合，このモデルを最終モデルとした。曝露量が有意ではなかった場合は，曝露量を除外し，さらにステップワイズ多変量解析を実施し，すべての共変量が有意となるまで検討し，このモデルを最終モデルとした。

GOF は，Scaled Schoenfeld 残差に基づく比例ハザード性の検定により評価した。

1.3.2.4. タラゾパリブの曝露量と ECG の関係性を評価するための曝露-反応解析法

タラゾパリブの曝露量が心拍数および QTc に及ぼす影響を定量化するために，ポピュレーション解析アプローチを用いて QTc と血漿中濃度の関係をモデル化した。C3441007（PRP-001）試験において，0.025～1.1 mg の用量範囲でタラゾパリブを投与した進行または再発固形癌患者からのデータを用いて，QTc 間隔のベースラインからの変化量とタラゾパリブの血漿中濃度の関係を線形混合効果モデルを用いて検討した。本解析の詳細は 2.2.2.2.3 項に要約した。

C3441005（MDV3800-14）試験において，MTD および臨床推奨用量（1 mg QD）でタラゾパリブ投与を受けた進行固形癌患者のデータを用いて別の解析を実施した。この解析では，線形混合効果モデリング法を用いて，RR 間隔および QTc 間隔（QTcF および QTcB）のベースラインからの変化量と血漿中タラゾパリブ濃度の関係を検討した。モデルには，血漿中濃度，時間（カテゴリカル），ならびに血漿中濃度および切片に対する患者の変量効果を伴う投与を含めた（下式を参照）。このモデルを用いて，母集団の傾きおよび傾きの標準誤差を推定し，RR 間隔および QTc 間隔のベースラインからの変化量と血漿中タラゾパリブ濃度の関係を評価した。

Equation: $Y_{lkt} = \mu_l + p_t + \theta C_{lkt} + W_k + D_k C_{kt} + \varepsilon_{lkt}$,

ここで，従属変数ΔRR またはΔQTc（Y_{lkt}）は l 番目の投与，k 番目の患者，t 番目の時点における変数である。パラメータについては，μ_l は投与固有の切片，θ は傾き，C は濃度，W_k は切片に対する患者の変量効果，D_k は傾きに対する患者の変量効果，p_t は切片に対する時間効果，ε_{lkt} は残差誤差を表す。

モデルが収束しなかった場合には，血漿中濃度に対する患者の変量効果を除いた同じモデルを再度当てはめることとした。

傾きの p 値が 0.05 未満の場合，直線関係があると判断した。最大効果の平均値および片側 95%信頼区間の上限は次式により算出した。

Mean maximum effect: $\Delta QTc_{max} = \mu_l + \theta\overline{C_{max}}$,

ここで，$\overline{C_{max}}$は C_{max} の幾何平均値を表す。

ノンパラメトリックブートストラップ法によって得られた両側 90%信頼区間の上限から片側の 95%信頼区間の上限を求めた。モデルの仮定，ヒステリシス，直線性およびモデル適合度の試験方法については計画書に記載した。

計算はすべて SAS，バージョン 9.4（またはそれ以降）で Windows オペレーティングシステムを使用してパーソナルコンピュータ上で実行することとした。モデリングは SAS プロシージャ PROC MIXED を使用して Satterthwaite 自由度を使用して実行した。両側 90% CI を算出するブートストラップの手順は，SAS を用いて同じプログラム内で，少なくとも 10,000 回繰り返すようプログラムした。

QTcF および QTcB について，得られたパラメータ［傾き（すなわち，上述の式で定義した θ），傾きの標準誤差，p 値，平均 C_{max} での予測ΔQTc，予測ΔQTc の片側 95%信頼区間の上限，およびモデル全体の適合性］を要約した。

本解析の詳細については，C3441005（MDV3800-14）試験 CSR 9.7.5.3.2.2.2 項に示し，2.2.8.2.3 項にも要約した。

1.3.2.5. 個々の試験の統計的手法

各試験におけるタラゾパリブの血漿中濃度および PK パラメータ値について，データ数，算術平均値，標準偏差（SD），変動係数（%CV），幾何平均値，幾何%CV，中央値，最小値および最大値を含む記述統計量により要約した。

食事の影響試験での評価では，適切な混合効果モデルを利用した。調整した幾何平均値の差とその 90% CI をべき乗し，調整した幾何平均値の比（試験群/対照群）とその比の 90% CI の推定値を求めた。複数の試験にまたがる比較のため，1 mg 用量での幾何平均値および幾何%CV を算出した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. ヒト生体試料を用いた非臨床試験

ヒト生体試料を用いた非臨床試験について，個々の試験の詳細は M2.6.4 項に示し，本項では各試験から得られた所見の要約を示す。

非臨床安全性評価をサポートし，ヒトへの潜在的な関連性を評価するために，タラゾパリブの非臨床 PK/TK および ADME の特性を in vitro および in vivo で広範に評価している。

タラゾパリブが種々の排出トランスポーター，肝取り込みトランスポーターおよび腎トランスポーターの基質となる可能性を in vitro で評価した。臨床上用いられる用量で投与したときの濃

度において，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 の基質となったが，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1 および MATE2-K の基質とはならなかった。

タラゾパリブが様々な消化管，肝臓および腎臓のトランスポーターを阻害する可能性について，肝および腎トランスポーターに関しては 0.01～1 μmol/L，消化管トランスポーターに関しては 30 μmol/L まで in vitro で評価した。厚生労働省（MHLW，2018 年），米国食品医薬品局（FDA，2017 年）および欧州医薬品庁（EMA，2012 年）の薬物相互作用ガイドラインに従った評価から，臨床上用いられる用量で投与したときの濃度において，タラゾパリブは P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，BSEP，MATE1 および MATE2-K に対する阻害作用により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示された。

In vitro では，タラゾパリブはヒト血漿中のタンパク質に中等度に結合し，非結合型分率（fu）の平均値は 0.260 であった。評価した濃度範囲では，タラゾパリブの f_u に顕著な変化は認められなかった。ヒト血中では，^{14}C-タラゾパリブは血漿コンパートメントと赤血球コンパートメント間で均等に分布し，血中濃度-血漿中濃度比は 1.05 であった。

In vitro では，ヒト肝ミクロソームおよび肝細胞を用いたインキュベーション評価のいずれにおいても，タラゾパリブの代謝は認められなかった。概して，非臨床安全性評価に用いた動物種では，肝細胞で極わずかな代謝が認められたものの，肝ミクロソームでの代謝は認めらなかった。In vitro および in vivo では代謝物の生成量が少なかったため，タラゾパリブの酸化的代謝は主要な消失経路ではないと考えられた。したがって，タラゾパリブの生体内変化を介する代謝酵素の同定のための試験は実施しなかった。

タラゾパリブが臨床的に重要な CYP を阻害する可能性について，NADPH を添加したヒト肝ミクロソームを用いた検討を実施した。NADPH を添加したヒト肝ミクロソーム中でプレインキュベーションの前後で 0.01～10 μM の濃度範囲で検討した結果，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 および CYP3A4/5 を介した代謝が主な消失機序となる薬物とタラゾパリブの間で薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示唆された。また，タラゾパリブが UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7 および UGT2B15 阻害による薬物相互作用が生じる可能性が低いことが示唆された。

凍結保存ヒト肝細胞を用いた検討では，タラゾパリブは，3 μmol/L までの濃度で CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4 mRNA および触媒活性の誘導は認められなかった。また，静的薬物速度論モデルに基づく検討において，タラゾパリブ併用による CYP3A4 の基質であるミダゾラムの AUC への影響は予測されなかった。したがって，タラゾパリブでは，これらの CYP 分子種に対する誘導作用による臨床的に重要な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

ヒトにおける薬物由来放射能の主要排泄経路は尿中排泄（投与量の 68.7%）であり，糞便中には 19.7%が排泄された。

2.2. 臨床試験

本 2.7.2 項に示した臨床試験の概要は，PK に関連する重要な試験デザインの特徴および結果に焦点を置いて記載している（各試験の詳細は M5 の各 CSR を参照）。本 2.7.2 項に含まれるすべ

ての臨床試験を Table 2 に示す。これらの試験に参加した被験者の人口統計学的特性を Table 12 に示す。

Table 12. Summary of Demographic Characteristics of Subjects Participating in Clinical Studies of Talazoparib that Provided Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data

				Number of Patients/Subjects, n (%)					
				Sex		Race[a]			
Protocol No.	N	Age (Years) Mean (Range)	Body Weight (kg) Mean (Range)	Male	Female	White	Black	Asian	Other
C3441030									
Dose escalation part									
0.75 mg	3	56.0 (35-71)	52.6 (43.4-63.4)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	0	3 (100.0%)	0
1.0 mg	6	64.8 (55-77)	52.7 (36.4-70.9)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	0	0	6 (100.0%)	0
Expansion part									
1.0 mg	19	54.5 (32-77)	52.6 (39.6-82.8)	0	19 (100.0%)	0	0	19 (100.0%)	0
C3441007 (PRP-001)									
Part 1									
All QD doses	39	54.2 (19-81)	68.7 (35.7-122.7)	6 (15.4%)	33 (84.6%)	35 (89.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)
0.025 mg	3	77.7 (74-81)	67.7 (51.1-93.1)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	0	0	0
0.050 mg	3	66.7 (60-77)	69.0 (63.3-76.1)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	0	0	0
0.1 mg	3	64.0 (53-71)	77.0 (62.0-96.1)	0	3 (100.0%)	3 (100.0%)	0	0	0
0.2 mg	3	48.7 (37-60)	72.2 (35.7-122.7)	0	3 (100.0%)	3 (100.0%)	0	0	0
0.4 mg	3	60.7 (54-64)	79.3 (60.0-110.6)	0	3 (100.0%)	3 (100.0%)	0	0	0
0.6 mg	6	61.3 (26-80)	79.0 (60.4-100.2)	1 (16.7%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	0	0	0
0.9 mg	6	48.2 (33-58)	63.2 (48.9-72.8)	0	6 (100.0%)	5 (83.3%)	0	0	1 (16.7%)
1.0 mg	6	45.0 (19-67)	58.4 (53.1-66.2)	1 (16.7%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	0	0	1 (16.7%)
1.1 mg	6	38.8 (30-66)	63.2 (48.9-80.3)	1 (16.7%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0
Part 2									
1.0 mg	71	53.4 (18-88)	72.2 (44.8-114.7)	28 (39.4%)	43 (60.6%)	66 (93.0%)	2 (2.8%)	2 (2.8%)	1 (1.4%)

Table 12. Summary of Demographic Characteristics of Subjects Participating in Clinical Studies of Talazoparib that Provided Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data

				Number of Patients/Subjects, n (%)					
				Sex		Race[a]			
Protocol No.	N	Age (Years) Mean (Range)	Body Weight (kg) Mean (Range)	Male	Female	White	Black	Asian	Other
C3441022 (PRP-002)									
Arm 1									
All QD doses	25	64.1 (22-83)	81.3 (44.5-162.1)	17 (68.0%)	8 (32.0%)	23 (92.0%)	0	0	2 (8.0%)
0.1 mg	3	54.0 (37-69)	70.4 (56.2-81.1)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	0	1 (33.3%)
0.2 mg	3	78.0 (72-83)	61.9 (44.5-74.3)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	0	0	0
0.3 mg	5	70.4 (66-76)	89.5 (78.5-95.5)	4 (80.0%)	1 (20.0%)	4 (80.0%)	0	0	1 (20.0%)
0.45 mg	3	55.3 (33-71)	106.3 (68.8-162.1)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	0	0	0
0.9 mg	4	57.8 (22-74)	74.1 (57.6-85.5)	2 (50.0%)	2 (50.0%)	4 (100.0%)	0	0	0
1.35 mg	3	61.3 (40-74)	80.1 (63.9-90.0)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	0	0	0
2.0 mg	4	68.3 (65-71)	83.2 (71.5-104.3)	3 (75.0%)	1 (25.0%)	4 (100.0%)	0	0	0
Arm 2									
All QD doses	8	70.3 (49-86)	74.1 (52.3-112.4)	6 (75.0%)	2 (25.0%)	7 (87.5%)	0	1 (12.5%)	0
0.1 mg	3	78.7 (68-86)	80.8 (62.2-92.9)	3 (100.0%)	0	3 (100.0%)	0	0	0
0.9 mg	5	65.2 (49-76)	70.1 (52.3-112.4)	3 (60.0%)	2 (40.0%)	4 (80.0%)	0	1 (20.0%)	0
C3441008 (673-201)									
Cohort 1									
1 mg	49	50.1 (31-74)	72.7 (49.0-122.3)	1 (2.0%)	48 (98.0%)	39 (79.6%)	1 (2.0%)	5 (10.2%)	0
Cohort 2									
1 mg	35	53.4 (33-75)	67.9 (40.0-107.0)	1 (2.9%)	34 (97.1%)	22 (62.9%)	0	1 (2.9%)	0
C3441009 (673-301)									
1 mg	287	47.5 (27-84)	69.8 (42.3-141.2)	4 (1.4%)	283 (98.6%)	192 (66.9%)	12 (4.2%)	31 (10.8%)	5 (1.7%)

Table 12. Summary of Demographic Characteristics of Subjects Participating in Clinical Studies of Talazoparib that Provided Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data

Protocol No.	N	Age (Years) Mean (Range)	Body Weight (kg) Mean (Range)	Number of Patients/Subjects, n (%)					
				Sex		Race[a]			
				Male	Female	White	Black	Asian	Other
C3441006									
All QD doses	127	68.16 (46-84)	84.8 (49.6-128)	127	0	110 (86.6%)	4 (3.1%)	3 (2.4%)	10 (7.9%)
1.0 mg QD	105	NR	NR	(100.0%)	0	NR	NR	NR	NR
0.75 mg QD[b]	22	NR	NR	105 (100.0%)	0	NR	NR	NR	NR
				22 (100.0%)					
C3441021									
Part 1									
All QD doses	19	69.8 (52-82)	92.3 (64.9-125)	19 (100.0%)	0	19 (100.0%)	0	0	0
1.0 mg QD + Enza QD	13	71.4 (53-82)	94.9 (64.9-122)	13 (100.0%)	0	13 (100.0%)	0	0	0
0.5 mg QD + Enza QD	6	66.3 (52-73)	86.7 (69.4-125)	6 (100.0%)	0	6 (100.0%)	0	0	0
Part 2									
All QD doses	393	70.9 (41-90)	82.6 (45.0-169.0)	393	0	238 (60.6%)[c]	11 (2.8%)	125 (31.8%)	19 (4.8%)
0.5 mg QD + Enza QD	352	70.3 (41-90)	82.5 (45.0-169)	(100.0%)	0	207 (58.8%)[c]	9 (2.6%)	117 (33.2%)	19 (5.4%)
0.35 mg QD + Enza QD[b]	41	76.3 (57-88)	83.1 (57.8-146)	352 (100.0%)	0	31 (75.6%)[c]	2 (4.9%)	8 (19.5%)	0
				41 (100.0%)					
C3441001 (MDV3800-01)									
0.5 mg	34	65.4 (48-88)	72.37 (43.8-114.9)	12 (35.3%)	22 (64.7%)	29 (85.3%)	1 (2.9%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)
C3441002 (MDV3800-02)									
0.5 mg	38	56.1 (33-84)	70.14 (41.7-105.5)	12 (31.6%)	26 (68.4%)	31 (81.6%)	0	4 (10.5%)	3 (7.9%)

Table 12. Summary of Demographic Characteristics of Subjects Participating in Clinical Studies of Talazoparib that Provided Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data

				Number of Patients/Subjects, n (%)					
				Sex		Race[a]			
Protocol No.	N	Age (Years) Mean (Range)	Body Weight (kg) Mean (Range)	Male	Female	White	Black	Asian	Other
C3441003 (MDV3800-03)									
1 mg	6	50.2 (33-80)	64.5 (45.0-118.0)	0	6 (100.0%)	6 (100.0%)	0	0	0
C3441004 (MDV3800-04)									
Arm A									
0.5 mg	19	52.1 (20-63)	69.19 (48-89)	2 (10.5%)	17 (89.5%)	19 (100.0%)	0	0	0
Arm B									
1.0 mg	17	66.9 (41-76)	67.95 (46-98)	4 (23.5%)	13 (76.5%)	17 (100.0%)	0	0	0
C3441023 (673-103)									
0.5 mg	18	35 (20-50)	82.5 (61.0-100.6)	18 (100.0%)	0	14 (77.8%)	4 (22.2%)	0	0

Source: Study C3441030 CSR Table 12, 13, 14.1.2.2.A and 14.1.2.2.B; Study PRP-001 CSR Tables 14.1.5.1, 14.1.5.2, 14.1.6.1, and 14.1.6.2; Study PRP-002 CSR Tables 14.1.5.1, 14.1.5.2, 14.1.6.1 and 14.1.6.2; Study MDV3800-14 CSR Table 14.1.3.1; Study MDV3800-03 CSR Table 14.1.2; Study 673-103 CSR Table 14.1-2; Study 673-201 CSR Table 14.1.4.1; Study 673-301 CSR Table 14.1.4.1.1.; Study C3441006 CSR Tables 9, 10, and 14.3.5.1; Module 5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344f-Regulatory Response-1453 Table 8; Appendix Table 14; MDV3800-01 CSR Table 14.1.3.1; MDV3800-02 CSR Table 14.1.2.1.1a; MDV3800-04 CSR Table 14.1.2

Abbreviations: CSR=Clinical Study Report; N=number of patients/subjects in the treatment group; NR= not reported; QD=once daily.

a. Only major race categories are presented in this table.

b. Moderate renal impairment patients were started at these reduced talazoparib doses.

c. For reporting of Race prevalence from the POP-PK dataset in PMAR-EQDD-C344f-Regulatory Response-1453, White and Other were grouped together.

2.2.1. 日本人進行固形癌患者を対象としたタラゾパリブの第 1 相試験：C3441030 試験

本試験の目的は，日本人進行固形癌患者を対象にタラゾパリブの安全性，PK および抗腫瘍効果を評価することであった。

2.2.1.1. 試験デザイン

本試験は第 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た。

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成人患者を対象に，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 1 日 1 回（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，物流上または臨床上の理由によって 4 例以上 9 例以下とした。外来にてタラゾパリブ 0.75 mg QD での投与を開始し，次コホートに参加する患者には漸増した用量を投与した。RP2D は DLT の発現頻度に基づいて決定した。

拡大パートは，有害な（疑い含む）gBRCA 1 または gBRCA 2 変異を有する局所進行または転移乳癌の成人患者を対象に，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（本試験の用量漸増パートで決定された RP2D）で投与した。拡大パートの有効性評価には BICR を含めた。

本試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。

2.2.1.2. 薬物動態の結果

2.2.1.2.1. 用量漸増パート

日本人患者にタラゾパリブを単回経口投与したとき，タラゾパリブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値はタラゾパリブ 0.75 mg および 1.0 mg 投与のいずれも約 1 時間であった。1.0 mg 投与時のタラゾパリブの AUC_{inf} および C_{max} は 0.75 mg 投与時と比較して高値を示した。タラゾパリブ 0.75 mg および 1.0 mg 投与で，$t_{½}$ の平均値はそれぞれ 56.60 時間および 50.73 時間，CL/F の幾何平均値はそれぞれ 6.968 L/hr および 5.010 L/hr，V_z/F の幾何平均値はそれぞれ 551.8 L および 361.1 L であった。

タラゾパリブ 0.75 mg QD 投与および 1.0 mg QD 投与後第 22 日の T_{max}（中央値）は，いずれの用量も約 1 時間であった。リードイン期と同様に，AUC_{τ}（QD 投与でτは 24 時間），C_{max} および投与間隔中の C_{min} はタラゾパリブ 0.75 mg QD 投与よりも 1.0 mg QD 投与で高値を示した。AUC_{τ}に基づく CL/F の幾何平均値はタラゾパリブ 0.75 mg QD 投与および 1.0 mg QD 投与で，それぞれ 5.898 L/hr および 4.086 L/hr であった。C_{trough}（投与前濃度）の中央値が同程度であったことから，おおむね第 15 日までに定常状態に達したと考えられた。

R_{ac} の幾何平均値はタラゾパリブ 0.75 mg QD 投与で 2.734，1.0 mg QD 投与で 2.866 であった。AUC_{τ}（反復投与時）と AUC_{inf}（単回投与時）の比（R_{ss}）の幾何平均値はタラゾパリブ 0.75 mg QD 投与で 1.181，1.0 mg QD 投与で 1.249 であった。

幾何%CV に基づく，タラゾパリブの単回投与後（リードイン期）および反復投与後（第 22 日）の血漿中タラゾパリブ曝露量の被験者間変動は C_{max} で 14%～34%，AUC（AUC_{inf}，AUC_{last} および AUC_{τ}）で 6%～44%であった。

Table 13. Descriptive Summary of Plasma Talazoparib (PF-06944076) Pharmacokinetic Parameter Values - Dose Escalation Part (Pharmacokinetic Parameter Analysis Set, Protocol C3441030)

Parameter (Units)[a]	Parameter Summary Statistics by PF-06944076 Treatment Group Talazoparib 0.75 mg (N=3)	 Talazoparib 1.0 mg (N=6)
Lead-in Single Dose Period (0 to 168 hrs)		
N1, N2	3, 3	6, 4
AUC_{τ} (ng.hr/mL)	46.55 (20)	85.39 (44)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	97.48 (17)	159.1 (33)
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	107.5 (12)	199.7 (9)
C_{max} (ng/mL)	7.244 (34)	13.78 (26)
T_{max} (hr)	0.983 (0.750-1.92)	0.967 (0.467-1.98)
$t_{½}$ (hr)	56.60±17.860	50.73±10.121
CL/F (L/hr)	6.968 (12)	5.010 (9)
V_z/F (L)	551.8 (42)	361.1 (20)
AUC_{inf} (dn) (ng.hr/mL/mg)	143.6 (12)	199.7 (9)
AUC_{last} (dn) (ng.hr/mL/mg)	129.7 (17)	159.1 (33)
C_{max} (dn) (ng/mL/mg)	9.665 (34)	13.78 (26)
Day 22 Steady State Period (0 to 24 hrs)		
N1, N2	3, 3	6, 4
AUC_{τ} (ng.hr/mL)	127.2 (6)	244.7 (21)
C_{max} (ng/mL)	14.44 (26)	32.84 (14)
C_{min} (ng/mL)	2.175 (8)	3.645 (49)
T_{max} (hr)	1.02 (0.967-1.87)	1.03 (0.733-1.92)
CL/F (L/hr)	5.898 (7)	4.086 (21)
R_{ac}	2.734 (24)	2.866 (64)
R_{ss}	1.181 (12)	1.249 (14)
AUC_{τ} (dn) (ng.hr/mL/mg)	169.4 (7)	244.7 (21)
C_{max} (dn) (ng/mL/mg)	19.24 (26)	32.84 (14)
C_{min} (dn) (ng/mL/mg)	2.897 (8)	3.645 (49)

Source: C3441030 CSR Table 14.4.5.1.A and 14.4.5.2.A
a. Geometric mean (Geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; Arithmetic mean±SD for $t_{½}$.
N = Total number of subjects in the treatment group in the indicated population.
N1 = Number of subjects contributing to the summary statistics.
N2 = Number of subjects where $t_{½}$, AUC_{inf}, AUC_{inf}(dn), CL/F, V_z/F (Lead-in Single Dose Period) and R_{ss} (Day 22 Steady State Period) were determined.
NC = Not calculated.
dn=dose normalized to a 1 mg dose.

Parameter (Units)[a]	Parameter Summary Statistics by PF-06944076 Treatment Group Talazoparib 0.75 mg (N=3)	 Talazoparib 1.0 mg (N=6)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20MAY2021 (08:21) Source Data: adpp Table Generation: 04JUN2021 (12:01) (Cutoff date : 07Nov2019 Snapshot date : 31Jan2020) Output File: ./csr6/C3441030_dose_escalation_esub_PK/adpp_s901_sd_d22

2.2.1.2.2. 拡大パート

拡大パートの日本人患者にタラゾパリブ 1.0 mg を反復経口投与したところ，減量した患者はいたものの，タラゾパリブの C_{trough} の幾何平均値はサイクル 2 の第 1 日，サイクル 3 の第 1 日およびサイクル 4 の第 1 日で同程度であった。このことから，定常状態に達した後長期的に 1.0 mg QD を投与したときのタラゾパリブの C_{trough} に実質的な変化はないことが示された。

Table 14. Mean Plasma Talazoparib C_{trough} on Cycle 2 (Day 1), Cycle 3 (Day 1) and Cycle 4 (Day 1) - Expansion Part (Pharmacokinetic Concentration Analysis Set, Protocol C3441030)

	Talazoparib 1.0 mg			
Parameter (Unit)	Cycle 2 Day 1	Cycle 3 Day 1	Cycle 4 Day 1	Mean C_{trough} on Cycle 2 Day 1, Cycle 3 Day 1, and Cycle 4 Day 1[b]
N	12	13	7	17
C_{trough} (pg/mL)[a]	3098 (40)	3423 (41)	2910 (52)	3346 (39)

Source: C3441030 CSR Table 14.4.4.1.B
N = Number of subjects
a. Geometric mean (Geometric %CV)
b. Geometric mean (Geometric %CV) of within-patients trough values which were calculated using steady-state trough concentrations at each visit for each patient.
For this calculation, the following 2 conditions were used to meet steady state C_{trough} evaluable criteria:
- C_{trough} following at least 7 consecutive days of at 1.0 mg dose of talazoparib once daily prior to the pre-dose PK sampling.
- C_{trough} have the actual sampling time which was within 24 hours +/- 10% after the dose administered the day prior to the PK pre-dose sampling.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 31MAY2021 (18:26) Source Data: adpc Table Generation: 04JUN2021 (10:15)
(Cutoff date : 11Jan2021 Snapshot date : 20Apr2021) Output File: ./csr6/C3441030 expansion PK/adpc s101 2 b

2.2.1.3. 結論

- 日本人患者にタラゾパリブを単回経口投与したとき，タラゾパリブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値はタラゾパリブ0.75 mg および1.0 mg 投与のいずれも約1時間であった。$t_{½}$の平均値はタラゾパリブ0.75 mg 投与で56.60時間，1.0 mg 投与で50.73時間であった。

- 反復経口投与後第22日の T_{max}（中央値）はタラゾパリブ0.75 mg QD 投与および1.0 mg QD 投与のいずれにおいても約1時間であった。C_{trough}（投与前濃度）の中央値が同程度であったことから，おおむね第15日までに定常状態に達したと考えられた。R_{ac} の幾何平均値はタラゾパリブ0.75 mg QD 投与で2.734，1.0 mg QD 投与で2.866であり，R_{ss} の幾何平均値はタラゾパリブ0.75 mg QD 投与で1.181，1.0 mg QD 投与で1.249であった。

2.2.2. 進行または再発固形癌患者を対象としたタラゾパリブの第 1 相（FIH）試験：C3441007（PRP-001）試験

この用量漸増試験の目的は，タラゾパリブの MTD および第 2 相試験で推奨される用量（RP2D）を特定して，進行または再発固形癌患者におけるタラゾパリブの PK，予備的な有効性および安全性を評価することであった。

2.2.2.1. 試験デザイン

本試験は，DNA 修復欠損を有する進行または再発固形癌患者を対象に，タラゾパリブの安全性および忍容性，PK，PD ならびに予備的な有効性を評価する，FIH，単群，非盲検，第 1 相試験である。この試験は用量漸増パート，用量拡大パート，継続投与パートの 3 パートで構成された。

パート 1（用量漸増パート）：

用量漸増パートでは，サイクル 1 の第 1 日にタラゾパリブを単回経口投与し，7 日間安全性を評価した。サイクル 1 の第 8 日にタラゾパリブの QD 投与を開始し，第 35 日に終了した。サイクル 1 の第 42 日まで 7 日間の休薬期間を設けて安全性を評価し，その後，サイクル 2 の第 1 日から 28 日間の反復サイクルで 28 日間の QD 投与を再開した。

0.025 mg QD を開始用量とする標準的な 3 + 3 デザインにて，各コホート 3～6 例を順次用量漸増レベルに割り付けた。各用量で，最初の 3 例のいずれにも DLT が認められなかった場合には，次の用量への用量漸増を継続した。DLT が 3 例中 2 例以上に認められた場合は，MTD を超えていると判断した。MTD は，DLT が 6 例中 1 例以下で認められた最高用量と定義した。

PK 評価用血液検体は，サイクル 1 の第 1 日（単回投与）およびサイクル 1 の第 35 日（反復投与）の投与前ならびに投与後 0.25，0.50，0.75，1，2，3，4，5，6，8，10，24，48，72，96 および 168 時間に採取した。サイクル 1 の第 15，22 および 29 日，サイクル 2 およびサイクル 3 の第 1，8，15 および 22 日，サイクル 4 およびサイクル 5 の第 1 日，および投与終了時の投与前に追加の検体を採取した。尿検体は，サイクル 1 の第 1 日および第 35 日の朝に最初の排尿後および投与後 30 分以内に採取し，24 時間蓄尿は，サイクル 1 の第 1 日および第 35 日の投与直後に開始し評価した。ベースライン時，サイクル 1 の第 1 日の投与後 3～4 時間，サイクル 1 の第 35 日の投与後 3～4 時間，および臨床上必要な場合は投与終了来院時に標準 12 誘導 ECG を測定した。

パート 2（用量拡大パート）：

MTD 決定後に試験の用量拡大パートに患者を組み入れた。パート 2 に組み入れる約 70 例のうち 40 例は BRCA に関連する癌を有することとし，その内訳は乳癌 10 例，卵巣癌／腹膜癌（以

下，卵巣癌）10 例，前立腺癌 10 例および膵癌 10 例であった。さらに，小細胞肺癌患者 20 例およびユーイング肉腫患者 10 例を組み入れることとした。タラゾパリブはサイクル 1 の第 1 日から QD 投与を開始し，28 日間サイクルで反復投与した。

PK 評価用血液検体は，サイクル 1 および 2 の第 1 日の投与前ならびに投与後 0.50，1，2，3 および 4 時間に採取した。サイクル 1，2 および 3 の第 8，15 および 22 日，サイクル 3，4 および 5 の第 1 日，および投与期間終了時には追加で投与前検体を採取した。尿中 PK サンプルの採取は，用量拡大パートでは実施していない。ベースライン時ならびにサイクル 1 および 2 の第 1 日の投与後 3～4 時間に標準 12 誘導 ECG を実施した。

パート 3（継続投与パート）：

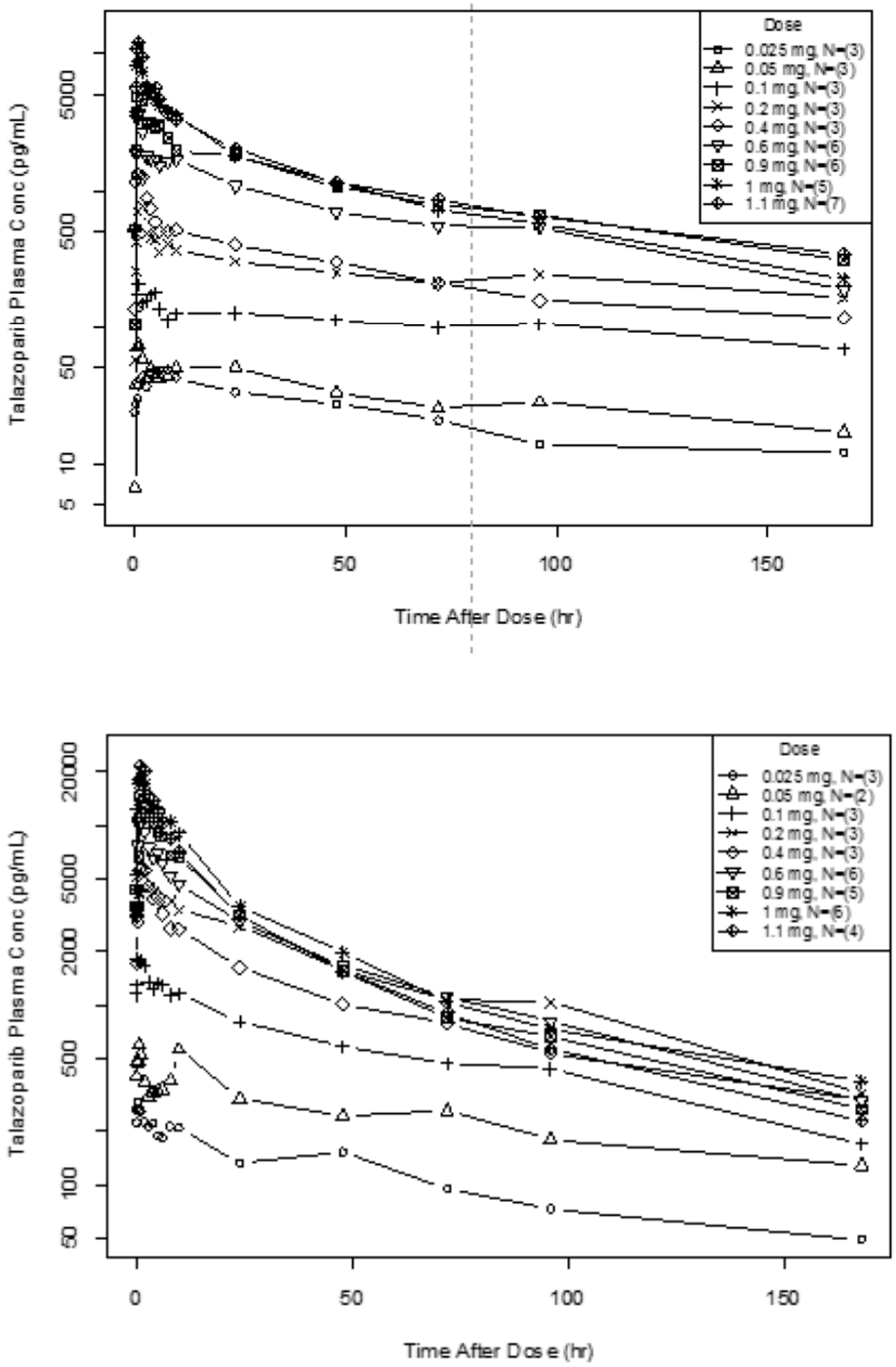
継続投与パートでは，被験者が 5 サイクルを超えてタラゾパリブの投与を継続できるように設定した。しかしながら，来院回数および評価項目も少なく，継続投与期間中に PK 評価用の血液および尿検体の採取は行わなかった。

2.2.2.2. 薬物動態の結果

2.2.2.2.1. パート 1（漸増パート）

単回投与（サイクル 1 の第 1 日）および反復投与（サイクル 1 の第 35 日）後のタラゾパリブの平均血漿中濃度推移を Figure 1 に示す。タラゾパリブの血漿中濃度は，0.025～1.1 mg の用量範囲において用量の増加に伴い増加した。

Figure 1. Mean Talazoparib Plasma Concentration-Time Profiles Following Administration of Talazoparib Single Oral Dose (Upper Panel) and Multiple Doses (Lower Panel) -- Part 1 (Study PRP-001)



Source: Study PRP-001 PK-PD Report Figures 9.1.1.1 and 9.1.1.2.

サイクル 1 の第 1 日にタラゾパリブを単回投与したときの PK パラメータおよびサイクル 1 の第 35 日の定常状態における PK パラメータを Table 15 に要約する。単回漸増経口投与（サイクル 1 の第 1 日）したとき，タラゾパリブは速やかに吸収され，0.025 mg を投与したときを除き，T_{max} の中央値は 0.84～2.03 時間であった。C_{max} および AUC_{inf} の幾何平均値は，概して用量の増加に伴い増加した。二相性の消失を示し，$t_{½}$の平均値は 52.9～229 時間であった。CL/F の幾何平均値は 2.37～6.80 L/hr の範囲であり，用量の増加に伴う変化は認められず，タラゾパリブの PK は線形であることが示された。

QD で反復投与したとき，タラゾパリブは速やかに吸収され，0.05 mg を投与したときを除き，T_{max} の中央値は 0.79～1.97 時間であった。C_{max} の幾何平均値および 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{24}）は，概して用量の増加に伴い増加した。二相性の消失を示し，$t_{½}$の平均値は 50.0～132 時間であった。CL/F の幾何平均値は 2.74～6.37 L/hr であり，用量の増加に伴う変化は認められず，タラゾパリブの PK は線形であることが示された。

タラゾパリブを反復投与したときの投与前血漿中濃度（C_{trough}）の視覚的評価から，検討した用量範囲（0.025～1.1 mg QD）で，タラゾパリブの血漿中濃度は 2 週間で定常状態に達すると考えられた。タラゾパリブを 1.0 mg QD 投与したときの R_{ac} の中央値は 2.23 であった。

タラゾパリブの尿中 PK パラメータの要約を Table 16 に示す。タラゾパリブを単回経口投与したとき， $Ae_{0\text{-}24}$ の平均値は用量の増加に伴い増加し，1.82～256 µg の範囲であった。$Fe_{0\text{-}24}$ の平均値は 0.0530～0.256 であった。CL_r の幾何平均値は 0.25～3.10 L/hr の範囲であり，用量の増加による変化はみられず，タラゾパリブの PK は線形であることが示された。

反復投与後，$Ae_{0\text{-}24}$ の平均値は用量の増加に伴って増加し，14.0～666 µg の範囲であった。$Fe_{0\text{-}24}$ の平均値は投与間でおおむね同様で，0.432～0.648 であった。CL_r の幾何平均値は 0.620～3.89 L/hr であり，用量の増加による変化はみられず，タラゾパリブの PK は線形であることが示された。

Table 15. Summary of Talazoparib Plasma Pharmacokinetic Parameters Following Single and Multiple Oral Doses of Talazoparib in Patients with Advanced or Recurrent Solid Tumors-Part 1 (Study PRP-001)

Parameter (Unit)	Parameter Statistics[a] by Dose Level								
	0.025 mg QD	0.05 mg QD	0.1 mg QD	0.2 mg QD	0.4 mg QD	0.6 mg QD	0.9 mg QD	1.0 mg QD	1.1 mg QD
Cycle 1 Day 1 (Single Dose)									
n	3	3	3	3	3	6	6	5	7
C_{max} (ng/mL)	0.059 (28)	0.080 (10)	0.210 (26)	0.737 (46)	1.72 (47)	3.89 (38)	5.12 (87)	9.97 (38)	12.8 (27)
T_{max} (hr)	7.92 (1.95-9.95)	1.00 (0.80-1.02)	1.02 (1.00-3.98)	1.03 (1.00-2.32)	2.03 (0.75-2.95)	0.84 (0.75-1.95)	2.00 (1.02-9.98)	1.03 (0.73-2.07)	1.00 (0.73-2.05)
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	5.09 (40)	8.15 (26)	37.2 (19)	84.3 (58)	58.8 (26)	117 (21)	175 (43)	193 (32)	218 (40)
CL/F (L/hr)	4.91 (40)	6.14 (26)	2.69 (19)	2.37 (58)	6.80 (26)	5.11 (21)	5.15 (43)	5.19 (32)	5.04 (40)
V_z/F (L)	708 (45)	1110 (62)	756 (58)	653 (36)	974 (53)	418 (40)	442 (38)	388 (44)	499 (55)
$t_{½}$ (hr)	100 (±11.9)	129 (±42.6)	229 (±158)	212 (±126)	102 (±27.2)	58.6 (±17.3)	60.4 (11)	52.9 (±13.4)	71.0 (±21)
Cycle 1 Day 35 (Multiple Dose)									
n	3[c]	2	2	3	3	6	5	6	4
C_{max} (ng/mL)	0.293 (27)	0.612 (12)	1.86 (18)	4.95 (67)	6.46 (22)	10.8 (32)	15.3 (10)	19.8 (39)	23.0 (22)
T_{max} (hr)	1.02 (0.58-3.98)	5.43 (0.77-10.1)	0.79 (0.75-0.82)	1.97 (1.00-3.02)	0.98 (0.75-2.00)	1.04 (0.73-5.98)	1.02 (0.97-2.07)	1.02 (0.75-2.00)	1.48 (0.98-2.00)
AUC_{τ}[b] (ng•hr/mL)	3.92 (20)	9.62 (26)	29.9 (15)	73.1 (70)	64.8 (34)	118 (17)	155 (16)	196 (27)	186 (15)
CL/F (L/hr)	6.37 (20)	5.20 (26)	3.35 (15)	2.74 (70)	6.17 (34)	5.09 (17)	5.80 (16)	5.09 (27)	5.91 (15)
V_z/F (L)	816 (149)	987 (36)	474 (10)	192 (128)	774 (43)	460 (31)	584 (30)	349 (41)	417 (66)
$t_{½}$ (hr)	107 (±84.2)	132 (±12.3)	98.2 (±4.83)	50.9 (±19.1)	90.7 (±32.7)	63.7 (±12.7)	71.0 (±14.5)	50.0 (±16.6)	52.8 (±23.2)
R_{ac}	5.35 (3.97-6.73)	7.82 (6.23-9.42)	12.3 (8.68-15.8)	7.06 (5.99-14.4)	4.13 (3.26-9.47)	3.35 (2.18-4.61)	2.44 (2.21-7.95)	2.23 (1.91-2.97)	2.29 (2.21-3.25)

Table 15. Summary of Talazoparib Plasma Pharmacokinetic Parameters Following Single and Multiple Oral Doses of Talazoparib in Patients with Advanced or Recurrent Solid Tumors-Part 1 (Study PRP-001)

Parameter (Unit)	Parameter Statistics[a] by Dose Level								
	0.025 mg QD	0.05 mg QD	0.1 mg QD	0.2 mg QD	0.4 mg QD	0.6 mg QD	0.9 mg QD	1.0 mg QD	1.1 mg QD

Source: Study PRP-001 PK-PD Report Tables 9.1.1.1 and 9.1.1.2 and Appendix Table 1.
Arithmetic mean and %CV are presented in Study PRP-001 PK-PD Report Tables 9.1.1.1 and 9.1.1.2 for all PK parameters.
Abbreviations: AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{τ}=area under the plasma concentration-time curve over dosing interval; CL/F=apparent oral clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; %CV=percent coefficient of variation; n=number of subjects evaluable for PK parameters; PK=pharmacokinetics; R_{ac}=accumulation ratio; SD=standard deviation; $t_{½}$=terminal plasma half-life; T_{max}=time to first occurrence of C_{max}; QD=once daily; V_z/F=apparent volume of distribution.
a. Geometric mean (Geometric %CV) is shown for all PK parameters except median (range) for T_{max} and R_{ac} and arithmetic mean (±SD) for $t_{½}$.
b. AUC_{τ}=AUC_{24}.
c. n=2 for all PK parameters except C_{max} and T_{max}.

Table 16. Summary of Talazoparib Urinary Pharmacokinetic Parameters Following Single and Multiple Oral Doses of Talazoparib in Patients with Advanced or Recurrent Solid Tumors-Part 1 (Study PRP-001)

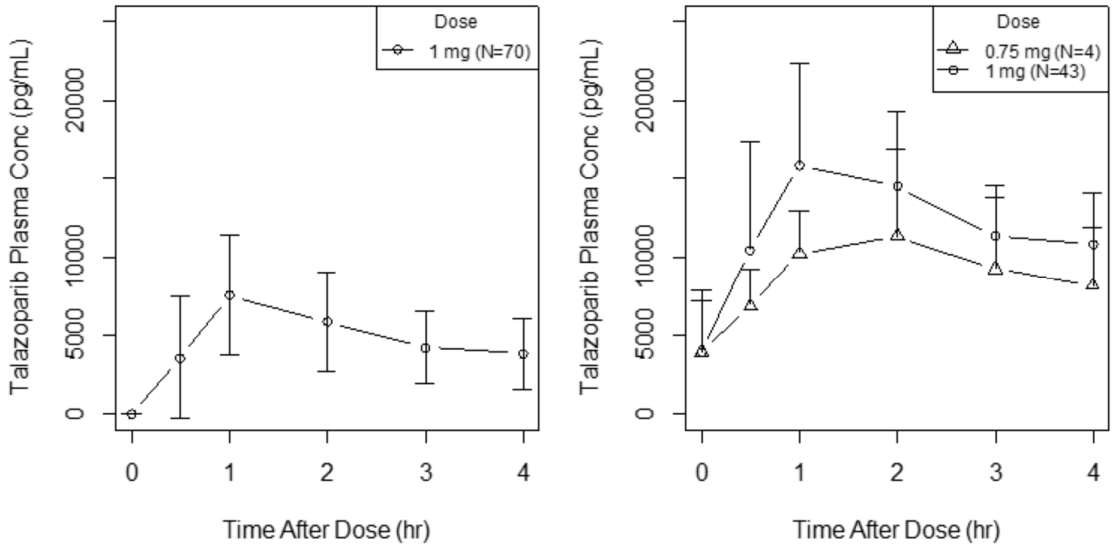
Parameter (Unit)	Parameter Statistics[a] by Dose Level								
	0.025 mg QD	0.05 mg QD	0.1 mg QD	0.2 mg QD	0.4 mg QD	0.6 mg QD	0.9 mg QD	1.0 mg QD	1.1 mg QD
Cycle 1 Day 1 (Single Dose)									
n	3	3	3	3	3	5	5	5	5
Ae_{0-24} (µg)	1.82 (68)	3.55 (4)	5.30 (70)	11.0 (107)	26.7 (104)	89.6 (26)	197 (33)	256 (24)	247 (49)
Fe_{0-24}	0.0729 (68)	0.0711 (4)	0.0530 (70)	0.0550 (107)	0.0667 (104)	0.149 (26)	0.219 (33)	0.256 (24)	0.224 (49)
CL_r (L/hr)	1.58 (235)	3.08 (15)	1.45 (138)	0.25 (9750)	0.55 (18000)	2.34 (39)	2.92 (75)	3.10 (37)	2.33 (85)
Cycle 1 Day 35 (Multiple Dose)									
n	2	2	3	3	3	5	4	6	2
Ae_{0-24} (µg)	14.0 (58)	21.6 (4)	44.3 (25)	128 (31)	232 (16)	265 (64)	583 (16)	585 (24)	666 (10)
Fe_{0-24}	0.560 (58)	0.432 (4)	0.443 (25)	0.638 (31)	0.579 (16)	0.441 (64)	0.648 (16)	0.585 (24)	0.606 (10)
CL_r (L/hr)	3.26 (95)	2.25 (21)	1.31 (49)[b]	1.69 (38)	3.54 (51)	0.620 (12100)	3.89 (17)	2.90 (38)	3.73 (3)

Source: Study PRP-001 PK-PD Report Tables 9.1.1.3 and 9.1.1.4 and Appendix Table 5.
Arithmetic mean and %CV are presented in Study PRP-001 PK-PD Report Tables 9.1.1.3 and 9.1.1.4 for all PK parameters.
Abbreviations: Ae_{0-24}=amount of drug excreted in urine from time 0 to 24 hours postdose; CL_r=renal clearance; %CV=percent coefficient of variation; Fe_{0-24}=fraction of the dose excreted in urine from time 0 to 24 hours postdose; n=number of subjects evaluable for PK parameters; PK=pharmacokinetics; QD=once daily.
a. Geometric mean (geometric %CV) is shown for CL_r and arithmetic mean (%CV) is shown for Ae_{0-24} and Fe_{0-24}.
b. n=2 for CL_r.

2.2.2.2.2. パート 2（拡大パート）

タラゾパリブを単回投与（サイクル 1 の第 1 日）および反復投与（サイクル 2 の第 1 日）したときのタラゾパリブの平均血漿中濃度推移を Figure 2 に示す。パート 2 におけるタラゾパリブの平均血漿中濃度推移は，パート 1 で 1.0 mg を投与したときと同様であった。タラゾパリブは速やかに吸収され，投与後 1～2 時間で最高血漿中タラゾパリブ濃度（中央値）に達した。

Figure 2. Mean Talazoparib Plasma Concentration-Time Profiles Following Administration of Talazoparib Single Oral Dose (Left Panel) and Multiple Doses (Right Panel) – Part 2 (Study PRP-001)

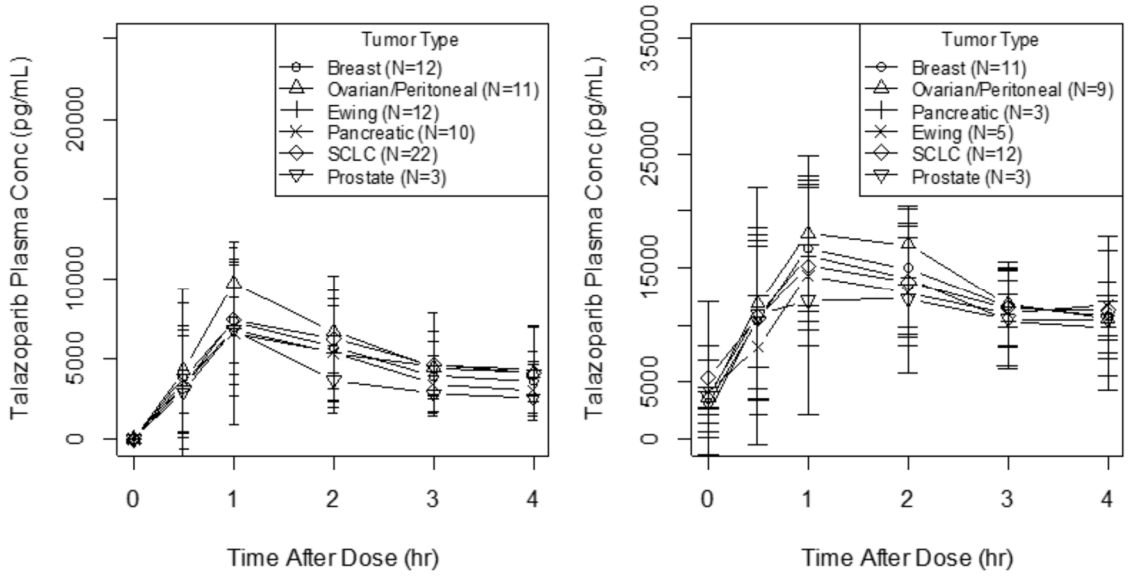


Source: Study PRP-001 PK-PD Report Figure 9.1.2.1.

1.0 mg を投与したときのタラゾパリブの平均血漿中濃度推移を癌種別に Figure 3 に示す。タラゾパリブの血漿中濃度推移は，単回および反復投与後のいずれにおいても，各癌種で類似していた。

サイクル 1 の第 1 日の単回投与時の PK パラメータおよびサイクル 2 の第 1 日の定常状態における PK パラメータを Table 17 に示す。サイクル 1 の第 1 日からサイクル 2 の第 1 日の間 AUC_4 の幾何平均値は 2.8 倍に増加し，パート 1 で 1.0 mg QD 投与をしたときに認められた R_{ac} の中央値 2.23 と一致した。パート 2 において癌患者を対象にタラゾパリブを投与したときのタラゾパリブの PK はパート 1 で認められた PK と類似していた。

Figure 3. Mean Talazoparib Plasma Concentration-Time Profiles Following Administration of 1 mg Talazoparib Single Oral Dose (Left Panel) and Multiple Doses (Right Panel) by Tumor Type – Part 2 (Study PRP-001)



Source: Study PRP-001 PK-PD Report Figures 9.1.2.2.

Table 17. Summary of Talazoparib Plasma Pharmacokinetic Parameters Following Single and Multiple Oral Doses of Talazoparib in Patients with Advanced or Recurrent Solid Tumors-Part 2 (Study PRP-001)

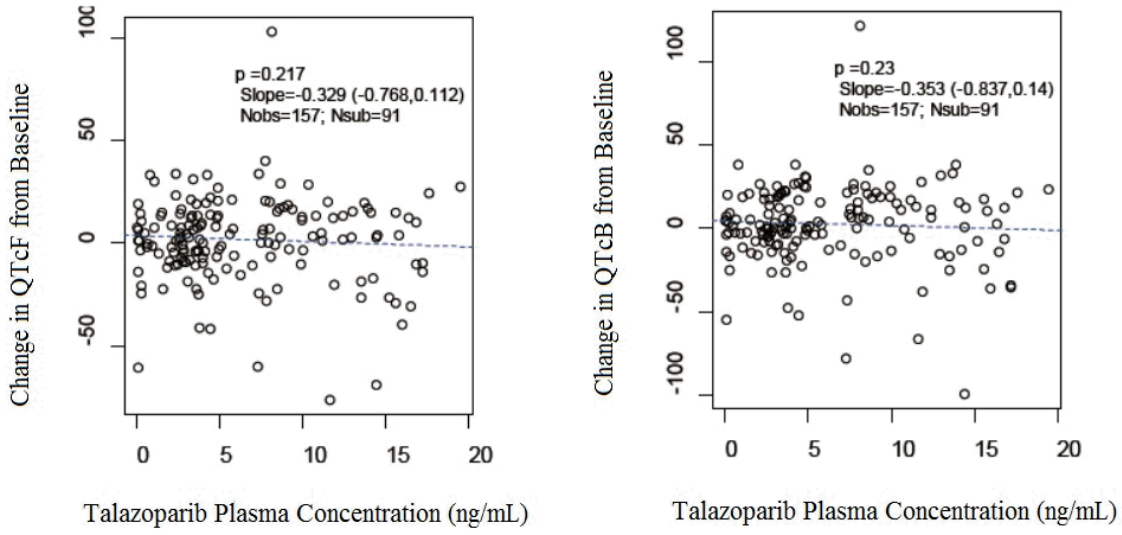
Parameters (Unit)	Parameter Statistics[a] by Dose Level	
	0.75 mg QD	1.0 mg QD
Cycle 1 Day 1		
n	-	70
C_{max} (ng/mL)	-	7.52 (56)
T_{max} (hr)	-	1.00 (0.50-4.07)
AUC_4 (ng•hr/mL)	-	17.5 (50)[b]
Cycle 2 Day 1		
n	4	41
C_{max} (ng/mL)	11.3 (42)	16.7 (37)
T_{max} (hr)	2.00 (0.43-2.03)	1.07 (0.50-6.05)
AUC_4 (ng•hr/mL)	34.4 (51)	48.3 (32)[c]

Source: Study PRP-001 PK-PD Report Tables 9.1.2.1 and 9.1.2.2 and Appendix Table 4.
Arithmetic mean and %CV are presented in Study PRP-001 PK-PD Report Tables 9.1.2.1 and 9.1.2.2 for all PK parameters.
Abbreviations: AUC_{0-4}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 4 hours; C_{max}=maximum observed plasma concentration; %CV=percent coefficient of variation; n=number of subjects evaluable for PK parameters; T_{max}=time to first occurrence of C_{max}; PK=pharmacokinetics; QD=once daily.
a. Geometric mean (Geometric %CV) is shown for all PK parameters except median (range) for T_{max}.
b. n=66 for AUC_4.
c. n=38 for AUC_4.

2.2.2.2.3. タラゾパリブ濃度-QT 間隔解析

タラゾパリブの QT 間隔延長の可能性については，タラゾパリブの血漿中濃度と QT 間隔のベースラインからの変化量の関係を検討することにより評価した。時間を一致させた（30 分以内）12 誘導 ECG の測定および PK 評価を本解析に含めた。QT 間隔は，QTcF および QTcB を用いて心拍数により補正した。91 例から得られた計 157 回の時間を合わせた ECG および PK データを本解析に組み入れた。タラゾパリブの血漿中濃度に対する QTcF および QTcB のベースラインからの変化量を Figure 4 に示す。

Figure 4. Time-Matched Talazoparib Plasma Concentration and Change From Baseline QTcF (Left Panel) or QTcB (Right Panel) (Study PRP-001)



Source: Study PRP-001 PK-Amendment Report Figures 9.2.1.1.
Time-matched (± 30 minutes) QTcF or QTcB changes from baseline and talazoparib plasma concentration (open circles). Dashed line represents the linear fit of the data.
Abbreviations: QTc=QT interval corrected for heart rate; QTcB=QTc based on the Bazett's correction formula; QTcF=QTc based on the Fridericia's correction formula.

線形混合効果モデルを用いて，タラゾパリブの血漿中濃度と時間を一致させた QTcF または QTcB のベースラインからの変化量との関係を定量化した。QTcF および QTcB のベースラインからの変化量-濃度の傾き（95% CI）はそれぞれ-0.329（-0.768，0.112）および-0.353（-0.837，0.14）であった。傾きの 95% CI は 0 を含んでおり，タラゾパリブ濃度と QTcF または QTcB のベースラインからの変化量との間に有意な関係は認められないことが示唆された。

2.2.2.3. 結論

- 全体として，進行または再発の固形癌患者では，タラゾパリブの血漿中曝露量（AUC_{inf}，AUC_{τ}および C_{max}）は用量の増加に伴って増加した。用量が増加しても CL/F および CL_r に変化の傾向は認められず，タラゾパリブの PK は線形であることが示された。

- タラゾパリブ 1.0 mg を単回および反復投与したときの PK は，拡大パートで検討した複数の癌種の患者で類似しており，拡大パートで 1.0 mg を投与したときに得られた PK と同様であった。

- タラゾパリブの血漿中濃度と QTcF または QTcB のベースラインからの変化量との間に有意な関係は認められなかった。

2.2.3. 進行血液がん患者を対象としたタラゾパリブの第 1 相試験：C3441022（PRP-002）試験

この用量漸増試験の目的は，進行血液がん患者を対象に，タラゾパリブの MTD および RP2D の決定，ならびにタラゾパリブの PK，予備的な有効性および安全性を評価することであった。

2.2.3.1. 試験デザイン

本試験は，進行血液がん患者を対象としたタラゾパリブの安全性，PK，PD および予備的な有効性を評価する 2 群，非盲検，第 1 相試験である。本試験は 2 つの投与群から構成され，第 1 群には急性骨髄性白血病または骨髄異形成症候群の患者，第 2 群には慢性リンパ性白血病またはマントル細胞リンパ腫の患者を組み入れた。また，本試験は，パート 1（用量漸増パート），パート 2（用量拡大パート）の 2 つのパートから構成された。しかし，パート 1 終了時において MTD を超える兆候が両群で認められたため，両群において患者の組み入れが中止され，進行血液がん患者に対するタラゾパリブ単剤の開発はこれ以上計画されなかった。

タラゾパリブは 21 日サイクルで継続的に QD で経口投与され，パート 1 では，標準的な 3 + 3 デザインで癌患者を対象にタラゾパリブを 0.1～2 mg QD で投与した。各群の組み入れおよび用量漸増は，他の群とは独立して行った。用量漸増中は，サイクル 1 の第 1 日からサイクル 1 の第 8 日まで各コホートの最初の患者に対して観察を行い，その後に，2～5 例の患者を追加してその用量での投与を行った。各コホート 3～6 例の患者を各群に組み入れ，タラゾパリブの用量を漸増した。各用量において，投与を受けた少なくとも 2 例に DLT が認められるまで用量漸増を継続し，MTD を超えた時点で用量漸増を終了した。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。

PK 評価用血液検体は，サイクル 1 およびサイクル 2 の第 1 日の投与前，投与後 0.25，0.5，1，2，3，4，6，8，10 および 24 時間に採取した。サイクル 3 の第 1 日およびサイクル 1，2 および 3 の第 8 日および第 15 日に追加の検体を採取した。尿検体は，サイクル 1 および 2 の第 1 日に採取した。尿検体には投与前の検体（朝の最初の排尿後および投与前 30 分）および投与直後から 24 時間にわたって 24 時間蓄尿した検体を含めることとした。

2.2.3.2. 薬物動態の結果

タラゾパリブを単回（サイクル 1 の第 1 日）および反復投与（サイクル 2 の第 1 日）したときのタラゾパリブの平均血漿中濃度推移を Figure 5 に示す。タラゾパリブの血漿中濃度はおおむね用量依存的に増加した。

単回投与したとき（サイクル 1 の第 1 日）の PK および定常状態（サイクル 2 の第 1 日）における PK パラメータを Table 18 に示す

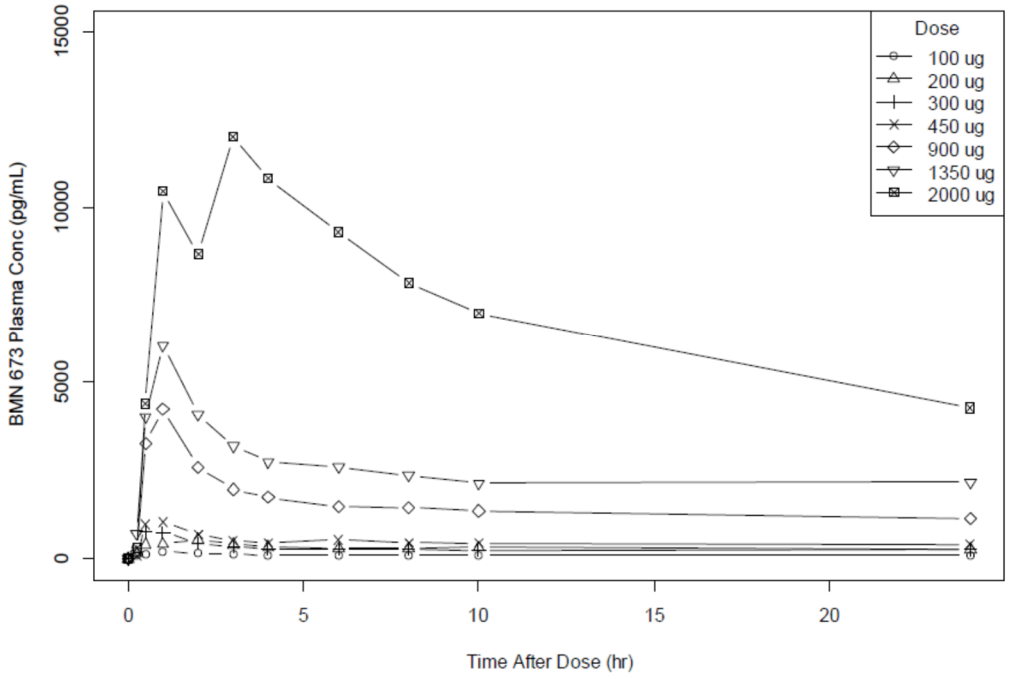
タラゾパリブは単回投与後に速やかに吸収され，各用量における T_{max} の中央値は同程度で 0.58～1.63 時間であった。C_{max} および AUC_{24} の幾何平均値は用量の増加に伴って増加した。

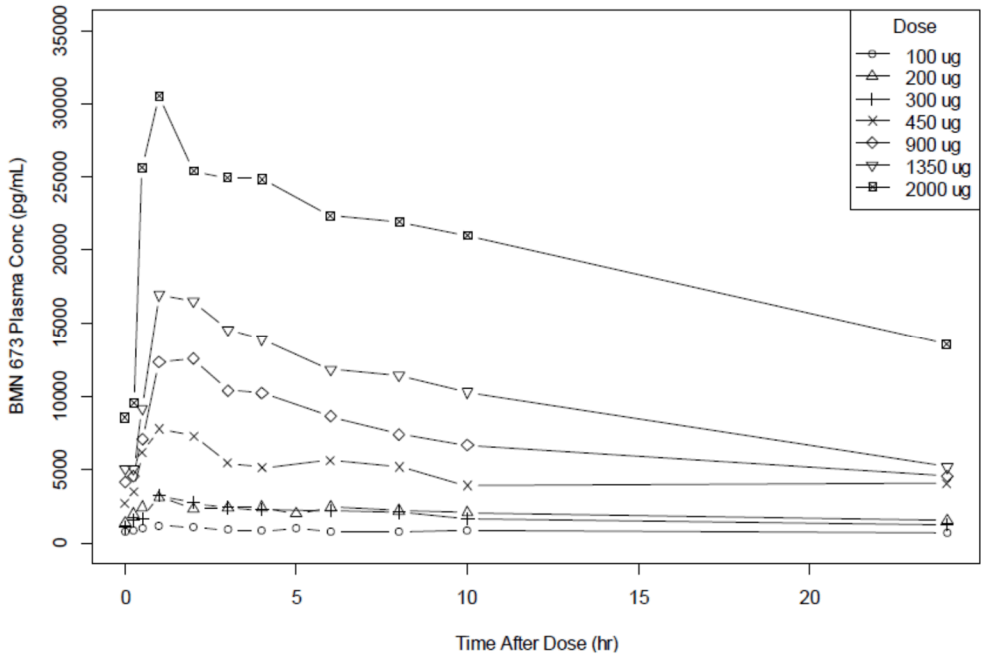
タラゾパリブは QD での反復投与後に速やかに吸収され，各用量における T_{max} の中央値は 0.45 mg 用量を除き同程度であり，0.98～1.63 時間であった。C_{max} および AUC_{τ}の幾何平均値は用量の増加に伴って増加した。R_{ac} の中央値は 3.62～8.57 であった。

タラゾパリブの尿中 PK パラメータの要約を Table 19 に示す。サイクル 1 の第 1 日の $Ae_{0\text{-}24}$ の平均値は用量の増加に伴って増加し，5.45～439 µg であった。$Fe_{0\text{-}24}$ の平均値は 0.0545～0.219，CLr の幾何平均値は 1.54～4.53 L/hr であり，用量が増加しても変化の傾向は認められず，タラゾパリブの PK は線形であることが示された。

サイクル 2 の第 1 日における $Ae_{0\text{-}24}$ の平均値は概して用量の増加に伴って増加し，42.8～533 µg の範囲であった。$Fe_{0\text{-}24}$ の平均値は変動したが，各用量を通じておおむね同程度であり，0.267～0.906 であった。CLr の幾何平均値は 1.57～4.50 L/hr であり，用量が増加しても変化の傾向は認められず，タラゾパリブの PK は線形であることが示唆された。

Figure 5. Mean Talazoparib Plasma Concentration-Time Profiles Following Administration of Talazoparib Single Oral Dose (Upper Panel) and Multiple Doses (Lower Panel) (Study PRP-002)





Source: PRP-002 Pharmacokinetic Report Figures 9.1.1.1 and 9.1.1.2.

Table 18. Summary of Talazoparib Plasma Pharmacokinetic Parameters Following Single and Multiple Oral Doses of Talazoparib in Patients with Hematological Malignancies (Study PRP-002)

Parameter (Unit)	Parameter Statistics[a] by Dose Level						
	0.1 mg QD	0.2 mg QD	0.3 mg QD	0.45 mg QD	0.9 mg QD	1.35 mg QD	2.0 mg QD
Cycle 1 Day 1 (Single Dose)							
n	6	3	5	3	9	3	4
C_{max} (ng/mL)	0.232 (37)	0.634 (35)	0.769 (85)	1.14 (39)	4.61 (71)	7.00 (13)	13.5 (55)
T_{max} (hr)	0.96 (0.25-2.00)	0.58 (0.53-1.98)	0.75 (0.42-2.05)	1.00 (0.50-1.00)	1.00 (0.50-3.00)	1.00 (0.50-1.00)	1.63 (1.00-3.00)
AUC_{τ} (ng•hr/mL)	2.31 (23)	7.31 (20)	5.52 (65)	10.7 (46)	30.0 (80)	59.6 (7)	151 (46)
Cycle 2 Day 1 (Multiple Dose)							
n	6	3	4	2	4	3	2
C_{max} (ng/mL)	1.24 (31)	3.06 (29)	3.12 (58)	7.33 (71)	10.3 (90)	18.9 (37)	18.2 (328)
T_{max} (hr)	1.53 (0.25-2.02)	0.98 (0.55-1.03)	1.63 (0.92-2.98)	4.50 (1.00-8.00)	1.48 (1.00-2.00)	1.03 (1.00-4.00)	1.00 (1.00-1.00)
AUC_{τ} (ng•hr/mL)	16.1 (33)[b]	47.9 (21)	43.6 (36)	109 (27)	113 (107)	223 (17)	195 (907)
R_{ac}	7.87 (5.55-8.46) [b]	6.79 (5.76-7.19)	8.57 (4.56-14.1)	8.03 (7.57-8.48)	5.15 (1.92-16.7)	3.80 (3.28-4.22)	3.62 (0.49-6.75)

Source: Study PRP-002 PK Report Tables 9.1.2.1 and 9.1.2.2 and Appendix Table 7.
Arithmetic mean and %CV are presented in Study PRP-002 PK Report Tables 9.1.2.1 and 9.1.2.2 for all PK parameters.
Abbreviations: AUC_{τ}=area under the plasma concentration-time curve over dosing interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; %CV=percent coefficient of variation; n=number of subjects evaluable for PK parameters; PK=pharmacokinetics; QD=once daily; R_{ac}=accumulation ratio; T_{max}=time to first occurrence of C_{max}.
a. Geometric mean (Geometric %CV) is shown for all PK parameters except median (range) for T_{max} and R_{ac}.
b. n=4.

Table 19. Summary of Talazoparib Urinary Pharmacokinetic Parameters Following Single and Multiple Oral Doses of Talazoparib in Patients with Hematological Malignancies (Study PRP-002)

Parameter (Unit)	Parameter Statistics[a] by Dose Level						
	0.1 mg QD	0.2 mg QD	0.3 mg QD	0.45 mg QD	0.9 mg QD	1.35 mg QD	2.0 mg QD
Cycle 1 Day 1 (Single Dose)							
n	4	2	3	3	9	3	4
Ae_{0-24} (µg)	5.45 (65)	12.6 (12)	22.0 (12)	34.5 (53)	99.6 (53)	206 (51)	439 (61)
Fe_{0-24}	0.0545 (65)	0.0632 (12)	0.0732 (12)	0.0768 (53)	0.111 (53)	0.153 (51)	0.219 (61)
CL_r (L/hr)	2.17 (70)	1.54 (9)	4.53 (39)	2.85 (23)	2.85 (89)	3.19 (57)	2.41 (35)
Cycle 2 Day 1 (Multiple Dose)							
n	4	2	2	2	5	2	2
Ae_{0-24} (µg)	42.8 (56)	89.9 (35)	162 (30)	408 (34)	369 (50)	531 (30)	533 (116)
Fe_{0-24}	0.428 (56)	0.450 (35)	0.539 (30)	0.906 (34)	0.410 (50)	0.393 (30)	0.267 (116)
CL_r (L/hr)	3.21 (67)[b]	1.66 (60)	4.50 (71)	3.63 (7)	3.32 (44)[c]	2.43 (9)	1.57 (50)

Source: Study PRP-002 PK Report Tables 9.2.1 and 9.2.2 and Appendix Table 9.
Arithmetic mean and %CV are presented in Study PRP-002 PK Report Tables 9.2.1 and 9.2.2 for all PK parameters.
Abbreviations: Ae_{0-24}=amount of drug excreted in urine from time 0 to 24 hours postdose; CL_r=renal clearance; %CV=percent coefficient of variation, Fe_{0-24}=fraction of the dose excreted in urine from time 0 to 24 hours postdose; n=number of subjects evaluable for PK parameters; PK=pharmacokinetics; QD=once daily.
a. Geometric mean (geometric %CV) is shown for CL_r and arithmetic mean (%CV) is shown for Ae_{0-24} and Fe_{0-24}.
b. n=2.
c. n=4.

2.2.3.3. 結論

- 全体として，進行血液がん患者では，タラゾパリブの血漿中曝露（AUC_{inf}，AUC_{τ}およびC_{max}）は用量の増加に伴って増加した。
- 尿中 PK の結果から，タラゾパリブを 0.1～2 mg の用量で単回および反復投与したとき，尿中排泄は線形であることが示唆された。

2.2.4. 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たタラゾパリブの第 2 相試験：C3441008（673-201）試験

本試験の目的は，gBRCA 変異を有する局所進行または転移乳癌患者を対象に，タラゾパリブを単剤投与したときの各コホートの客観的奏効率（ORR）を検討すること，およびタラゾパリブの PK を評価することであった。

2.2.4.1. 試験デザイン

本試験は非盲検，2 コホート試験で，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に，Southwest Oncology Group 2-Stage デザインを用いてタラゾパリブを評価した。35 例を 2 つのコホートのステージ 1 に組み入れ，1 つのコホートで奏効が認められた患者が 5 例以上であった場合，そのコホートのステージ 2 に 35 例を追加で組み入れ，治験全体で最大計 140 例となるようにした。タラゾパリブ 1 mg QD を 21 日間経口投与し，21 日サイクルを繰り返した。

コホート 1: 転移疾患に対してプラチナ製剤を含む過去のレジメンで完全奏効または部分奏効が確認され，プラチナ製剤の最終投与から 8 週間を超えて疾患進行が認められた患者。プラチナ製剤を含む化学療法を 2 回以上受けた患者では，直近のレジメンに対する反応が認められたものとすることとした。

コホート 2: 転移疾患に対して細胞傷害性化学療法レジメンを 3 回以上受けたことがあり，転移疾患に対してプラチナ製剤による前治療歴がない患者。ただし，プラチナ製剤による術前または術後補助療法の最終投与から 6 ヵ月を超えて最初の再発が認められた場合はプラチナ製剤術前または術後補助療法は可とした。

サイクル 1～4 の第 1 日の投与前に 4 回および投与後 20 分以上に 2 回の PK 評価用検体を採取した。投与後の 2 検体の採取時間は 2 時間以上の間をあけた。PK 評価用投与前検体は，以下の 2 つの基準を満たしていた場合，トラフ濃度としての要約に用いた。
1）タラゾパリブ 1 mg を 21 日間連続で投与し，検体採取前に休薬していない場合
2）投与前の PK 評価用検体については，前日の投与から 24 時間±10%（2 時間 24 分）後，かつ PK 評価用検体採取日の投与から 5 分（0.083 時間）以内に採取された場合

2.2.4.2. 薬物動態の結果

84 例の患者を組み入れ，そのうち，少なくとも 1 回のタラゾパリブ投与を受けた 83 例を PK 解析対象集団とした。

最初の用量変更をする前の PK 解析対象集団におけるタラゾパリブの血漿中濃度の要約を Table 20 に示す。用量変更は，減量または中断と定義する。タラゾパリブの血漿中トラフ濃度はサイクル 2，3 および 4 で同程度であり，血漿中トラフ濃度の幾何平均値はそれぞれ 3.86，3.90 および 3.30 ng/mL で，用量変更を行わなかった患者もサイクル 2 で定常状態に達したことが示唆された。

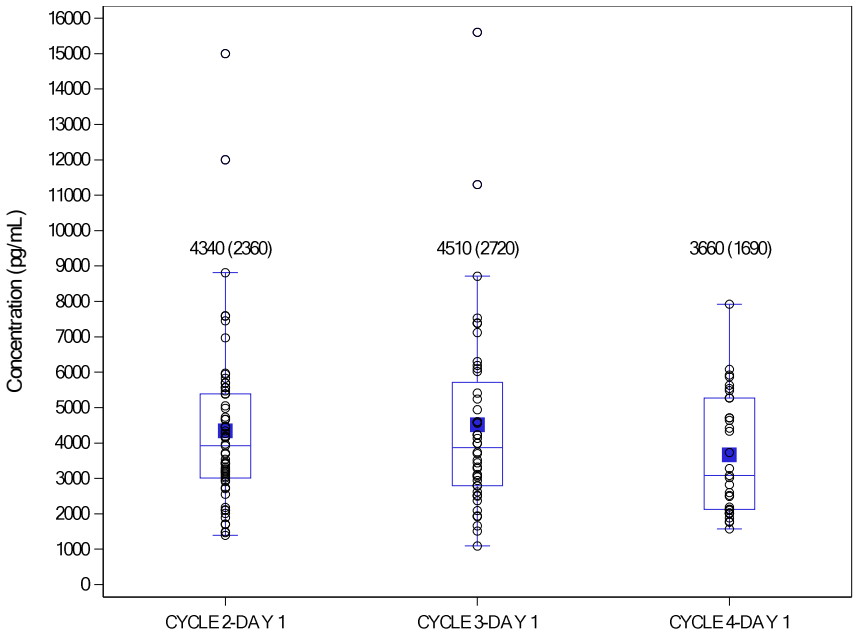
Table 20. Summary of Plasma Talazoparib Concentrations Following Multiple 1 mg Oral Doses of Talazoparib (PK-Population Prior to First Dose Modification) (Study 673-201)

Scheduled Visit	n	C_{trough} (ng/mL)[a]
Cycle 2 Day 1	63	3.86 (51)
Cycle 3 Day 1	44	3.90 (58)
Cycle 4 Day 1	33	3.30 (49)

Source: Study 673-201 CSR Table 14.4.1.1.
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; C_{trough}=predose plasma concentration during multiple dosing; n=number of patients contributing to summary statistics.
a. Geometric mean (geometric %CV).

最初に用量変更する前の PK 解析対象集団におけるサイクル 2，3 および 4 のタラゾパリブの血漿中トラフ濃度の箱ひげ図を Figure 6 に示す。タラゾパリブの血漿中トラフ濃度はサイクル 2，3 および 4 でおおむね同様であったことから，1 mg QD を 21 日間連続投与した場合，サイクル 2 の第 1 日またはそれ以前にタラゾパリブは定常状態に達することが示唆された。

Figure 6: Individual and Summary of Plasma Talazoparib Trough Concentration versus Cycle (PK Population Prior to First Dose Modification) (Study 673-201)



Source: Study 673-201 CSR Figure 14.4.2.
The labeled values denote Mean (standard deviation).
The open circles denote trough concentration values of individual patients.
Solid squares and vertical lines are mean with error bars to the maximum value before the 1.5 (IQR) in both directions.
Abbreviations: IQR=interquartile range; PK=pharmacokinetic.

2.2.4.3. 結論

- タラゾパリブの血漿中トラフ濃度はサイクル 2，3 および 4 でおおむね同様であったことから，1 mg QD を 21 日間連続投与した場合，サイクル 2 の第 1 日またはそれ以前にタラゾパリブは定常状態に達することが示唆された。

2.2.5. 化学療法歴を有する gBRCA 変異を有する局所進行または転移乳癌患者を対象にタラゾパリブと医師が選択した治療薬を比較する，タラゾパリブの第 3 相試験：C3441009（673-301）試験

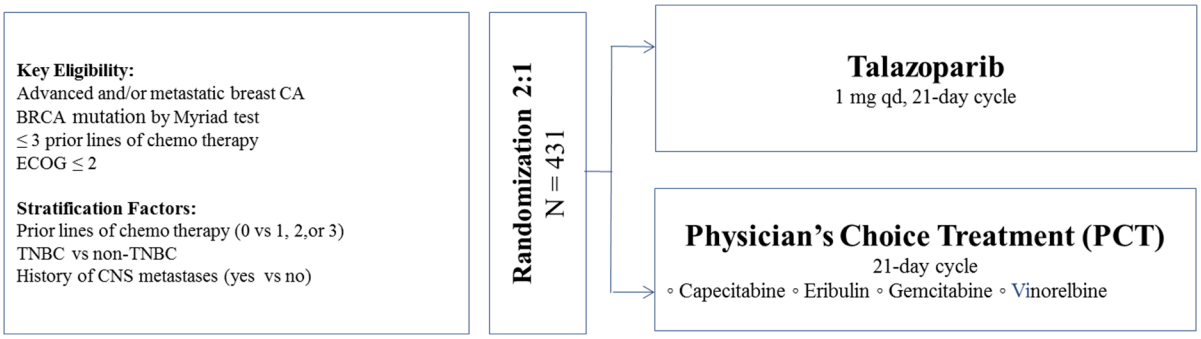
本試験の目的は，gBRCA 変異を有する局所進行または転移乳癌患者を対象に，タラゾパリブの単剤投与を受けた患者の PFS を治験実施計画書に規定された PCT を受けた患者の PFS と比較すること，およびタラゾパリブの PK を評価することであった。

2.2.5.1. 試験デザイン

本試験は，局所進行または転移乳癌に対してこれまでに 3 レジメン以下の細胞毒性化学療法による治療歴を有する gBRCA 変異を有する患者を対象に，タラゾパリブと治験実施計画書に規定された PCT を比較する，非盲検，2 群，無作為化試験であった。

試験デザインの概略を Figure 7 に示す。

Figure 7. Schematic of Study Design (Study 673-301)



Source: Study 673-301 CSR Figure 1.
Abbreviations: BRCA=breast cancer susceptibility gene; CA=cancer; CNS=central nervous system; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; TNBC=triple-negative breast cancer; qd=once daily.

サイクル 1～4 の第 1 日にタラゾパリブ群の患者から PK 評価用血液検体を採取した。投与前の採血は投与前 60 分以内とし，投与後 30 分以上、投与後の 2 検体の採取時間は 2 時間以上をあけることとした。PK 評価用投与前検体は，以下の 2 つの基準を満たしていた場合，トラフ濃度としての要約に用いた。

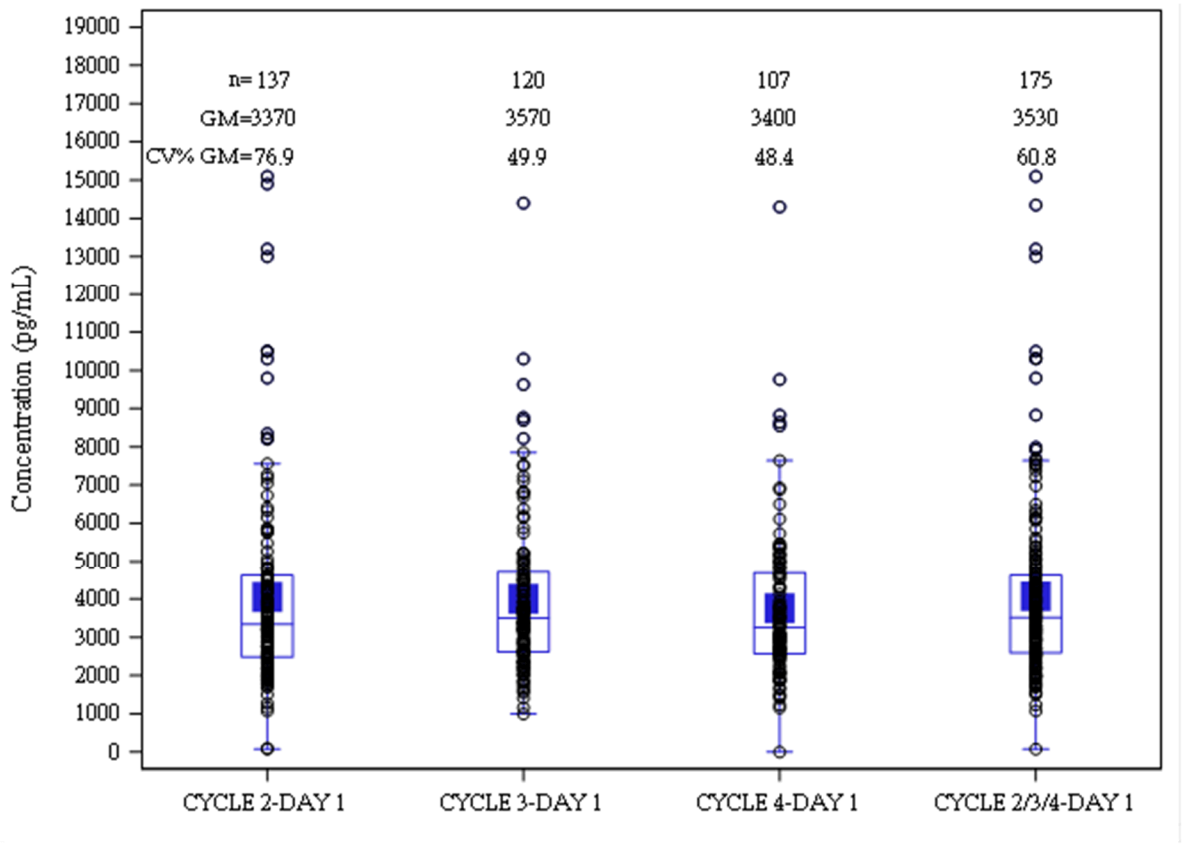
1）タラゾパリブ 1 mg を 21 日間連続で投与し，検体採取前に休薬していない場合

2）投与前の PK 評価用検体については，前日の投与から 24 時間±10%（2 時間 24 分）後，かつ PK 評価用検体採取日の投与から 5 分（0.083 時間）以内に採取された場合

2.2.5.2. 薬物動態の結果

PK 解析対象集団におけるサイクルごとのタラゾパリブの血漿中トラフ濃度の個々の値および幾何平均値，ならびに患者ごとの定常状態におけるトラフ濃度を Figure 8 に，その記述統計量を Table 21 に要約する。

Figure 8. Individual and Summary of Plasma Talazoparib Trough Concentration by Cycle (Dose-Compliant PK Population) (Study 673-301)



Source: Study 673-301 CSR Figure 14.4.9
n=number of observations.
The open circles denote trough concentration values of individual patients.
Solid squares and vertical lines are mean with error bars to the maximum value before the 1.5 (IQR) in both directions.
Cycle 2/3/4 Day 1 Predose is based on within-patient mean values.
%CVGM=sqrt(exp [variance for log transformed data]-1)*100.
Abbreviations: %CV=coefficient of variation (%); IQR=interquartile range; GM=geometric mean; PK=pharmacokinetics.

Table 21. Summary of Talazoparib Plasma Trough Concentrations by Cycle (Dose-Compliant PK Population, Study 673-301)

Scheduled Visit	n	C_{trough} (ng/mL)[a]
Cycle 2 Day 1	137	3.37 (77)
Cycle 3 Day 1	120	3.57 (50)
Cycle 4 Day 1	107	3.40 (48)
Within-patient average at steady-state	175	3.53 (61)

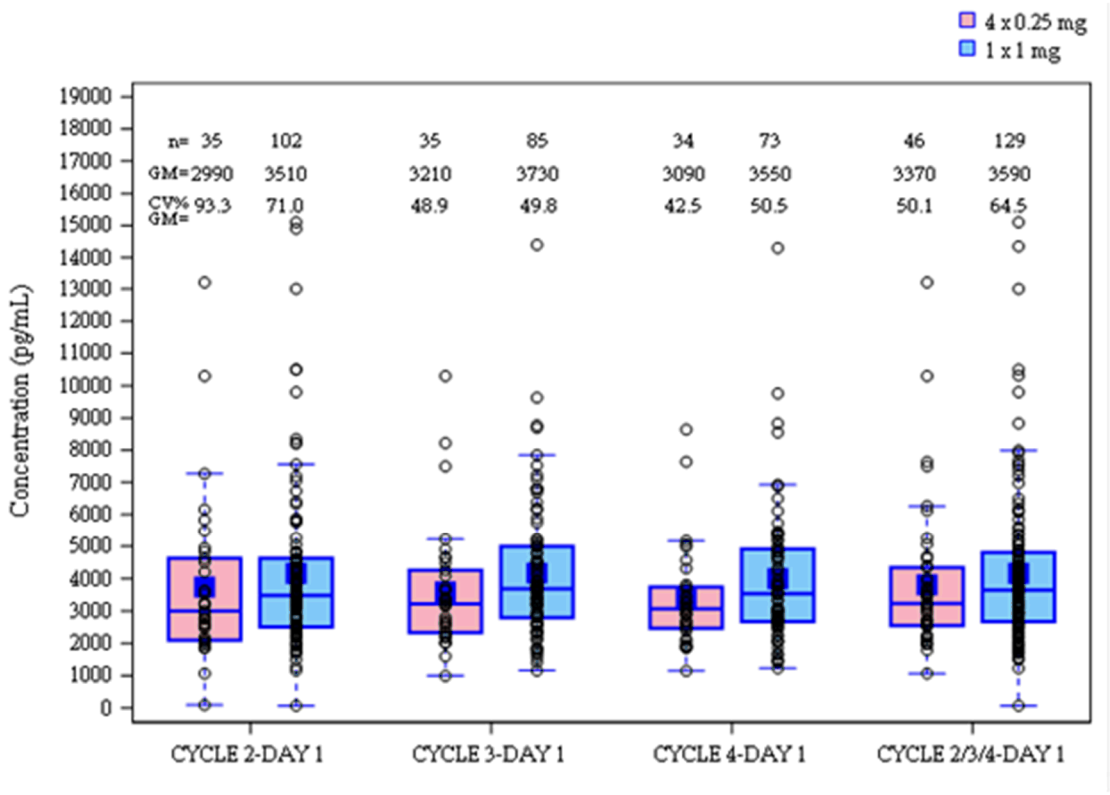
Source: Study 673-301 CSR Table 14.4.3.
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; C_{trough}=predose plasma concentration during multiple dosing; n=number of patients contributing to summary statistics; PK=pharmacokinetics.
a. Geometric mean (geometric %CV).

タラゾパリブの血漿中トラフ濃度はサイクル 2，3 および 4 で同程度であり，幾何平均値はそれぞれ 3.37，3.57 および 3.40 ng/mL であり，サイクル 2 には定常状態に達していることが示唆された。定常状態における被験者内平均血漿中トラフ濃度の幾何平均値は 3.53 ng/mL であり，%CV の幾何平均値は 61%であった。

C3441009（673-301）試験および C3441008（673-201）試験の開始時点では，タラゾパリブは 0.25 mg カプセル（Gen 2.0）および 0.1 mg カプセル（Gen 2.0）のみが使用可能であったため，1 mg 投与には 0.25 mg カプセル（Gen 2.0）4 個を使用した。試験実施中の 2014 年 12 月に次の世代（Gen）となる Gen 3.1 の処方が導入され，1 mg カプセルと 0.25 mg カプセル（Gen 3.1）が使用可能となった。Gen 3.1 導入後の試験後期に組み入れられた患者には 1 mg 投与に 1 mg カプセル（Gen 3.1）を使用した。しかしながら，4 個の 0.25 mg カプセルで試験を開始した患者については，試験を通して 4 個の 0.25 mg カプセルで 1 mg 投与が行われた。有害事象を管理するために 1 日の用量を減量する場合は，0.25 mg カプセル（Gen 2.0 または Gen 3.1）を使用した。乳癌適応に対する市販予定製剤は 1 mg カプセルおよび 0.25 mg カプセルである。本試験の intent-to-treat による有効性の解析は，1 mg 投与の場合，4 個の 0.25 mg カプセルまたは 1 個の 1 mg カプセルを投与した患者の併合集団に基づいているため，これらの含量違いおよび処方違いの製剤同等性を検討する必要があった（M2.7.1 項参照）。したがって，本試験で得られた PK データを用いて，1 mg の用量として 1 個の 1 mg カプセルを投与した患者と 4 個の 0.25 mg カプセルを投与した患者の定常状態時の C_{trough} を比較した。

PK 解析対象集団におけるサイクルごとの定常状態時のタラゾパリブの血漿中トラフ濃度の個々の値および幾何平均値，ならびに患者ごとの定常状態時のトラフ濃度を Figure 9 に，その記述統計量を Table 22 に要約した。1 mg 用量として，1 個の 1 mg カプセルを投与した患者は計 129 例，4 個の 0.25 mg カプセルを投与した患者は計 46 例であった。1 個の 1 mg カプセルを投与した患者および 4 個の 0.25 mg カプセルを投与した患者の定常状態時の C_{trough} は同程度であり，定常状態時のトラフ濃度の被験者内平均の幾何平均値は，1 個の 1 mg カプセルおよび 4 個の 0.25 mg カプセルを投与した患者でそれぞれ 3.59 ng/mL および 3.37 ng/mL であった。

Figure 9. Steady State Plasma Trough Concentration for Patients Who Received 1 × 1 mg Capsules Versus Those Who Received 4 × 0.25 mg Capsules (Study 673-301)



Source: Study 673-301 CSR Figure 14.4.1.2.
The open circles denote trough concentration values of individual patients.
Solid squares and vertical lines are mean with error bars to the maximum value before the 1.5 (IQR) in both directions.
%CVGM=sqrt (exp [variance for log transformed data]-1)*100.
%CV=percent coefficient of variation; GM=geometric mean; IQR=interquartile range; n=number of observations.
Cycle2/3/4 Day 1 Predose is based on within-patient mean values.

Table 22. Steady-State Talazoparib Plasma Trough Concentrations for Patients Who Received 1 × 1 mg Capsules Versus Those Who Received 4 × 0.25 mg Capsules (Study 673-301)

Scheduled Visit	4 × 0.25 mg Capsules		1 × 1 mg Capsules	
	n	C_{trough} (ng/mL)[a]	n	C_{trough} (ng/mL)[a]
Cycle 2 Day 1	35	2.99 (93)	102	3.51 (71)
Cycle 3 Day 1	35	3.21 (49)	85	3.73 (50)
Cycle 4 Day 1	34	3.09 (43)	73	3.55 (51)
Within-patient average at steady-state	46	3.37 (50)	129	3.59 (65)

Source: Study 673-301 CSR Table 14.4.6
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; C_{trough}=predose plasma concentration during multiple dosing; n=number of patients contributing to summary statistics.
a. Geometric mean (geometric %CV).

2.2.5.3. 結論

- タラゾパリブの血漿中トラフ濃度はサイクル 2，3 および 4 で同程度であったことから，タラゾパリブはサイクル 2 の第 1 日前に（すなわち，1 mg QD を 21 日間連続投与した後に）定常状態に達することが示された。
- 定常状態時のタラゾパリブの血漿中トラフ濃度（被験者内平均）の幾何平均値は 3.53 ng/mL であった。
- 血漿中トラフ濃度の幾何平均値は，1 個の 1 mg カプセルで投与した患者と 4 個の 0.25 mg カプセルで投与した患者で同程度であった。

2.2.6. 進行固形癌患者における ^{14}C 標識したタラゾパリブを用いたマスバランス試験：C3441003（MDV3800-03）試験

本試験の主要目的は，進行固形癌患者を対象に，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の尿および糞便中に排泄される放射能の経時的変化，投与量に対する放射能の回収率，タラゾパリブおよび（または）代謝物の血漿中の PK，血漿および全血中の ^{14}C-タラゾパリブの総放射能の PK を検討することであった。

2.2.6.1. 試験デザイン

本試験は，少なくとも 4 例の評価可能な患者からデータを得るために，最大 6 例の患者を対象にタラゾパリブのマスバランスおよび PK を評価する，非盲検，単施設試験であった。

少なくとも 8 時間の一晩絶食後，第 1 日に約 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，21 日間にわたり規定の時間に連続で血液検体を採取した。尿検体は第 1 日の投与前，投与後 0～8 時間および 8～24 時間の間隔で採取し，その後は第 22 日まで 24 時間の間隔で採取した。投与前および投与後 24 時間の間隔で第 22 日の朝まで採取した。患者は約 21 日間医療機関に入院した。シンチレーション測定データがある場合，以下の条件のいずれかに該当する患者は第 22 日までに退院することを可能とした。
1）投与した放射能の 90%以上が尿および糞便中で回収（該当する場合は嘔吐物中の放射能も含む）
2）連続 2 日間にわたり 1 日に排泄された総放射能量が投与量の 1%以下

個々の患者が尿および糞便中に回収された累積放射能量が 90%以上を示さなかった場合，あるいは 1 日に排泄された総放射能量の基準（2 日間連続で投与量の 1%以下）を満たさなかった場合，治験責任医師は 24 時間畜尿および糞便を採取するため，患者に第 28 日に再来院の依頼をすることとし，第 29 日までに患者が基準を満たさない場合には，第 35 日の 24 時間畜尿および便採取について治験責任医師と治験依頼者で検討することとした。

2.2.6.2. 薬物動態，マスバランスおよび代謝プロファイリングの結果

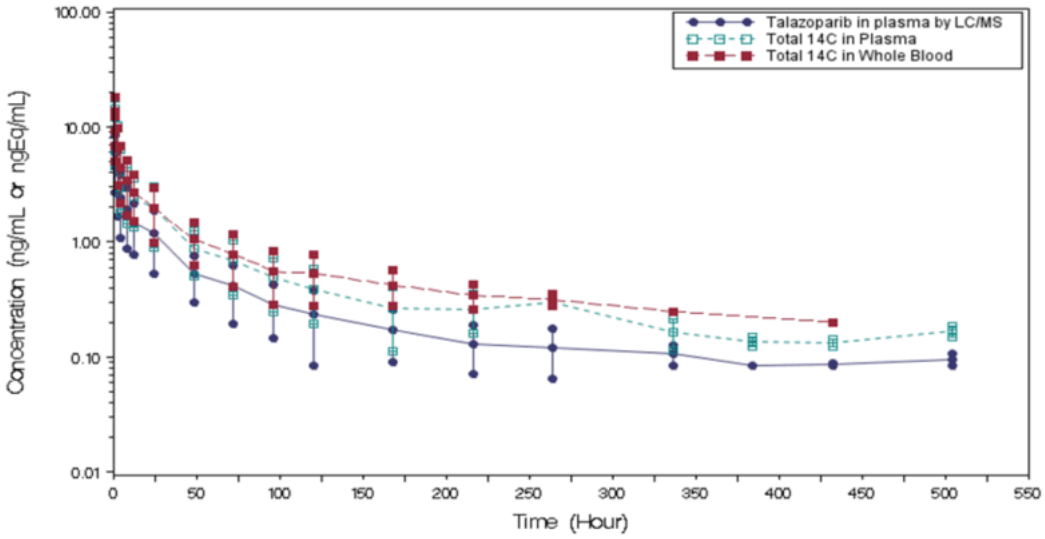
患者はすべてヒスパニック系ではない白人女性であった。

<u>薬物動態の結果</u>

血漿中タラゾパリブ，血漿中総放射能および血液中総放射能の平均濃度推移を片対数スケールで Figure 10 に示す。

^{14}C-タラゾパリブを 100 µCi 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，タラゾパリブ未変化体の血漿中濃度および血漿中総放射能ならびに全血中総放射能が投与後 30 分の時点で急速に上昇し，投与後平均 30 分でピークに達した。血漿中タラゾパリブ濃度，血漿中総放射能および全血中総放射能の推移はほぼ平行しており，全血中総放射能，血漿中総放射能，血漿中タラゾパリブ濃度の順に高値を示した。

Figure 10. Mean Concentration-Time Profiles for Talazoparib and Total Radioactivity in Plasma and Whole Blood Following Administration of ^{14}C-Talazoparib (1 mg) in Patients with Advanced Solid Tumors (Study MDV3800-03)



Source: Study MDV3800-03 CSR Figure 14.2.1.2.
CSR=Clinical Study Report.

血漿中タラゾパリブの PK パラメータ，血漿中総放射能および血中総放射能を Table 23 に要約する。

血漿中のタラゾパリブ未変化体，血漿中放射能および全血中放射能の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 7.7 ng/mL，10.9 ng eq/mL，および 11.4 ng-eq/mL であった。T_{max} の中央値はいずれも 30 分であった。

血漿中のタラゾパリブ未変化体，血漿中放射能および全血中放射能の AUC_{inf} の幾何平均値は，それぞれ 115.8 ng•hr/mL，203.5 ng-eq•hr/mL および 212 ng-eq•hr/mL であった。血漿中のタラゾパリブ未変化体，血漿中放射能および全血中放射能の $t_{½}$ の平均値は，それぞれ 89.8 時間，96.2 時間および 77.6 時間であった。

Table 23. Summary of Blood Total Radioactivity, Plasma Total Radioactivity, and Plasma Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following Administration of ^{14}C-Talazoparib (1 mg) (Study MDV3800-03)

	Talazoparib PK Parameter Summary Statistics[a]		
PK Parameter	**Blood Total Radioactivity**	**Plasma Total Radioactivity**	**Plasma Talazoparib**
N,n	6,6	6,6	6,6
C_{max} (ng/mL)[b]	11.4 (52)	10.9 (55)	7.7 (50)
T_{max} (hr)	0.5 (0.5-0.5)	0.5 (0.5-0.5)	0.5 (0.5-0.5)
AUC_{last} (ng•hr/mL)[b]	186.4 (52)	180.8 (50)	105.7 (56)
AUC_{inf} (ng•hr/mL)[b]	212.0 (52)	203.5 (49)	115.8 (56)
$t_{½}$ (hr)	77.6 (±53.1)	96.2 (±55.1)	89.8 (±57.6)
CL/F (L/hr)	4.72 (52)	4.91 (49)	7.71 (48)
V_z/F (L)	445.9 (45)	587 (55)	847.4 (46)

Source: MDV3800-03 CSR Tables 14.2.3.1 and 14.2.4.1.
Abbreviations: AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration; CL/F=apparent oral clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; %CV=percent coefficient of variation; N=number of patients in treatment group; n=number of patients evaluable for PK parameters; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $t_{½}$=terminal plasma half-life; T_{max}=time to first occurrence of C_{max}; V_z/F=apparent volume of distribution.
a. Geometric mean (geometric %CV) is shown for all PK parameters except median (range) for T_{max} and arithmetic mean (±SD) for $t_{½}$.
b. Parameter units for radioactivity are ng-eq/mL (C_{max}) and ng-eq•hr/mL (AUC).

タラゾパリブ未変化体の主要な消失経路は尿中排泄であり，LC-MS/MS により評価したところ，尿中の平均回収率（%CV）は投与量の 40.9%（11）であった（Table 24）。タラゾパリブの CL_r の幾何平均値（%CV）は 3.44 L/hr（51）であり，タラゾパリブの全身クリアランスの 44.6%を占めていた。

Table 24. Summary of Urine Talazoparib Pharmacokinetic Parameter Values (Study MDV3800-03)

	Parameter Summary Statistics[a]
Parameter	**Urine Talazoparib**
N	6
Ae (μg)	366 (12)
Ae%	40.9 (11)
CL_r (L/hr)	3.44 (51)

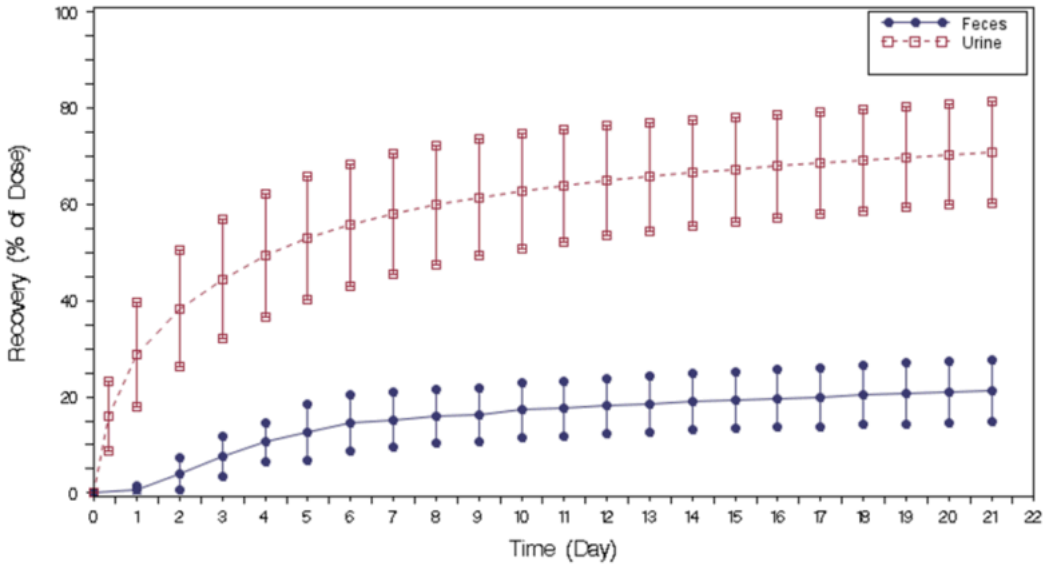
Source: Study MDV3800-03 CSR Tables 14.2.3.3, 14.2.3.4, and 16.2.6.3.2.
Abbreviations: Ae=amount of drug excreted in urine over the sampling period; Ae%=amount of drug excreted in urine over the sampling period expressed as percentage of administered dose; CL_r=renal clearance; %CV=percent coefficient of variation, N=total number of patients in the treatment arm.
a. Geometric mean (geometric %CV) is shown for CL_r and arithmetic mean (%CV) is shown for Ae and Ae%.

C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の血液/血漿比は 1.04～1.05 であり，赤血球および血漿中の放射性成分の濃度は同様であることが示された［C3441003（MDV3800-03）試験 CSR 11.3 項］。

マスバランス

排泄物中の放射能に関する累積回収率の平均を Figure 11 にグラフで示す。6 例はいずれも少なくとも投与後 312 時間まで尿および糞便検体を採取し，うち 2 例では投与後 504 時間まで検体を採取した。6 例すべての放射能の累積回収率の平均は，尿中で 68.7%（SD：8.59%）糞便中では 19.7%（SD：5.49%）であった。排泄物中の放射能の総累積回収率の平均は 88.3%（SD：12.7%）であった。

Figure 11. Mean (±SD) Cumulative Recovery of Radioactivity in Urine and Feces Following Administration of ^{14}C-Talazoparib (Study MDV3800-03)



Source: Study MDV3800-03 CSR Figure 14.2.4.4.
CSR=Clinical Study Report; SD=standard deviation.

代謝プロファイル

進行固形癌患者 6 例に経口投与した ^{14}C-タラゾパリブは速やかに吸収され，糞便中（約 19.7%）および尿中（約 68.7%）に排泄された。タラゾパリブの未変化体の主要排泄経路は尿中排泄であり，タラゾパリブの消失経路のうち代謝の関与は小さい。

ヒトで確認されたタラゾパリブの代謝経路は以下のとおりである。1）モノ酸化による M2（M396/1）生成，2）脱水素による M1（M378/1）および MDV10595（PF-07052386）生成，3）モノ-デスフルオロ-タラゾパリブのシステイン抱合による M4（M481/1）生成，4）グルクロン酸抱合による M556/1 生成［詳細については，C3441003（MDV3800-03）試験 CSR 11.4 項を参照］。

血漿

プールした血漿検体において検出された循環血液中の放射能はタラゾパリブの未変化体のみであった。

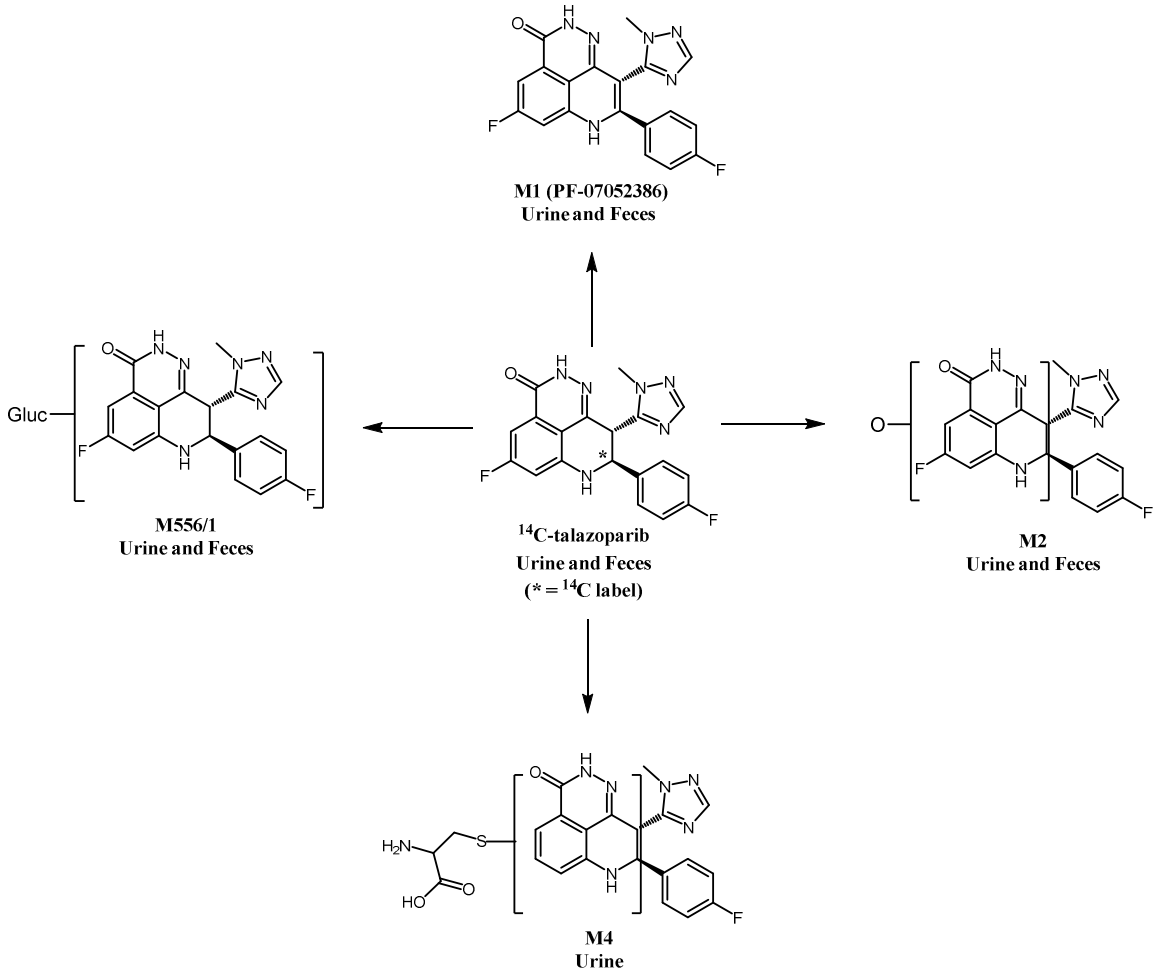
尿および糞便

尿中および糞便中に確認された代謝物から考えられるタラゾパリブの代謝経路を Figure 12 に図示する。

タラゾパリブ未変化体がプールした尿中の総放射能の 87.5%（3.5%）または投与量の 54.6%（6.7%）を占めた。M4（M481/1，モノ-デスフルオロ-タラゾパリブのシステイン抱合体）は尿中に最も多く認められた代謝物であり，プールした尿中の総放射能の平均 6.7%（2%）または投与量の 4.2%（1.2%）を占めていた。MDV10595［M1，タラゾパリブの脱水素体（PF-07052386）］，M556/1（タラゾパリブのグルクロン酸抱合体）および M2（M396/1，タラゾパリブのモノ酸化体）はいずれも代謝物の含有量が少なく，プールした尿中の総放射能の 1.5%未満または尿中における投与量の 0.8%であった。ラジオクロマトグラムでは，未知の微量な放射能ピークが散在し，プールした尿中の総放射能の 4.8%，または合計で投与量の 3.1%を占めていた。尿中において，同定の有無に関わらず測定可能な代謝物の総量は投与量の 8.1%であった。

タラゾパリブの未変化体は，プールした糞中の総放射能の 76.4%または糞中総投与量の 13.6%であった。3 種の微量代謝物 MDV10595（M1）/M556/1 および M2（M396/1）が検出され，これらの代謝物の合計がプールした糞中総放射能の 8.4%，糞中総投与量の 1.5%を占めた。代謝物の放射能ピークには複数の同定されていないものがあり，プールした糞中の総放射能の 15.7%，または糞中総投与量の 2.7%を合計で占めた。糞便中において，同定の有無に関わらず測定可能な代謝物の総量は投与量の 4.2%であった。

Figure 12. Metabolic Scheme Depicting the Primary Metabolites of Talazoparib Identified in Urine and Feces Following Administration of ^{14}C-Talazoparib (Study C3441003)



Source: M2.6.5 Pharmacokinetic Tabulated Summary Tables 2.6.5.9C and 2.6.5.11C.
Note: Solid arrows indicate primary metabolic pathways

2.2.6.3. 結論

- 放射能の平均回収率（SD）は尿中 68.7%（8.59%），糞便中 19.7%（5.49%）であった。尿および糞便中の放射能の平均総回収率（SD）は 88.3%（12.7%）であった。
- タラゾパリブの主な消失経路は未変化体としての排泄であった。タラゾパリブの未変化体は，尿検体では総放射能の 87.5%，糞便検体では総放射能の 76.4%を占めた。
- 放射能の平均 C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の血液／血漿比は約 1 であり，タラゾパリブが赤血球に選択的に分布しないことが示唆された。

- タラゾパリブの未変化体，血漿中総放射能および全血中総放射能の濃度推移はいずれも類似しており，T_{max} の中央値はいずれも投与後 30 分であった。終末相の $t_{½}$ の平均値はそれぞれ 89.8，96.2 および 77.6 時間とほぼ同様であった。

- タラゾパリブの主要な消失経路は尿中排泄であり，プロファイル解析の結果から，504 時間までの採尿期間中で，タラゾパリブ未変化体の回収率の平均は投与量の 54.6%，LC-MS/MS による分析では投与量の 40.9%であった。タラゾパリブの腎クリアランスの幾何平均値は 3.44 L/hr であり，タラゾパリブの全身クリアランスの 44.6%を占めた。

- ^{14}C-タラゾパリブを含有するタラゾパリブを 1 mg 用量で単回経口投与したときの尿中排泄データから，絶対的バイオアベイラビリティは少なくとも 54.6%，吸収率は少なくとも 68.7%であると示された。

- タラゾパリブの未変化体の糞便中排泄は主要な消失経路ではなく，プロファイリング結果から平均回収率（SD）は投与量の 13.6%（4.2%）であった。

- 血漿中に主要な代謝物は同定されなかった。

- 尿中または糞便中に回収された代謝物のうち，投与量の 10%を上回るものはなかった。

2.2.7. 進行固形癌患者を対象にイトラコナゾールおよびリファンピシンがタラゾパリブの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相，薬物相互作用試験：C3441004（MDV3800-04）試験

本試験の目的は，進行固形癌患者を対象に， P-gp 阻害薬であるイトラコナゾールおよび P-gp 誘導薬であるリファンピシンがタラゾパリブ単回投与時の PK に及ぼす影響を評価することであった。

2.2.7.1. 試験デザイン

本試験は，進行固形癌患者を対象に，P-gp 阻害および P-gp 誘導がタラゾパリブの PK に及ぼす影響を検討する第 1 相，非盲検，2 群，固定順序， DDI 試験として実施した。タラゾパリブは P-gp の基質である。本試験では強力な P-gp 阻害薬としてイトラコナゾールを，強力な P-gp 誘導薬としてリファンピシンを使用し，進行固形癌患者にイトラコナゾールまたはリファンピシンを反復投与し，タラゾパリブ単回投与時の PK プロファイルに及ぼす影響を評価した。副次目的として，これらの併用投与の安全性および忍容性を評価した。試験期間を通じて全患者の有害事象をモニタリングした。本試験では，1 群約 18 例（全 2 群で計 36 例）を組み入れた。

A 群：第 1 期の第 1 日にタラゾパリブ 0.5 mg を空腹時に単回経口投与し，その後 14 日間（Day 2～15）の休薬期間を設けた。第 2 期では，まず 7 日間（第 16 日～第 22 日），イトラコナゾール 100 mg BID で，食直後（朝食，夕食）に経口投与した。Day 23 の朝の空腹時にイトラコナゾール 100 mg 投与 30 分後にタラゾパリブ 0.5 mg を単回経口投与し，その後夕食直後にイトラコナゾール 100 mg を単独投与した。Day 24～36 はイトラコナゾール 100 mg BID での，食直後（朝食，夕食）経口投与を継続した。

B 群：第 1 期の第 1 日にタラゾパリブ 1 mg を空腹時に単回経口投与し，その後 14 日間（Day 2～15）の休薬期間を設けた。第 2 期では，まず 9 日間（第 16 日～第 24 日），リファンピシン 600 mg QD を，朝食の 30 分以上前に経口投与した。第 25 日の朝にリファンピシン

600 mg を投与し，その 30 分後にタラゾパリブ 1 mg を単回経口投与した。いずれの薬剤も空腹時に投与した。Day 26～38 はリファンピシン 600 mg QD での，朝食の 30 分以上前の経口投与を継続した。

本試験に参加し，臨床的に重要な毒性が認められておらず，疾患進行も認められない患者は，治験責任医師による評価を受け，治験依頼者が承認した場合に限り，別の非盲検継続投与試験［MDV3800-13（C3441010）試験］でのタラゾパリブ継続投与に適格とした。本試験の安全性解析には，投与量を問わずタラゾパリブの投与を受けたすべての患者の安全性データを含めることとした。

2.2.7.2. 薬物動態の結果

2.2.7.2.1. イトラコナゾールとの DDI

タラゾパリブの PK パラメータを投与別（単独またはイトラコナゾール併用）に Table 25 に要約した。タラゾパリブの T_{max} の中央値は，単独投与およびイトラコナゾール併用でいずれも約 1 時間であった。タラゾパリブの $t_{½}$ の推定平均値は，単独投与で 101.26 時間，イトラコナゾール併用で 118.47 時間であった。

タラゾパリブの PK パラメータの統計的な比較結果を Table 26 に要約した。イトラコナゾール併用時のタラゾパリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値は，単独投与と比較し，それぞれ約 56%および約 40%増加した。イトラコナゾール反復投与との併用（試験投与）を単独投与（対照投与）と比較した場合，タラゾパリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 156.24%（137.58%，177.42%）および 139.92%（113.26%，172.87%）であった。

タラゾパリブの AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値のばらつきは，単独投与とイトラコナゾール併用で同程度であった。AUC_{inf} および C_{max} の幾何%CV は，単独投与でそれぞれ 42%および 50%，イトラコナゾール併用ではそれぞれ 36%および 56%であった（Table 25）。

Table 25. Summary of Plasma Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose of Talazoparib 0.5 mg Alone and in Combination With Multiple Oral Doses of Itraconazole 100 mg Twice Daily

Analyte	Statistic	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*pg/mL)	AUC_{inf} (h*pg/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$T_{1/2}$ (h)
Talazoparib alone (0.5 mg)	N	19	19	19	18	18	18	18
	Mean	2330.53		105166.74	118766.17	4.90	693.61	101.26
	SD	1168.249		39789.015	49990.120	1.856	266.458	26.315
	CV%	50		38	42	38	38	26
	Median	2030.00	1.00	100154.00	107625.00	4.65	606.50	94.15
	Min	1080.0	0.5	59384.0	61414.0	2.2	291.0	68.2
	Max	4860.0	24.1	183010.0	230191.0	8.1	1160.0	150.0
	GeoMean	2092.00		98532.30	109762.10	4.55	644.81	98.13
	GeoCV%	50		38	42	42	42	26
Talazoparib (0.5 mg) with Itraconazole (100 mg BID)	N	15	15	15	12	12	12	12
	Mean	3344.00		155532.07	161246.17	3.46	570.58	118.47
	SD	1838.333		60013.298	63579.757	1.090	153.818	23.600
	CV%	55		39	39	31	27	20
	Median	2530.00	1.02	141298.00	152890.00	3.27	532.00	112.50
	Min	1330.0	0.5	82105.0	87989.0	1.6	362.0	86.9
	Max	7290.0	4.0	292135.0	307560.0	5.7	827.0	154.0
	GeoMean	2936.82		145944.59	151919.63	3.29	552.01	116.32
	GeoCV%	56		38	36	36	27	20

Abbreviations: CV%= coefficient of variation percent; AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; CL/F=apparent clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; “Geo”: geometric; h=hour; Min: minimum; Max: maximum; N=number of patients in the treatment group; n=number of patients where $t_{½}$, AUC_{inf}, CL/F and Vz/F were determined; BID= twice daily; SD=standard deviation; $t_{½}$=terminal plasma half-life; T_{max}=time to C_{max}; Vz/F=apparent volume of distribution; AUC_{inf}, CL/F, Vz/F and $t_{½}$ were summarized for profiles meeting the criteria of percent of AUC_{inf} obtained by extrapolation ($AUC_{extrap\%}$) less than or equal to 25% and a goodness-of-fit statistic for the terminal phase rate constant (r^2) greater than 0.80.

Table 26. Statistical Summary Analysis of Effect of Itraconazole on Talazoparib Primary Pharmacokinetic Parameters

	Geometric Least Square Means		Geometric Mean Ratio (Test / Reference) (%) 90% Confidence Intervals			
PK parameter (unit)	Test (with Itraconazole)	Reference (without Itraconazole)	Estimate	Lower	Upper	Number of Subjects included (Test/Reference)
AUC_{inf} (h*pg/mL)	171489.13	109762.10	156.24	137.58	177.42	12/18
AUC_{last} (h*pg/mL)	148495.26	98532.30	150.71	136.47	166.43	15/19
C_{max} (pg/mL)	2927.23	2092.00	139.92	113.26	172.87	15/19

Abbreviations: AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum observed plasma concentration
The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages
AUC_{inf} values were included for profiles meeting the criteria of percent of AUC_{inf} obtained by extrapolation ($AUC_{extrap\%}$) less than or equal to 25% and a goodness-of-fit statistic for the terminal phase rate constant (r^2) greater than 0.80.

2.2.7.2.2. リファンピシンとの DDI

タラゾパリブの PK パラメータを投与別（単独またはリファンピシン併用）に Table 27 に要約した。タラゾパリブの T_{max} の中央値は，単独投与およびリファンピシン併用のいずれにおいても 1 時間であった。タラゾパリブの $t_{½}$の平均値は，単独投与で 92.05 時間，リファンピシン併用では 80.61 時間であった。

タラゾパリブの PK パラメータの統計的な比較結果を Table 28 に要約した。タラゾパリブの AUC_{inf} の調整済み幾何平均値は，単独投与とリファンピシン併用で同程度であったが，タラゾパリブの C_{max} の調整済み幾何平均値は，単独投与と比較し，リファンピシン併用で約 37%上昇した。リファンピシン反復投与との併用（試験投与）を単独投与（対照投与）と比較した場合，タラゾパリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 102.04%（94.02%，110.74%）および 136.62%（103.20%，180.87%）であった。

タラゾパリブの AUC_{inf} の幾何平均値のばらつきは，単独投与とリファンピシン併用で同程度であった。AUC_{inf} の幾何%CV は，単独投与で 34%，リファンピシン併用で 36%であった。タラゾパリブの C_{max} の幾何平均値のばらつきは，単独投与と比較し，リファンピシン併用で大きかった。C_{max} の幾何%CV は，単独投与で 53%，リファンピシン併用で 71%であった（Table 27）。

Table 27. Summary of Plasma Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose of Talazoparib 1 mg Alone and in Combination with Multiple Oral Daily Doses of Rifampin 600 mg

Analyte	Statistic	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*pg/mL)	AUC_{inf} (h*pg/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$T_{1/2}$ (h)
Talazoparib alone (1 mg)	N	17	17	17	17	17	17	17
	Mean	6769.41		206820.82	221504.18	5.00	646.94	92.05
	SD	3645.018		74004.412	84235.587	1.439	167.748	17.679
	CV%	54		36	38	29	26	19
	Median	5980.00	1.00	172457.00	185971.00	5.38	672.00	90.80
	Min	2470.0	0.5	132477.0	138007.0	2.2	310.0	65.2
	Max	16100.0	24.0	403113.0	459806.0	7.3	919.0	139.0
	GeoMean	6007.01		196631.34	209521.62	4.77	623.89	90.59
	GeoCV%	53		32	34	34	30	18
Talazoparib (1 mg) with Rifampin (600 mg QD)	N	15	15	15	12	12	12	12
	Mean	10184.00		205959.20	206436.83	5.42	614.25	80.61
	SD	7491.234		68951.107	81011.422	1.642	180.187	16.540
	CV%	74		33	39	30	29	21
	Median	8160.00	1.00	194812.00	171066.50	5.85	588.00	78.75
	Min	2770.0	0.5	129198.0	134059.0	2.8	289.0	56.1
	Max	32700.0	8.0	344163.0	361110.0	7.5	912.0	118.0
	GeoMean	8336.83		196100.69	194307.67	5.15	588.14	79.15
	GeoCV%	71		33	36	36	33	20

Abbreviations: CV%= coefficient of variation percent ; AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; CL/F=apparent clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; “Geo”: geometric; h=hour; Min: minimum; Max: maximum; N=number of patients in the treatment group; n=number of patients where $t_{½}$, AUC_{inf}, CL/F and Vz/F were determined; QD=once daily; SD=standard deviation; $t_{½}$=terminal plasma half-life; T_{max}=time to C_{max}; Vz/F=apparent volume of distribution
AUC_{inf}, CL/F, Vz/F and $t_{½}$ were summarized for profiles meeting the criteria of percent of AUC_{inf} obtained by extrapolation ($AUC_{extrap\%}$) less than or equal to 25% and a goodness-of-fit statistic for the terminal phase rate constant (r^2) greater than 0.80.

Table 28. Statistical Summary Analysis of Effect of Rifampin on Talazoparib Primary Pharmacokinetic Parameters

	Geometric Least Square Means		Geometric Mean Ratio (Test / Reference) (%) 90% Confidence Intervals			
PK parameter (unit)	Test (with Rifampin)	Reference (without Rifampin)	Estimate	Lower	Upper	Number of Subjects included (Test/Reference)
AUC_{inf} (h*pg/mL)	213789.11	209521.62	102.04	94.02	110.74	12/17
AUC_{last} (h*pg/mL)	207181.78	196631.34	105.37	98.04	113.24	15/17
C_{max} (pg/mL)	8207.04	6007.01	136.62	103.20	180.87	15/17

Abbreviations: AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum observed plasma concentration
The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages
AUC_{inf} values were included for profiles meeting the criteria of percent of AUC_{inf} obtained by extrapolation ($AUC_{extrap\%}$) less than or equal to 25% and a goodness-of-fit statistic for the terminal phase rate constant (r^2) greater than 0.80.

2.2.7.3. 結論

- タラゾパリブ 0.5 mg の単回投与をイトラコナゾール 100 mg BID での反復投与と併用したときのタラゾパリブの AUC_{inf} および C_{max} は，タラゾパリブ 0.5 mg の単回投与時と比較し，それぞれ約 56%および約 40%増加した。

- タラゾパリブ 1 mg の単回投与をリファンピシン 600 mg QD での反復投与と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。

2.2.8. 進行固形癌患者における心臓の再分極に対するタラゾパリブの影響を評価する第 1 相試験：C3441005（MDV3800-14）試験

本試験の主要目的は，QTc を評価することにより進行固形癌患者における心臓の再分極に及ぼすタラゾパリブの影響を評価すること，ならびに血漿中タラゾパリブ濃度と QTc との関係を評価することであった。

2.2.8.1. 試験デザイン

本試験は利用可能な標準的治療選択肢のない進行固形癌患者（少なくとも 30 例）を対象とした非盲検安全性試験であり，要件を満たす患者に対して，ベースライン時（第-1 日）に連続 12 誘導 ECG，第 1，2 および 22 日には PK 検体採取および PK 検体採取時間と時間を一致させた連続 12 誘導 ECG を実施した。

第 1 日に患者は 12 誘導 ECG を連続して，第 0 時間（ベースライン：第 1 日の投与時間と同じ時間）から 6 時間記録した。第 1 日（第 0 時間から 72 時間以内）にタラゾパリブ 1 mg 投与 45 分前に 12 誘導 ECG の連続測定を開始し，投与後 6 時間まで継続して測定した。投与前，投与後 1，2，4 および 6 時間に PK 評価用血液検体を採取した。第 2 日（治験薬の初回投与後 24 時

間）に 12 誘導 ECG を投与前の 30 分間記録し，投与前に PK 評価用血液検体を採取した。第 22 日には，投与 45 分前から投与後 6 時間まで定常状態における 12 誘導 ECG を連続して測定し，PK 評価用検体を投与前，投与後 1，2，4 および 6 時間に採取した。

全 ECG パラメータは，中央心電図判読施設が提出した盲検下で判読者が判定した間隔測定値（ERT ベンダーデータ）に基づき，RR 間隔，PR 間隔，QT 間隔，QRS 間隔の測定値および ECG 波形を解析した。QTcF および QTcB 補正係数を用いた心拍数で補正した QT 間隔（QTc）を本試験で評価した。

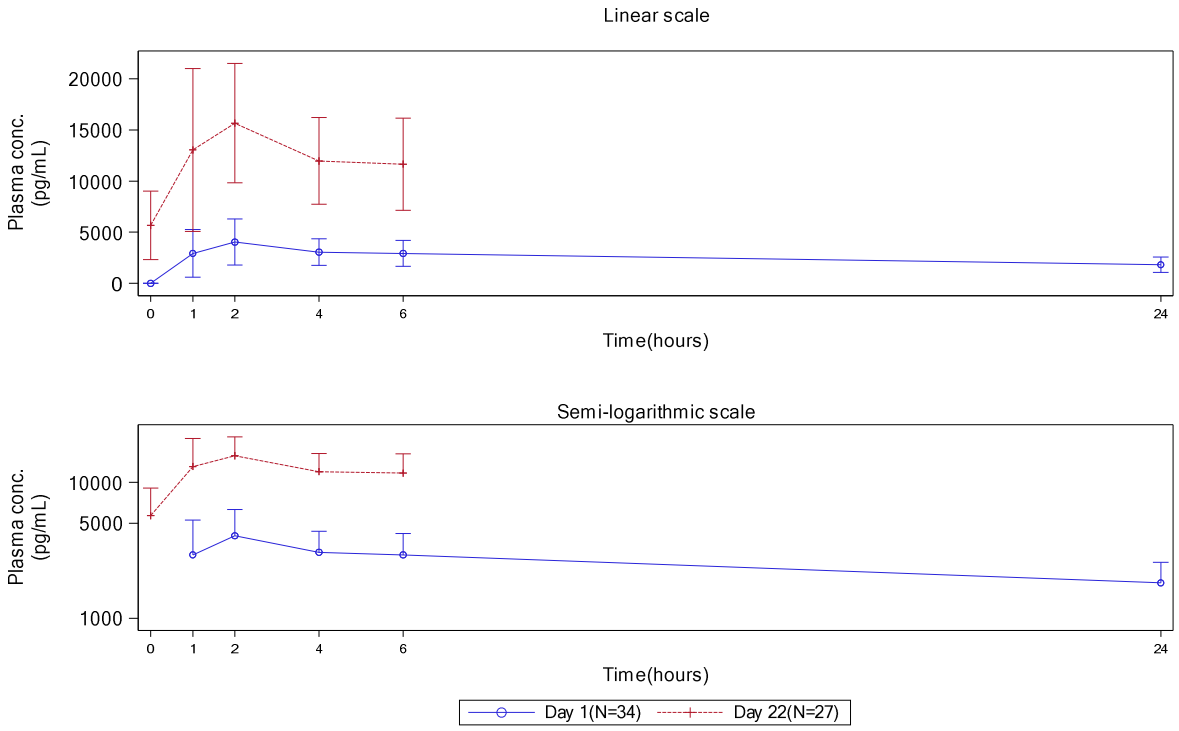
2.2.8.2. 薬物動態および薬力学の結果

進行固形癌患者 37 例にタラゾパリブを 1 mg QD で投与し，全 37 例を ECG，PK および PK-PD 解析対象集団とした。

2.2.8.2.1. タラゾパリブの血漿中薬物動態

タラゾパリブ 1 mg の QD 投与を受けた患者のうち用量調節歴がない患者（部分集団）における第 1 日および第 22 日のタラゾパリブの平均血漿中濃度推移を Figure 13 に示す。

Figure 13. Overlaid Mean (SD) Plasma Talazoparib Concentration-Time Profiles for Days 1 and 22 in Patients Receiving Talazoparib 1 mg QD Without Prior Dose Modifications (Study MDV3800-14)



Source: Study MDV3800-14 CSR Figure 14.4.1.3.2.
Red dashed and blue lines represent talazoparib concentration-time profile for Days 1 and 22, respectively.
Abbreviations: QD=once daily; SD=standard deviation.

PK 解析対象集団および部分集団（タラゾパリブの用量調節歴がない患者）の両方について，タラゾパリブの PK パラメータを来院日別に Table 29 に記述的に要約する。

血漿中タラゾパリブ濃度は反復投与によって累積した。タラゾパリブを単回または反復投与したとき（試験 1 日と試験 22 日）では，ほぼ同様の吸収速度で最高血漿中濃度に達し，T_{max} の中央値はいずれも投与後 2 時間であった。用量調節歴がない患者部分集団では，タラゾパリブの R_{ac} の中央値は 3.98 であった。

Table 29. Descriptive Summary of Plasma Talazoparib Pharmacokinetic Parameter Values Following Administration of Talazoparib 1 mg QD (Study MDV3800-14)

	Summary Statistics[a] by Study Day		
		Day 22	
PK Parameter	Day 1 PK Analysis Population	PK Analysis Population	Subpopulation Without Prior Dose Modifications
N,n	37, 37	30, 30	27, 27
AUC_{24}[b] (ng•hr/mL)	54.2 (42)	209 (36)	208 (37)
C_{max} (ng/mL)	4.35 (47)	16.3 (32)	16.4 (32)
T_{max} (hr)	2.00 (0.92-6.00)	2.00 (0.97-6.00)	2.00 (0.97-6.00)
C_{trough} (ng/mL)	1.69 (44)[c]	4.99 (53)	4.95 (56)
CL/F (L/hr)	NA	4.80 (36)	4.80 (37)
R_{ac}	NA	3.96 (1.89-14.4)	3.98 (1.89-14.4)

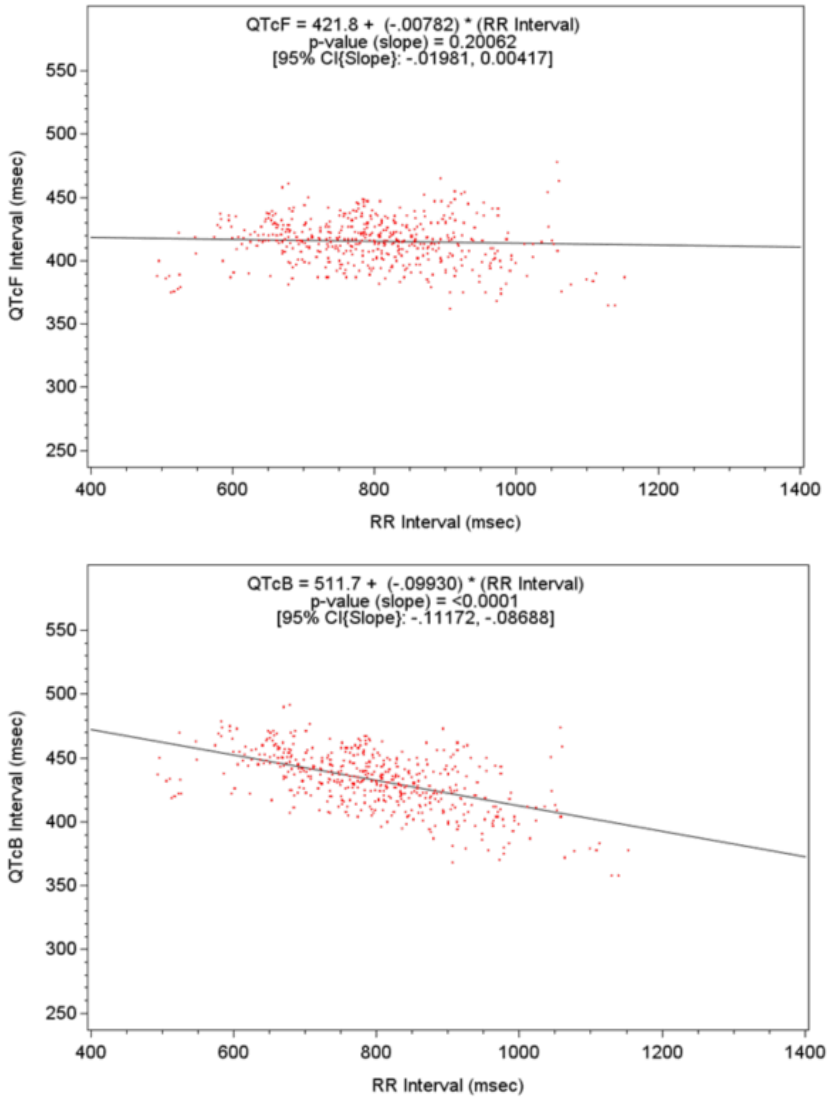
Source: Study MDV3800-14 CSR Tables 14.4.1.2.1, 14.4.1.3, 14.4.1.4.1, and 14.4.1.4.2.
Abbreviations: AUC_{24}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; CL/F=apparent oral clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; C_{trough}=predose plasma concentration during multiple dosing; %CV=percent coefficient of variation; N=number of patients contributing to the summary statistics; n=number of patients where AUC_{24}, CL/F, and R_{ac} were determined; NA=not applicable; PK=pharmacokinetics; QD=once daily; R_{ac}=accumulation ratio; T_{max}=time to first occurrence of C_{max}.
a. Geometric mean (geometric %CV) is shown for all PK parameters except median (range) for T_{max} and R_{ac}.
b. AUC_{24} was calculated by using predose (0 hr) sample as the 24-hr value.
c. The concentration at 24 hours after the Day 1 dose was being reported as a Day 2 C_{trough} in the Day 1 column.

2.2.8.2.2. ECG 解析

ECG 解析対象集団の 37 例から計 369 回の 3 回連続 ECG 波形を得た。

2 つの補正法（QTcF および QTcB）について，ECG 解析対象集団から得た投与前の QT データを用いて，RR 間隔との関連性をグラフで評価した（Figure 14）。QTcF と RR 間隔の関係は平坦でわずかに負の傾きであり，QTcF は RR 間隔に対する補正 QT として非常によく機能していることを示している。QTcB と RR 間隔の関係は急峻な負の傾きがあり，本試験のデータに対する Bazett の補正法が不適切であることを示している。QTc"X"と RR 間隔とのプロットの視覚的な評価および 2 つの補正法について得られた勾配値に基づくと，ほぼ平坦な傾きが見られ，QTcF は ECG 解析対象集団の QT 間隔における心拍数の影響をより良く補正したことから，主要 QT 補正法として本試験において事前に規定した QTcF を用いることの妥当性が確認された。QTc データの解析および解釈には，QTc に関する事前に定義された主要解析の評価項目である QTcF を用いた。念のため，以下の結果には QTcB 解析の結果も含めた。

Figure 14. Relationship Between QTc Versus RR Intervals in Using Baseline Data for QTcF (Top) and QTcB (Bottom) (Study MDV3800-14)



Source: Study MDV3800-14 CSR Appendix Cardiac Safety Report Figures 14.1.2 and 14.1.3.
Abbreviations: CI=confidence interval; QTc=QT interval corrected for heart rate; QTcB=QTc based on the Bazett's correction formula; QTcF=QTc based on the Fridericia's correction formula.

投与日ごとの各時点で，ベースラインと投与後の ECG データの変化を患者ごとに算出した。全患者の平均値としてベースラインからの変化量の推定値を算出し，両側 90% CI とともに Table 30 に要約する。

Table 30. Mean Change from Time-Matched Baseline for ECG Parameters by Nominal ECG Collection Time Point (Study MDV3800-14)

		Talazoparib 1 mg QD			
Time	n	Mean Change from Baseline[a]	90% CI of Mean Change from Baseline[b]	Mean Change from Baseline[a]	90% CI of Mean Change from Baseline[b]
		QTcF (msec)		QTcB (msec)	
Day 1, 1 hour	36	3.9	(-0.6, 8.4)	0.6	(-3.2, 4.4)
Day 1, 2 hours	33	3.5	(-0.7, 7.8)	4.7	(0.4, 9.0)
Day 1, 4 hours	35	1.6	(-1.3, 4.5)	2.9	(-0.6, 6.4)
Day 1, 6 hours	29	-0.3	(-4, 3.4)	-0.4	(-4.3, 3.5)
Day 2, 0 hour	32	-3.5	(-8, 1.1)	-1.7	(-6.2, 2.8)
Day 22, 0 hour	27	-1.3	(-6.1, 3.6)	-2.4	(-7.0, 2.3)
Day 22, 1 hour	30	6.9	(2.2, 11.5)	1.1	(-3.8, 6.0)
Day 22, 2 hours	28	4.7	(-0.2, 9.5)	2.2	(-3.0, 7.4)
Day 22, 4 hours	30	3	(-1.4, 7.3)	1.6	(-3.3, 6.6)
Day 22, 6 hours	25	0.5	(-4.1, 5)	0	(-4.7, 4.7)
		RR Interval (msec)		Heart Rate (bpm)	
Day 1, 1 hour	36	42.9	(10.7, 75.0)	-3.0	(-6.0, 0.1)
Day 1, 2 hours	33	-7.8	(-34.9, 19.3)	1.4	(-1.2, 4.0)
Day 1, 4 hours	35	-15.1	(-37.7, 7.6)	1.4	(-0.8, 3.7)
Day 1, 6 hours	29	2.1	(-16.4, 20.6)	0.1	(-1.5, 1.8)
Day 2, 0 hour	32	-17.9	(-47.4, 11.7)	2.3	(-0.3, 4.9)
Day 22, 0 hour	27	16.0	(-25.7, 57.8)	-1.1	(-5.1, 2.8)
Day 22, 1 hour	30	69.8	(29.3, 110.3)	-6.0	(-9.3, -2.6)
Day 22, 2 hours	28	30.5	(-4.3, 65.3)	-2.8	(-5.5, -0.1)
Day 22, 4 hours	30	15.6	(-16.2, 47.4)	-1.4	(-4.7, 1.8)
Day 22, 6 hours	25	4.1	(-30.9, 39.1)	-0.1	(-3.3, 3.0)
		PR Interval (msec)		QRS Complex (msec)	
Day 1, 1 hour	36	-2.3	(-4.3, -0.3)	2.9	(0.7, 5.2)
Day 1, 2 hours	33	-2.2	(-4.3, -0.2)	2.0	(-0.6, 4.6)
Day 1, 4 hours	35	-3.2	(-5.7, -0.7)	1.1	(-0.8, 3.1)
Day 1, 6 hours	29	-1.1	(-4.0, 1.8)	0.9	(-1.7, 3.6)
Day 2, 0 hour	32	-4.5	(-7.1, -1.9)	2.6	(0.3, 4.8)
Day 22, 0 hour	27	-1.0	(-4.6, 2.5)	0.7	(-2.4, 3.9)
Day 22, 1 hour	30	0.5	(-3.3, 4.3)	2.6	(-0.2, 5.4)
Day 22, 2 hours	28	-0.1	(-4.0, 3.9)	1.3	(-1.8, 4.4)
Day 22, 4 hours	30	-0.1	(-3.1, 3.0)	1.7	(-1.1, 4.4)
Day 22, 6 hours	25	-2.4	(-5.4, 0.6)	0.7	(-2.5, 3.9)

Table 30. Mean Change from Time-Matched Baseline for ECG Parameters by Nominal ECG Collection Time Point (Study MDV3800-14)

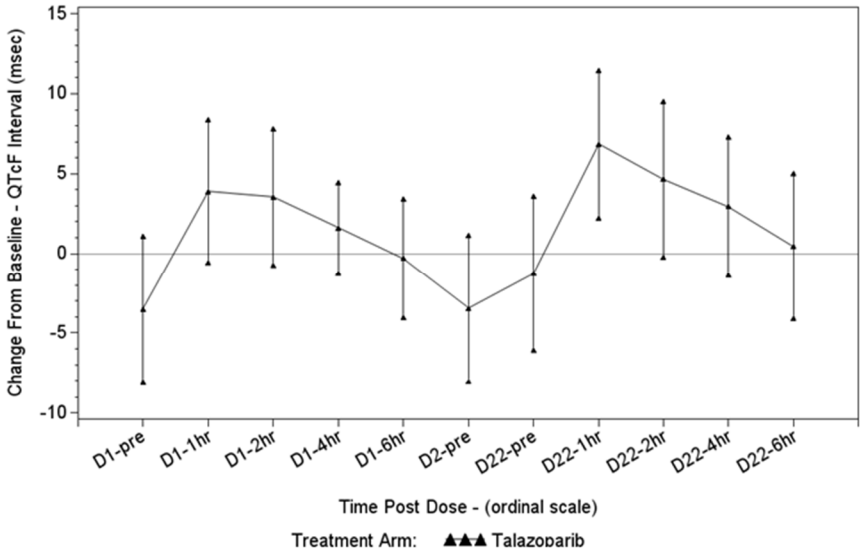
		Talazoparib 1 mg QD			
Time	n	Mean Change from Baseline[a]	90% CI of Mean Change from Baseline[b]	Mean Change from Baseline[a]	90% CI of Mean Change from Baseline[b]

Source: Study MDV3800-14 CSR Appendix Cardiac Safety Report Tables 14.2.3.1 to 14.2.3.3 and 14.2.3.5 to 14.2.3.7.
Baseline was defined as time-matched triplicate measurements on Day -1 (0, 1, 2, 4, and 6 hours, respectively).
Abbreviations: CI=confidence interval; ECG=electrocardiogram; n=number of patients; QD=once daily; QTc=QT interval corrected for heart rate; QTcB=QTc based on the Bazett's correction formula; QTcF=QTc based on the Fridericia's correction formula.
a. Estimate was the mean (not model based).
b. Lower/upper bound=lower or upper 2-sided 90% CI (equivalent to 1-sided 95% CI). Estimates were not model based.

タラゾパリブを 1 mg QD 投与したときの，時間を一致させた QTcF のベースラインからの変化量の平均は−3.5～6.9 msec で，第 22 日の投与後 1 時間に最大となった。時間を一致させた QTcB のベースラインからの変化量の平均は−2.4～4.7 msec で，第 1 日の投与後 2 時間に最大となった。時間を一致させた QTcF および QTcB のベースラインからの変化量の平均の片側 95% CI の上限は，ECG を測定したすべての規定時点で 12 msec 未満であった。

規定の ECG 測定時点ごとの時間を一致させた QTcF のベースラインからの変化量の平均（90% 信頼区間）を Figure 15 に示す。

Figure 15. Mean (90% CI) Change from Time-Matched Baseline in QTcF by Nominal ECG Collection Time Point (Study MDV3800-14)



Source: Study MDV3800-014 CSR Appendix Cardiac Safety Report Figure 14.2.5.
Abbreviations: CI=confidence interval; D=Day; ECG=electrocardiogram; hr=hour(s); QTcF=QTc based on the Fridericia's correction formula.

ベースライン後の最大値および時間を一致させたベースラインからの最大延長の ECG パラメータを Table 31 にカテゴリカルに要約し，母集団の外れ値を示した。ECG 解析対象集団では，ベースライン後の QTcF，QTcB または QTcB の最大値が 500 msec を上回った患者，または QTcF または QTcB の時間を一致させたベースラインからの最大延長が 60 msec を上回った患者はいなかった。QTcF および QTcB に関して，新たに 480～500 msec を記録した例数は，それぞれ 1 例（3%）および 2 例（5%）であった。QRS および頻脈心拍数の外れ値はそれぞれ 1 例（3%）であった。

Table 31. Categorical Summary of ECG Parameter Maximum Post-Baseline and Maximum Increase from Baseline Values – Outlier Analyses (Study MDV3800-14)

		Talazoparib 1 mg QD	
Parameter (unit)	**Criterion (msec)**	**N**	**n (%)**
Maximum QTcF (msec)	New >450	37	5 (14)
	New >480	37	1 (3)
	New >500	37	0
Maximum QTcB (msec)	New >450	37	13 (35)
	New >480	37	2 (5)
	New >500	37	0
Maximum QT Interval (msec)	New >500	37	0
Maximum QTcF increase from baseline (msec)	Change ≤30	37	33 (89)
	30 <Change ≤60	37	4 (11)
	Change >60	37	0
Maximum QTcB increase from baseline (msec)	Change ≤30	37	34 (91)
	30 <Change ≤60	37	3 (8)
	Change >60	37	0
Maximum PR interval increase from baseline (msec)	>200 msec and change ≥25% from baseline	37	0
Maximum QRS complex increase from baseline (msec)	>100 msec and change ≥25% from baseline	37	1 (3)
Maximum heart rate increase from baseline (bpm)	>100 bpm and increase of >25% from baseline	37	1 (3)
Maximum heart rate decrease from baseline (bpm)	<50 bpm and decrease of >25% from baseline	37	0

Source: Study MDV3800-14 CSR Appendix Cardiac Safety Report Tables 14.2.3.1 to 14.2.3.6.
Baseline was defined as time-averaged value of the mean triplicate measurements on Day -1 (0, 1, 2, 4, and 6 hours, respectively) and Time 0 (predose) from Day 1.
"New" was defined as "not present on any baseline ECG but present on any on-treatment ECG".
Abbreviations: bpm=beats per minute; ECG=electrocardiogram; N=number of evaluable patients; n=number of patients in the category; QD=once daily; QTc=QT interval corrected for heart rate; QTcB=QTc based on the Bazett's correction formula; QTcF=QTc based on the Fridericia's correction formula.

ECG 解析対象集団では，時間を一致させた PR 間隔，RR 間隔，QRS 群および心拍数に関するベースラインからの変化量について臨床的に重要な変化は認められなかった（Table 30 および Table 31）。ECG 解析対象集団において新たな（ECG）波形イベントは観察されなかった。

2.2.8.2.3. 薬物動態-薬力学解析

PK-PD 解析対象集団の患者 37 例から，合計 369 回の 3 回連続測定 ECG および 372 回の血漿中タラゾパリブ濃度を測定した。37 例の患者から得られた計 332 対の対応する PK-ECG データを

用いて，RR-濃度，QTcF-濃度，およびQTcB-濃度関係を評価した。なお，タラゾパリブの濃度の単位をpg/mLからng/mLに再調整してPK-PD解析を行った。

切片と傾きの両方に変量効果を含む事前に規定した線形混合効果モデルを用いて，RR間隔の平均とタラゾパリブの濃度間の関係を検討した。さらに，モデルには切片に対する時間効果を説明するために規定採取時間を共変量として含めた。RR-濃度関係の傾き（95% CI）は0.33 msec/ng/mL（-4.22～4.88）であり，0（p値＝0.88）との統計的な差は認められず，タラゾパリブは心拍数に濃度依存的な影響を及ぼさないことが示された。

切片と傾きの両方に変量効果を含む線形混合効果モデルを用いて，3回平均のQTcFおよびQTcBとタラゾパリブ濃度の関係を評価した。QTc-濃度の全モデルにおける時間効果を説明するため，ECG測定の規定時間を切片に共変量として含めた。タラゾパリブの血漿中濃度とQTc（QTcFおよびQTcB）の関係の傾きを示すPK-PDモデリングの結果をTable 32に示す。QTcF-濃度およびQTcB-濃度の関係の傾き（95% CI）はそれぞれ–0.14（–0.78～0.50）および–0.24（–0.88～0.41） msec/ng/mLであった。これらの傾きは0と統計的な差がなく（QTcFおよびQTcBでそれぞれp値は0.67および0.47），タラゾパリブはQTcFおよびQTcBに関して濃度依存的な影響を及ぼさないことが示された。

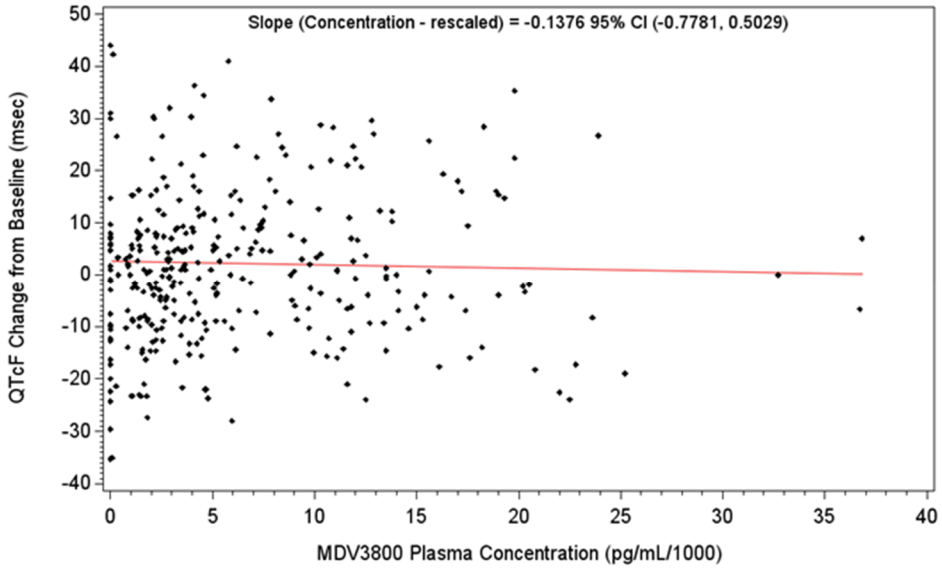
Table 32. Change from Baseline in Corrected QT Intervals versus the Talazoparib Plasma Concentration - Selected Estimates from the Linear Mixed Effects Models (Study MDV3800-14)

QT Correction Method	Model Parameter[a] (Unit)	Talazoparib 1 mg QD		
		Estimate (95% CI)	Standard Error	p-value
QTcF	Intercept term (msec)	4.6 (-3.2, 12.5)	4.0	0.2454
	Concentration slope (msec/ng/mL)	-0.14 (-0.78, 0.50)	0.3216	0.6700
QTcB	Intercept term (msec)	5.9 (-2.5, 14.3)	4.3	0.1681
	Concentration slope (msec/ng/mL)	-0.24 (-0.88, 0.41)	0.3227	0.4668

Source: Study MDV3800-14 CSR Appendix Cardiac Safety Report Tables 14.2.3.22.1 and 14.2.3.22.2.
Abbreviations: CI=confidence interval; QD=once daily; QTc=QT interval corrected for heart rate; QTcB=QTc based on the Bazett's correction formula; QTcF=QTc based on the Fridericia's correction formula.
a. Linear mixed model was fit for change from baseline versus the plasma concentration (rescaled to ng/mL), with a treatment-specific intercept, and fixed effects for the intercept, time and treatment dose and random effects for the intercept and plasma concentration.

血漿中タラゾパリブ濃度とQTcFのベースラインからの変化量との関係をFigure 16に示す。

Figure 16. Change from Baseline in QTcF versus Plasma Talazoparib Concentration (Study MDV3800-14)



Source: Study MDV3800-14 CSR Appendix Cardiac Safety Report Figure 14.3.1.
MDV3800 referred to talazoparib, and pg/mL/1000 equaled to ng/mL.
Abbreviations: CI=confidence interval; QTcF=QTc based on the Fridericia's correction formula.

定常状態のタラゾパリブの C_{max} の平均値（17.2 ng/mL）付近では，予測されたベースラインからの変化量は QTcF で 2.44 msec（片側 95% CI の上限は 4.64 msec）および QTcB で 2.09 msec（片側 95% CI の上限は 4.59 msec）であった。

2.2.8.3. 結論

- 用量調節をしていない部分集団から得られたタラゾパリブの定常状態時の AUC_{24}，C_{max}，CL/F の幾何平均値および R_{ac} の中央値はそれぞれ 208 ng•hr/mL，16.4 ng/mL，4.80 L/hr および 3.98 であり，進行癌患者を対象にタラゾパリブ 1 mg を QD 投与したときの PK と同様であった。

- ECG 解析対象集団では，QTcF または QTcB のベースライン後の絶対最大値の平均が >500 msec または時間を一致させた QTcF または QTcB のベースラインからの延長が >60 msec であった患者は認められなかった。新たな ECG 波形異常も確認されず，本試験では器官別大分類が心障害に該当する有害事象も認められなかった。

- 対応する PK-ECG データを用いた ER 解析の結果，RR-濃度関係の傾き（95% CI）は 0.33 msec/ng/mL（-4.22～4.88）であり，タラゾパリブは心拍数に濃度依存的な影響を及ぼさないことが示された。

- 時間を一致させた QTcF および QTcB のベースラインからの変化量の平均の片側 95% CI の上限は，ECG 解析対象集団のすべての時点で 12 msec 未満であった。

- 対応する PK-ECG データを用いた ER 解析の結果から，QTcF-濃度および QTcB-濃度の関係の傾き（95% CI）はそれぞれ-0.14（-0.78～0.50）および-0.24（-0.88～0.41）msec/ng/mL であり，タラゾパリブは QTcF または QTcB に対して濃度依存的な影響を及ぼさないことが示された。

- 定常状態時のタラゾパリブの C_{max} の平均値（17.2 ng/mL）付近において，予測されたベースラインからの変化量の平均は 2.44 msec で，QTcF の片側 95% CI の上限は 4.64 msec であった。

- 上記の解析から，タラゾパリブの臨床用量である 1 mg の QD 投与では，タラゾパリブは QTc 延長に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。

2.2.9. 腎機能が正常または種々の程度の腎機能障害を有する進行固形癌患者におけるタラゾパリブの第 1 相試験：C3441001（MDV3800-01）試験

本試験の主要目的は，進行固形癌患者にタラゾパリブを 22 日間 QD 経口投与したときのタラゾパリブの PK に及ぼす軽度，中等度および重度腎機能障害の影響を検討することであった。副次目的として，これらの患者の安全性と忍容性を評価した。

腎機能障害を有する患者では，腎機能が正常な患者と比較して，タラゾパリブの曝露量が高い可能性があることから，本試験では 0.5 mg QD（臨床用量および MTD である 1 mg QD の半量）とした［C3441001（MDV3800-01）試験 CSR 9.4.4.4.5 項］。タラゾパリブを反復投与したとき，0.025 ～2 mg の用量範囲でタラゾパリブの曝露量が用量に比例して増加した（3.2 項）。本試験で得られた結果は他のタラゾパリブの用量にも適用可能である。

2.2.9.1. 試験デザイン

本試験は，腎機能障害を有する進行固形癌患者と腎機能が正常な進行固形癌患者を比較したときのタラゾパリブの薬物動態および安全性を検討する，非盲検，非無作為化，多施設共同第 1 相試験として実施した。

腎機能の程度が異なる患者を 24 例以上組み入れ，治験完了例として 1 群あたり 6 例（全 4 群）の PK 評価可能患者を得ることとした。患者は 4 群並行して組み入れ，治験実施施設から報告された腎機能に基づき以下のいずれかの群に割り付けた。各群の腎機能の基準には組み入れ来院時の推算糸球体濾過量（eGFR）［Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式で算出］を用いた。

$$eGFR\ (mL/min/1.73\ m^2) = 175 \times (S_{cr,std})^{-1.154} \times (Age[years])^{-0.203} \times (0.742\ if\ female) \times (1.212\ if\ African\ American)$$

$S_{cr,std}$ = 標準化アッセイで測定した血清クレアチニン（mg/dL）

- A 群（対照，正常な腎機能）　　：eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上

- B 群（軽度腎機能障害）：eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上～89 mL/min/1.73 m^2 以下
- C 群（中等度腎機能障害）：eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上～59 mL/min/1.73 m^2 以下
- D 群（重度腎機能障害）：eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 以上～29 mL/min/1.73 m^2 以下で，透析を受けていないこと

MDRD 式より算出される BSA で標準化された eGFR（mL/min/1.73 m^2）に加えて，eGFR（mL/min）および CL_{cr}（mL/min）の絶対値も算出され，患者および来院別に報告されたが，これらの値は患者の腎機能群への分類には使用されなかった。絶対 eGFR（mL/min）は，BSA で標準化した eGFR 値に，患者の BSA（DuBois と DuBois の式を用いて算出）を掛けて 1.73 m^2 で除することによって算出した。また，CL_{cr} は Cockcroft-Gault の式によって以下のように算出した。

$$CL_{cr}\ (mL/min) = \{[140 - Age\ (years)] \times total\ body\ weight\ (kg)/72 \times serum\ creatinine\ (mg/dL)\} \times (0.85\ for\ females)$$

試験に含めた患者は，スクリーニングから組み入れまでに不安定な腎機能を有していないこととした（すなわち，軽度および中等度腎機能障害患者および重度腎機能障害患者における eGFR の変化はそれぞれ 25%超および 30%を超えないこと）。各患者の腎機能分類（正常，軽度/中等度/重度腎機能障害）は，第–1 日の組み入れ時に治験実施医療機関が行った判定に基づいて判定した（注：組み入れの 3 日以内にスクリーニングが実施された場合は，組み入れ時にスクリーニング用の安全性の臨床検査を再度実施する必要はなく，スクリーニング時の eGFR 評価を用いて患者を腎機能群に割り付けることとした。）重度腎機能障害を有する患者群（グループ D）への患者の組み入れが忍容できない毒性により中止された場合，PK 評価可能な患者をさらに 2 例ずつグループ A，B および C に組み入れることとし，それぞれ正常な腎機能を有する患者群，軽度腎機能障害を有する患者群および中等度腎機能障害を有する患者群の各々に計 8 例の PK 評価可能な患者が含まれるようにした。

患者が以下の基準を満たす場合，PK 評価可能例とみなし，PK 解析に含めた。

- 試験の適格性基準を満たしている患者。
- 第 1 日から 22 日間タラゾパリブの投与が完了した者。休薬および連続 5 回までの飲み忘れの有無は問わない。
- 第 22 日の PK 評価用検体採取前に休薬せずにタラゾパリブ 0.5 mg QD を少なくとも 10 日間連続して投与した患者。
- PK 評価用血漿検体を採取する規定時点の合計のうち、少なくとも 85%の時点で採取できた患者（第 1 日および第 22 日の採取を含む）。
- PK 評価用検体採取を行った第 1 日および第 22 日にタラゾパリブの投与で嘔吐がなかった患者。

第 23 日の評価完了前に試験を中止した患者および/または PK 評価可能基準を満たさなかった患者については，治験依頼者の判断に従って補充することとした。

試験に組み入れたすべての患者にタラゾパリブ 0.5 mg を QD で，22 日間経口投与することとした。第 1，2，8，15 および 22 日にタラゾパリブを治験実施医療機関にて投与し，第 1 日および第 22 日は，投与の少なくとも 6 時間前から 4 時間後まで患者は絶食することとした。第 2，8 および 15 日は治験実施医療機関にてタラゾパリブを食後または空腹時に投与した。それ以外の日には，患者は毎朝ほぼ同じ時間に食事の有無に関わらず自宅でタラゾパリブ 0.5 mg を QD で経口投与した。

第 1 日および第 22 日には，タラゾパリブ投与後 24 時間までの規定時点で PK 評価用血液検体を連続的に採取し，第 8 日および第 15 日は，タラゾパリブ投与前に採取を行った。PK 評価用尿検体は，第 1 日の投与前に単回の排尿検査として採取し，第 1 日および第 22 日にはタラゾパリブ投与後の尿を 0～12 時間および 12～24 時間の間隔で畜尿した。さらに，血漿蛋白結合率を測定するため，第 1 日および第 22 日の投与後 2 時間に別途，血液検体を採取した。

臨床的に意味のある毒性，タラゾパリブ継続投与に対する禁忌，疾患進行（原疾患の癌の進行）が認められない患者は，治験責任医師と協議後，治験依頼者の許可の下，非盲検延長試験［C3441010（MDV3800-13）試験］でタラゾパリブの投与を継続して受けることを可能とした。同試験は，潜在的な全体のベネフィット-リスク，患者受け入れ，その他の関連基準に基づき，患者が継続的にタラゾパリブの投与を受けることが可能となるよう治験依頼者が実施した非盲検延長試験であった。

2.2.9.2. 患者の内訳

本試験では計 34 例の患者が組み入れられ，タラゾパリブを投与した。タラゾパリブの投与を受けた 34 例のうち，32 例（94.1%）が試験を完了し，2 例が有害事象のため試験を中止した。患者の大多数［34 例中 28 例（82.4%）］は非盲検延長試験に組み入れ，タラゾパリブの投与を継続して受けた。

2.2.9.3. 薬物動態の結果

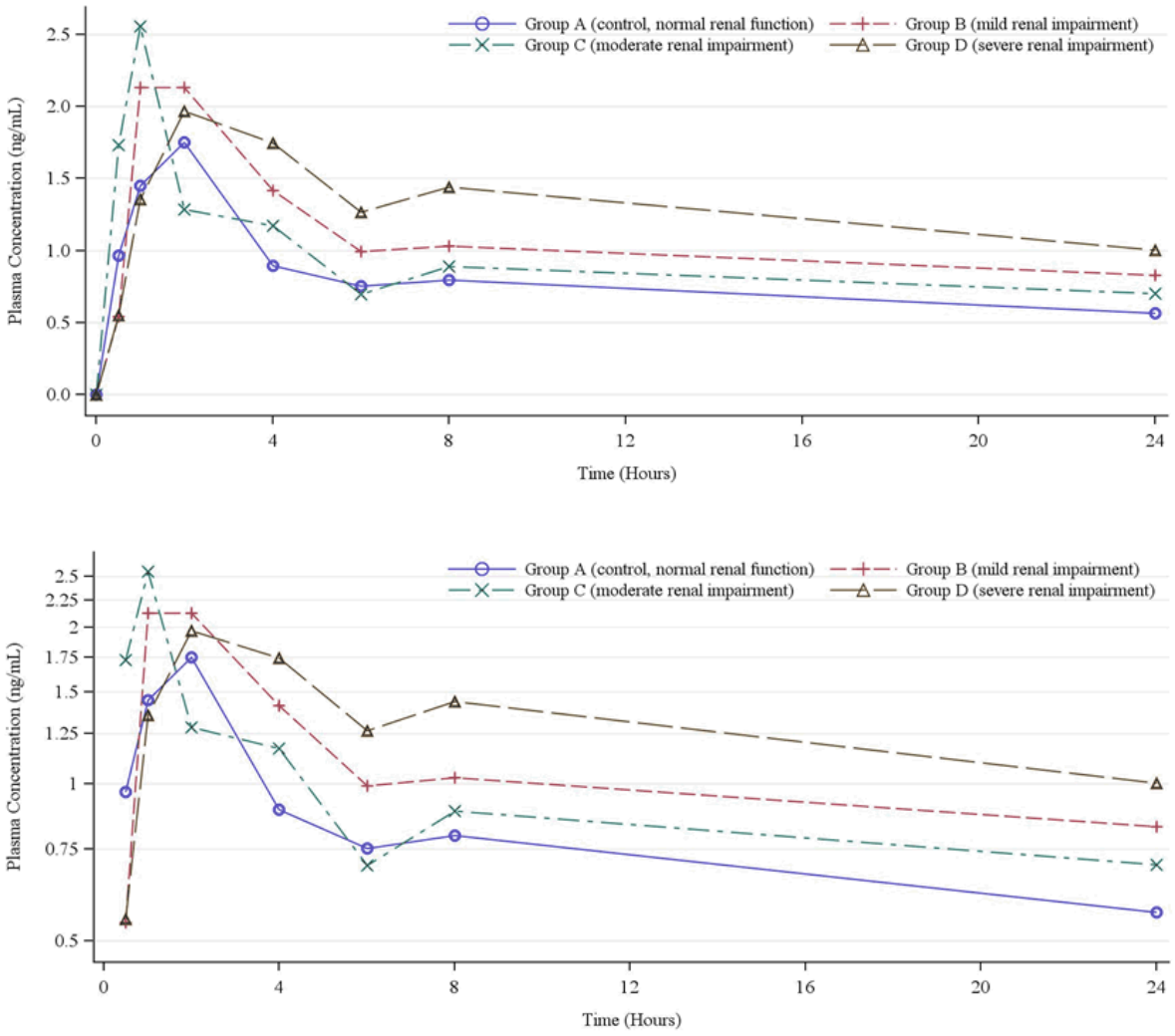
タラゾパリブ投与群の 34 例すべてを PK 解析対象集団に含めた。有害事象のために試験を中止した 2 例，および 2.2.9.1 項で定義した PK 評価可能基準を満たさなかった 4 例を PK 解析対象から除外し，PK 解析対象集団の 28 例から得られたタラゾパリブの PK パラメータを用いて解析を行った。

血漿中タラゾパリブの PK

PK 解析対象集団について，タラゾパリブの単回投与後（第 1 日）および反復投与後（第 22 日）のタラゾパリブの血漿中濃度-時間プロファイルの中央値をそれぞれ Figure 17 および Figure 18 に示す。タラゾパリブを単回経口投与したとき，腎機能障害を有する患者のタラゾパリブ血漿中濃度の中央値は腎機能が正常な患者よりも高かった（Figure 17）。タラゾパリブを反復経口投与したときのタラゾパリブ濃度の中央値は，腎機能が正常な患者と軽度腎機能障害を有する患者で同程度であった（Figure 18）。しかし，腎機能障害の重症度の増加に伴い，中

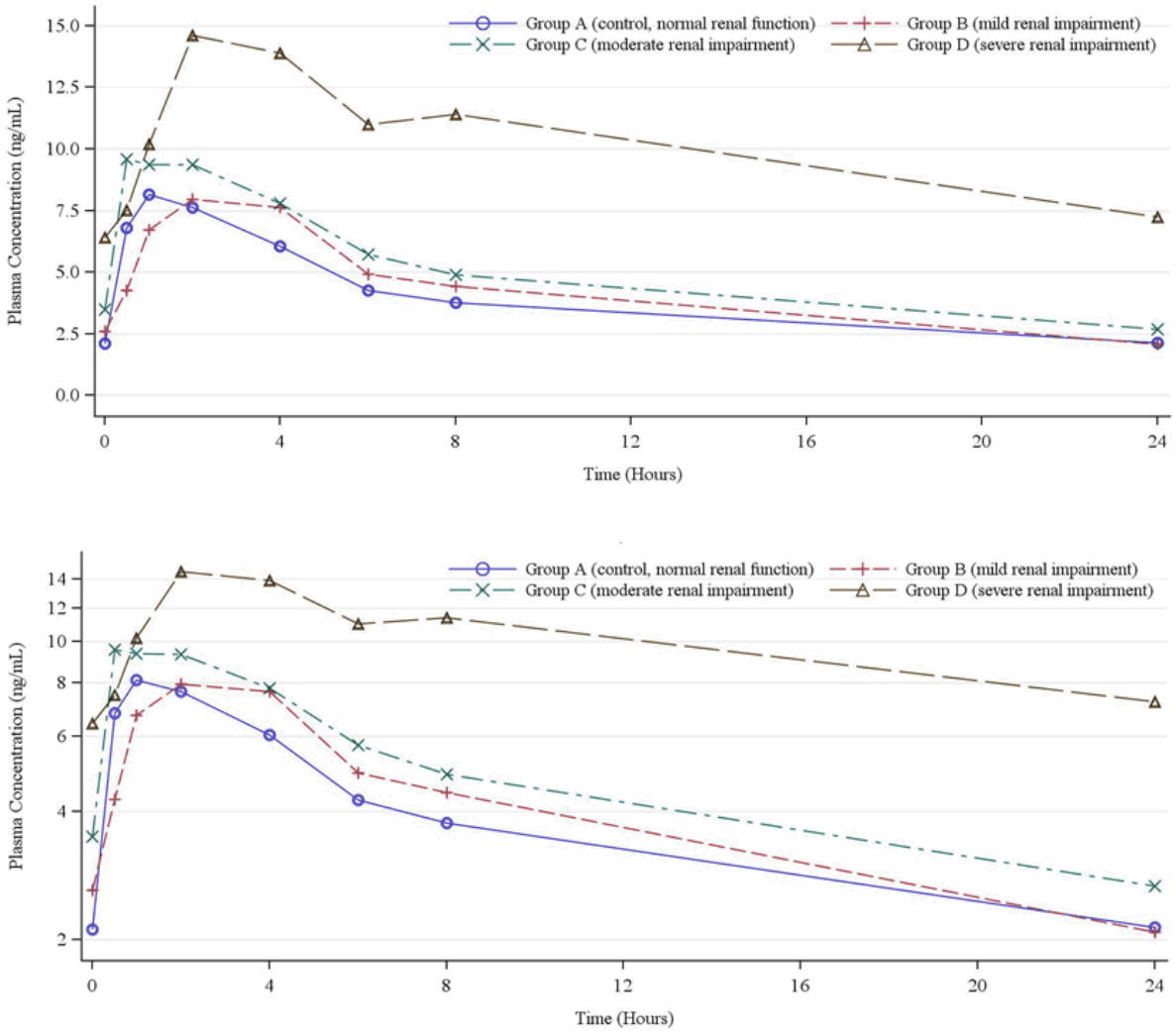
等度腎機能障害を有する患者および重度腎機能障害を有する患者でタラゾパリブ濃度の中央値は増加した。

Figure 17. Median Talazoparib Plasma Concentration - Time Profiles Following a Single Oral Dose of Talazoparib 0.5 mg in Patients With Varying Degrees of Renal Function: (PK Population)



Data Source: MDV3800-01 CSR Appendix Figure 14.4.1.2.1 and Figure 14.4.1.2.2
Abbreviations: CSR=clinical study report; PK=pharmacokinetics.
Upper and lower panels are linear and semi-logarithmic scales, respectively.

Figure 18. Median Talazoparib Plasma Concentration -Time Profiles Following Multiple Daily Oral Doses of Talazoparib 0.5 mg in Patients With Varying Degrees of Renal Function: (PK Population)



Data Source: MDV3800-01 CSR Appendix Figure 14.4.1.2.1 and Figure 14.4.1.2.2
Abbreviations: CSR=clinical study report, PK=pharmacokinetics.
Upper and lower panels are linear and semi-logarithmic scales, respectively.

PK 解析対象集団について，タラゾパリブの単回および反復投与後の血漿中 PK パラメータを腎機能別にそれぞれ Table 33 および Table 34 に記述的に要約する。患者 US0117-03（中等度腎機能障害を有する患者）では，血漿中濃度-時間プロファイルが不完全なため，第 1 日の AUC_{24} および $AUC_{24,u}$ は算出不能であった。また，患者 CA0001-01（重度腎機能障害を有する患者）については，第 1 日の f_u が報告されていないため，第 1 日の $AUC_{24,u}$ および $C_{max,u}$ は算出不能であった。タラゾパリブのような消失半減期の長い薬剤を単回投与したとき算出した第 1 日の C_{max} および部分的 AUC については解釈に注意する必要がある。これらのパラメータは通常，定常状態時に得られた同じ PK パラメータに反映される投与群間のクリアランス差を反映することはでき

ないためである。したがって，本試験から得られたデータの主要評価項目は，PK 評価可能集団から得られた第 22 日の PK パラメータの解析に焦点を置き，第 1 日の PK パラメータおよびその解析結果は副次評価項目として全解析に含めた。

タラゾパリブを単回経口投与したとき，すべての患者（腎機能が正常または腎機能障害あり）でおおむね同様の時間に最高血漿中濃度に達し，T_{max} の中央値は 0.99～1.83 時間であった。C_{max} および AUC_{24} の幾何平均値は，腎機能障害を有する患者の方が腎機能が正常な患者よりも高かった。タラゾパリブを QD で反復投与したときの T_{max} の中央値は，腎機能が正常な患者と腎機能障害を有する患者で同程度であり，1.49～3.88 時間であった。C_{max} および AUC_{24} の幾何平均値は，腎機能障害を有する患者の方が腎機能が正常な患者よりも高かった。タラゾパリブの R_{ac} の中央値においても同様な傾向が認められ，R_{ac} は腎機能が正常な患者または軽度腎機能障害を有する患者よりも中等度および重度腎機能障害を有する患者で高かった。同様に，タラゾパリブの CL/F は腎機能の低下とともに徐々に低下し，腎機能障害を有する患者の CL/F の幾何平均値は腎機能の正常な患者と比較して低かった。

タラゾパリブを単回および反復投与したときのタンパク結合の結果［非結合型分率（f_u）により評価］および非結合型タラゾパリブの PK パラメータを Table 33 および Table 34 にそれぞれ示す。全体として，第 1 日および第 22 日のいずれにおいても，血漿中タラゾパリブの f_u の幾何平均値に腎機能障害の程度による傾向は認められず，腎機能別グループ間で同程度であった。腎機能が正常な患者，軽度，中等度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を単回投与したときの f_u の幾何平均値は，それぞれ 31.7%，33.7%，28.8%および 33.9%であった。タラゾパリブを反復投与した結果，腎機能が正常な患者，軽度，中等度および重度腎機能障害を有する患者の f_u の幾何平均値はそれぞれ 29.9%，31.5%，29.1%，32.5%であった。腎機能はタラゾパリブの f_u に影響を及ぼさなかったため，非結合型タラゾパリブの PK パラメータと総血漿中濃度に基づく PK パラメータの傾向は同様であった。したがって，本試験の結論はタラゾパリブの総血漿中 PK パラメータの解析結果に基づくものである。

Table 33. Descriptive Summary of Plasma Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following Administration of a Single Oral Dose of Talazoparib 0.5 mg (PK Analysis Population)

Parameter (Unit)	Parameter Summary Statistics[a] by Renal Function Group			
	Normal	Mild	Moderate	Severe
N, n	6, 6	7, 7	8, 8[b]	7, 7[c]
AUC_{24} (ng•hr/mL)	17.51 (59)	23.60 (47)	21.96 (40)	29.98 (25)
C_{max} (ng/mL)	2.133 (56)	2.422 (69)	2.862 (75)	2.624 (66)
T_{max} (hr)	1.52 (0.50, 2.00)	1.00 (0.97, 2.12)	0.99 (0.48, 2.00)	1.83 (0.50, 8.00)
f_u (%)	31.74 (22)	33.71 (14)	28.77 (7)	33.91 (19)
$AUC_{24,u}$ (ng•hr/mL)	5.555 (81)	7.956 (35)	6.262 (39)	10.95 (28)
C_{maxu} (ng/mL)	0.6772 (67)	0.8168 (62)	0.8229 (70)	1.031 (43)

Data Source: MDV3800-01 CSR Appendix Table 14.4.2.1
Pharmacokinetic parameters were defined in Table 3.
Abbreviations: CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; N=number of patients in each group; n=number of patients contributing to summary statistics; PK=pharmacokinetics.
[a]Geometric mean (geometric %CV) for all except median (range) for T_{max}.
[b]n=7 for AUC_{24} and $AUC_{24,u}$.
[c]n=6 for f_u, $AUC_{24,u}$ and $C_{max,u}$.

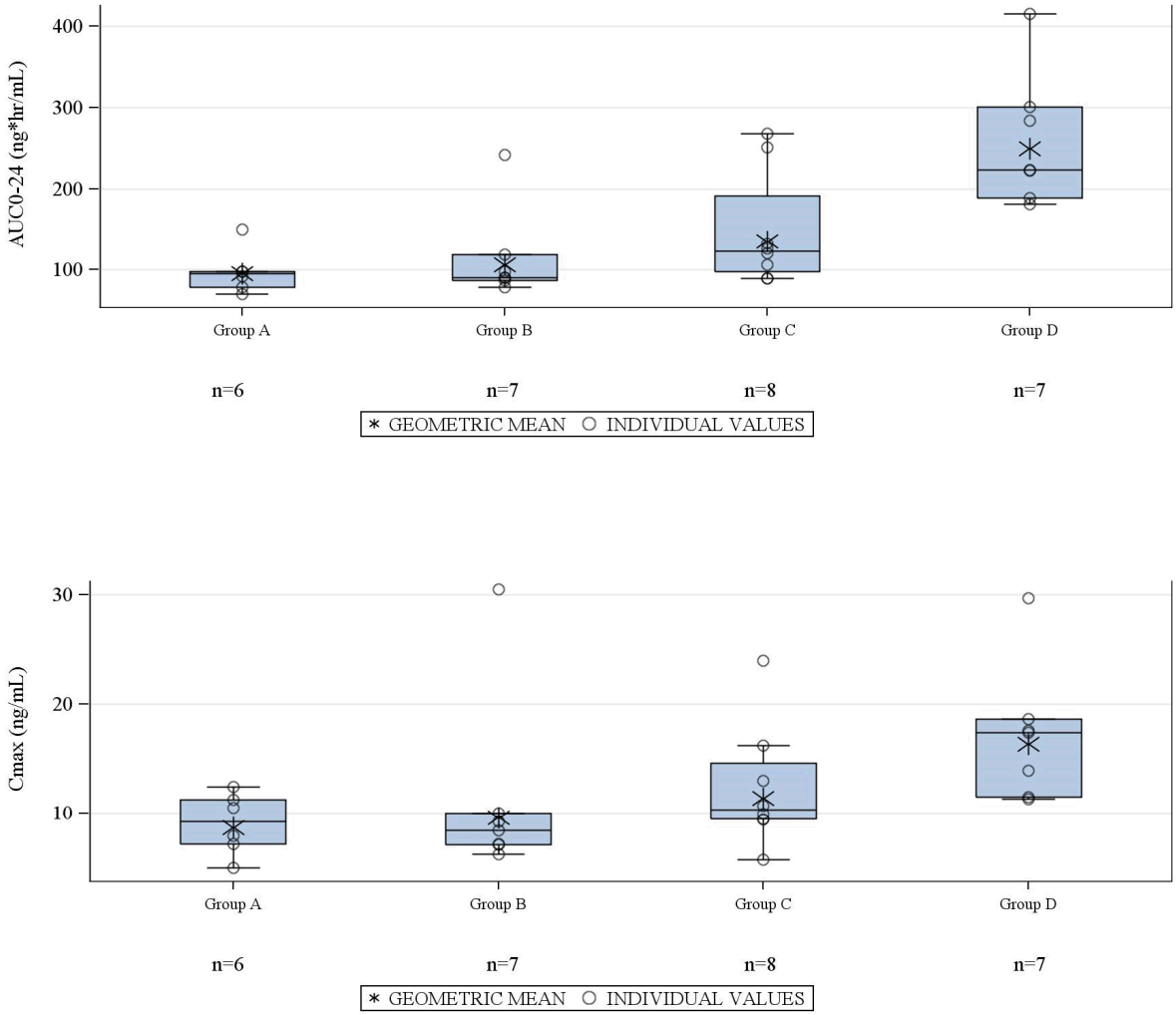
Table 34. Descriptive Summary of Plasma Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following Administration of Multiple Daily Oral Doses of Talazoparib 0.5 mg (PK Analysis Population)

Parameter (Unit)	Parameter Summary Statistics[a] by Renal Function Group			
	Normal	Mild	Moderate	Severe
N, n	6, 6	7, 7	8, 8[b]	7, 7
AUC_{24} (ng•hr/mL)	94.88 (27)	106.5 (40)	135.7 (45)	249.8 (30)
C_{max} (ng/mL)	8.609 (35)	9.568 (58)	11.33 (45)	16.30 (34)
C_{trough} (ng/mL)	2.172 (34)	2.680 (52)	3.893 (45)	7.917 (44)
T_{max} (hr)	1.50 (0.97, 4.00)	2.00 (0.50, 4.00)	1.49 (0.47, 4.02)	3.88 (0.50, 8.00)
CL/F (L/hr)	5.270 (27)	4.698 (40)	3.687 (45)	2.000 (30)
R_{ac}	4.465 (3.44, 15.6)	4.070 (3.05, 9.15)	5.970 (3.97, 10.6)	7.170 (5.66, 14.9)
f_u (%)	29.85 (24)	31.54 (10)	29.09 (9)	32.49 (30)
$AUC_{24,u}$ (ng•hr/mL)	28.33 (32)	33.59 (31)	39.47 (47)	81.17 (36)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	2.570 (42)	3.019 (47)	3.295 (48)	5.296 (30)
CL_u/F (L/hr)	17.66 (32)	14.89 (31)	12.68 (47)	6.164 (36)

Data Source: MDV3800-01 CSR Appendix Table 14.4.2.2
Pharmacokinetic parameters were defined in Table 3.
Abbreviations: CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; N=number of patients in each group; n=number of patients contributing to summary statistics; PK=pharmacokinetics.
For Patient CA0040-19, AUC_{24} and $AUC_{24,u}$ for Day 22 was calculated by using pre-dose value as the 24 hours value, assuming steady-state conditions.
[a]Geometric mean (geometric %CV) for all except median (range) for T_{max} and R_{ac}.
[b]n=7 for R_{ac}.

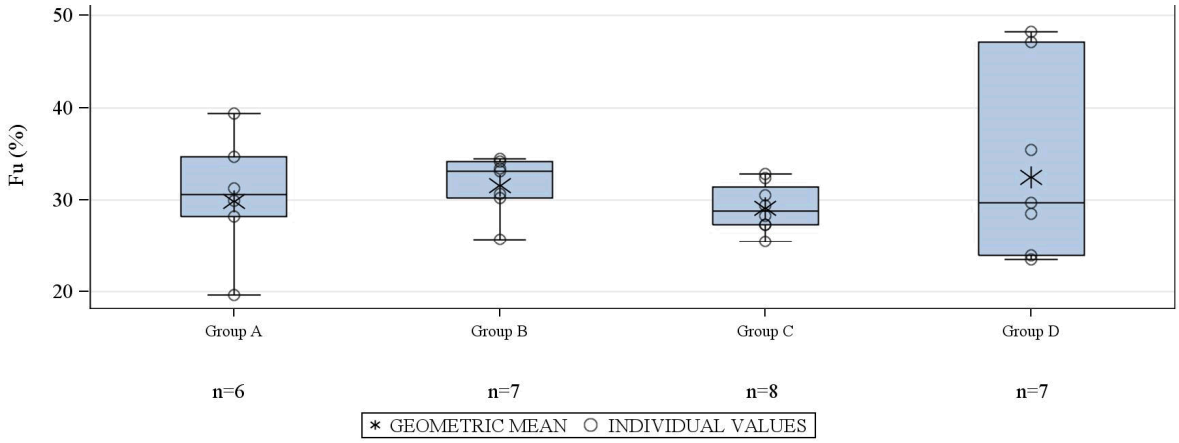
定常状態（第 22 日）におけるタラゾパリブの PK パラメータの個々の値および幾何平均値の箱ひげ図を，AUC_{24} および C_{max} については Figure 19 に，f_u については Figure 20 に示す。

Figure 19. Individual and Geometric Mean Plasma Talazoparib AUC_{0-24} and C_{max} Following Administration of Multiple Daily Oral Doses of Talazoparib 0.5 mg by Renal Function Group (PK Analysis Population)



Data Source: MDV3800-01 CSR Appendix Figure 14.4.2.6.1 and Figure 14.4.2.6.3
Abbreviations: CSR=clinical study report; n=number of patients contributing to summary statistics; PK=pharmacokinetics.
Pharmacokinetic parameters were defined in Table 3.
Box plot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last data point within 1.5 times the interquartile range.
Group A=normal renal function; Group B=mild renal impairment; Group C=moderate renal impairment; Group D=severe renal impairment.

Figure 20. Individual and Geometric Mean Plasma Talazoparib Fraction Unbound by Renal Function Group Following Administration of Multiple Daily Oral Doses of Talazoparib 0.5 mg (PK Analysis Population)



Data Source: MDV3800-01 CSR Appendix Figure 14.4.2.6.5
Abbreviations: CSR=clinical study report; n=number of patients contributing to summary statistics.
Pharmacokinetic parameters were defined in Table 3.
Box plot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last data point within 1.5 times the interquartile range.
Group A=normal renal function; Group B=mild renal impairment; Group C=moderate renal impairment; Group D=severe renal impairment.

タラゾパリブをQDで反復投与したときのAUC_{24}およびC_{max}のANOVAによる統計的比較の結果をTable 35に要約する。AUC_{24}の調整済み幾何平均比の比（腎機能障害群／腎機能正常群）に基づくと，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タラゾパリブを反復投与したときのタラゾパリブの総曝露量は，腎機能が正常な患者と比較して，それぞれ約12.2%，43.0%，163.3%増加した。C_{max}の調整済み幾何平均値の比に基づくと，軽度，中等度および重度腎機能障害を有する患者にタラゾパリブを反復投与したときのタラゾパリブの最高曝露量は，腎機能が正常な患者と比較して，それぞれ11.1%，31.6%および89.3%増加した。

Table 35. Statistical Summary of Renal Function Group Comparisons Following Administration of Multiple Daily Oral Doses of Talazoparib 0.5 mg (PK Analysis Population)

Parameter (Unit)	Comparison (Test/Reference)	Adjusted Geometric Means		Ratio of Adjusted Geometric Mean (%)	90% CI for Ratios (%)
		Test	Reference		
AUC_{24} (ng•hr/mL)	Mild/Normal	106.5	94.88	112.20	(80.06, 157.26)
	Moderate/Normal	135.7	94.88	142.98	(103.03, 198.42)
	Severe/Normal	249.8	94.88	263.32	(187.88, 369.06)
C_{max} (ng/mL)	Mild/Normal	9.568	8.609	111.13	(74.40, 166.01)
	Moderate/Normal	11.33	8.609	131.57	(89.12, 194.25)
	Severe/Normal	16.30	8.609	189.32	(126.74, 282.80)

Data Source: MDV3800-01 CSR Appendix Table 14.4.3.1
Pharmacokinetic parameters were defined in Table 3.
Abbreviations: CI=confidence interval; CSR=clinical study report; hr=hour(s).

ANOVAモデルを用いて行った統計的比較に加え，腎機能を固定効果，年齢およびベースライン体重を共変量とするANCOVAモデルを用いて，PKパラメータを解析した。これらのANCOVAの結果をC3441001（MDV3800-01）試験CSR Appendix Table 14.4.3.3およびTable 14.4.3.4に要約する。ANCOVAで年齢およびベースライン体重は統計的に有意ではないことが判明したため（p値 = 0.05），本項ではANOVAの結果のみを記載した。

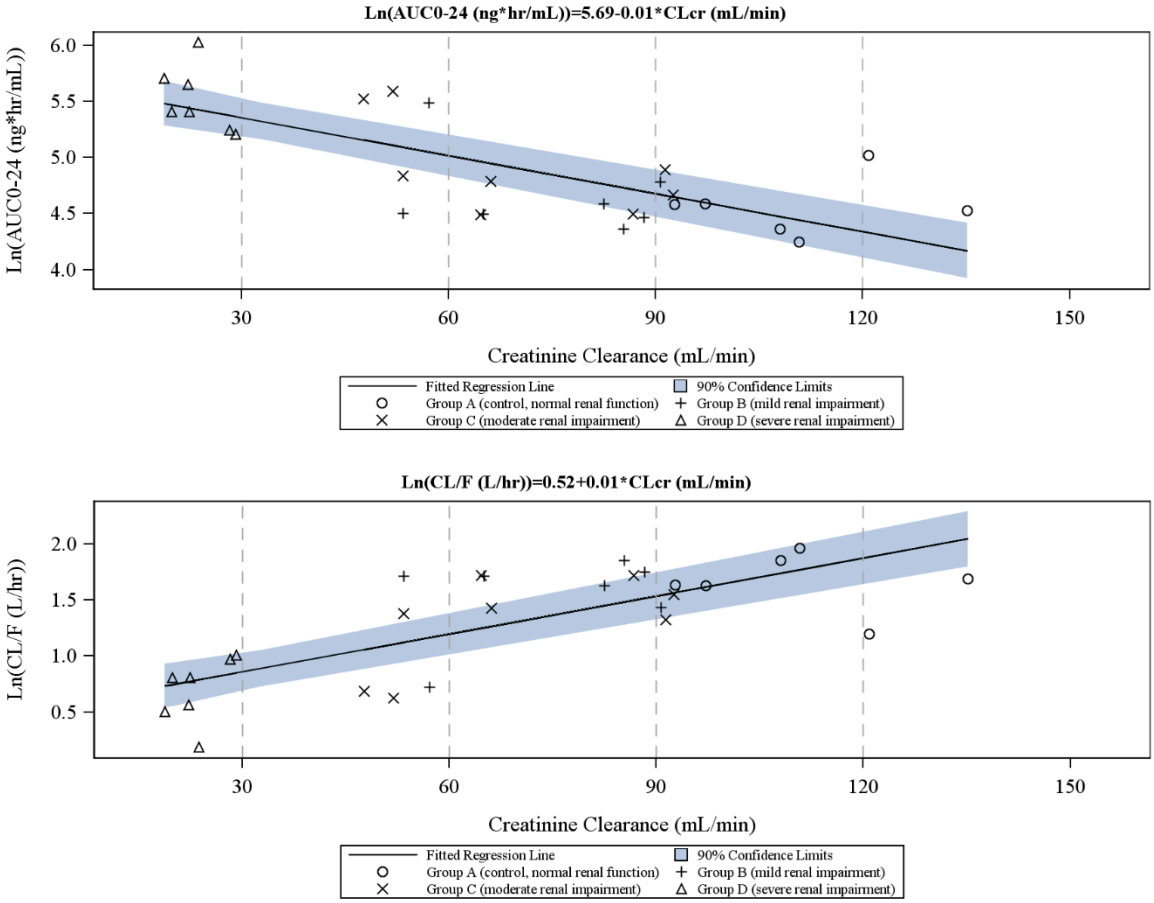
タラゾパリブを反復投与したときの自然対数変換した AUC_{24} および CL/F と腎機能の関連を評価するために線形回帰分析を実施した。その結果，BSA で標準化した eGFR，絶対 eGFR および CL_{cr} の被験者内平均値を用いた 3 つすべての腎機能パラメータについて，PK パラメータの切片は類似しており、傾きは同じであった（Table 36）。3 つの線形回帰モデルの各モデル（Ln［AUC_{24}］と各腎機能パラメータについての 3 モデル）で，タラゾパリブを反復投与したときのタラゾパリブの予測曝露量（AUC_{24}）をシミュレーションした場合でも，対照群と比較してカテゴリカル腎機能群を代表する数値的腎機能の曝露量率は同様であった。腎機能障害群間の比較で予測される曝露量の比に関して，3 つの回帰モデルはすべて同じ数値による結論を示したが，腎機能として CL_{cr} を用いた線形回帰が調整済み決定係数によって測定されたデータに最も良く適合するため，これを選択した（Figure 21）。各腎機能障害群の中点（軽度腎機能障害 75 mL/min，中等度腎機能障害 45 mL/min，重度腎機能障害 22.5 mL/min）を線形回帰モデル（Ln［AUC_{24}］=5.69 - 0.01•CL_{cr}［mL/min］）を用いた第 22 日における各群の AUC_{24} の予測値は，軽度腎機能障害群で 139.8 ng•hr/mL（CL_{cr} = 75.0 mL/min），中等度腎機能障害群で 188.7 ng•hr/mL（CL_{cr}=45.0 mL/min）重度腎機能障害群で 236.3 ng•hr/mL（22.5 mL/min）であった。これらのタラゾパリブの AUC_{24} 値は，腎機能が正常な患者（90 mL/min，AUC_{24}：120.3 ng•hr/mL）と比較して，それぞれ約 16.2%，56.8%，96.4%の増加であった。対数変換した線形回帰モデルを用いた場合の軽度および中等度腎機能障害を有する患者で予測されるタラゾパリブの曝露量の増加は，ANOVA 解析の結果と同様であったが（Table 36），線形回帰モデルを用いた場合は重度腎機能障害を有する患者の予測される増加量は少なかった。

Table 36. Summary of Regression Analyses for the Relationship between Natural Log-Transformed Plasma Talazoparib PK Parameters and Renal Function Assessments Following Administration of Multiple Daily Oral Doses of Talazoparib 0.5 mg (PK Analysis Population)

Renal Function Assessment (Unit)[a]	PK Parameter (Unit)	Linear Regression Results: Ln (PK Parameter) vs Renal Function						
		Slope			Intercept			Adjusted Coefficient of Determination
		Value	90% CI	p-value	Value	90% CI	p-value	
BSA-Normalized eGFR (mL/min/1.73 m^2)	AUC_{24} (ng•hr/mL)	-0.01	(-0.01, -0.01)	<0.0001	5.55	(5.28, 5.81)	<0.0001	0.4245
	CL/F (L/hr)	0.01	(0.01, 0.01)	<0.0001	0.67	(0.41, 0.93)	0.0002	0.4245
Absolute eGFR (mL/min)	AUC_{24} (ng•hr/mL)	-0.01	(-0.01, -0.01)	<0.0001	5.63	(5.38, 5.89)	<0.0001	0.5054
	CL/F (L/hr)	0.01	(0.01, 0.01)	<0.0001	0.58	(0.33, 0.83)	0.0006	0.5054
CL_{cr} (mL/min)	AUC_{24} (ng•hr/mL)	-0.01	(-0.01, -0.01)	<0.0001	5.69	(5.45, 5.94)	<0.0001	0.5520
	CL/F (L/hr)	0.01	(0.01, 0.01)	<0.0001	0.52	(0.27, 0.77)	0.0014	0.5520

Data Source: MDV3800-01 CSR Appendix Tables 14.4.4.2.1, 14.4.4.4.1, and 14.4.4.6.1.
Pharmacokinetic parameters were defined in Table 3.
Abbreviations: CI=confidence interval; CL_{cr}=creatinine clearance; eGFR=estimated glomerular filtration rate; PK=pharmacokinetics; vs=versus; WPM=within-patient mean.
For Patient CA0040-19, AUC_{24} and $AUC_{24,u}$ for Day 22 were calculated by using pre-dose value as the 24 hours value, assuming steady-state conditions.
[a]The renal function input used for the linear regression analyses on Day 22 was the WPM value of all the renal function assessments occurring for each patient from the time of the enrollment visit through the Day 22 PK collection visit.

Figure 21. Regression and 90% CI of Natural Log Plasma of AUC_{24} and CL/F Following Multiple Oral Doses of Talazoparib 0.5 mg vs CL_{cr} (mL/min) in Patients With Varying Degrees of Renal Impairment (PK Analysis Population)



Data Source: MDV3800-01 CSR Appendix Figure 14.4.4.2.2
Pharmacokinetic parameters were defined in Table 3. Upper panel is Ln(AUC_{24}) and lower panel is Ln(CL/F).
Abbreviations: CI=confidence interval; CL_{cr}=creatinine clearance.
For Patient CA0040-19, AUC_{24} for Day 22 was calculated by using pre-dose value as the 24 hours value, assuming steady-state conditions. The renal function input for Day 22 regressions used the within-patient mean value for all assessments available from enrollment through the Day 22 PK collection day.

尿中タラゾパリブの PK

タラゾパリブを反復経口投与したときの尿中のタラゾパリブのPKパラメータの記述統計量をTable 37に要約する。タラゾパリブをQDで反復経口投与したときのタラゾパリブの尿中排泄は，腎機能が正常である患者で投与量の約2分の1（51.7%）であり，腎機能障害を有する患者では減少が認められた。タラゾパリブのCL_rの幾何平均値は腎機能障害の低下とともに減少した。

Table 37. Descriptive Summary of Urine Pharmacokinetic Parameters Following Administration of Multiple Oral Doses of Talazoparib 0.5 mg

Parameter (Unit)	Parameter Summary Statistics[a] by Renal Function Group			
	Normal	Mild	Moderate	Severe
N, n	6, 5	7, 7	8, 7	7, 7[b]
Ae_{0-24} (mg)	0.258 (23)	0.232 (20)	0.164 (54)	0.201 (34)
Ae_{0-24} (%)	51.7 (23)	46.4 (20)	32.8 (54)	40.1 (34)
CL_r (L/hr)	2.74 (37)	2.18 (57)	1.33 (97)	0.709 (35)

Source: MDV3800-01 CSR Appendix Table 14.4.2.3 and Table 14.4.2.4
Pharmacokinetic parameters were defined in Table 3.
Abbreviations: CV=coefficient of variation; N=number of patients in each group; n=number of patients contributing to summary statistics.
[a]Geometric mean (geometric %CV).
[b]n=5 for CL_r

2.2.9.4. 結論

- ANOVA 解析の結果，タラゾパリブ 0.5 mg を 22 日間反復経口投与したとき，腎機能が正常な患者と比較して，軽度，中等度および重度腎機能障害を有する患者では，タラゾパリブの血漿中 AUC_{24} がそれぞれ 12.2%，43.0%および 163.3%増加し，C_{max} も 11.1%，31.6%および 89.3%それぞれ増加した。

- タラゾパリブをQDで反復投与したときの自然対数変換したAUC_{24}と腎機能評価（BSAで標準化したeGFR，絶対eGFRおよびCL_{cr}：連続変数）との関連を記述するために線形回帰モデルを用いて解析した。その結果，軽度，中等度，および重度の腎機能障害を有する患者のタラゾパリブのAUC_{24}は，腎機能が正常な患者と比較してそれぞれ16.2%，56.8%，および96.4%増加すると予測された。

- タラゾパリブの CL/F および CL_r の幾何平均値は腎機能の低下に伴い減少した。

- タラゾパリブの非結合型分率の幾何平均値は，腎機能が正常および腎機能障害を有する患者間で同程度であった。

2.2.10. 肝機能が正常または種々の程度の肝機能障害を有する進行固形癌患者におけるタラゾパリブの第 1 相試験：C3441002（MDV3800-02）試験

本試験の主要目的は，進行固形癌患者にタラゾパリブ 0.5 mg を 22 日間連日経口投与したときの，軽度，中等度および重度肝機能障害がタラゾパリブの PK に及ぼす影響を検討することであった。副次目的として，これらの患者の安全性と忍容性を評価した。

中等度および重度肝機能障害を有する患者を対象としたタラゾパリブの試験はこれまでに実施していなかったため，臨床用量および MTD である 1 mg QD の半量となる 0.5 mg QD を選択した。［C3441002（MDV3800-02）試験 治験実施計画書 1.2.2 項］。タラゾパリブの反復投与では，0.025～2 mg の範囲でタラゾパリブの曝露量が用量比例的に増加した（3.2 項）ことから，本試験で得られた結果は他のタラゾパリブの用量に一般化することができる。

2.2.10.1. 試験デザイン

本試験は，肝機能障害を有する進行固形癌患者と肝機能が正常な進行固形癌患者を比較したときのタラゾパリブの PK および安全性を検討する，非盲検，非無作為化，多施設共同，第 1 相試験である。選択／除外基準については，C3441002（MDV3800-02）試験 CSR 9.3 項に要約した。

主要評価項目は，タラゾパリブの総曝露量（AUC_{24}）および定常状態（第 22 日）における最高曝露量（C_{max}）であった。本試験では，組み入れ時に NCI-ODWG 分類を用いて 4 つの肝機能グループに分類し，1 グループに少なくとも 6 例の PK 評価可能な患者を並行して組み入れることとした。

- A 群（対照，正常な肝機能）ベースラインの総ビリルビン値および AST 値が基準値上限以下。
- B 群（軽度肝機能障害）ベースラインの総ビリルビン値が基準値上限以下かつ AST 値が基準値上限を上回るかまたは AST 値にかかわらず総ビリルビン値が基準値上限の 1.0 倍超～1.5 倍。
- C 群（中等度肝機能障害）ベースラインの AST 値にかかわらず総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍超～3.0 倍。
- D 群（重度肝機能障害）ベースラインの AST 値にかかわらず総ビリルビン値が基準値上限の 3.0 倍超。

ノンコンパートメント解析の PK 評価可能性基準として，以下の基準すべてを満たす患者を適格と定義する（PK 評価可能解析対象集団）。

- 第 22 日の来院が完了し，かつ投与の中断回数が連続 5 回以内の場合。
- 第 22 日の PK 解析用検体採取前に休薬せずにタラゾパリブ 0.5 mg QD を少なくとも 10 日間連続して投与した場合。
- 血漿中 PK 検体の総採取検体数の少なくとも 85%を採取した場合。
- 第 1 日および最終投与日に嘔吐を発現しなかった場合。

第 23 日の評価完了前に試験を中止した患者および／または PK 評価可能基準を満たさなかった患者については，治験依頼者の判断に従って補充することを許容した。

本試験に組み入れたすべての患者にタラゾパリブ 0.5 mg を QD にて 22 日間経口投与した。

第 1 日および第 22 日のタラゾパリブ投与前，投与後 0.5，1，2，4，6，8～12 および 24 時間に，PK 解析用の血液検体を連続的に採取した。第 8 日および第 15 日には，タラゾパリブ投与前に投与前検体を採取した。PK 解析用尿検体は，第 1 日の投与前に単回採尿し，第 1 日および第 22 日にはタラゾパリブを投与後 0～12 時間および 12～24 時間の間隔ですべての尿を蓄尿した。さらに，血漿タンパク結合率を測定するため，第 1 日および第 22 日の投与後 2 時間に血液検体を別途採取した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験への組み入れ後 3 年超）時点で，治験薬の投与を受けた 34 例から少なくとも 1 点以上の濃度データが得られた（A 群，B 群，C 群および D 群でそれぞれ 7 例，9 例，5 例および 13 例）が，ノンコンパートメント解析の PK 評価可能基準を満たした患者は 17 例のみであった（A 群：6 例，B 群：6 例，C 群：3 例および D 群：2 例）。ポピュレーション PK 解析では，すべての患者から得られたすべての濃度データを用いて肝機能障害がタラゾパリブの PK に及ぼす影響を評価した。これらの結果と，評価可能な限られた PK データによるノンコンパートメント解析の結果との比較を行った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に FDA に面談を申し入れ，[redacted]

[redacted]を用いたポピュレーション PK に基づいて[redacted]における[redacted]すること，および[redacted]することについて相談を行った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日および 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（追加回答）の回答文書にて，[redacted]に加えて[redacted]データを用いて[redacted] に及ぼす影響をポピュレーション PK 解析で評価することに対して，FDA より文書による同意が得られた。これらに基づき，FDA はファイザーが提案した[redacted]および[redacted]に関しても合意した。したがって，[redacted]の評価は，[redacted]を用いたポピュレーション PK 解析に基づいている（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344a-Other-1052）。完全を期すため，ノンコンパートメント解析の結果は C3441002（MDV3800-02）試験 CSR に示す。

2.2.10.2. 患者の内訳

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに投与を受けた 34 例に加えて，本試験の最終時点（2020 年 2 月 12 日）までに 4 例が新たに組み入れられ，タラゾパリブの投与を受けた。この 38 例のうち 22 例（57.9%）が治験薬の投与を完了し，16 例（42.1%）が投与を中止した。試験を完了した患者のうち，C3441002（MDV3800-02）試験 CSR 9.1 項に定義した PK 評価可能基準を満たした患者は 17 例（44.7%）のみであった。患者の過半数［38 例中 21 例（55.3%）］は非盲検で実施した延長試験に組み入れられ，タラゾパリブの投与を継続して受けた。

2.2.10.3. 薬物動態の結果

2.2.10.3.1. ポピュレーション PK 解析

タラゾパリブの投与を受けた 38 例のうち 37 例の患者（A 群：7 例，B 群：9 例，C 群：5 例および D 群：16 例）から PK 解析用の検体を採取し，全例をポピュレーション PK 解析の対象とした。ポピュレーション PK 解析の詳細を M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344a-Other-1052 に示す。

ポピュレーション PK 解析に使用した最終データには，計 485 件の PK 検体を含めた。第 1 日と第 22 日における PK プロファイルの形状の違いを考慮して，第 22 日の一次吸収および T_{lag} ならびに異なる V_2/F 値，V_3/F 値および Q/F 値のセットを用いて 2-コンパートメント PK モデルを構築し，タラゾパリブの PK の特徴を十分評価した。基本モデルにおける各パラメータの推定母集団平均値は，CL/F：4.578 L/hr（IIV = 49.2%），V_2/F（第 22 日以前）：188.703 L（IIV = 62.3%），V_3/F（第 22 日前）：275.337 L，Q/F（第 22 日前）：52.923 L/hr，k_a：5.350 1/hr（IIV=218.3%），T_{lag}：0.422 hr であった。第 22 日のパラメータ推定値のそれ以前のパラメータ値に対する変化率は，V2/F：-0.489，Q/F：-0.914，V_3/F：-0.537 であった。

共変量解析の結果，BCCL（ベースラインにおけるクレアチニンクリアランス）は CL/F に対する有意な共変量の 1 つ（$\alpha = 0.05$）であったが，肝機能は有意な共変量ではないことが示された。解析の主要目的が肝機能障害がタラゾパリブの PK に及ぼす影響を評価することであったことから，最終モデルには CL/F の共変量として BCCL および肝機能の両方を含めた。PK パラメータの推定値および関連する統計量を Table 38 に示す。

数値上は，モデル#4（最終モデル，Table 38）において，軽度，中等度および重度肝機能障害を有する患者の CL/F は，肝機能が正常な患者と比較してそれぞれ 14.4%，26.7%，および 18.5% 低かった。しかし，CL/F に対する共変量として肝機能障害を有する患者群を追加（モデル#4）した結果，モデル#3（CL/F に対する共変量として BCCL）と比較してΔOFV は–1.3088 で，統計的に有意ではなかった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344a-1052- Other Table3）。モデル#4 の CL/F の IIV（44.7%，Table 38）はモデル#3（45.4%，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344a-1052-Other Table 5）と同様であり，肝機能を組み入れても CL/F の患者間変動の説明には有用ではないことが示

された。さらに，肝機能障害が CL/F に及ぼす影響の推定値の 95% CI にはゼロが含まれた（Table 38）。したがって，肝機能は CL/F に統計的に有意な影響を及ぼさないと考えられる。

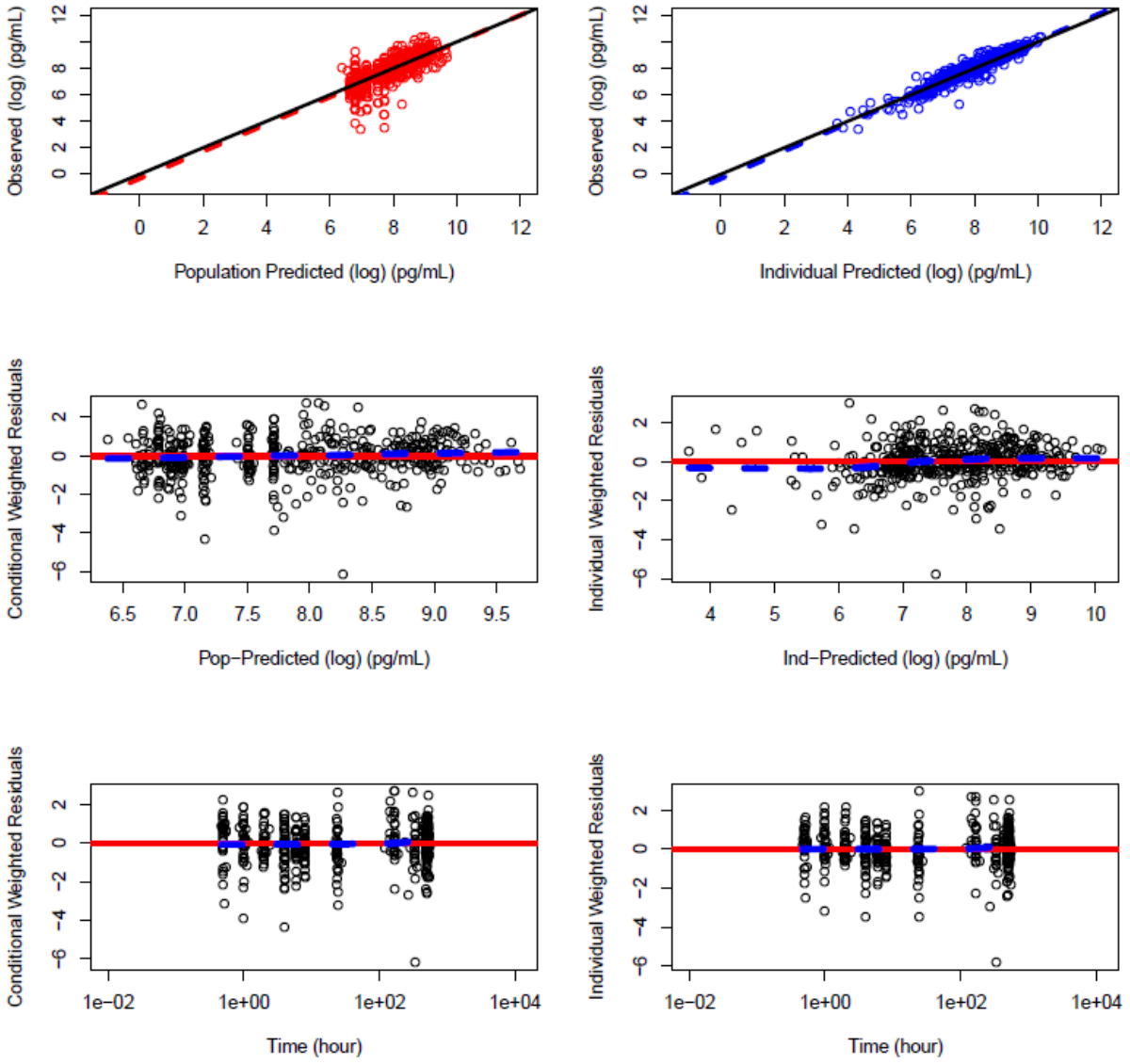
全体として，最終 PK モデルによって実測値データは十分合理的に説明でき，最終 PK モデルの予測性はさまざまな方法によってバリデートされた。最終モデルおよび VPC の診断プロットをそれぞれ Figure 22 および Figure 23 に示す。Figure 24 に示すように，基本モデルで CL/F の ETA（η）と共変量との間でみられた傾向は最終モデルでは消失し，これらの共変量をモデルに組み入れることで顕著に低下した。

Table 38. Final Model Parameter Estimates

Parameter	Estimate	SE	RSE(%)	95%CI lower	95%CI upper	CV(%)	Shrinkage(%)
$\vartheta_{CL/F\ (L/h)}$	5.998	0.635	10.587	4.753	7.242	-	-
$\vartheta_{V_2/F\ (L)}$	188.961	21.543	11.401	146.736	231.186	-	-
$\vartheta_{k_a\ (h^{-1})}$	5.364	2.084	38.852	1.279	9.449	-	-
$\vartheta_{Q/F\ (L/h)}$	52.801	8.154	15.443	36.819	68.783	-	-
$\vartheta_{V_3/F\ (L)}$	275.323	23.428	8.509	229.405	321.241	-	-
$\vartheta_{T_{lag}\ (h)}$	0.422	0.020	4.648	0.384	0.461	-	-
$\vartheta_{V_2\ DAY22}$	-0.489	0.107	-21.969	-0.699	-0.278	-	-
ϑ_{QDAY22}	-0.914	0.025	-2.696	-0.962	-0.866	-	-
$\vartheta_{V_3\ DAY22}$	-0.537	0.154	-28.752	-0.840	-0.234	-	-
$\vartheta_{BCCL\ on\ CL/F}$	1.130	0.667	58.966	-0.176	2.437	-	-
$\vartheta_{LIVER\text{-}B\ on\ CL/F}$	-0.144	0.237	-164.291	-0.609	0.320	-	-
$\vartheta_{LIVER\text{-}C\ on\ CL/F}$	-0.267	0.179	-67.120	-0.618	0.084	-	-
$\vartheta_{LIVER\text{-}D\ on\ CL/F}$	-0.185	0.137	-74.140	-0.454	0.084	-	-
ϑ_{σ}	0.386	0.032	8.195	0.324	0.448	-	-
ω^2	0.200	0.076	37.992	0.051	0.348	44.669	13.894
ω^2	0.389	0.116	29.902	0.161	0.616	62.343	10.990
ω^2	4.765	1.338	28.075	2.143	7.387	218.294	18.291
OFV	-205.343	NA	-	NA	NA	-	-

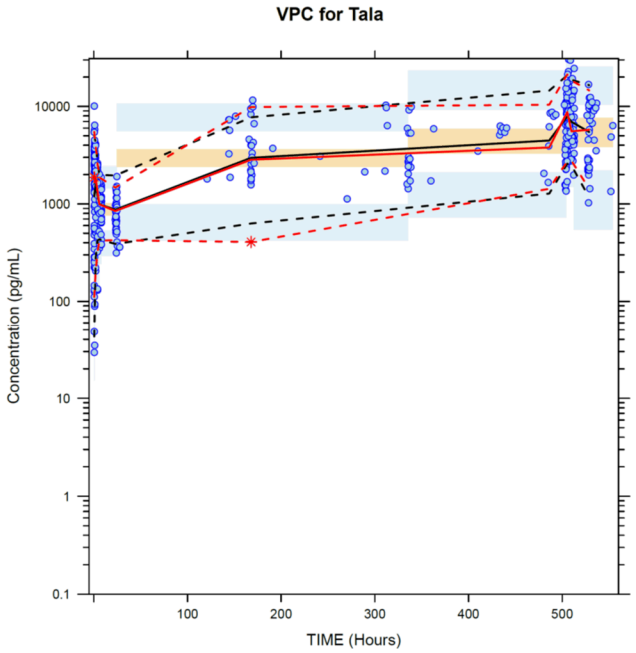
Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344a-1052-Other Table 6
Table abbreviations: BCCL=baseline creatinine clearance; CL/F=apparent clearance; CV=coefficient of variation; CI=confidence interval; F=bioavailability and was fixed at 1; k_a=first-order absorption rate constant; h=hour; L=liter; LIVER-B on CL/F=fold change in CL/F in group B compared to control; LIVER-C on CL/F=fold change in CL/F in group C compared to control; LIVER-D on CL/F=fold change in CL/F in group D compared to control; OFV=objective function value; Q/F=inter-compartmental clearance; QDAY22=fold change in Q/F on Day 22 compared to those on Days prior to Day 22; RSE=relative standard error; SE=standard error; σ=variance-covariance matrix of the intra-individual (residual) random effects in the measurements; ϑ=Typical population value in [redacted]; TLAG=lag time; V2/F=apparent volume of distribution of central compartment; V2DAY22=fold change in V2/F on Day 22 compared to those on Days prior to Day 22; V3/F=apparent volume of distribution of peripheral compartment; V3DAY22=fold change in V3/F on Day 22 compared to those on Days prior to Day 22.

Figure 22. Diagnostic Plots for Final Model



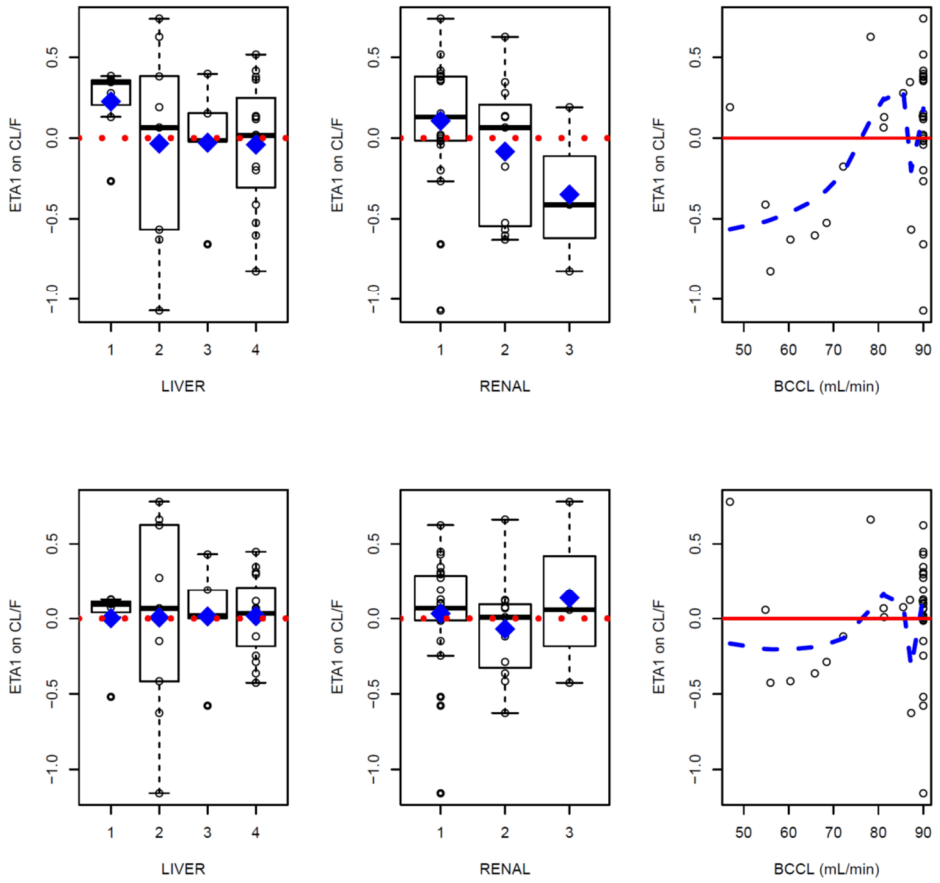
Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344a-1052-Other Figure 13
In the plots of log transformed observed values versus log transformed predicted values, circle points represent individual data points; solid line and dotted line show the reference line (diagonal line) and linear regression line based on the individual data points. In the scatter plots of residuals, black circle points represent individual data points; red solid line and blue dotted line show reference line (y=0) and smooth line using locally-weighted polynomial regression (LOWESS), respectively.
Ind-Predicted=individual predicted; Pop-Predicted=population predicted; Time=time after the first dose (TAFD).

Figure 23. VPC for the Final PK Model



Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344a-1052-Other Figure 15
Observed concentration data points, represented by blue scatter points are shown here. The red lines represent the median (solid line), 5th percentile (lower dash line) and 95th percentile (upper dash line) of the observed data. The median, 5th percentile and 95th percentile of simulated concentration values are presented by blue lines. 95% confidence intervals for simulated median and each percentile are shown by orange shaded area for median and light blue shaded area for 5th and 95th percentiles, respectively.
TIME=time after first dose (TAFD).

Figure 24. ETAs on CL/F and V2/F Versus Included Covariates in Base Model (top) and Final Model (bottom)



Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344a-1052-Other Figure 14
The black circle points represent the estimates from individual patient. In the left two panels, mean and median for each group were represented by blue diamond symbols and black solid line; red dotted line shows the reference line (y=0); in the right two panels, red solid line and blue dotted line show the reference line (y=0) and local polynomial regression fitting line, respectively. BCCL=baseline creatinine clearance; RENAL=1, 2, 3 represents patients with normal renal function, mild renal impairment, moderate renal impairment; LIVER=1, 2, 3, 4 represents patients with normal hepatic function, mild hepatic impairment, moderate hepatic impairment, and severe hepatic impairment.

2.2.10.3.2. ノンコンパートメント解析

血漿中薬物動態

PK パラメータ解析対象集団においてタラゾパリブを単回投与したときの血漿中 PK パラメータ，および PK 評価可能解析対象集団においてタラゾパリブを反復投与したときの結果を肝機能別に記述的に要約し，それぞれ Table 39 および Table 40 に示す。本試験の主要評価項目は，PK 評価可能解析対象集団における第 22 日の PK パラメータに関する解析に重点を置いており，第 1 日の PK パラメータおよびそれに関連する解析は，全結果に含めて副次評価項目として記載する。

本試験では，重度肝機能障害を有する患者群の PK 評価可能な患者数（N=2）が限られていたため，重度肝機能障害を有する患者群の第 22 日のデータから f_u は算出せず，それ以外の PK パラメータを要約した。タラゾパリブを反復経口投与したところ，第 22 日の来院時の T_{max} の中央値

は，肝機能が正常な患者群，軽度肝機能障害を有する患者群および中等度肝機能障害を有する患者群で 1.05～2.13 時間と同様であった。AUC_{24} および C_{max} の顕著な変動（%CV）が A 群，B 群および C 群で認められたが，最大の変動は B 群であった。全体として，第 22 日の肝機能が正常な患者群，軽度肝機能障害を有する患者群および中等度肝機能障害を有する患者群間で，肝機能障害の程度に伴う曝露量の増加または CL/F の低下に関して明らかな傾向は認められなかった。同様に，R_{ac} も各群間で同程度であった。最終モデルにおける第 22 日の AUC_{24} および C_{max} の統計的比較（ANOVA 解析）の結果を Table 41 に要約する。B 群/A 群および C 群/A 群の AUC_{24} および C_{max} の幾何平均値の比の 90% CI は 100%を含むことから，AUC_{24} および C_{max} に関して統計的に有意な肝機能の影響はないことが示された。しかし，ノンコンパートメント解析ではばらつきが大きいこと，および症例数が少ないことから（PK 評価可能な患者数：C 群 3 例，D 群 2 例），肝機能障害がタラゾパリブの PK に及ぼす影響について結論を出すことはできない。

タラゾパリブを単回および反復投与したときのタンパク結合（f_u で評価）および非結合型タラゾパリブの PK パラメータをそれぞれ Table 39 および Table 40 に示す。全体として，第 1 日および第 22 日のいずれにおいても，肝機能障害の程度に伴うタラゾパリブの血漿中 f_u の幾何平均値に傾向は認められず，各肝機能群間で同程度であった。肝機能はタラゾパリブの f_u に対して明らかな影響を及ぼさなかったことから，非結合型タラゾパリブの PK パラメータは，血漿中総濃度に基づく PK パラメータと同様な傾向を示した。したがって，本試験の結論はタラゾパリブの総血漿中 PK パラメータの解析結果に基づき算出する。

定常状態（第 22 日）におけるタラゾパリブの PK パラメータ（個別，および AUC_{24}，C_{max}，f_u の幾何平均値）の箱ひげ図を Figure 25 に示す。

Table 39. Descriptive Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral 0.5 mg Dose of Talazoparib by Hepatic Function (Day 1): PK Parameter Analysis Set

	Parameter Summary Statistics[a] by Hepatic Function Group			
Parameter (unit)	**Normal**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
N, n	7, 7	9, 8[b]	5, 5	16, 15[c]
AUC_{24} (ng•hr/mL)	22.21 (41)	27.63 (38)	25.20 (7)	21.26 (58)
C_{max} (ng/mL)	3.068 (66)	3.047 (32)	2.959 (44)	1.965 (90)
T_{max} (hr)	1.00 (0.50, 1.02)	1.51 (0.50, 2.05)	0.55 (0.48, 1.02)	1.00 (0.50, 24.62)
f_u (%)	28.76 (20)	28.11 (14)	27.47 (15)	34.66 (17)
$AUC_{24,u}$ (ng•hr/mL)	6.388 (42)	7.569 (35)	6.922 (14)	7.528 (51)
C_{maxu} (ng/mL)	0.8823 (76)	0.8345 (35)	0.8131 (40)	0.7448 (78)

Source: C3441002 CSR Appendix Table 14.4.3.1.1.1.
Pharmacokinetic parameters were defined in Table 1.
Abbreviations: CSR=clinical study report; N=number of patients in each group; n=number of patients contributing to summary statistics.
[a] Geometric mean (geometric %CV) for all except median (range) for T_{max}.
[b] n=9 for f_u.
[c] n=13 for AUC_{24} and C_{maxu}, n=11 for $AUC_{24,u}$, n=14 for f_u.
Day 1 AUC_{24} and $AUC_{24,u}$ values from patients US0117-08, US0117-11 were excluded from summary statistics as the 24 hrs PK sample was collected >0.4 hr after dosing on Day 2.
PK parameters (except f_u) from patient US0002-09 and AUC_{24} values from patient US0117-16 were excluded from summary statistics due to incomplete PK samples collection on Day 1.
Patient US0117-08 was excluded from the summary statistics for Day 1 C_{max}, C_{maxu}, and T_{max} as the PK sample with C_{max} was collected after Day 2 dose.

Table 40. Descriptive Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameters Following Multiple Oral 0.5 mg Doses of Talazoparib by Hepatic Function (Day 22): PK Evaluable Analysis Set

	Parameter Summary Statistics[a] by Hepatic Function Group			
Parameter (unit)	**Normal**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
N, n	6, 6	6, 6[b]	3, 3	2, 2[c]
AUC_{24} (ng•hr/mL)	111.8 (30)	159.0 (99)	123.6 (30)	NA (NA)
C_{max} (ng/mL)	10.30 (23)	11.30 (65)	13.56 (23)	NA (NA)
T_{max} (hr)	1.50 (0.50, 2.13)	2.13 (1.05, 4.00)	1.05 (1.00, 2.75)	NA (2.08, 5.92)
CL/F (L/hr)	4.471 (30)	3.144 (99)	4.044 (30)	NA (NA)
R_{ac}	4.845 (3.57, 7.17)	4.060 (2.92, 14.1)	5.100 (3.44, 6.19)	NA (22.8, 22.8)
C_{trough} (ng/mL)	2.624 (28)	3.699 (197)	3.553 (8)	NA (NA)
f_u (%)	26.98 (23)	27.71 (18)	27.10 (9)	33.92 (25)
$AUC_{24,u}$ (ng•hr/mL)	30.17 (11)	45.08 (84)	33.50 (35)	NA (NA)
C_{maxu} (ng/mL)	2.778 (27)	3.204 (56)	3.675 (28)	NA (NA)
CL_u/F (L/hr)	16.57 (11)	11.09 (84)	14.92 (35)	NA (NA)

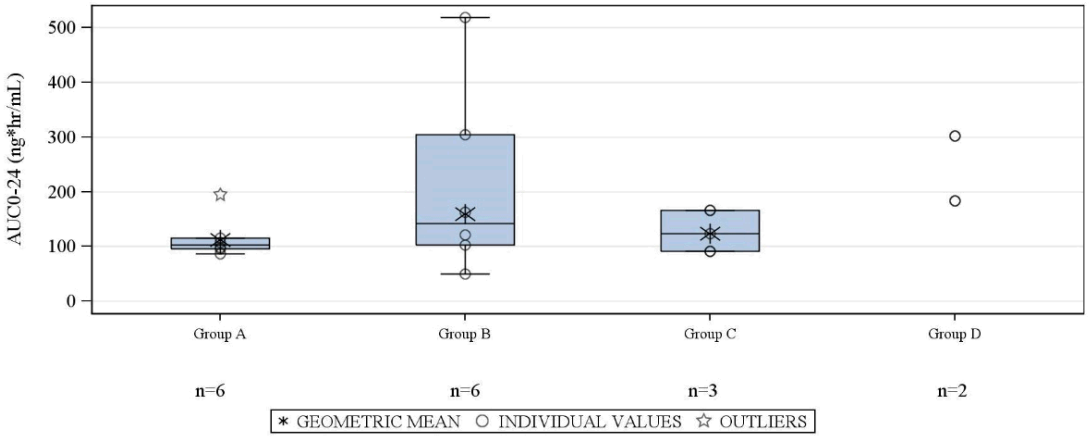
Source: C3441002 CSR Appendix Table 14.4.3.1.1.2.
Pharmacokinetic parameters were defined in Table 1.
Abbreviations: CSR=clinical study report; N=number of PK-evaluable patients in each group; n=number of patients contributing to summary statistics (except for R_{ac}, C_{trough}, and f_u); NA=not available as n is less than 3.
[a] Geometric mean (geometric %CV) for all except median (range) for T_{max} and R_{ac}.
[b] n=3 for C_{trough}, n=8 for f_u and n=5 for R_{ac};
[c] n=5 for f_u and n=1 for R_{ac};
For patient US0117-08 and US0230-25, AUC_{24} on Day 22 was calculated by imputing pre-dose concentration value as 24 hrs value. f_u data from all patients including PK non-evaluable were included in the summary.
R_{ac} value from US0117-08 was excluded from the summary statistics due to unreliable AUC_{24} on Day 1. For C_{trough} to be included in this summary, the criteria defined in Table 3 footnote need to be met.

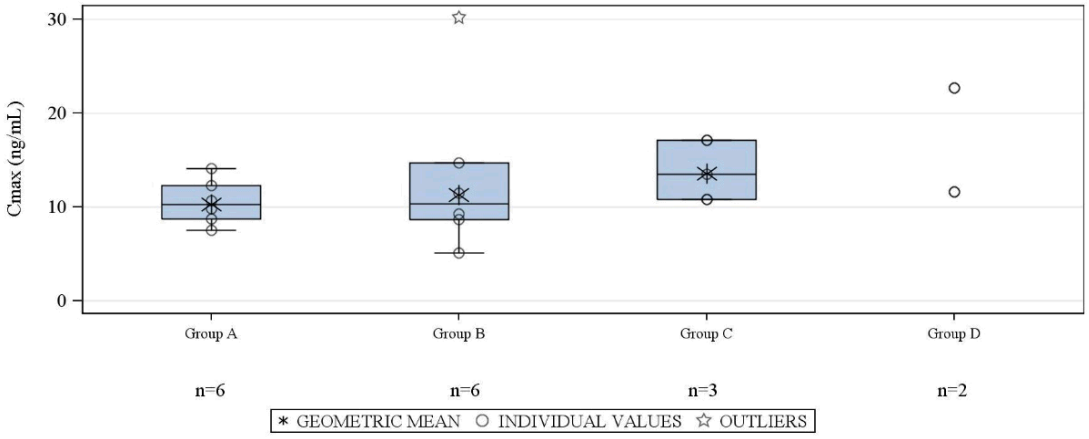
Table 41. Statistical Summary of Hepatic Function Group Comparisons of Talazoparib Total Plasma Pharmacokinetic Parameters Following Administration of Multiple Oral 0.5 mg Doses of Talazoparib (Day 22): PK Evaluable Analysis Set

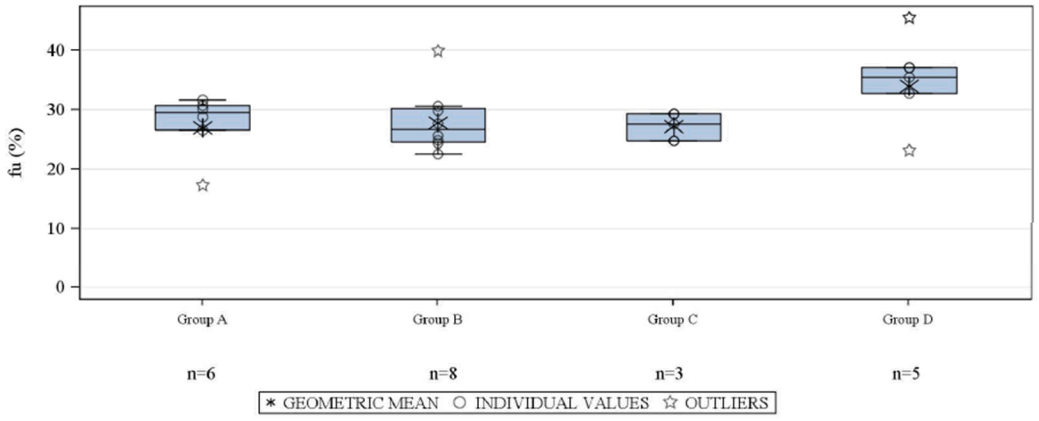
	Comparison	**Geometric Means**		**Ratio of Geometric**	
Parameter (Unit)	**(Test/Reference)**	**Test**	**Reference**	**Means (%)**	**90% CI for Ratios (%)**
AUC_{24} (ng•hr/mL)	Mild/Normal	159.0	111.8	142.19	(79.92, 252.98)
	Moderate/Normal	123.6	111.8	110.54	(54.58, 223.85)
	Severe/Normal	NA	111.8	NA	NA
C_{max} (ng/mL)	Mild/Normal	11.30	10.30	109.76	(70.93, 169.84)
	Moderate/Normal	13.56	10.30	131.67	(77.14, 224.74)
	Severe/Normal	NA	10.30	NA	NA

Source: C3441002 CSR Appendix Table 14.4.3.2.2
NA=not available as the number of patients with severe hepatic impairment was less than 3.
The PK parameters were natural log-transformed and analyzed using ANOVA model with hepatic function group as a fixed effect.
The adjusted mean difference and the 90% CIs for the differences were exponentiated to provide estimates of the ratio of adjusted geometric means and 90% CIs for the ratios.

Figure 25. Individual and Geometric Mean Plasma Talazoparib AUC_{24}, C_{max}, and f_u Following Administration of Multiple Oral 0.5 mg Doses of Talazoparib by Hepatic Function Group (Pharmacokinetic Evaluable Set)







Group A: Normal Hepatic Function, Group B: Mild Hepatic Impairment, Group C: Moderate Hepatic Impairment, Group D: Severe Hepatic Impairment.
Box plot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last data point within 1.5 times the interquartile range and outliers indicated by star.
n represents participants in each group for summary of this figure.
Fu data from all patients including PK non-evaluable were included in the summary for Day 22 parameters.

Source: C3441002 CSR Appendix Figure 14.4.3.2.1.2

尿中薬物動態

PK 解析対象集団および PK 評価可能解析対象集団を対象に，タラゾパリブ 0.5 mg を単回経口投与したときの尿中タラゾパリブの PK パラメータの記述統計量をそれぞれ，Table 42 および Table 43 に要約する。タラゾパリブを定常状態時に達する（第 22 日）まで反復経口投与したところ，肝機能が正常な患者群ではタラゾパリブの未変化体は尿中排泄のほぼ半数（44.58%）を占めた。肝機能が正常な患者群，軽度肝機能障害を有する患者群，および中等度肝機能障害を有する患者群における $Ae_{0\text{-}24}$%または CL_r は，肝機能障害の程度に伴って低下する傾向は認められなかった。ばらつきが大きいこと，および症例数が少ないことから肝機能障害がタラゾパリブの PK に及ぼす影響について結論を出すことはできなかった。

Table 42. Descriptive Summary of Urine Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral 0.5 mg Dose of Talazoparib by Hepatic Function (Day 1): PK Parameter Analysis Set

	Parameter Summary Statistics[0] by Hepatic Function Group			
Parameter (unit)	**Normal**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
N, n	7, 7	9, 8	5, 4	16, 8
$Ae_{0\text{-}24}$ (mg)	0.03816 (79)	0.03534 (71)	0.04292 (85)	0.02319 (107)
$Ae_{0\text{-}24}$ (%)	7.638 (79)	7.070 (71)	8.582 (85)	4.641 (107)

Source: C3441002 CSR Appendix Table 14.4.3.1.1.3
N=number of patients in each group; n=number of patients contributing to summary statistics.
1. Geometric mean (geometric %CV).

Table 43. Descriptive Summary of Urine Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following Multiple Oral 0.5 mg Doses of Talazoparib by Hepatic Function (Day 22): PK Evaluable Analysis Set

	Parameter Summary Statistics[0] by Hepatic Function Group			
Parameter (unit)	**Normal**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
N, n	6, 6	6, 5	3, 3	2, 2
$Ae_{0\text{-}24}$ (mg)	0.2229 (30)	0.1819 (34)	0.1867 (32)	NA (NA)
$Ae_{0\text{-}24}$ (%)	44.58 (30)	36.36 (34)	37.40 (31)	NA (NA)
CL_r (L/hr)	1.993 (57)	1.449 (92)	1.510 (39)	NA (NA)

Source: C3441002 CSR Appendix Table 14.4.3.1.1.4
N=number of PK-evaluable patients in each group; n=number of patients contributing to summary statistics; NA=not available as n is less than 3.
1. Geometric mean (geometric %CV).

2.2.10.4. 結論

- 本試験から得られたすべての血漿中 PK データを用いたポピュレーション PK 解析の結果，さまざまな程度の肝機能障害（軽度，中等度，重度肝機能障害）はタラゾパリブの PK に重大な影響を及ぼさないことが示された。この所見はタラゾパリブの主要排泄経路が腎排泄である点と一致している。

- タラゾパリブの f_u の幾何平均値は肝機能が正常な患者と軽度，中等度および重度肝機能障害を有する患者で同程度であった。

- タラゾパリブ 0.5 mg を反復経口投与したときの第 22 日におけるタラゾパリブの血漿中 AUC_{24} および C_{max} には，肝機能の悪化に伴う明らかな増加傾向は認められなかった。ANOVA 解析の結果に基づき，軽度または中等度肝機能障害を有する患者群／肝機能が正常

な患者群間の AUC_{24} および C_{max} の幾何平均値の比の 90% CI は 100%を含んでいた。しかしながら，PK 評価可能対象患者数が限られていること，および，各肝機能障害を有する患者群においてばらつきが大きいことから，ノンコンパートメント解析に基づいて肝機能障害がタラゾパリブの PK に及ぼす影響について結論を導くことはできなかった。

- ポピュレーション PK 解析の結果およびデータから，軽度，中等度および重度肝機能障害を有する患者に対して用量調節の必要はないと考える。

2.2.11. タキサンを含む化学療法の前治療歴があり，1 種類以上の NHT（エンザルタミドまたはアビラテロン酢酸塩／プレドニゾロン）による治療を受けた，HRR 遺伝子変異を有する男性 mCRPC 患者を対象に，タラゾパリブ単剤投与による奏効率（ORR）を評価する非盲検第 2 相試験［C3441006（MDV3800-06）試験，TALAPRO-1］

本試験の目的は，mCRPC に対してタキサンを含む化学療法の前治療歴があり，NHT（エンザルタミドまたはアビラテロン酢酸塩／プレドニゾロン）による mCRPC の治療中に疾患進行した HRR 遺伝子変異を有する男性 mCRPC 患者を対象に，タラゾパリブを単剤投与したときの有効性を評価することである。

2.2.11.1. 試験デザイン

本試験では，患者のスクリーニング前（任意）またはスクリーニング時に遺伝子変異バイオマーカーパネルを用いて HRR 遺伝子変異の有無を評価した。測定可能な軟部組織病変（RECIST1.1 に基づく）ならびに PARP 阻害に感受性を示す可能性が高い HRR 遺伝子変異を有する進行性の mCRPC 男性患者を組み入れた。患者にタラゾパリブ 1 mg QD を経口投与した。患者 128 例を組み入れ，127 例にタラゾパリブを少なくとも 1 回投与した。スクリーニング時に患者が中等度腎機能障害（eGFR：30～59 mL/min/1.73 m^2）を有する場合，タラゾパリブ経口投与時の開始用量を 0.75 mg QD に減量した（これらの患者では 1 mg QD に増量することは不可とした）。タラゾパリブは，治験責任医師により画像による増悪が判定されるまで，または許容できない毒性，同意の撤回，死亡のいずれかが発生するまで投与することとした。

タラゾパリブの PK 評価用検体は，第 1 週の第 1 日および第 5 週の投与前および投与後 2 時間，ならびに第 9 週および第 13 週の投与前に採取した。第 5，9 および 13 週の PK 評価用検体については以下の基準に合致している場合，用量遵守と判断した。

1）休薬または用量変更をすることなく，タラゾパリブを同用量にて 10 日間連続投与した場合

2）予定採血時間の 25%以内に採血された場合

3）投与前検体については，投与前かつ最終投与後の 24 時間±25%前に採血された場合

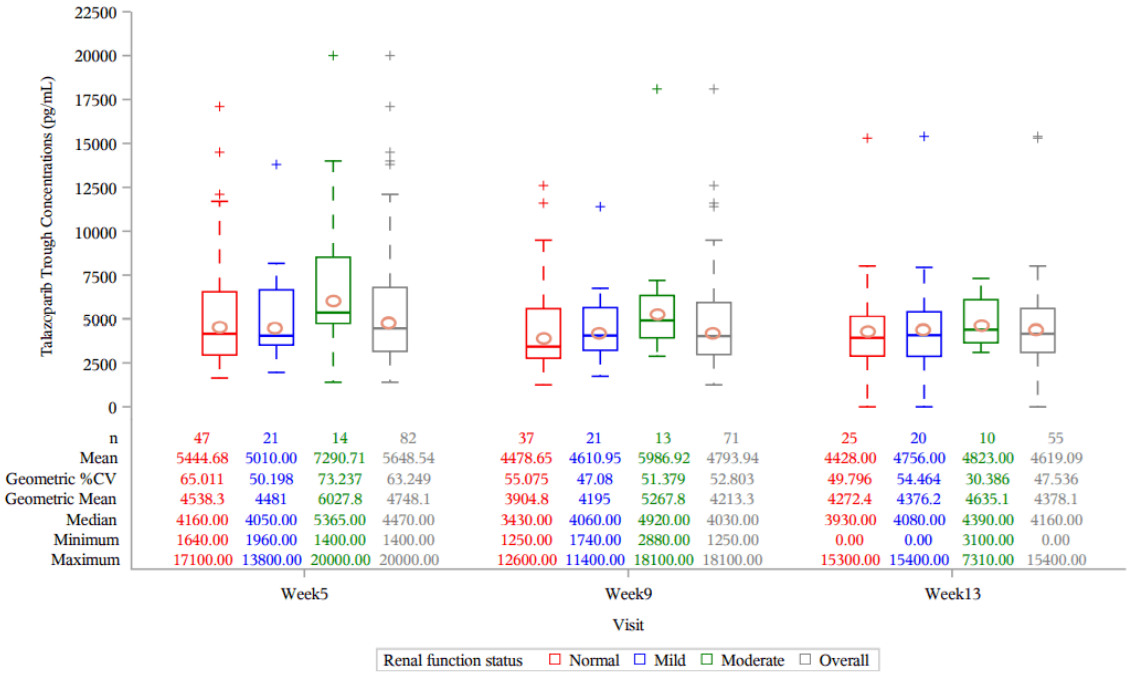
2.2.11.2. 薬物動態の結果

128 例の患者が組み入れられ，そのうち，タラゾパリブの投与を少なくとも 1 回受けた 127 例を PK 解析対象集団とした。

用量遵守と判断したタラゾパリブの定常状態時の C_{trough} を，治験来院日別および腎機能状態別に Figure 26 に要約した。タラゾパリブの定常状態時の C_{trough} は，各腎機能群の第 5，9 および 13 週で同程度であったことから，タラゾパリブは第 5 週以前に定常状態に達したことが示唆された。腎機能が正常な患者（47 例），軽度（21 例）および中等度（14 例）腎機能障害を有する患者の第 5 週来院時のタラゾパリブの定常状態における C_{trough} の幾何平均値（幾何%CV）は，それぞれ 4538 pg/mL（65%），4481 pg/mL（50%），6028 pg/mL（73%）であり，軽度腎機能障害

を有する患者または腎機能が正常な患者よりも中等度腎機能障害を有する患者の C_{trough} が高値を示した（Figure 26）。しかしながら，第 9 週および第 13 週の来院および腎機能ごとに示した定常状態における C_{trough} は，実測値の範囲，四分位範囲および中心傾向において，軽度および中等度腎機能障害を有する患者，または腎機能が正常な患者の間でほぼ同傾向であることが示された（Figure 26）。なお，軽度および中等度腎機能障害を有する患者，または腎機能が正常な患者の間では，有害事象の発現頻度は概して同程度であった。

Figure 26. Box and Whisker Plot of Talazoparib Trough Concentrations (C_{trough}) After Multiple Doses by Study Visit and Renal Function Status - Dose-compliant PK Population - Protocol C3441006



Source: Study C3441006 CSR Figure 14.4.2.3
Box plot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 x interquartile range. Geometric mean is shown as circles. Concentrations below the limit of quantification were set to zero when determining descriptive stats. Zero concentrations were excluded from geometric mean and geometric %CV calculations.

2.2.11.3. 結論

- タラゾパリブの定常状態における C_{trough} は第 5 週および第 13 週で同程度であったことから，タラゾパリブは第 5 週までに定常状態に達することが示された。

- 中等度腎機能障害を有する患者において第 5 週の定常状態における C_{trough} が軽度腎機能障害を有する患者または腎機能が正常な患者と比較して高かったことを除き，来院および腎機能ごとの定常状態における C_{trough} は，軽度および中等度腎機能障害を有する患者，または腎機能が正常な患者の間でほぼ同様であり，腎機能障害による明らかな傾向はみられなかった。

- 軽度および中等度腎機能障害を有する患者，または腎機能が正常な患者の間で有害事象の発現頻度は概して同程度であった。

2.2.12. mCRPC 男性患者を対象にエンザルタミドを基礎治療としてタラゾパリブとの併用投与を評価する，無作為化，二重盲検，プラセボ対照第 3 相試験［C3441021 試験（TALAPRO-2）］

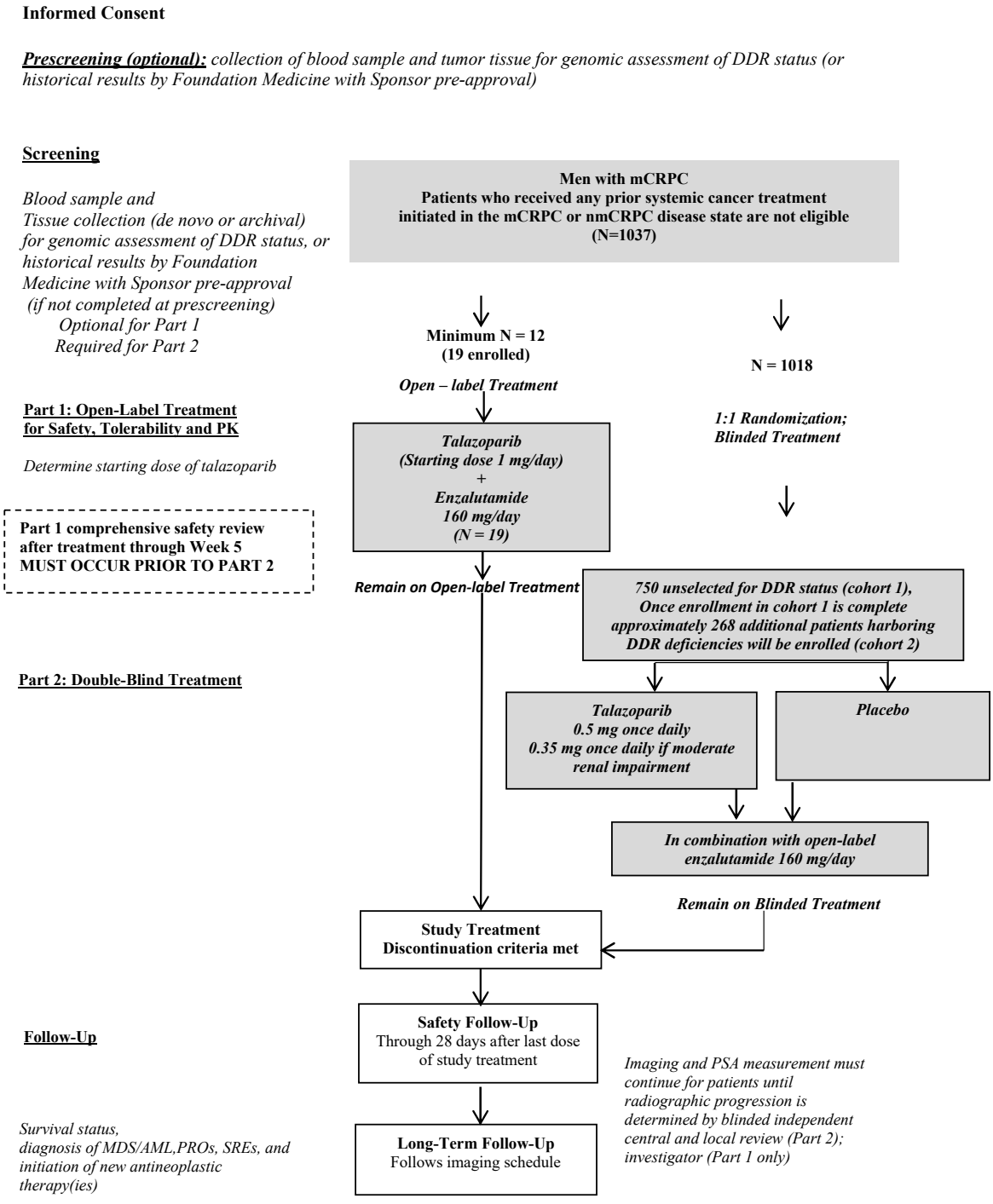
C3441021 試験は 2 つのパートから構成され，パート 2 はさらに 2 つのコホートに分かれる。C3441021 試験パート 1 の主要目的は，タラゾパリブとエンザルタミドを併用したときのタラゾパリブの安全性，忍容性および PK を評価すること，ならびに第 3 相無作為化パート（パート 2）における併用投与の用法・用量を決定することであった。C3441021 試験パート 2 の主要目的は，タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与の有効性および安全性をプラセボとエンザルタミドの併用投与と比較して評価することであった。パート 2 のコホート 1 では HRR 遺伝子変異の有無を問わず mCRPC 患者を組み入れ，コホート 2 では HRR 遺伝子変異を有する mCRPC 患者を組み入れた。なお，C3441021 試験のパート 2 のコホート 2 は進行中であり，本 2.7.2 項には含まない。

2.2.12.1. 試験デザイン

C3441021 試験は，CRPC 診断後の全身化学療法治療歴のない mCRPC 患者を対象とした 2 パート，国際共同第 3 相試験として実施した。パート 1 は，非盲検，非無作為化試験であり，タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与における安全性，忍容性および PK を評価した。パート 2 は，タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与とプラセボとエンザルタミドの併用投与の有効性および安全性を比較する無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であり，2 つのコホートに患者を割り付けた。コホート 1 は，HRR 遺伝子変異の有無を問わない mCRPC 患者を全体集団とした。

試験デザインの概略図を Figure 27 に示す。

Figure 27. Schematic of Study Design (C3441021)



Source: Study 1021 Protocol Amendment 8 Figure 2.

C3441021 試験では，タラゾパリブとエンザルタミドを併用投与したときの PK を検討するために，単回投与後および反復投与後に PK 評価用検体を採取した。タラゾパリブおよびエンザルタミドの投与を受けた患者のタラゾパリブ，エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の血漿中濃度を測定した。また，プラセボおよびエンザルタミドを投与した患者のエンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の血漿中濃度を測定した。パート 1 では，第 1 日（第 1 週）および第 9 週の投与前ならびに投与 1，2，4，6 および投与後 24 時間，さらに，第 5 週の投与前と投与後 2 時間ならびに第 13 週および第 17 週の投与前に PK 評価用検体を採取した。パート 2 では，第 3，5 および 9 週の投与前および投与後 2 時間ならびに第 13 週および第 17 週の投与前に PK 評価用検体を採取した。

パート 1 の定常状態における PK データから，タラゾパリブをエンザルタミドと併用投与したときの DDI の可能性を検討し，パート 2 の推奨用法・用量の指針を得た。

タラゾパリブの PK 評価用検体の適格基準は，以下を満たすものとした。

1. 第 1 日または第 1 日に決められた用量レベルで投与中断または用量変更することなく少なくとも 14 日間連続してタラゾパリブを投与すること

2. 投与前の PK 評価用検体採取の許容時間は，PK 評価用検体採取日の前日の投与後 24 時間±2 時間 24 分とし，PK 評価用検体採取日当日の投与前に採取すること

3. PK 評価用検体採取日の投与後の PK 評価用検体採取は予定時間の±10%に採取し，PK 評価用検体採取日当日の投与は，前日の投与から 24 時間±2 時間 24 分以内であること

エンザルタミドの PK 評価用検体の適格基準も同様であるが，投与中断および PK 評価用検体採取のための来院前に計画されたエンザルタミドの用量の開始用量（160 mg QD）からの変更は許容とした。

2.2.12.2. 用量探索の結果

局所進行および／または転移乳癌患者の単剤投与における用量に基づき，パート 1 に最初に組み入れられた患者にタラゾパリブ 1 mg QD とエンザルタミドを併用投与した。［注：スクリーニング時において MDRD 式により中等度または重度腎機能障害（eGFR <60 mL/min/1.73 m^2）を有する患者はパート 1 に組み入れ不可］。エンザルタミドは mCRPC に対する臨床用量である 160 mg QD にて投与した。パート 1 に組み入れた最初の 13 例ではグレード 3 の血液毒性（貧血，血小板減少症および好中球減少症）による減量および休薬が予想よりも多く認められた。この要因として，併用投与時のタラゾパリブの曝露量が過去の PK データから得られている単剤投与時の曝露量と比較して約 2 倍に増加したことが考えられた。このタラゾパリブの曝露量の増加は，エンザルタミドによる P-gp 阻害および腸内での N-脱メチル代謝物への代謝阻害（タラゾパリブのバイオアベイラビリティの増加）および／または尿細管分泌の阻害（タラゾパリブの排泄の減少）による可能性が考えられる。これらの予備的な安全性および PK データに基づき，パート 1 でタラゾパリブとエンザルタミドの併用投与を受ける全患者に対してタラゾパリブの用量を 1 mg QD から 0.5 mg QD に減量した。さらに 6 例を 0.5 mg QD を開始用量として新たに組み入れた。パート 1 のデータから，タラゾパリブの用量を 0.5 mg QD に減量してエンザルタミドと併用投与したときの定常状態時のタラゾパリブの曝露量は，1 mg QD でタラゾパリブを単剤投与したときと同程度を維持し，許容可能な安全性プロファイルを示した。

したがって，本試験のパート 2 では，タラゾパリブ 0.5 mg QD とエンザルタミド 160 mg QD を併用投与することとした。また，中等度腎機能障害を有する患者（MDRD 式により算出：eGFR

30～59 mL/min/1.73 m^2）におけるエンザルタミド 160 mg QD と併用投与する際のタラゾパリブの開始用量は 0.35 mg QD とした。

2.2.12.3. 薬物動態の結果

タラゾパリブ濃度および PK パラメータに対する PK 評価可能解析対象集団の症例数は，パート 1：C3441021 試験 CSR Appendix Table 14.4.4.0.a およびパート 2 コホート 1：C3441021 試験 CSR Appendix Table 14.4.4.0 に要約した。

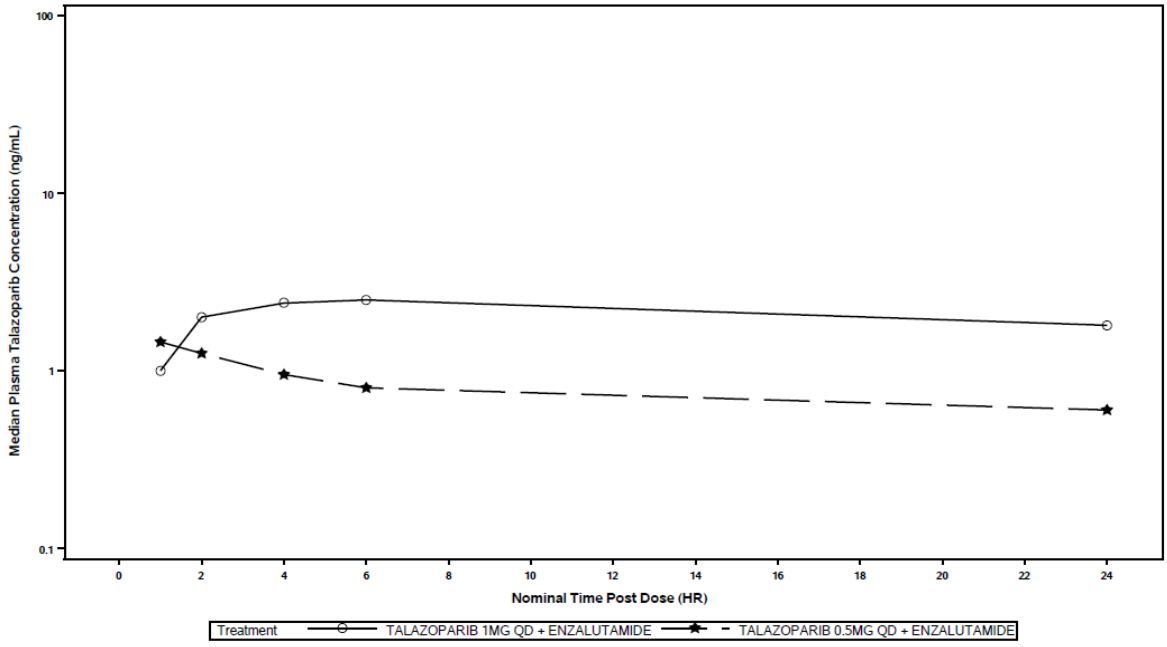
パート 1：

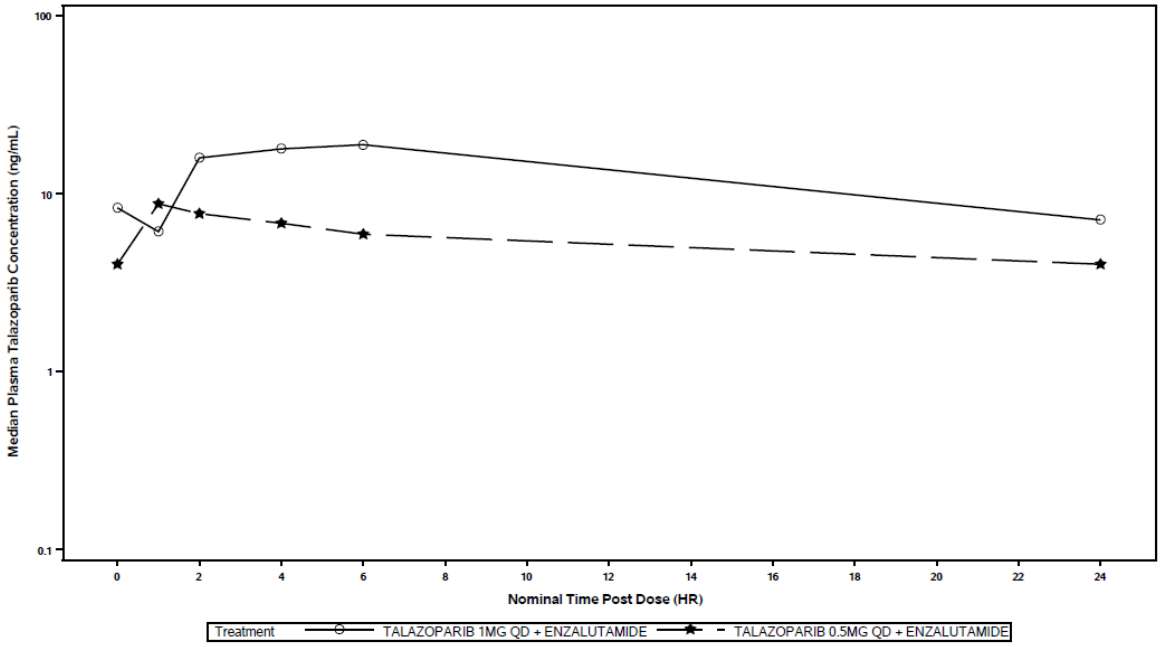
血漿中タラゾパリブ濃度，エンザルタミド濃度およびその代謝物（N-脱メチル体）濃度（中央値）推移を Figure 28，Figure 29，および Figure 30 にそれぞれ示す。いずれの図も，パート 1 の単回投与（第 1 週）および反復投与（第 9 週）における用量ごとの濃度-時間プロファイルを片対数スケールで示した。パート 1 のタラゾパリブ，エンザルタミドおよび N-脱メチル体エンザルタミドの単回投与における PK パラメータを Table 44 に，反復投与（第 9 週）の PK パラメータを Table 45 に要約した。

エンザルタミド 160 mg QD と併用してタラゾパリブを経口投与したときのタラゾパリブの曝露量は，これまでに報告された同用量のタラゾパリブを単剤投与したときの曝露量よりも高く，エンザルタミドとの併用投与によりタラゾパリブの曝露量が増加することが示された。タラゾパリブ 1 mg および 0.5 mg QD の単回投与および反復投与後の T_{max} の中央値は，1.51～5.05 時間であった。タラゾパリブを反復投与したときの C_{max}，AUC_{τ}および C_{trough} の幾何平均値は概して用量に比例して増加した。タラゾパリブ 0.5 mg QD に割り付けされた患者は（6 例中 5 例），タラゾパリブ 1 mg QD に割り付けられた患者（13 例中 3 例）より，第 9 週の来院時までの忍容性は高く，減量することなく用量を維持した割合が高かった（Table 45）。

エンザルタミド 160 mg QD とタラゾパリブを併用経口投与したときのエンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の曝露量は，エンザルタミドを同用量で単剤投与したときに報告されている曝露量とおおむね一致した。エンザルタミド 160 mg QD を単回投与および反復投与後の T_{max} の中央値は，1.00～1.05 時間であった。単回投与後のエンザルタミドの代謝物（N-脱メチル体）の T_{max} の中央値は 23.1～24.0 時間，QD 反復投与後の T_{max} の中央値は 0.00～13.8 時間であった。タラゾパリブ 1 mg および 0.5 mg QD の投与コホートにおいて，エンザルタミドを単回または反復投与したときの C_{max}，AUC_{τ}および C_{trough} の幾何平均値はおおむね同程度であった。

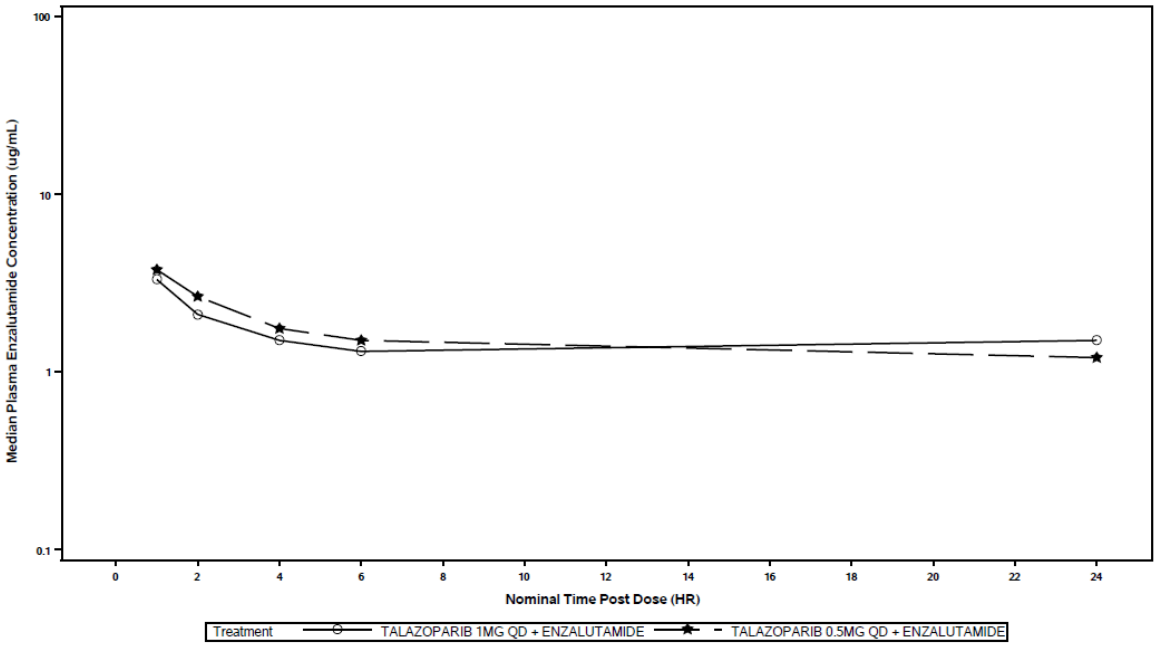
Figure 28. Median Plasma Talazoparib Concentration-Time Profiles by Dose Level Following Administration of Single (Week 1) and Multiple (Week 9) Talazoparib Doses to Participants (Study C3441021 Part 1 PK Evaluable Population)

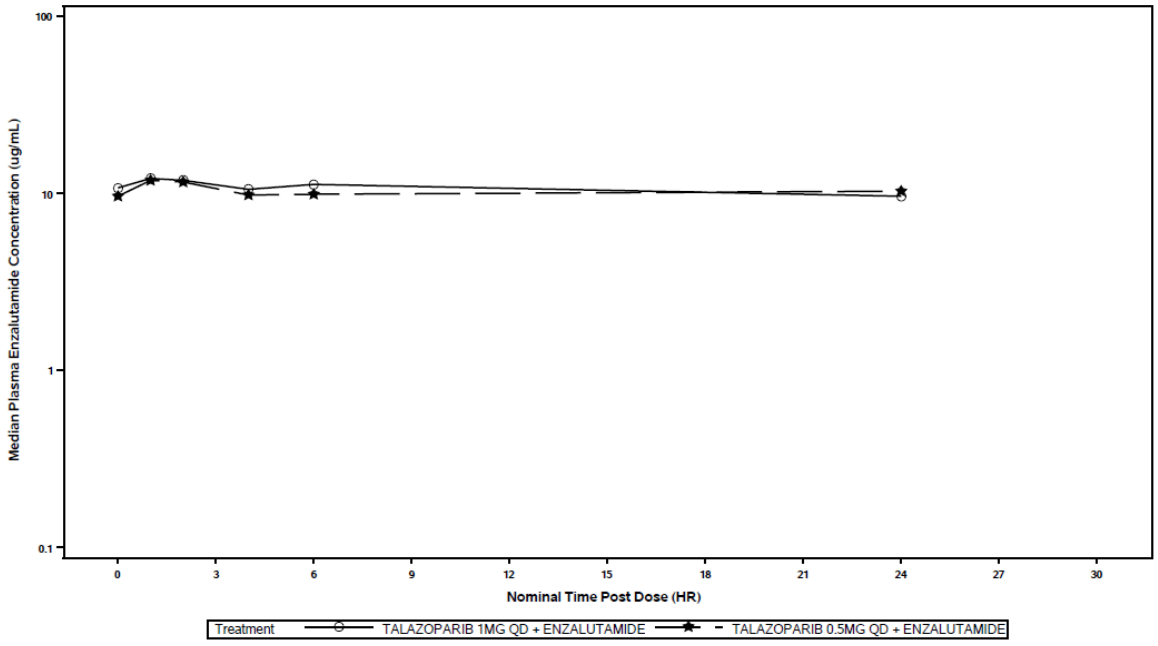




Source: Study C3441021 CSR Appendix Figures 14.4.4.1.2.a and 14.4.4.1.4.a
Upper and lower panels are following single (Week 1) and multiple (Week 9) doses, respectively, and are presented on a semi-logarithmic scale.

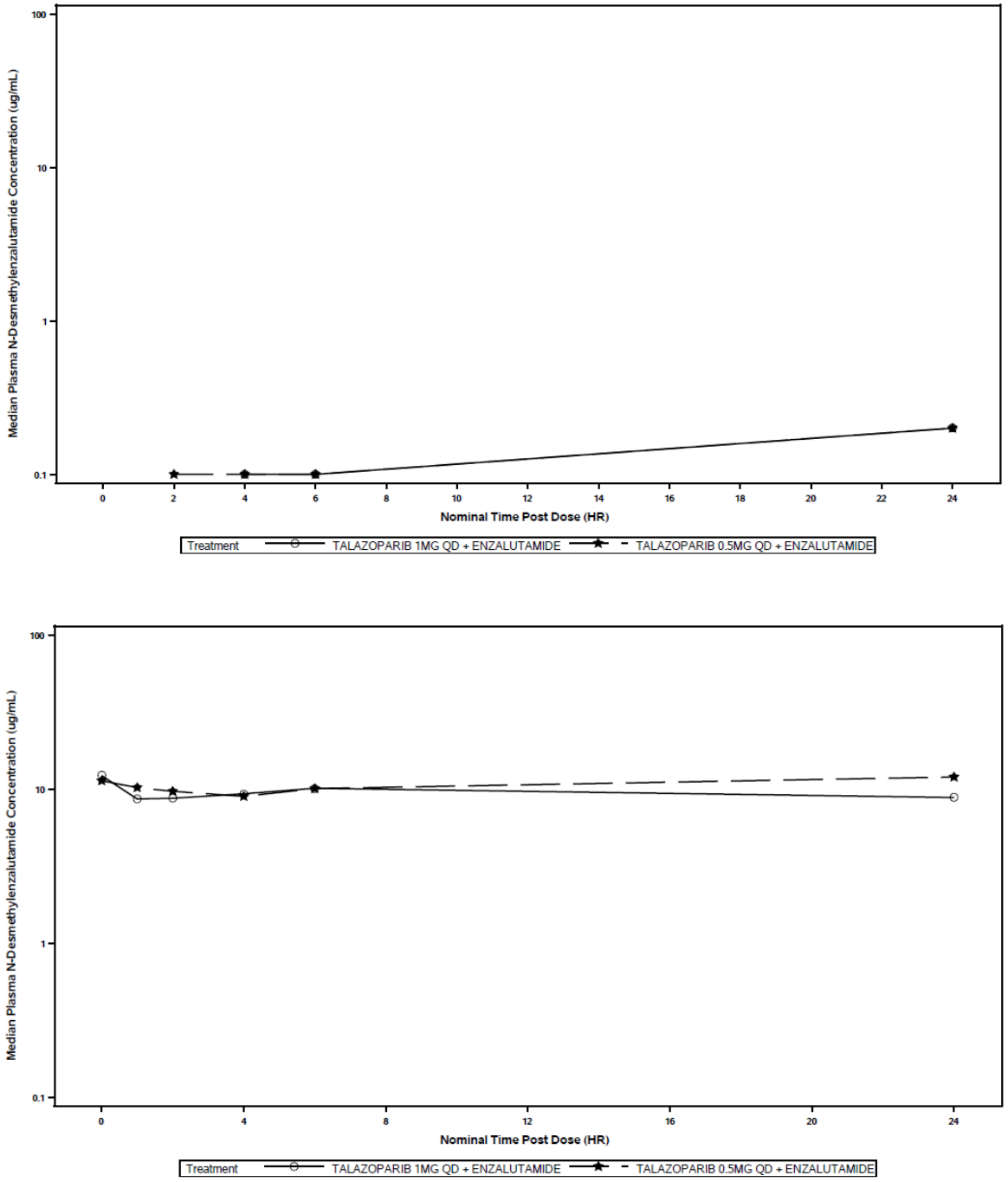
Figure 29. Median Plasma Enzalutamide Concentration-Time Profiles by Dose Level Following Administration of Single (Week 1) and Multiple (Week 9) Enzalutamide 160 mg Doses (Study C3441021 Part 1 PK Evaluable Population)





Source: Study C3441021 CSR Appendix Figures 14.4.4.2.2.a and 14.4.4.2.4.a
Upper and lower panels are following single (Week 1) and multiple (Week 9) doses, respectively, and are presented on a semi-logarithmic scale.

Figure 30. Median Plasma N-Desmethyl Enzalutamide Concentration-Time Profiles by Dose Level Following Administration of Single (Week 1) and Multiple (Week 9) Enzalutamide 160 mg Doses (Study C3441021 Part 1 PK Evaluable Population)



Source: Study C3441021 CSR Appendix Figures 14.4.4.3.2.a and 14.4.4.3.4.a
Upper and lower panels are following single (Week 1) and multiple (Week 9) doses, respectively, and are presented on a semi-logarithmic scale.

Table 44. Summary of Plasma Talazoparib, Enzalutamide, and N-Desmethyl Enzalutamide Pharmacokinetic Parameters by Dose Level Following Administration of Single Doses (Week 1) (Study C3441021 Part 1 PK Evaluable Population)

		PK Parameter Summary Statistics[a]		
Analyte	**Dose Level**	**AUC_τ[b]**	**C_{max}**	**T_{max}**
Talazoparib	Units	(ng•hr/mL)	(ng/mL)	(hr)
	Tala 1.0 mg + Enza	12, 46.38 (38)	13, 3.39 (52)	13, 2.10 (1.0-24.0)
	Tala 0.5 mg + Enza	6, 17.85 (26)	6, 1.60 (30)	6, 1.51 (1.0-4.0)
Enzalutamide	Units	(µg•hr/mL)	(µg/mL)	(hr)
	Tala 1.0 mg + Enza	11, 33.32 (33)	13, 3.57 (27)	13, 1.00 (1.0-2.0)
	Tala 0.5 mg + Enza	6, 31.59 (38)	6, 3.62 (43)	6, 1.00 (1.0-2.0)
N-Desmethyl Enzalutamide	Units	(µg•hr/mL)	(µg/mL)	(hr)
	Tala 1.0 mg + Enza	11, 2.458 (30)	13, 0.147 (40)	13, 24.0 (5.6-24.4)
	Tala 0.5 mg + Enza	6, 2.834 (40)	6, 0.197 (48)	6, 23.1 (22.0-24.1)

Source: Study C3441021 CSR Appendix Tables 14.4.5.1.a, 14.4.5.2.a, and 14.4.5.3.a.
PK parameters are defined in Table 3.
Abbreviations: Enza=enzalutamide; n=number of patients for whom PK parameters were evaluable; Tala=talazoparib.
a. n, Geometric mean (geometric %CV) is shown for all PK parameters except n, median (range) for T_{max}.
b. AUC_τ=AUC_{24}.

Table 45. Summary of Plasma Talazoparib, Enzalutamide, and N-Desmethyl Enzalutamide Pharmacokinetic Parameters by Dose Level Following Administration of Multiple Daily Doses (Week 9) (Study C3441021 Part 1 PK Evaluable Population)

		PK Parameter Summary Statistics[a]				
Analyte	**Dose Level**	**AUC_τ[b]**	**C_{max}**	**T_{max}**	**C_{trough}**	**CL/F**
Talazoparib	Units	(ng•hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(ng/mL)	(L/hr)
	Tala 1.0 mg + Enza QD	3, 277.9 (52)	3, 15.72 (38)	3, 5.05 (4.0-5.5)	3, 8.74 (40)	3, 3.60 (52)
	Tala 0.5 mg + Enza QD	5, 133.9 (22)	5, 8.74 (25)	5, 1.95 (1.0-4.0)	4, 4.57 (53)	5, 3.74 (22)
Enzalutamide	Units	(µg•hr/mL)	(µg/mL)	(hr)	(µg/mL)	(L/hr)
	Tala 1.0 mg + Enza QD	6, 251.0 (13)	6, 12.1 (15)	6, 1.05 (1.0-2.0)	10, 11.4 (21)	6, 0.64 (13)
	Tala 0.5 mg + Enza QD	6, 211.4 (20)	6, 11.7 (28)	6, 1.00 (0.9-2.0)	6, 9.36 (25)	6, 0.76 (20)
N-Desmethyl Enzalutamide	Units	(µg•hr/mL)	(µg/mL)	(hr)	(µg/mL)	(L/hr)
	Tala 1.0 mg + Enza QD	6, 221.4 (17)	6, 10.1 (17)	6, 0.00 (0.0-0.0)	10, 11.6 (23)	NC
	Tala 0.5 mg + Enza QD	6, 239.2 (25)	6, 11.5 (27)	6, 13.8 (0.0-24.4)	6, 11.2 (27)	NC

Source: Study C3441021 CSR Appendix Tables 14.4.5.1.a, 14.4.5.2.a, and 14.4.5.3.a.
PK parameters are defined in Table 3.
Abbreviations: Enza=enzalutamide; n=number of patients for whom PK parameters were evaluable; NC=not calculated; QD=once daily; Tala=talazoparib.
a. n, Geometric mean (geometric %CV) is shown for all PK parameters except n, median (range) for T_{max}.
b. AUC_τ=AUC_{24}.

パート 1 およびパート 2 のコホート 1：

パート 1 およびパート 2 のコホート 1 におけるタラゾパリブ，エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の C_{trough} の箱ひげ図を個々の値および幾何平均値とともに，投与群，用量レベルおよび来院ごとに Figure 31，Figure 32 および Figure 33 にそれぞれ示す。また，パート 2 のコホート 1 におけるタラゾパリブ，エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の C_{trough} 値を，投与群，用量レベルおよび来院ごとに Table 46 に示す。

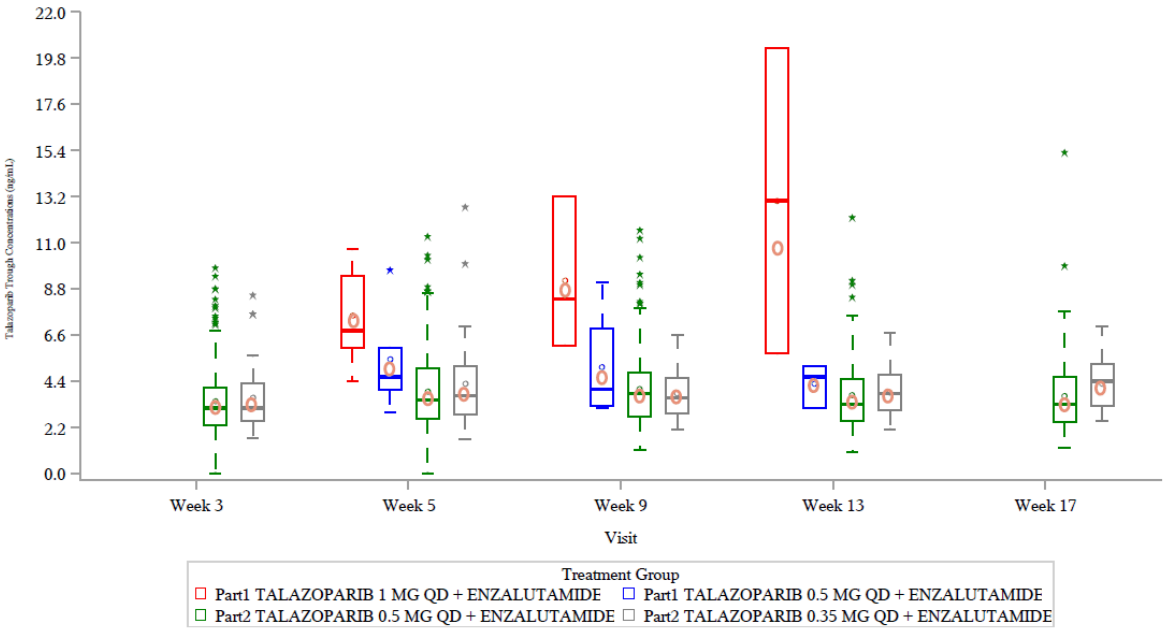
タラゾパリブをエンザルタミド 160 mg QD と併用して連日投与したとき，第 9 週以降のすべての来院でタラゾパリブの C_{trough} の幾何平均値は同程度であったことから，タラゾパリブは第 9 週来院時または第 9 週来院前に概して定常状態に達することが示唆された。これは，タラゾパリブ単剤投与で報告された定常状態までの時間（2～3 週間）よりも顕著に長く，エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）との DDI がタラゾパリブの PK に及ぼす影響を反映している。パート 2 コホート 1 でタラゾパリブ群に無作為に割り付けられた腎機能が正常な患者または軽度腎機能障害を有する患者に対しては，エンザルタミド 160 mg QD と併用投与する際のタラゾパリブの開始用量を 0.5 mg QD としたのに対して，中等度腎機能障害を有する患者に対しては，タラゾパリブの開始用量を 0.35 mg QD とした。中等度腎機能障害を有する患者に対するこの開始用量は，腎機能が正常な患者および軽度腎機能障害を有する患者で達成されたタラゾパリブの曝露量（定常状態の C_{trough}）とおおむね一致した（Figure 31 および Table 46）。また，中等度腎機能障害を有する患者のタラゾパリブの曝露量［C_{trough} の幾何平均（幾何%CV）］の変動は，各来院時において，腎機能が正常な患者および軽度腎機能障害を有する患者より低いか同程度であった。

C3441021 試験のパート 2 で報告されたタラゾパリブの定常状態における曝露量から，エンザルタミドとの DDI の影響および中等度腎機能障害を有する患者に対して，乳癌患者の推奨開始用量である 1 mg QD から用量調節を行うことにより，過去の単剤投与時の曝露量と十分同程度となることが示唆された。主要な第 3 相試験 EMBRACA［C3441009（673-301）試験］で報告された定常状態における血漿中タラゾパリブの C_{trough} の幾何平均値は 3.53 ng/mL であった（Table 51）。C3441021 試験のパート 2 では，腎機能が正常な患者および軽度腎機能障害を有する患者にエンザルタミド 160 mg QD と併用してタラゾパリブ 0.5 mg QD にて投与した。第 9～17 週の来院時のタラゾパリブの定常状態における C_{trough} の幾何平均値は，3.29～3.68 ng/mL であった（Table 46）。なお，C3441021 試験のパート 2 では，中等度腎機能障害を有する患者（スクリーニング時の MDRD 式により算出した eGFR が 30～59 mL/min/1.73 m^2）にエンザルタミド 160 mg QD とタラゾパリブ 0.35 mg QD で併用投与したとき，第 9 週から第 17 週までの各来院時でタラゾパリブの定常状態における C_{trough} の幾何平均値は 3.63～4.06 ng/mL であったため，このように開始用量を調節することにより，タラゾパリブのクリアランスに及ぼす腎機能障害の影響を調整することが可能であった（Table 46）。

各来院時のエンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の曝露量（C_{trough}）ならびに変動（幾何%CV）は，概して各投与群間で同程度であり，タラゾパリブの併用投与はエンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の PK に影響を及ぼさないことが示された。タラゾパリブまたはプラセボと併用してエンザルタミド 160 mg を QD で経口投与したとき，エンザルタミドは概して第 5 週の来院時またはその前に定常状態に達し，エンザルタミドの代謝物（N-脱メチル体）は，第 9 週時および以降のすべての来院で C_{trough} の幾何平均値が同程度であったことか

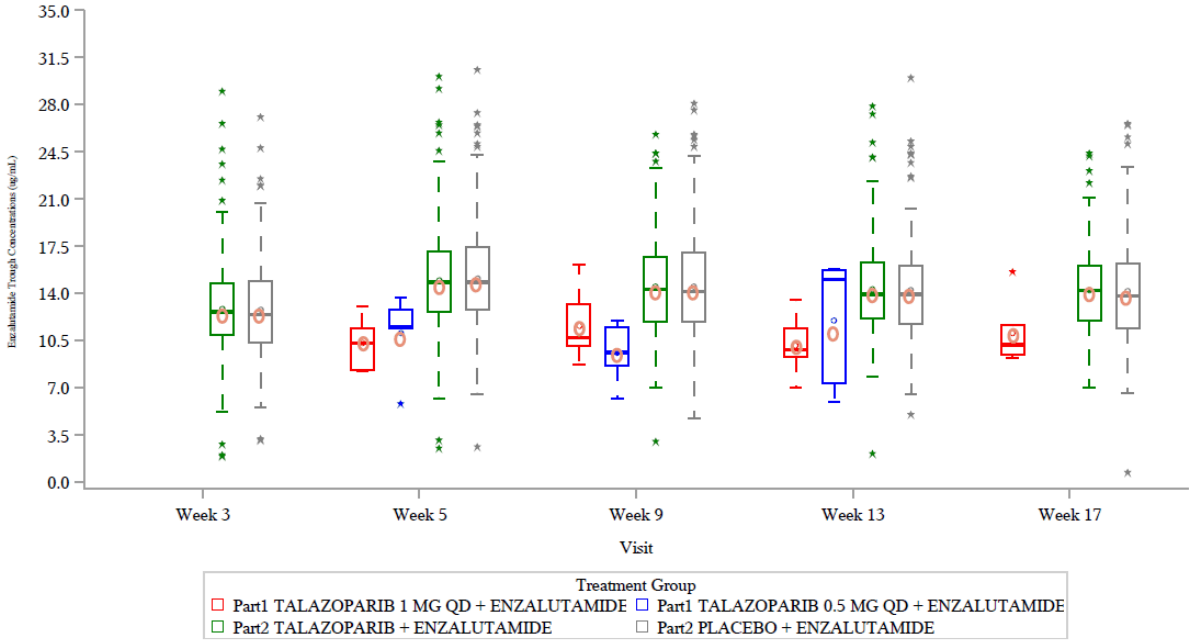
ら，エンザルタミドの代謝物（N-脱メチル体）は概して第 9 週の来院時またはその前に定常状態に達することが示唆され（Figure 32，Figure 33 および Table 46），エンザルタミドの代謝物（N-脱メチル体）それぞれの既知の消失半減期と一致した。

Figure 31. Individual and Geometric Mean Plasma Talazoparib C_{trough} (ng/mL) Values by Treatment and Dose Level Following Administration of Multiple Talazoparib Daily Doses (Study C3441021 Part 1 and Part 2 Cohort 1 PK Evaluable Population)



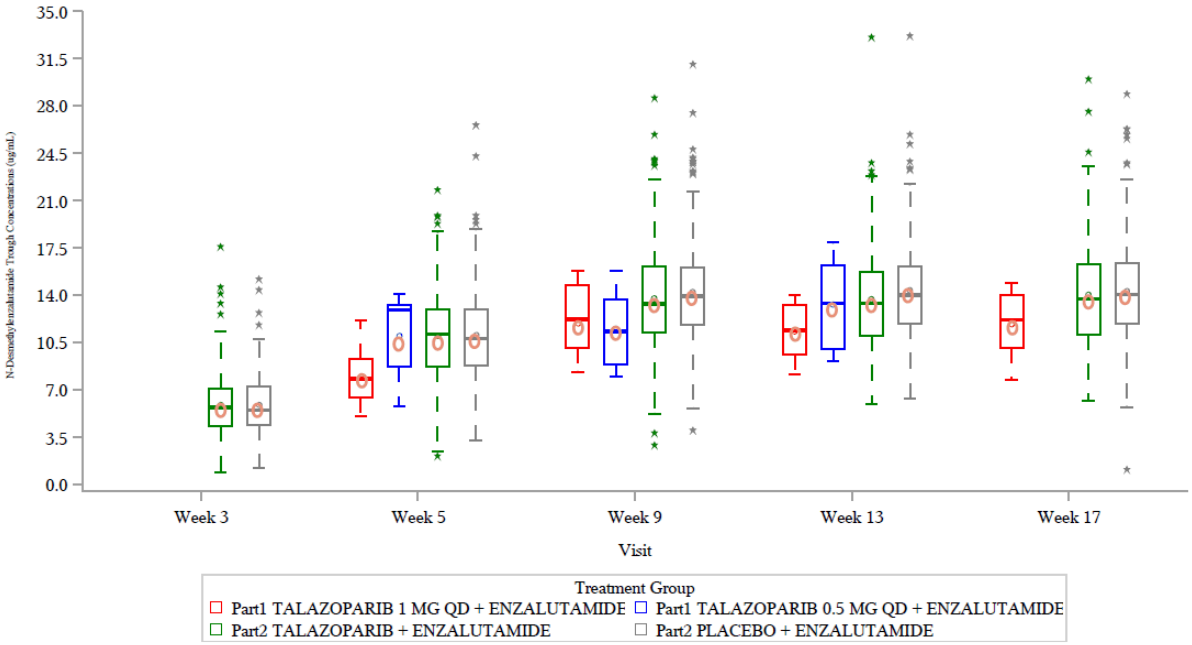
Source: Study C3441021 CSR Appendix Figure 14.4.5.1
Note: In Part 2 of Study C3441021, participants with moderate renal impairment (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m^2 by the MDRD equation) at screening were enrolled at a talazoparib starting dose of 0.35 mg QD.
Stars represent individual participant values, circles represent means and ovals represent Geometric Mean.
Box plot provides Median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.

Figure 32. Individual and Geometric Mean Plasma Enzalutamide C_{trough} (µg/mL) Values by Treatment and Dose Level Following Administration of Multiple Enzalutamide Daily Doses (Study C3441021 Part 1 and Part 2 Cohort 1 PK Evaluable Population)



Source: Study C3441021 CSR Appendix Figure 14.4.5.2
Stars represent individual participant values, circles represent means and ovals represent Geometric Mean.
Box plot provides Median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.

Figure 33. Individual and Geometric Mean Plasma N-Desmethyl Enzalutamide C_{trough} (µg/mL) Values by Treatment and Dose Level Following Administration of Multiple Enzalutamide Daily Doses (Study C3441021 Part 1 and Part 2 Cohort 1 PK Evaluable Population)



Source: Study C3441021 CSR Appendix Figure 14.4.5.3
Stars represent individual participant values, circles represent means and ovals represent Geometric Mean.
Box plot provides Median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.

Table 46. Summary of Plasma Talazoparib, Enzalutamide, and N-Desmethyl Enzalutamide C_{trough} by Treatment, Dose Level, and Visit Following Administration of Multiple Daily Doses (Study C3441021 Part 2 Cohort 1 PK Evaluable Population)

		Plasma C_{trough} Summary Statistics[a]				
Analyte	**Dose Level**	**Week 3**	**Week 5**	**Week 9**	**Week 13**	**Week 17**
Talazoparib (ng/mL)	Tala 0.5 mg + Enza QD	310, 3.13 (47)	261, 3.56 (50)	218, 3.68 (45)	161, 3.40 (45)	124, 3.29 (48)
	Tala 0.35 mg + Enza QD[b]	35, 3.28 (43)	30, 3.79 (52)	24, 3.63 (32)	19, 3.69 (33)	11, 4.06 (33)
Enzalutamide (µg/mL)	Tala + Enza 160 mg QD	352, 12.3 (31)	323, 14.5 (28)	296, 14.0 (26)	252, 13.9 (26)	224, 13.9 (23)
	Plb + Enza 160 mg QD	351, 12.3 (28)	319, 14.6 (26)	301, 14.0 (27)	265, 13.8 (25)	254, 13.6 (31)
N-Desmethyl Enzalutamide (µg/mL)	Tala + Enza 160 mg QD	352, 5.44 (42)	323, 10.5 (34)	296, 13.2 (29)	252, 13.2 (26)	224, 13.5 (27)
	Plb + Enza 160 mg QD	351, 5.45 (40)	319, 10.6 (31)	301, 13.8 (27)	265, 14.0 (25)	254, 13.8 (29)

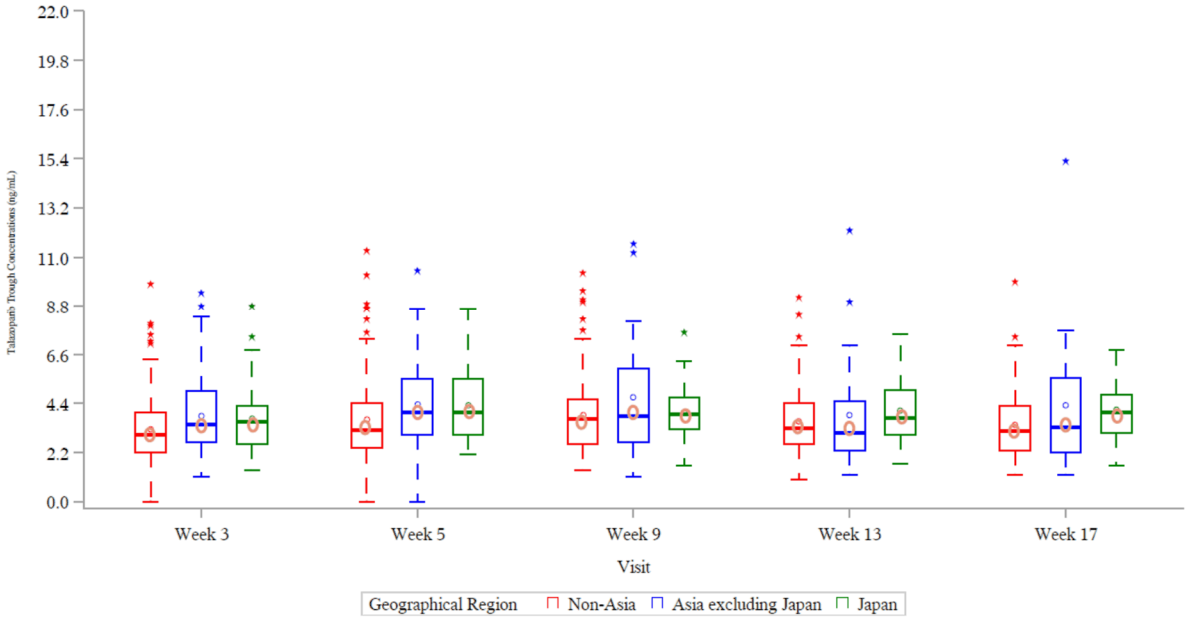
Source: Study C3441021 CSR Appendix Table 14.4.4.4.
PK parameters are defined in Table 3.
Abbreviations: Enza=enzalutamide; n=number of patients for whom PK parameters were evaluable; Plb=placebo; Q= once daily; Tala=talazoparib.
a. n, Geometric mean (geometric %CV) is shown for all PK parameters.
b. In Part 2 of Study C3441021, participants with moderate renal impairment (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m^2 by the MDRD equation) at screening were enrolled at a talazoparib starting dose of 0.35 mg QD.

2.2.12.3.1. 日本人，アジア人および非アジア人の薬物動態の比較

2.2.12.3 項に示したパート 1 およびパート 2 のコホート 1 におけるタラゾパリブの C_{trough}（Figure 31 および Table 46）のうち，日本が参加した C3441021 試験のパート 2 から得られたタラゾパリブの C_{trough} を用いて，日本人，日本人以外のアジア人（韓国人および中国人）および非アジア人におけるタラゾパリブの C_{trough} を比較した。その結果を Figure 34 および Table 47 に示す。なお，比較にはエンザルタミド 160 mg QD とタラゾパリブ 0.5 mg QD を併用投与したときのタラゾパリブの C_{trough} を用いた。

比較の結果，いずれの来院時においても，日本人，日本人以外のアジア人（韓国人および中国人）および非アジア人におけるタラゾパリブの C_{trough} は同様の値であることが示された。

Figure 34. Individual and Geometric Mean Plasma Talazoparib C_{trough} (ng/mL) Values by Region, Treatment and Visit Following Administration of Multiple Talazoparib 0.5 mg QD (Study C3441021 Part 2 Cohort 1 PK Evaluable Population)



Source: Study C3441021 Figure 14.4.5.1.j
Asia excluding Japan: Korea and China
Stars represent individual participant values, circles represent means and ovals represent Geometric Mean.
Box plot provides Median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.

Table 47. Summary of Plasma Talazoparib C_{trough} by Race, Treatment, Dose Level and Visit Following Administration of Multiple Daily Doses (Study C3441021 Part 2 Cohort 1 PK Evaluable Population)

		Plasma C_{trough} Summary Statistics[a]				
Race	**Dose Level**	**Week 3**	**Week 5**	**Week 9**	**Week 13**	**Week 17**
Non-Asian	Tala 0.5 mg + Enza QD	207, 2.99 (45)	173, 3.34 (52)	150, 3.58 (42)	114, 3.35 (41)	90, 3.17 (42)
Asian excluding Japanese	Tala 0.5 mg + Enza QD	52, 3.42 (53)	43, 4.01 (51)	36, 4.00 (63)	25, 3.27 (64)	20, 3.46 (77)
Japanese	Tala 0.5 mg + Enza QD	51, 3.44 (43)	45, 4.03 (38)	32, 3.83 (32)	22, 3.82 (39)	14, 3.84 (41)

Source: Study C3441021 Table 14.4.4.4.1.j, Table 14.4.4.4.2.j, Table 14.4.4.4.3.j
PK parameters are defined in Table 3.
Abbreviations: Enza=enzalutamide; n=number of patients for whom PK parameters were evaluable; Tala=talazoparib.
Asia excluding Japan: Korea and China
a. n, Geometric mean (geometric %CV) is shown for all PK parameters.

2.2.12.4. 結論

- エンザルタミドと併用した場合，タラゾパリブの曝露量が増加した。これはエンザルタミドとその代謝物（N-脱メチル体）の両方による P-gp または BCRP 阻害によると考えられ，腎機能が正常な患者または軽度腎機能障害を有する患者ではタラゾパリブの開始用量を 0.5 mg QD に，中等度腎機能障害を有する患者では 0.35 mg QD とする必要がある。

- mCRPC 患者にエンザルタミド 160 mg QD とタラゾパリブ 0.5 mg QD を併用投与したときのタラゾパリブの定常状態時の C_{trough} は，乳癌患者にタラゾパリブ 1 mg QD を単剤投与したときの定常状態時の C_{trough} とほぼ同程度であった。

- エンザルタミド 160 mg QD と併用する際に中等度腎機能障害を有する患者に，タラゾパリブ開始用量を 0.35 mg QD に減量して投与したときの曝露量は，腎機能が正常な患者および軽度腎機能障害を有する患者に開始用量 0.5 mg QD で投与したときの定常状態時の曝露量（C_{trough}）とおおむね一致した。

- エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の C_{trough} は，各来院日の投与群間で同様の値を示し，タラゾパリブはエンザルタミドの曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。

- タラゾパリブとエンザルタミドを併用投与したとき，エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）は，概して第 5 週および第 9 週の来院時またはそれ以前に定常状態に達すると考えられる。この結果は，エンザルタミドで報告されている終末相の消失半減期および単剤投与時のデータと一致している。

- タラゾパリブとエンザルタミドを併用投与したとき，タラゾパリブは概して第 9 週の来院時またはその前に定常状態に達すると考えられる。これは，タラゾパリブ単剤投与において報告された 2～3 週間よりも顕著に長く，エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）との DDI がタラゾパリブの PK に及ぼす影響を反映している。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 単回および反復投与時の薬物動態

3.1.1. 単回投与時の血漿中薬物動態

タラゾパリブ単剤を単回投与したときの PK を評価した臨床試験は 6 試験あり，そのうち 5 試験は癌患者を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）試験および C3441005（MDV3800-14）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。これらすべての試験において，タラゾパリブ 1 mg を単回投与したときのタラゾパリブの PK パラメータを Table 48 に示す。

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，各試験で 1.0～2.0 時間であった。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。Table 48 に示すように，C_{max} の幾何平均値は 4.35～13.8 ng/mL であり，AUC_{inf} の幾何平均値は 116～200 ng•hr/mL であった。C3441007（PRP-001）

試験のパート 2 では投与後 4 時間に，C3441022（PRP-002）試験では投与後 24 時間に，および C3441005（MDV3800-14）試験では投与後 6 時間に最後の PK 評価用検体を採取したため，タラゾパリブの AUC_{inf}，$t_{½}$，CL/F および見かけの分布容積（V_z/F）は推定できなかった。タラゾパリブ 1 mg を単回経口投与したとき，タラゾパリブは緩徐に消失し，$t_{½}$の平均値は 50.7～89.8 時間であった。なお，PK 評価用検体採取時間は C3441003（MDV3800-03）試験では 504 時間であったのに対し，C3441007（PRP-001）試験では 168 時間までであったため $t_{½}$値が過小評価されている可能性があるが，タラゾパリブの幾何平均値 V_z/F 値は 361～847 L であり，総水分量（42 L）よりも有意に大きな値であったことから，タラゾパリブは末梢組織に広範に分布することが示された。タラゾパリブの CL/F の幾何平均値は 5.01～7.71 L/hr と推定された。

C3441021 試験のパート 1 において，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，Table 48 に要約した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 3.20～3.39 ng/mL であった（Table 44）。食事はタラゾパリブの PK に影響を及ぼすことが知られており，食事により薬物の吸収量には影響を及ぼさないが，吸収速度は低下するため，C_{max} は低下し T_{max} は延長していた（3.4.1.1 項）。よって，上記の C3441021 試験パート 1 の PK 結果については，C3441021 試験では PK 評価用検体採取日に食事の有無を問わずタラゾパリブを投与可能としていたが，Table 48 に示すその他の試験では絶食下でタラゾパリブを投与していた点を考慮する必要がある。

Table 48. Summary of Talazoparib Plasma PK Parameters in Patients With Cancer Following Administration of a Single Oral Dose Normalized 1 mg Talazoparib (Studies C3441030, PRP-001, PRP-002, MDV3800-03, and MDV3800-14)

Study Number	Talazoparib Formulation; Fast/Fed Condition[a]	N	Talazoparib PK Parameter Summary Statistics[b]					
			C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)
C3441030[c]	Oral capsules; fasting	6	13.8 (26)	0.967 (0.47-2.0)	200 (9)	50.7±10.1	5.01 (9)	361 (20)
PRP-001								
Part 1[d]	Oral capsules; fasting	18	8.79 (62)	1.1 (0.73-10.0)	196 (37)	62.4 (±16.9)	5.12 (37)	447 (45)
Part 2		70	7.52 (56)	1.0 (0.50-4.1)	NC	NC	NC	NC
PRP-002[e]	Oral capsules; fasting	9	5.13 (71)	1.0 (0.50-3.0)	NC	NC	NC	NC
MDV3800-03	Oral solution; fasting	6	7.70 (50)	0.5 (0.5-0.5)	116 (56)	89.8 (±57.6)	7.71 (48)	847 (46)
MDV3800-14	Oral capsules; fasting	37	4.35 (47)	2.0 (0.92-6.0)	NC	NC	NC	NC

Source: Table 13, Table 17, Table 18, Table 23, Table 29, Appendix Table 2 and Appendix Table 8.
Abbreviations: AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CL/F=apparent oral clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CSR=clinical study report; %CV=percent coefficient of variation; N=total number of subjects contributing to summary statistics; NC=not calculated; PK=pharmacokinetic; Std Dev=standard deviation; $t_{½}$=terminal plasma half-life; T_{max}=time to first occurrence of C_{max}; V_z/F=apparent volume of distribution.
a. For Studies PRP-001 and PRP-002, it was fasting approximately 6 hours predose and 1 hour postdose; For Study MDV3800-03, it was fasting at least 8 hours predose and at least 2 hours postdose; For Study MDV3800-14, it was fasting approximately 6 hours predose and 2 hours postdose.
b. Geometric mean (geometric %CV) is shown for all PK parameters except median (range) for T_{max} and arithmetic mean (±Std Dev) for $t_{½}$.
c. Data from dose escalation part in C3441030. For C3441030, it was fasting for at least 6 hours predose and 1 hour postdpse.
d. Combined PK parameter data from 0.9 mg, 1 mg and 1.1 mg dose levels were normalized to the 1 mg dose level.
e. PK parameter data from 0.9 mg dose level were normalized to the 1 mg dose level.

3.1.2. 単回投与時の尿中薬物動態

癌患者対象の 3 試験［C3441007（PRP-001）試験，C3441022（PRP-002）試験および C3441003（MDV3800-03）試験］から得られたデータを用いて，タラゾパリブの単回投与時の尿中 PK を評価した。

タラゾパリブ 1 mg を単回投与したときのタラゾパリブの尿中 PK パラメータの要約を Table 49 に示す。

Table 49 に示すように，CL/F の範囲が 5.01～7.71 L/hr であったことに対し（Table 48），CL_r の幾何平均値は 2.76～3.44 L/hr であったことから，尿中排泄がタラゾパリブの主な消失経路であることが示された。

Table 49. Summary of Single-Dose Urine Talazoparib PK Parameters Dose-Normalized to 1 mg in Patients With Cancer (Studies PRP-001, PRP-002, and MDV3800-03)

Study Number	N,n	Talazoparib PK Parameter Summary Statistics[a] CL_r (L/hr)
PRP-001[b]	15,15	2.76 (63)
PRP-002[c]	9,9	2.86 (89)
MDV3800-03	6,6	3.44 (51)

Source: Table 24, Appendix Table 6, and Appendix Table 10.
Abbreviations: CL_r=renal clearance; %CV=percent coefficient of variation, N=total number of subjects in the treatment arm; n=number of subjects contributing to summary statistics; PK=pharmacokinetic.
a. Geometric mean (geometric %CV) is shown for CL_r.
b. Combined PK parameter data from 0.9 mg, 1 mg and 1.1 mg dose levels were normalized to the 1 mg dose level.
c. PK parameter data from 0.9 mg dose level were normalized to the 1 mg dose level.

3.1.3. 反復投与時の血漿中薬物動態

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。C3441030 試験，C3441007（PRP-001）試験，C3441022（PRP-002）試験および C3441005（MDV3800-14）試験から算出した PK パラメータを Table 50 に示す。

C3441006 試験において単剤投与としてタラゾパリブ 1 mg QD（中等度腎機能障害を有する患者では 0.75 mg QD）を反復投与したときのタラゾパリブの血漿中 PK 結果の詳細は 2.2.11.2 項に要約した。C3441021 試験においてタラゾパリブを 0.5～1.0 mg QD（中等度腎機能障害を有する患者では 0.35 mg QD）でエンザルタミドと併用反復投与したときのタラゾパリブの血漿中 PK 結果の詳細は 2.2.12.3 項に要約した。

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 4.09～5.53 L/hr であった。$t_{½}$の平均値は 57.8 時間［C3441007（PRP-001）試験］であったが，PK 評価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 $t_{½}$の値

は過小評価され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。

Table 50 に示すように，タラゾパリブの血漿中 C_{max} の幾何平均値は 11.4～32.8 ng/mL，血漿中 AUC_{τ}の幾何平均値の範囲は 126～245 ng•hr/mL であった。

C3441021 試験のパート 1 から得られた，エンザルタミドと併用したときの定常状態におけるタラゾパリブの血漿中 PK パラメータ（用量補正後）において，エンザルタミド併用時の DDI により，タラゾパリブの曝露量の増加（クリアランスの低下）が認められた。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（Table 45）。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 134 ng•hr/mL，ならびに 15.7 ng/mL および 278 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。

Table 50. Summary of Talazoparib Plasma Pharmacokinetic Parameters at Steady State Following Administration of Multiple 1 mg QD (Dose Normalized) Oral Doses of Talazoparib in Patients with Cancer (Studies C3441030, PRP-001, PRP-002, and MDV3800-14)

			Talazoparib Parameter Summary Statistics[a]						
Study Number	**Visit**	**N,n**	**C_{max} (ng/mL)**	**T_{max} (hr)**	**AUC_{τ}[b] (ng·hr/mL)**	**$t_{½}$ (hr)**	**CL/F (L/hr)**	**V_z/F (L)**	**R_{ac}**
C3441030	Cycle 1 Day 22	6, 4	32.8 (14)	1.0 (0.73-1.9)	245 (21)	NC	4.09 (21)	NC	2.32 (1.70-8.28)
PRP-001[c]	Cycle 1 Day 35	15,15	19.1 (27)	1.0 (0.75-2.1)	181 (21)	57.8 (±19.2)	5.53 (21)	435 (48)	2.33 (1.91-7.95)
PRP-002[d]	Cycle 2 Day 1	4,4	11.4 (90)	1.49 (1.0-2.0)	126 (107)	NC	NC	NC	5.15 (1.92-16.7)
MDV3800-14[e]	Cycle 1 Day 22	27,27	16.4 (32)	2.0 (0.97-6.0)	208 (37)	NC	4.80 (37)	NC	3.98 (1.89-14.4)

Source: Table 13, Table 29, Appendix Table 3, and Appendix Table 8.

Abbreviations: AUC_{τ}=area under the plasma concentration-time curve over dosing interval; AUC_{24}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; CL/F=apparent oral clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; %CV=percent coefficient of variation; N=total number of subjects in the treatment arm; n=number of subjects for whom $t_{½}$, CL/F, and V_z/F parameters were estimable; NC=not calculated; PK=pharmacokinetics; QD=once daily; R_{ac}=accumulation ratio; SD=standard deviation; $t_{½}$=terminal plasma half-life; T_{max}=time to first occurrence of C_{max}; V_z/F=apparent volume of distribution.

a. Geometric mean (geometric %CV) is shown for all PK parameters except median (range) for T_{max} and R_{ac} and arithmetic mean (±SD) for $t_{½}$.
b. AUC_{τ}=AUC_{24}.
c. Part 1 portion of the study; Combined PK parameter data from 0.9 mg, 1 mg and 1.1 mg dose levels were normalized to the 1 mg dose level.
d. PK parameter data from 0.9 mg dose level were normalized to the 1 mg dose level.
e. Data from patients without prior dose modifications.

C3441030 試験，C3441007（PRP-001）試験，C3441022（PRP-002）試験，C3441008（673-201）試験，C3441009（673-301）試験および C3441005（MDV3800-14）試験でタラゾパリブ 1 mg QD の反復投与をしたときのタラゾパリブの血漿中 C_{trough} の幾何平均値および中央値を Table 51 に示す。

C3441021 試験のパート 2 の結果から，腎機能が正常な患者および軽度腎機能障害を有する患者にタラゾパリブ 0.5 mg QD およびエンザルタミド 160 mg QD を併用投与したとき，第 9～17 週の定常状態におけるタラゾパリブの C_{trough} の幾何平均値は 3.29～3.68 ng/mL であった（Table 46）。この値は，Table 51 に示されたタラゾパリブ 1 mg QD で投与したときの定常状態時の C_{trough} とほぼ同程度であった。

HRR 遺伝子変異を有する mCRPC 患者を対象にタラゾパリブを単剤投与した C3441006 試験の結果では，スクリーニング時に腎機能が正常な患者および軽度腎機能障害を有する患者にタラゾパリブ 1 mg QD を投与したときの第 5 週から第 13 週までの定常状態における C_{trough} の幾何平均値の範囲は 3.90～4.54 ng/mL であった（Figure 26）。

Table 51. Summary of Talazoparib Plasma C_{trough} at Steady State Following Administration of Multiple 1 mg QD Oral Doses (Dose Normalized) of Talazoparib in Patients with Cancer (Studies C3441030, PRP-001, PRP-002, 673-201, 673-301, and MDV3800-14)

		Talazoparib Trough Concentration (ng/mL) Summary Statistics	
Study Number	**n**	**Geometric Mean (Geometric %CV)**	**Median (Range)**
C3441030[a]	17	3.35 (39)	2.82 (1.63-5.82)
PRP-001[b]	15	3.81 (43)	3.09 (2.13-10)
PRP-002[c]	5	2.99 (232)	5.94 (0.284-7.30)
673-201[d]	47	3.61 (66)	3.97 (0.31-12)
673-301[d]	175	3.53 (61)	3.51 (0.075-15.1)
MDV3800-14[e]	27	4.95 (56)	4.62 (1.56-17.6)

Source: C3441030 CSR Table 14.4.4.1.B; Appendix Table 11 and Appendix Table 13; 673-301 CSR Table 14.4.3; MDV3800-14 CSR Table 14.4.1.4.2.
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; C_{trough}=predose plasma concentration during multiple dosing; n=total number of patients providing trough concentration values in each study; PK=pharmacokinetics; QD=once daily.
a. Data from expansion part in C3441030
b. Combined PK parameter data from 0.9 mg, 1 mg and 1.1 mg dose levels were normalized to the 1 mg dose level.
c. PK parameter data from 0.9 mg dose level were normalized to the 1 mg dose level.
d. Dose compliant PK population.
e. PK population without prior dose modification.

3.1.4. 反復投与時の尿中薬物動態

癌患者対象の 2 試験［C3441007（PRP-001）試験および C3441022（PRP-002）試験］から得られたデータを用いて，タラゾパリブを反復投与したときの尿中 PK を評価した。

タラゾパリブ 1 mg QD の反復経口投与をしたときのタラゾパリブの尿中 PK パラメータの要約を Table 52 に示す。タラゾパリブ 1 mg の反復投与後，定常状態時のタラゾパリブの尿中排泄率の平均値は，C3441007（PRP-001）試験および C3441022（PRP-002）試験でそれぞれ 60.9%および 41.1%であり，尿中排泄がタラゾパリブの主な消失経路であることが示された。CL_r の幾何平均値は，C3441007（PRP-001）試験および C3441022（PRP-002）試験でそれぞれ 3.34 L/hr および 3.32 L/hr であった。

Table 52. Summary of Urine Talazoparib Pharmacokinetic Parameters at Steady-State Following Administration of Multiple Oral 1 mg QD Doses (Dose Normalized) of Talazoparib in Patients With Cancer (Studies PRP-001 and PRP-002)

Study Number	N,n	Talazoparib PK Parameter Summary Statistics[a]		
		Ae_{0-24} (mg)	Ae_{0-24}%	CL_r (L/hr)
PRP-001[b]	12,12	0.610 (19)	60.9 (19)	3.34 (31)
PRP-002[c]	5,5	0.410 (49)	41.1 (50)	3.32 (44)[d]

Source: Appendix Table 6 and Appendix Table 10.
Abbreviations: Ae_{0-24}=amount of drug excreted in urine from time 0 to 24 hours postdose; Ae_{0-24}%=amount of drug excreted in urine from time 0 to 24 hours postdose expressed as percentage of administered dose; CL_r=renal clearance; %CV=percent coefficient of variation, N=total number of subjects in the treatment arm; n=number of subjects contributing to summary statistics; PK=pharmacokinetics; QD=once daily.
a. Geometric mean (geometric %CV) is shown for CL_r and arithmetic mean (arithmetic %CV) is shown for Ae and Ae%.
b. Combined PK parameter data from 0.9 mg, 1 mg and 1.1 mg dose levels were normalized to the 1 mg dose level.
c. PK parameter data from 0.9 mg dose level were normalized to the 1 mg dose level.
d. n=4.

3.1.5. 進行癌患者と健康被験者におけるタラゾパリブの PK 比較

C3441023（673-103）試験から得られた，健康成人男性にタラゾパリブ 0.5 mg を単回投与したときのタラゾパリブの CL/F の幾何平均値は，絶食下投与で 7.99 L/hr，食後投与で 8.19 L/hr であった（Appendix Table 12）。この値は，タラゾパリブ 1 mg を単回投与した患者から得られた CL/F 値のほぼ範囲（5.01～7.71 L/hr）内であった（Table 48）。また，健康成人男性におけるタラゾパリブの $t_{½}$は 81.3～208 時間［C3441023（673-103）試験 CSR Table 11-2］であり，患者に複数用量のタラゾパリブを単回投与した試験で得られた $t_{½}$の平均値の範囲（52.9～229 時間，Table 15）内であった［C3441007（PRP-001）試験］。以上の結果から，癌患者および健康被験者のタラゾパリブの PK は同様であることが示された。

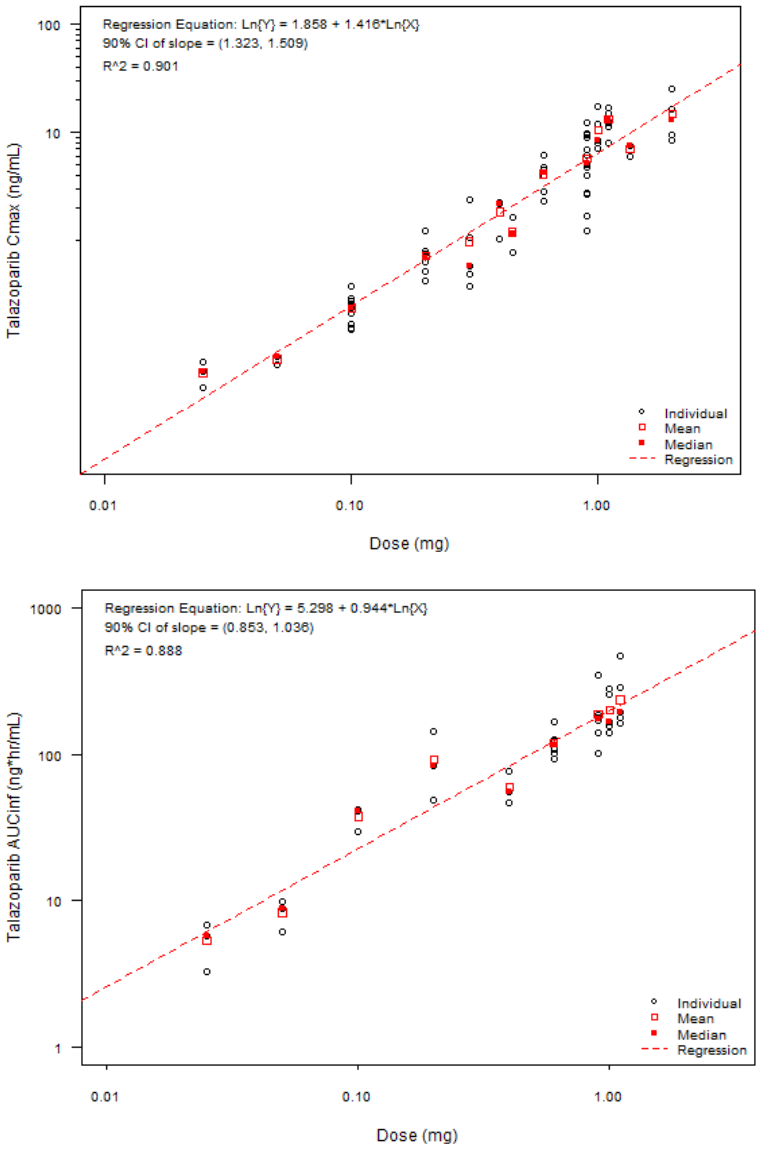
3.2. 用量比例性

C3441007（PRP-001）試験および C3441022（PRP-002）試験の併合データを用いて，癌患者にタラゾパリブを 0.025~2 mg の用量で単回または反復投与したときの用量比例性を評価した。

Figure 35 に示すように，C_{max} 値の推定スロープ値は 1.42（90% CI：1.32，1.51）であり，0.025～2 mg の用量範囲でタラゾパリブの C_{max} は用量に比例した増加以上に増加することが示唆された。また AUC の用量比例性については，C3441007（PRP-001）試験でのみ推定された AUC_{inf} を用いて評価した。AUC_{inf} 値の推定スロープ値は 0.94（90% CI：0.85，1.04）であり，0.025～1.1 mg の用量範囲でタラゾパリブ単回投与時の AUC_{inf} は用量に比例して増加することが示唆された。

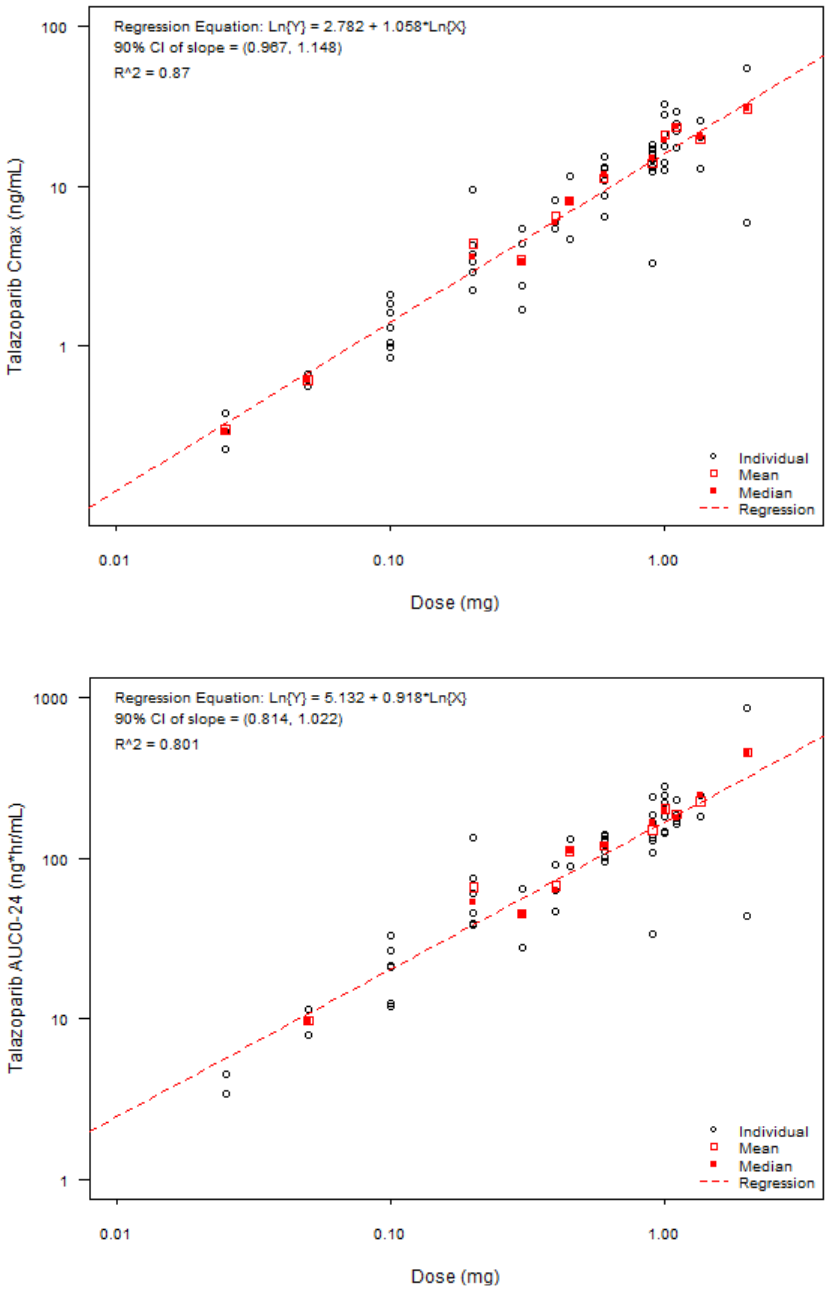
複数用量でタラゾパリブを反復投与したときの定常状態時のタラゾパリブの C_{max} および AUC_{24} の用量に対する個々の値を Figure 36 に示す。C_{max} および AUC_{24} の推定スロープ値はそれぞれ 1.06（90% CI：0.97，1.15）および 0.92（90% CI：0.81，1.02）であり，C_{max} および AUC_{24} の対数回帰の傾きの 90% CI はいずれも 1 を含んでいたことから，用量範囲 0.025～2 mg で反復投与したときのタラゾパリブの C_{max} および AUC_{24} は用量に比例して増加することが示唆された。

Figure 35. Relationship Between Talazoparib C_{max} (Upper Panel; Studies PRP-001 and PRP-002) and AUC_{inf} (Lower Panel; Study PRP-001) and Dose Following Administration of a Single Oral Dose of Talazoparib to Patients with Cancer



Source: Appendix Figure 1.
C_{max} values were pooled from Studies PRP-001 and PRP-002; AUC_{inf} values were from Study PRP-001.
Abbreviations: AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; Ln=natural logarithm
The dashed line represents linear regression through the data. The regression parameters listed are from regression on a natural logarithmic scale.

Figure 36. Relationship Between Talazoparib Steady State C_{max} (Upper Panel) and AUC_{24} (Lower Panel) and Dose Following Administration of Multiple Oral Doses of Talazoparib to Patients with Cancer (Studies PRP-001 and PRP-002)



Source: Appendix Figure 2.
Abbreviations: AUC_{24}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; Ln=natural logarithm
Note: The dashed line represents linear regression through the data. The regression parameters listed are from regression on a natural logarithmic scale.

タラゾパリブを 0.5～1.0 mg QD の用量範囲でエンザルタミド 160 mg QD と併用投与したとき，タラゾパリブの C_{max} および AUC_{τ}，C_{trough} の幾何平均値は，概して用量に比例して増加した（Table 45）。

3.3. 累積

C3441007（PRP-001）試験および C3441022（PRP-002）試験の反復投与時のデータから，QD で反復投与したときのタラゾパリブの血漿中濃度は，2～3 週間以内に定常状態に到達した。これは，C3441003（MDV3800-03）試験で得られた $t_{½}$（89.8 時間）から算出される累積とも一致していた。

0.025～2 mg の用量範囲で反復経口投与したとき，タラゾパリブの R_{ac} の中央値は 2.23～12.3 であった（Table 15）。タラゾパリブを 1 mg QD で反復経口投与したときの定常状態時のタラゾパリブの R_{ac} の中央値は 2.32～5.15 であった（Table 50）。

3.4. 吸収，分布，代謝および排泄

3.4.1. 吸収

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した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（2.2.6 項），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%（尿中で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。癌患者にタラゾパリブ 1 mg を単回および反復経口投与したとき，タラゾパリブの T_{max} の中央値は 1.0～2.0 時間であった（Table 48 および Table 50）。

3.4.1.1. 食事の影響

タラゾパリブの血漿中 PK に及ぼす食事の影響については，M2.7.1.3.4 項で考察している。

C3441023（673-103）試験では，健康成人男性を対象にタラゾパリブ 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 に及ぼす食事の影響を評価した。その結果，食後投与によりタラゾパリブの C_{max} は 46%低下したが，AUC に及ぼす影響は認められなかった。AUC_{inf} および C_{max} の調整幾何平均値の比（食後投与／絶食下投与）は，それぞれ 97.62%（90% CI：92.48%，103.05%）および 53.88%（90% CI：48.12%，60.34%）であった。また，C3441009（673-301）試験，C3441008（673-201）試験，C3441007（PRP-001）試験および C3441022（PRP-002）試験のデータを用いたポピュレーション PK 解析から，食後投与によりタラゾパリブの吸収速度が低下したが，吸収量に影響は認められないという結果が得られ，食事の影響試験の結果と一致していた。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。実際に，食事の有無に関係なくタラゾパリブを投与することとした第 3 相試験である C3441009（673-301）試験において，タラゾパリブの有効性および安全性は確立されている。

3.4.1.2. トランスポーター試験

Madin-Darby canine kidney（MDCK）-多剤耐性タンパク 1（MDR1）を用いた in vitro 試験（2.1 項）および MDR1/BCRP ノックアウトマウスを用いた in vivo 試験（M2.6.4.4.1 項参照）では，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。その他の in vitro 試験から，タラゾパリブは評価した肝臓（OATP1B1，OATP1B3，OCT1）または腎臓（OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 および MATE2-K）トランスポーターの基質とならないことが示された（M2.6.4 項）。

3.4.2. 分布

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（3.5 項）。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。

2.1 項に示したように，タラゾパリブはヒト血漿中のタンパク質に中等度に結合する。平衡透析法を用いて測定したヒト血漿中のタラゾパリブの平均タンパク結合率は，0.01～1 μM の濃度範囲で約 74%（ヒト血漿中の平均 fu は 0.260）であり，濃度依存性は認められなかった。

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のヒト血中濃度-血漿中濃度比は 1.05 であり［C3441003（MDV3800-03）試験］，赤血球中および血漿中放射能濃度は同様であることが示唆された。この結果から，タラゾパリブはヒトの血球および血漿コンパートメントに均等に分布することが示された。

3.4.3. 代謝

ヒト肝細胞および肝ミクロソームを用いた in vitro 試験から，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（2.1 項）。

C3441003（MDV3800-03）試験において，^{14}C-タラゾパリブを含むタラゾパリブ 1 mg をヒトに単回経口投与したとき，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。尿中または糞便中に回収された代謝物のうち，投与量の 10%を上回る代謝物は認められなかった。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。

3.4.4. 排泄

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/hr と推定された（3.5 項）。

進行固形癌女性患者 6 例に ^{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，投与した総放射能量のそれぞれ 68.7%および 19.7%（平均値）が尿中および糞便中に回収された［C3441003（MDV3800-03）試験］。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。癌患者における血漿中タラゾパリブの終末相の $t_{½}$の平均値は 89.8 時間であった。

3.5. ポピュレーション PK

3.5.1. タラゾパリブ単剤投与時のデータを用いたポピュレーション PK 解析

ポピュレーション PK 解析の詳細は M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344a-DP4-840 に示す。

臨床試験 4 試験［C3441007（PRP-001）試験，C3441022（PRP-002）試験，C3441008（673-201）試験および C3441009（673-301）試験］の進行癌患者 490 例から得られた 6207 データを用いて，タラゾパリブのポピュレーション PK 解析を実施した。タラゾパリブの PK は，一次吸収を含む 2-コンパートメントモデルで記述できた。基本モデルにおいて推定された母集団平均値は，CL/F=6.45 L/hr（IIV=31.1%），V_2/F=157 L（IIV=18.4%），V_3/F= 263 L（IIV=90.1%），Q/F=9.57 L/hr（IIV=157%），k_a=0.991 1/hr（IIV=172%）であった。T_{lag} については 0.242 時間（IIV は推定せず）であった。したがって，V_{ss}/F は 420 L であった。

最終モデルにおいて推定された母集団平均値は，CL/F=6.37 L/hr（IIV = 27%），V_2/F=162 L（IIV = 5%），V_3/F=223 L（IIV = 95%），Q/F=6.24 L/hr（IIV = 178%），k_a=1.22 1/ hr（IIV=165%），T_{lag}=0.243 時間（IIV は推定せず）であった。最終モデルには，CL/F における年齢，アジア人種（RACEN，1 が非アジア人，2 がアジア人），ベースラインのクレアチニンクリアランス（BCCL），V_2/F におけるベースライン体重，k_a における投与時の食事の有無（FOOD，0 が絶食，1 が食後，2 は不明）および投与製剤（FORM，1 が 1 mg カプセル，2 が 0.25 mg カプセル，3 が 0.05 mg カプセル，4 が 0.05 mg および 0.25 mg カプセルの混合），F_1 における P-gp 阻害薬の併用の有無（PGPINH1，0 は強力な P-gp 阻害薬を併用しない場合，1 は強力な P-gp 阻害薬を併用する場合）を有意な共変量として組み込んだ。最終モデルの CL/F および V_2/F の個体間変動は，基本モデルより小さかった（CL/F で 31.1%対 27%，V_2/F で 18.4%対 5%）ことから，上記共変量の組み入れにより，CL/F および V_2/F の個体間変動の一部が説明されることを示していた。

本解析による進行固形癌患者の CL/F，V_2/F，k_a および F_1 の代表値の推定モデル式を以下に示す。

$$CL/F=6.37\ L/hr\times(1-0.00124\times(Age-49))\times(BCCL/104.6)^{0.289}\times(1+0.237\times(RACEN-1))$$

$$V_2/F=162\ L\times(BWT/67.0)^{1.21}$$

$$k_a=1.22\ 1/hr\times((1-0.496\times FOOD1)\times(1-0.451\times FOOD2))\times((1+0.576\times FORM2)\times(1+3.96\times FORM3)\times(1+1.36\times FORM4))$$

$$F_1=1\times(1+0.447\times PGPINH1)$$

ここで，CL/F 式の 6.37 L/hr は，年齢が 49 歳で，BCCL が 104.6 mL/min の非アジア人癌患者のとき推定される CL/F の代表値である。V_2/F 式の 162 L は，ベースライン体重が 67.0 kg の癌患者の推定 V_2/F の代表値である。k_a 式の 1.22 L/hr は，絶食下で 1 個の 1 mg カプセルを投与された癌患者の推定 k_a の代表値である。また，F_1 式からは，タラゾパリブの相対的バイオアベイラビリティは，強い P-gp 阻害薬と併用した場合に 44.7%上昇することが示されている。

年齢および体重が PK に及ぼす影響を評価するため，CL/F および V_2/F を年齢および体重の極値（解析対象集団の 10 パーセンタイルおよび 90 パーセンタイル）で算出し，年齢の中央値 49 歳，体重の中央値 67.0 kg における代表値と比較した。CL/F は，代表値 6.37 L/hr と比較して 35 歳で 1.74%増加し，69 歳で 2.48%減少した。体重の中央値を 67.0 kg とした場合の V_2/F の代表値である 162 L と比較して，体重 53.0 kg および 93.6 kg の場合の V_2/F はそれぞれ 24.7%減少し，49.9%増加した。いずれのパラメータにおいても，これらの差は臨床的に重要な差とは考えらなかった。診断プロットから，最終モデルは年齢および体重の影響を適切に説明したことが示唆された。

CL/F に対する異なる腎機能障害の影響を評価するため，BCCL によって定義された腎機能障害をカテゴリカル共変量として用いて追加解析を実施した。解析に用いたデータは，腎機能が正常（CrCl ≥ 90 mL/min）の患者は 324 例，軽度腎機能障害（60 mL/min ≤ CrCl <90 mL/min）を有する患者は 132 例，中等度腎機能障害（30 mL/min ≤ CrCl <60 mL/min）を有する患者は 33 例，重度腎機能障害（CrCl <30 mL/min）を有する患者は 1 例であった。この解析結果から，タラゾパリブの CL/F は，腎機能が正常な患者と比較して，軽度腎機能障害を有する患者で 14.4%，中等度腎機能障害を有する患者で 37.1%低下することが示された。重度腎機能障害を有する患者の数は 1 例のみと限られているため，CL/F に対する重度腎機能障害の影響について結論を出すことはできなかった。

タラゾパリブの CL/F に及ぼす肝機能の影響は，米国国立癌研究所の尺度に基づき，ベースラインのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（BAST）およびベースラインの総ビリルビン（BBIL）の値により判定した肝機能分類を用いて評価した。解析対象集団では，大部分の患者（n=372）の肝機能は正常であり，軽度肝機能障害を有する患者が 118 例，中等度および重度の肝機能障害を有する患者は認められなかった。タラゾパリブの CL/F は，軽度肝機能障害を有する患者と肝機能が正常な患者の間で差はなかった。また，タラゾパリブの CL/F と BAST および BBIL を含む肝酵素のベースライン値の間に相関は認められなかったことから，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。中等度および重度の肝機能障害がタラゾパリブの PK に及ぼす影響については，中等度または重度肝機能障害を有する患者のデータがなかったため評価できなかった。

共変量モデルを用いて，アジア人および非アジア人患者のタラゾパリブの CL/F に及ぼす人種の影響を評価した。アジア人患者におけるタラゾパリブの平均 CL/F は，非アジア人患者よりも 23.7%高く，これは AUC が 19.2%低いことに相当した。しかしながら，この差は臨床的に重要な変化とは考えられなかった。

性別による影響を評価したところ，タラゾパリブの CL/F および V_2/F について女性患者と男性患者で差は認められなかった。

また，共変量モデルを用いて，F_1 および k_a に対する食事の影響を評価した。解析対象集団からのデータには，PK 検体採取日にタラゾパリブを絶食下投与した患者からの PK データは 3713 データ，タラゾパリブを食後投与した患者からの PK データは 1889 データ，検体採取日の投与時に食事の有無が不明であった患者からの PK データは 605 データが含まれていた。食後投与時のタラゾパリブの k_a は絶食下と比較して 49.6%低下したが，投与時に食事の有無が不明であった場合には，タラゾパリブの k_a は絶食下と比較して 45.1%低下した。食後投与は吸収量（F_1）

に影響を及ぼさなかった。これは，C3441023（671-103）試験から得られた，高脂肪・高カロリー食摂取後のタラゾパリブの AUC は食事の影響を受けなかったが，C_{max} は食後投与により低下するという結果と一致する。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。

さらに，共変量モデルを用いて，F_1 と k_a に対する異なる含量のカプセル剤（FORM，4 群，1 は 1 mg カプセル，2 は 0.25 mg カプセル，3 は 0.05 mg カプセル，4 は 0.05 mg および 0.25 mg カプセルの混合）の投与の影響を評価した。評価に用いた解析対象集団には，1 mg カプセルでタラゾパリブを投与した患者が 269 例，0.25 mg カプセルでタラゾパリブを投与した患者が 252 例，0.05 mg カプセルでタラゾパリブを投与した患者が 2 例，0.25 mg および 0.05 mg カプセルを混合してタラゾパリブを投与した患者が 45 例含まれていた。タラゾパリブ 0.25 mg カプセルまたは 0.25 mg と 0.05 mg のカプセルを混合して投与した場合，1 mg カプセルとして投与した場合と比較して，k_a がそれぞれ 57.6%および 136%上昇した。0.05 mg カプセルを投与した患者の数が少なかったため，F_1 と k_a に対する 0.05 mg カプセルの影響は最終的に確定できなかった。しかしながら，FORM は吸収量（F_1）に影響を及ぼさなかった。解析対象集団には，1 mg 用量として 1 個の 1 mg カプセルを用いた患者が 269 例，1 mg 用量として 4 個の 0.25 mg カプセルを用いた患者が 174 例含まれていた。これらの患者の PK のシミュレーション実施時には，製剤の違い以外の共変量を代表値で固定しているため，PK プロファイルの違いは製剤の違いによるもののみと考えられる。2 つの含量違いの製剤間のシミュレーションから得られた濃度プロファイルの統計的比較の結果，4 個の 0.25 mg カプセル（試験製剤）の 1 個の 1 mg カプセル（対照製剤）に対する C_{max} および AUC_{24} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は，生物学的同等性の範囲内（80%～125%）であることが示された。

投与期間中に 21 例の患者が強い P-gp 阻害薬を服用しており，そのうち 18 例からタラゾパリブを併用投与したときの PK データが得られた。強い P-gp 阻害薬と併用した場合，タラゾパリブの相対バイオアベイラビリティは 44.7%高くなることが示された。

PPI を服用している患者は 158 例，H2RA を服用している患者は 20 例，その他の制酸薬を服用している患者は 48 例，上記の制酸薬（ATAC）のいずれかを服用している患者は 190 例であり，F_1 と k_a の共変量として PPI，H2RA，その他の制酸薬，およびこれら制酸薬（ATAC）のいずれかを評価した。最終モデルでは上記のいずれも有意な共変量ではなかった。したがって，制酸薬はタラゾパリブの吸収に大きな影響を及ぼさなかった。

全体として，最終 PK モデルによって実測値データは十分に説明され，最終 PK モデルの予測能力はさまざまな方法によってバリデートされた。したがって，最終 PK モデルから，有効性および安全性の評価項目の ER 関係を評価するために PK-PD の逐次解析で使用する信頼できる事後予測値を得ることができた。

3.5.2. タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与時のデータを用いたポピュレーション PK 解析

ポピュレーション PK 解析の詳細については M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344f-Regulatory Response-1453 に示す。

C3441021 試験のパート 1 およびパート 2（コホート 1）の mCRPC 患者の 811 例から得られたエンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の 6030 検体（non-BLQ：>99%），および 412 例から得られたタラゾパリブの 2961 検体（non-BLQ：98.21%）の PK データを用いて，3 つのステップからなる逐次モデリング法によりタラゾパリブとエンザルタミドを併用投与したときのポピュレーション PK 解析を実施した。

逐次モデリング法のステップ 1 では，エンザルタミドのポピュレーション PK モデルとして CL/F と V_c/F との相関を考慮したフルブロック OMEGA 構造を持つ CL/F および V_c/F に対する IIV を含み，一次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルを構築した。エンザルタミドの最終モデルには，CL/F および V_c/F に対する体重および年齢の両方の影響も含めた。ステップ 1 の最終モデルにおける母集団平均値は，CL/F=0.425 L/hr（IIV = 19.32%），V_c/F=25.3 L（IIV=59.18%），V_p/F=45.9 L，Q/F=20.6 L/hr，k_a=3.43 1/hr であった。エンザルタミドの最終モデルにおける CL/F と V_c/F との共分散は-0.015 と推定された。本モデルで対数変換した実測値データの残差変動は 0.145 であった。最終モデルにおける CL/F の IIV は，基本モデルより小さかった（最終モデルでは 19.32%，基本モデルでは 23.01%）。エンザルタミドの最終モデルにおける V_c/F は 25.3 L で IIV は 59.18%と推定され，基本モデルの IIV 99.4%より小さかった。最終モデルにおけるエンザルタミドの CL/F および V_c/F の代表値の推定モデル式を以下に示す。

$$CL/F=0.425\cdot(BWT/80.1)^{0.549}\cdot[1-0.003\cdot(AGE-71)]$$

$$V_c/F=25.293\cdot(BWT/80.1)^{3.495}\cdot(AGE-71)^{1.223}$$

ここで，0.425 L/hr は体重が 80.1 kg の mCRPC 患者（71 歳）において推定した CL/F の代表値であり，25.293 L は体重 80.1 kg の mCRPC 患者（71 歳）において推定した V_c/F の代表値である。

mCRPC 患者 811 例中 19 例が中等度の CYP3A 阻害薬（MH3A4N）を服用していた。MH3A4N を併用したときのエンザルタミドの相対的バイオアベイラビリティ（F_1）および CL/F に対する効果に関して，これらをカテゴリカル共変量として検討した結果，統計的に有意ではないことが示された。また，強い CYP2C8 および CYP3A 阻害薬との併用による F_1 および CL/F に対する影響については，今回の解析に用いたデータセットに該当のデータが十分に存在していなかったため検討しなかった。

エンザルタミドの最終モデルはデータを適切に記述しており，最終モデルの予測性能は，VPC，ならびに推定値および分散補正型 VPC を用いてバリデートした。

逐次モデリング法のステップ2では，エンザルタミドのPKパラメータをEBEにより算出した値に固定し，エンザルタミドの代謝物（N-脱メチル体）のポピュレーションPKモデルを構築した。このポピュレーションPKモデルでは，CLおよびV_cに対角的なOMEGA構造のIIVを組み入れた2-コンパートメントモデルを選択した。親化合物および代謝物の血漿中濃度の実測値のみが得られている場合，エンザルタミドの見かけの総CLがエンザルタミドのCL/Fと等しい限り，$V_{c,n}$の増加はf_{met}の減少で表現できることから，代謝物の$V_{c,n}$を特定することはできない。つまり，$V_{c,n}$およびf_{met}の異なる組み合わせでも親化合物および代謝物に関して同様のモデル予測を導き出す可能性がある。この識別不能性の問題を克服するために親化合物と代謝物の両方の中央コンパートメントの容積が等しいと仮定した場合よりも，エンザルタミドの生理学的薬物速度論（PBPK）モデルに基づき，エンザルタミドがエンザルタミドの代謝物（N-脱メチル体）に変換

された割合（f_{met}）を0.634に固定した場合の方がより適合性が向上した。エンザルタミドの最終モデルには，CLおよびV_cに対する体重の影響も含めた。ステップ2の最終モデルにおける母集団平均値は，CL=0.286 L/hr（IIV=23.83%），V_c=44.9 L（IIV=58.44%），V_p=52.4 L，Q=9.44 L/hrであった。エンザルタミド代謝物の最終モデルにおけるCLとV_cの共分散は0.006と推定された。本モデルで対数変換した実測値データの残差変動は0.125であった。また，最終的なCLのIIVは基本モデルと比較して小さい値となった（CL/Fは26.18%に対し23.83%）。エンザルタミドの代謝物（N-脱メチル体）のモデルでは，V_c/Fは44.9Lと推定され，IIVは68.36%から58.44%と小さい値となった。最終モデルにおけるエンザルタミドの代謝物（N-脱メチル体）のCLおよびV_cの代表値の推定モデル式を以下に示す。

$$CL=0.286\cdot[1+0.006\cdot(BWT-80.1)]$$

$$V_c=45.008\cdot[1+0.027\cdot(BWT-80.1)]$$

ここで，0.286 L/hr は体重が 80.1 kg の mCRPC 患者において推定した CL の代表値であり，45.008 L は体重 80.1 kg の mCRPC 患者において推定した V_c の代表値である。

エンザルタミドの代謝物（N-脱メチル体）の最終モデルはデータを適切に記述しており，最終モデルの予測性能は，VPC，ならびに推定値および分散補正型 VPC を用いてバリデートした。

逐次モデリング法のステップ3では，エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）のPKパラメータをEBEにより算出した値に固定し，エンザルタミドと併用したタラゾパリブのポピュレーションPKモデルを，タラゾパリブの単剤投与時のCL/F（CL_0/F）およびV_c/FのIIVを含み，一次吸収過程を含む2-コンパートメントモデルとして構築した。タラゾパリブのCL/Fに及ぼすエンザルタミドおよびその代謝物の影響を線形関係によりモデル化した。エンザルタミドを併用投与したときのタラゾパリブのPKに対する腎機能の影響をBCCLを用いて評価した。べき関数を介して連続共変量としてモデル化したBCCL値は，CL_0/Fにおける統計的に有意な共変量であった。このため，タラゾパリブの最終モデルには，CL_0/Fに対するBCCL値の影響も含めた。ステップ3の最終モデルにおける母集団平均値は，CL_0/F=5.08 L/hr（IIV=26.984%），V_c/F=14.4 L（IIV=160.674%），V_p/F=382 L，Q/F=15.6 L/hr，k_aは0.157 1/hr，タラゾパリブのCL/に及ぼすエンザルタミドおよびその代謝物の影響を線形関係でモデル化した際の傾きは6.58×10^{-6} mL/ngであった。本モデルで対数変換した実測値データの残差変動は0.354であった。最終モデルにおけるCL_0/FおよびV_c/FのIIVは，基本モデルと同様であった。最終モデルにおけるタラゾパリブのCL_0/Fの代表値の推定モデル式を以下に示す。

$$CL_0/F = 5.078\cdot(BCCL/86.85)^{0.455}$$

ここで，5.078 L/hr は，BCCL 値が 86.85 mL/min の mCRPC 患者において推定した CL_0/F の代表値である。

タラゾパリブの CL_0/F に対する地域（中国，非中国），年齢，人種（アジア人，非アジア人）および体重の影響は統計的に有意ではなかった。V_c/F に対する地域および体重，ならびにタラゾパリブの相対的バイオアベイラビリティ（このモデルでは F_6）および k_a に対する併用薬の影響も統計的に有意な共変量ではなかった。

CL_0/F に BCCL を含めることにより，基本モデルでの CL_0/F と BCCL との関係における ETA のプロットで過去に実際に観察された傾向を補正した。BCCL の低下は CL_0/F の低下と相関していた。ポピュレーション PK 解析に使用したデータセットには，タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与を受けた 412 例の mCRPC 患者［152 例：軽度腎機能障害を有する患者（60 mL/min≤ CL_{cr} <90 mL/min），72 例：中等度腎機能障害を有する患者（30 mL/min≤ CL_{cr} <60 mL/min），2 例：重度腎機能障害を有する患者（CL_{cr} <30 mL/min）］のデータが含まれた。BCCL 値に基づく腎機能障害の程度がタラゾパリブの PK に及ぼす影響を評価するため，各腎機能分類の中間値［軽度腎機能障害（75 mL/min），中等度腎機能障害（45 mL/min），重度腎機能障害（2.5 mL/min）］を BCCL 値のカットオフ値として CL_0/F を算出し，腎機能が正常な場合の BCCL 値（90 mL/min）と比較した。その結果，BCCL 値が 90 mL/min のときの CL_0/F の標準値である 5.16 L/hr と比較して，軽度，中等度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_0/F は，それぞれ 8.0%，27.1%および 46.7%低下し，AUC としては腎機能が正常な患者と比較してそれぞれ 9%，37%および 88%増加した。

PK パラメータの代表値を用いて，タラゾパリブ 0.5 mg および BCCL 値=90 mL/min（正常な腎機能の場合），タラゾパリブ 0.35 mg および BCCL 値= 45 mL/min（中等度腎機能障害の場合）でのシミュレーションを実施し，エンザルタミドの減量がタラゾパリブの曝露量に及ぼす影響を評価した。その結果，併用するエンザルタミドの用量を 160 mg から 120 mg または 80 mg に減量してもタラゾパリブの曝露に及ぼす影響は臨床的に重要な変化ではなかったため，エンザルタミドを減量した際にタラゾパリブの用量を調節する必要はないことが示された。

タラゾパリブの最終モデルはデータを適切に記述しており，最終モデルの予測性能は，VPC，ならびに推定値および分散補正型 VPC を用いてバリデートした。したがって，最終モデルから，PK-PD の逐次解析で使用した信頼できる事後予測値を得ることができ，mCRPC 患者の曝露量と有効性および安全性の評価項目の関係を評価するための ER 解析時にこれらのポピュレーション PK モデルを使用した。

3.6. 内因性要因の影響

3.6.1. 年齢の影響

タラゾパリブ単剤投与：

年齢 18～88 歳の患者 490 例のデータを用いたポピュレーション PK 解析の結果，年齢はタラゾパリブの 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（3.5.1 項）。

エンザルタミドとの併用投与：

タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与を受けた mCRPC 患者 412 例（年齢 41～90 歳）のデータを用いたポピュレーション PK 解析の結果，年齢はタラゾパリブの PK に対して統計的に有意な共変量ではないことが示された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344f-Regulatory Response-1453）。

3.6.2. 性別の影響

タラゾパリブ単剤投与：

男性 53 例および女性 437 例の癌患者のデータを用いたポピュレーション PK 解析の結果から，性別がタラゾパリブの 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（3.5.1 項）。

エンザルタミドとの併用投与：

C3441021 試験でタラゾパリブとエンザルタミドの併用投与を受けた患者はすべて男性であったため，エンザルタミドと併用したときのタラゾパリブの PK に対する性別の影響は評価不能であった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344f-Regulatory Response-1453）。

3.6.3. 人種の影響

タラゾパリブ単剤投与：

タラゾパリブを単剤投与した癌患者 490 例のデータを用いて，ポピュレーション PK 解析を実施した。この解析のデータセットには，白人患者 361 例，アジア人患者 41 例，黒人患者 16 例，「その他」に分類された患者 9 例，および人種を報告していない患者 63 例が含まれていた。解析の結果，人種はタラゾパリブの 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（3.5.1 項）。

エンザルタミドとの併用投与：

タラゾパリブとエンザルタミドを併用投与した mCRPC 患者 412 例のデータを用いて，ポピュレーション PK 解析を実施した。この解析のデータセットには，白人または「その他」の患者 257 例，アジア人患者 125 例，黒人患者 11 例，および人種を報告していない患者 19 例が含まれていた。解析の結果，人種はタラゾパリブの PK に対して統計的に有意な共変量ではないことが示された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344f-Regulatory Response-1453）。

3.6.4. 体重の影響

タラゾパリブ単剤投与：

体重 35.7～162 kg の患者 490 例のデータを用いたポピュレーション PK 解析の結果から，タラゾパリブの PK に対する体重の臨床的に意味のある影響は認められず，体重はタタラゾパリブの 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（3.5.1 項）。

エンザルタミドとの併用投与：

タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与を受けた mCRPC 患者 412 例（体重 45.0～169 kg）のデータを用いたポピュレーション PK 解析の結果から，体重はタラゾパリブの PK に対して統計的に有意な共変量ではないことが示された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344f-Regulatory Response-1453）。

3.6.5. 肝機能障害の影響

タラゾパリブ単剤投与：

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≤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。

エンザルタミドとの併用投与：

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 に対して明らか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）。

3.6.6. 腎機能障害の影響

タラゾパリブ単剤投与：

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%および 163% 増加し，C_{max} はそれぞれ 11%，32%および 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 ≤ CL_{cr} < 90 mL/min）132 例，中等度腎機能障害（30 mL/min ≤ CL_{cr} < 60 mL/min）33 例，重度腎機能障害（CL_{cr} < 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（CL_{cr} ≥ 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（AUC としてはそれぞれ 17%および 59%増加した）。重度腎機能障害については，1 例のみで十分なデータが得られなかったため，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。

エンザルタミドとの併用投与：

タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与を受けた mCRPC 患者 412 例［152 例：軽度腎機能障害を有する患者（60 mL/min ≤ CL_{cr} < 90 mL/min），72 例：中等度腎機能障害を有する患者（30 mL/min ≤ CL_{cr} <60 mL/min），2 例：重度腎機能障害を有する患者（CL_{cr} < 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%および 46.7%低下し，AUC はそれぞれ 9%，37%および 88%増加することが示され

た（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344f-Regulatory Response-1453, 6.14.1 項）。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るものの，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，タラゾパリブ単剤投与時に報告された結果とほぼ同様であった。

以上より，軽度（CL_{cr}: 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（CL_{cr}: 30～59 mL/min）および重度（CL_{cr}: 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臨床試験は実施していない。

3.7. 外因性要因の影響

3.7.1. 薬物相互作用

非臨床試験では，タラゾパリブは CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 または CYP3A4/5 の酵素活性をほとんど阻害しなかったことから，CYP の基質となる薬剤との PK 上の薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された（2.1 項）。

凍結保存されたヒト肝細胞を用いた in vitro 試験では，タラゾパリブはヒトの臨床用量で測定したタラゾパリブの定常状態時の非結合型 C_{max}（0.014 μM）の 200 倍を超える濃度でも CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4 mRNA 発現を誘導しなかった。したがって，臨床上用いられる用量で投与したときの濃度において，タラゾパリブがこれらの酵素を誘導する可能性は低いと考えられる。

さらに，in vitro データから，タラゾパリブが UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7 および UGT2B15 阻害による薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示唆された。

臨床上用いられる用量で投与したときの濃度において，タラゾパリブは P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，BSEP，MATE1 および MATE2-K に対する阻害作用により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示された。

3.7.1.1. タラゾパリブと P-gp 阻害薬との併用投与

P-gp 阻害薬との併用投与により，タラゾパリブの曝露量が上昇する可能性がある。

タラゾパリブ単剤投与：

進行固形癌患者を対象とした薬物相互作用試験のデータから，タラゾパリブ 0.5 mg を強い P-gp 阻害薬であるイトラコナゾール 100 mg BID と併用して単回投与したときのタラゾパリブの AUC_{inf} および C_{max} は，タラゾパリブ 0.5 mg 単剤を単回投与したときと比較してそれぞれ約 56%および 40%増加した（2.2.7.2.1 項）。さらに，ポピュレーション PK 解析の結果，強い P-gp 阻害薬（P-gp プローブ基質の AUC を in vivo で 2 倍以上増加させることが文献で報告されている薬剤と定義）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 45%増加したことが示された。よって，強い P-gp 阻害薬との併用は避ける必要がある。併用が避けられず，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開始用量を 0.75 mg QD とすることを推奨する。

エンザルタミドとの併用投与：

エンザルタミドと併用する場合のタラゾパリブの開始用量は，単剤投与時の1 mg QDから0.5 mg QDに減量することを推奨する。エンザルタミドの併用下でのタラゾパリブの曝露量の増加は，エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）による P-gp または BCRP 阻害作用によるためと考えられる。

タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与時に強い P-gp 阻害薬を併用したときの強い P-gp 阻害薬によるタラゾパリブの PK への影響，およびタラゾパリブの用量調節の必要性については，C3441021 試験では検討できるだけの十分なデータが得られていない。そのため，タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与を受けている患者では，強い P-gp 阻害薬との併用を可能な限り避ける必要がある。これらの P-gp 阻害薬との併用を避けられない場合は，副作用発現の可能性が高くなると考えられるため，患者を十分に観察すること。

3.7.1.2. タラゾパリブとエンザルタミドとの併用投与

タラゾパリブとエンザルタミドを併用投与したとき，タラゾパリブの曝露量が増加する。これはエンザルタミドおよびその活性代謝物である N-脱メチル体により P-gp または BCRP が阻害されたためと考えられる。C3441021 試験では，mCRPC 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，タラゾパリブの曝露量が約 2 倍に増加した。タラゾパリブ 0.5 mg QD をエンザルタミドと併用投与したときの定常状態におけるタラゾパリブの C_{trough} は，乳癌患者にタラゾパリブ 1 mg QD を単剤投与したときの定常状態における C_{trough}（3.1.3 項）とほぼ同程度であった。一方，タラゾパリブはエンザルタミドまたはその代謝物（N-脱メチル体）の PK に影響を及ぼさなかった。

エンザルタミドと併用する場合，タラゾパリブの推奨開始用量はタラゾパリブ単剤投与の場合より低く，0.5 mg QD である。毒性により併用するエンザルタミドの用量を 160 mg QD から 120 mg QD または 80 mg QD に減量する場合においても，タラゾパリブの用量を調節する必要はない。

3.7.1.3. タラゾパリブと P-gp 誘導薬との併用投与

タラゾパリブ 1 mg の単回投与をリファンピシン 600 mg QD での反復投与と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。

3.7.1.4. タラゾパリブと制酸薬との併用投与

ポピュレーション PK 解析の結果，PPI，H2RA などの制酸薬または他の制酸薬を併用投与しても，タラゾパリブの吸収に大きな影響を及ぼさないことが示された。

3.8. 曝露量−反応関係

3.8.1. タラゾパリブの薬物動態と有効性評価項目との相関

3.8.1.1. gBRCA 変異を有する局所進行または転移乳癌患者におけるタラゾパリブの薬物動態と無増悪生存期間の相関［C3441009（673-301）試験］

gBRCA 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，C3441009（673-301）試験における主要有効性評価項目である PFS のポピュレーション ER 解析を実施した（この解析の詳細については，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C344a-DP4-841 を参照）。

解析にはタラゾパリブ群の患者計 286 例を含めた。286 例のうち PK データが得られなかった 1 例は解析から除外した。解析のデータカットオフの時点で，解析対象集団 285 例のうち 185 例の患者に PFS イベントが認められた。

用量変更による曝露量の変動を考慮し，ER 解析では経時変化する平均タラゾパリブ濃度（$C_{avg,t}$）を用いた。各 PFS イベントにおいて，イベントが発現した患者および当該イベント時点でイベント発現のリスクのあるすべての患者について，PFS イベントが発現するまでのタラゾパリブの曝露量を算出したところ，PFS イベントが発現する確率と相関していた。その他の予後因子についても PFS の共変量として検討し，Cox 比例ハザードモデルを用いてタラゾパリブ曝露量（$C_{avg,t}$）およびその他の共変量のベースライン値が PFS に及ぼす影響を定量化した。単変量解析で特定された有意な共変量について，多変量解析で有意性をさらに検討した。

多変量解析から重要と判断されたすべての共変量を含めた最終モデルの結果を Table 53 に示す。タラゾパリブの曝露量が高いほど PFS が長く，また，ベースラインの乳酸脱水素酵素濃度が低いほど PFS が長かった。内臓疾患のない患者の方が内臓疾患のある患者よりも PFS が長かった。乳癌の初診から進行乳癌の診断までの期間（無病期間）が 12 ヵ月を超えた患者の PFS は無病期間が 12 ヵ月以下の患者に比べて長かった。

Table 53. Final Cox Proportional Hazard Model for PFS in Study 673-301

Variable	Coefficient	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
$C_{avg,t}$ (ng/mL)	-0.1262	0.8814 (0.8153-0.9529)	0.0015
BLDH (U/L)	0.0005	1.0005 (1.0002-1.0008)	0.0005
DFI (DFI >12 months vs DFI ≤12 months [reference])	-0.4437	0.6417 (0.4764-0.8643)	0.0035
Visceral (visceral vs non-visceral [reference])	0.4856	1.6251 (1.1471-2.3021)	0.0063

Source: M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344a-DP4-841 Table 20.
Number of patients in the analysis=281.
BLDH=baseline lactate dehydrogenase; $C_{avg,t}$=time-varying talazoparib concentration; CI=confidence interval; DFI=disease free interval; PFS=progression-free survival; Visceral=visceral disease status.

なお，タラゾパリブの含量違いの製剤（1 mg 用量として 1 個の 1 mg カプセルと 4 個の 0.25 mg カプセル）による PFS への影響は認められなかった。

3.8.1.2. HRR 遺伝子変異の有無を問わない mCRPC 患者を対象に一次治療としてタラゾパリブをエンザルタミドと併用投与したときの画像診断による無増悪生存期間とタラゾパリブの曝露の相関（C3441021 試験）

C3441021 試験のパート 2 コホート 1 の mCRPC 患者を対象に，C3441021 試験の主要有効性評価項目である BICR 評価に基づく rPFS の延長に関して ER 解析を実施した。本解析の詳細については M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344e-Other-967 に記載する。

有効性のデータセットには，タラゾパリブ + エンザルタミド群（実薬群）398 例およびエンザルタミド + プラセボ群（対照群）401 例の計 799 例の患者を含めた。タラゾパリブ + エンザルタミド群では，タラゾパリブの PK パラメータを算出することができた患者のみを本解析に含めた。実薬群の 398 例のうち 5 例はタラゾパリブが投与されず PK パラメータがなかったため，また，2 例は終了日と開始日が同じであったため，本解析から除外した。したがって，本解析対象集団には合計 391 例の患者が含まれた。

エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）がタラゾパリブの経時的な曝露量および患者の安全性に基づいたタラゾパリブの用量調節に及ぼす影響を評価するために，$C_{avg,t}$ を用いて有効性評価項目に関しての ER 解析を実施した。rPFS の各評価時点で，イベントが発現した患者およびその時点でリスクにさらされているすべての患者における rPFS イベントが発現するまでのタラゾパリブの曝露量を算出した結果，rPFS イベントが発現する確率と rPFS イベントが発現するまでのタラゾパリブの曝露量は相関していた。rPFS に対する共変量として，その他の予測される予後因子も検討した。Cox 比例ハザードモデルを用いて，タラゾパリブ曝露量（$C_{avg,t}$）およびその他のベースラインにおける共変量が BICR 評価に基づく rPFS に及ぼす影響を定量化した。単変量解析で特定された有意な共変量に関しては，さらに多変量解析での有意性を検討した。

最終モデルの結果を Table 54 に示す。タラゾパリブの曝露量が大きいほど，PFS が延長することが示された。曝露量に加えて，rPFS と有意な相関を示した他の共変量を特定した。低 BLDH 値，低 BALK 値，高 BLYM 値，測定可能病変がないこと（ある場合と比較）および内臓疾患部位あり（リンパ節のみの場合と比較）が rPFS の延長と有意な相関を示した。

Table 54. Final Cox Proportional Hazard Model for rPFS in Part 2 Cohort 1 of Study C3441021

Variable	Coefficient	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
$C_{avg,t}$ (ng/mL)	-0.1816	0.8339 (0.6976-0.9969)	0.04613
BLDH (U/L)	0.0009235	1.001 (1-1.002)	0.0127
BALK (U/L)	0.0005003	1.001 (1-1.001)	0.00553
BLYM (10^9/L)	-0.45	0.6376 (0.4557-0.8923)	0.008676
MEASDIS (No vs Yes)	-0.7078	0.4927 (0.3241-0.7492)	0.0009298
Disease Site (Lymph node only vs Any visceral)	0.7088	2.032 (1.266-3.259)	0.003291

Source: M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344e-Other-967 Table 7; Improve ID CP1:ST-36396780
Number of participants in the analysis=384.

なお C3441021 試験のパート 2 では，共変量 DDR 遺伝子変異の有無（DDRm）を反映した HRR の変異状態ごとに層別化するよう IWRS により無作為に割り付けた。文献情報に基づき，アンドロゲン受容体シグナル伝達の阻害により，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ことが明らかになっている[1,2]。有効性の予後因子として IWRS によって割り付けられた DDR 遺伝子変異の状態を本 ER 解析で検討した。単変量解析から，エンザルタミドとプラセボの併用投与を受けた患者では，IWRS によって割り付けられた DDR 遺伝子変異の状態が rPFS と有意に相関することが示唆され，DDR 遺伝子変異を有する患者では rPFS がより短かったが，タラゾパリブおよびエンザルタミドの併用投与を受けた患者では，DDR 遺伝子変異の状態に関係なく同様の rPFS を示した。IWRS により DDR 遺伝子変異別に層別化した PFS 曲線の Kaplan-Meier 解析から，これらの解析結果が支持された（M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344e-Other-967 Figure 3）。PARP 阻害薬を投与しない場合，すなわち，プラセボとエンザルタミドの併用投与群では，IWRS による DDR 遺伝子変異の状態は治療効果不十分の重要な予測因子となる可能性があるが，タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与群におけるデータから得られた現在までの ER 解析では，IWRS による DDR 遺伝子変異の状態は重要な予後因子ではなく，この予測因子は PARP 阻害薬を含む治療レジメンにおいては当てはまらない可能性がある。つまり，タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与群では HRR 遺伝子変異の有無を問わず同様の治療効果が認められており，これらの結果および文献情報は，HRR 遺伝子変異の有無にかかわらず，mCRPC 患者にタラゾパリブとエンザルタミドを併用することが可能であることを支持するものであった。この解析の要約を M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344e-Other-967 の Table A10.2 に示す。

3.8.2. タラゾパリブの薬物動態と安全性評価項目の相関

3.8.2.1. gBRCA 遺伝子変異を有する局所進行または転移乳癌患者におけるタラゾパリブの曝露と安全性評価項目との相関［C3441008（673-201）試験および C3441009（673-301）試験］

gBRCA 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実施した C3441008（673-201）試験および C3441009（673-301）試験から得られたデータを併合して用い，グレード 3 以上の貧血，好中球減少症および血小板減少症の有害事象に関するポピュレーション ER 解析を実施した（この解析の詳細については，M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344a-DP4-841 を参照）。

タラゾパリブ投与群の 369 例の患者［C3441008（673-201)試験の患者 83 例，C3441009（673-301）試験の患者 286 例］を解析に含めた。タラゾパリブを投与した 369 例のうち，2 例の患者（各試験で 1 例ずつ）は PK パラメータを有しておらず，ER 解析から除外した。解析のデータカットオフ時点の解析対象集団 367 例のうち，グレード 3 以上の貧血が発現した患者は 141 例，グレード 3 以上の好中球減少症が発現した患者は 81 例，グレード 3 以上の血小板減少症が発現した患者は 64 例であった。

曝露量の評価項目として，各安全性事象の測定時点までの経時変化する平均タラゾパリブ濃度（$C_{avg,t}$）を用いた。

貧血についての ER 解析では，グレード 3 以上の貧血の発現の有無とタラゾパリブの曝露量（$C_{avg,t}$）との間に有意な関連が認められた（Table 55）。また，ベースラインのヘモグロビン値

はグレード 3 以上の貧血の有意な予後因子であることが判明した。最終モデルにより，$C_{avg,t}$ が高いほど，またベースラインのヘモグロビン値が低いほど貧血のリスクが高いことが示唆された。

Table 55. Final Cox Proportional Hazard Model for Anemia

Variable	Coefficient	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
$C_{avg,t}$ (ng/mL)	0.2586	1.2951 (1.1819, 1.4192)	3.03 E-08
BHGB (g/L)	-0.0364	0.9642 (0.9505, 0.9782)	6.26 E-07

Source: M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344a-DP4-841 Table 28.
Number of patients=367.
BHGB=baseline hemoglobin; $C_{avg,t}$=time-varying talazoparib concentration; CI=confidence interval.

高い $C_{avg,t}$ 値とグレード 3 以上の好中球減少症の発現の有無との関係について傾向が認められたが，その関係は統計的に有意ではなかった（log $C_{avg,t}$ の p 値= 0.0633）。グレード 3 以上の好中球減少症の発現の有無についての多変量解析の結果を Table 56 に示す。このモデルには，ベースラインの体重（BWT），ベースラインの乳酸脱水素酵素濃度（BLDH），ベースラインのリンパ球数（BLYM），ベースラインの好中球絶対数（BANC），ベースラインのヘモグロビン（BHGB）を含めた。多変量 Cox 比例ハザードモデルにより，好中球減少症のリスク上昇は，$C_{avg,t}$ の増加，BWT が低値であること，BLDH が高値であること，BLYM が低値であること，BANC が低値であること，および BHGB が低値であることと関連していることが示唆された。

Table 56. Multivariate Analysis of Cox Proportional Hazard Model for Neutropenia

Variable	Coefficient	Hazard Ratio (CI)	p-value
Log$C_{avg,t}$ (ng/mL)	0.7966	2.2180 (0.9568, 5.1418)	0.0633
BWT (kg)	-0.0238	0.9765 (0.9604, 0.9928)	0.0049
BLDH (U/L)	0.0007	1.0007 (1.0002, 1.0011)	0.0029
BLYM (10^6/mL)	-0.7838	0.4566 (0.2733, 0.7631)	0.0028
BANC (10^6/mL)	-0.3368	0.7140 (0.6122, 0.8328)	1.77 E-05
BHGB (g/L)	-0.0450	0.9560 (0.9394, 0.9728)	4.48 E-07

Source Data: M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344a-DP4-841 Table 40.
Number of patients=362.
BANC=baseline absolute neutrophil count; BHGB=baseline hemoglobin; BLDH=baseline lactate dehydrogenase; BLYM=baseline lymphocyte counts; BWT=baseline body weight; CI=confidence interval; Log$C_{avg,t}$=log transformed time-varying talazoparib concentration.

血小板減少症の ER 解析では，グレード 3 以上の血小板減少症の発現の有無とタラゾパリブの曝露量との間に有意な関連が認められた（Table 57）。また，地域，ベースラインのヘモグロビン，プラチナ製剤による治療歴，地域（REGION）と時間との交互作用もグレード 3 以上の血小板減少症に対する有意な予後因子であることが確認された。最終モデルでは，タラゾパリブの曝露量が高いほど，血小板減少症リスクが高いことが示唆された。また，欧州やその他の国・地域の患者，プラチナ製剤による治療歴のある患者およびベースラインのヘモグロビンが低値の患者と比較して，北米の患者では血小板減少症リスクがより高かった。

Table 57. Final Cox Proportional Hazard Model for Thrombocytopenia

Variable	Coefficient	Hazard Ratio (CI)	p-value
$C_{avg,t}$ (ng/mL)	0.1502	1.1621 (1.0074, 1.3406)	0.0394
REGION 2 vs 1	-1.4538	0.2337 (0.1005, 0.5435)	0.0007
REGION 3 vs 1	-1.8304	0.1604 (0.0426, 0.6041)	0.0068
PR_PLATINUM	0.9236	2.5183 (1.4855, 4.2691)	0.0006
BHGB (g/L)	-0.0705	0.9320 (0.9134, 0.9509)	6.91 E-12
REGION 2:STDAY_TH	0.0174	1.0175 (1.0032, 1.0321)	0.0167
REGION 3:STDAY_TH	0.0198	1.0200 (1.0044, 1.0360)	0.0121

Source: M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344a-DP4-841 Table 35.
Number of patients=367.
REGION 2:STDAY_TH and REGION 3:STDAY_TH represent the interaction term between REGION and time (STDAY_TH).
BHGB=baseline hemoglobin; $C_{avg,t}$=time-varying talazoparib concentration; CI=confidence interval; PR_PLATINUM=prior platinum therapy; REGION 1=North America, 2=Europe, 3=Rest of World.

さらに，タラゾパリブの含量違いの製剤（1 mg 用量として 1 個の 1 mg カプセルと 4 個の 0.25 mg カプセル）は，いずれの安全性評価項目に対しても影響は認められなかった。

以上のことから，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なることが示された。また，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が，その関係は統計的に有意ではなかった。

3.8.2.2. HRR 遺伝子変異の有無を問わない mCRPC 患者を対象に一次治療としてタラゾパリブをエンザルタミドと併用投与した場合のタラゾパリブの曝露と安全性評価項目の相関（C3441021 試験のパート 1 およびパート 2 のコホート 1）

C3441021 試験のパート 1 およびパート 2 のコホート 1 において，タラゾパリブとエンザルタミドを併用投与した mCRPC 患者から得られたデータを用いて，タラゾパリブの曝露量とグレード 3 以上の貧血，血小板減少症および好中球減少症の関連を評価する ER 安全性解析を実施した。本解析の詳細については，M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344e-Other-1397 に示す。

安全性のデータセットには，タラゾパリブ + エンザルタミドの被験群 417 例を含めた。タラゾパリブ + エンザルタミド群で投与を受けた 417 例のうち，タラゾパリブの投与を受けなかった 2 例，およびポピュレーション PK データセットが得られず欠測となった 3 例は ER 安全性解析対象から除外した。解析のデータカットオフ時点の ER 安全性解析対象集団の 412 例のうち，グレード 3 以上の貧血が発現した患者は 199 例，グレード 3 以上の血小板減少症が発現した患者は 32 例，グレード 3 以上の好中球減少症を発現した患者は 81 例であった。

曝露量の評価項目として，各安全性事象の測定時点までの経時変化する平均タラゾパリブ濃度（$C_{avg,t}$）を用いた。

貧血についての ER 解析では，グレード 3 以上の貧血の発現の有無とタラゾパリブの曝露量（$C_{avg,t}$）との間に有意な関連が認められた（Table 58）。ベースラインのヘモグロビン値（BHGB），ベースラインの体重（BWT）およびベースラインの LDH 値（BLDH）はグレード

3 以上の貧血の有意な予後因子であることが判明した。最終モデルにより，$C_{avg,t}$ が高いほど，また BWT および BHGB が低いほど，BLDH が高いほどグレード 3 以上の貧血のリスクが高いことが示唆された。

Table 58. Final Cox Proportional Hazard Model for Anemia (Part 1 and Part 2 Cohort 1 from Study C3441021)

Variable	Coefficient	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
$C_{avg,t}$ (ng/mL)	0.3597	1.433 (1.32, 1.555)	6.402×10^{-18}
BWT (kg)	-0.02204	0.9782 (0.9694, 0.987)	1.565×10^{-06}
BHGB (g/L)	-0.028	0.9724 (0.9617, 0.9832)	6.898×10^{-07}
BLDH (U/L)	0.001576	1.002 (1.001, 1.002)	1.079×10^{-07}

Source: M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344e-Other-1397 Table 6.
Number of participants=407. Five participants had missing BLDH values and were excluded from the final analysis for Anemia.

血小板減少症についての ER 解析では，グレード 3 以上の血小板減少症の発現の有無とタラゾパリブの曝露量（$C_{avg,t}$）との間に有意な関連が認められた（Table 59）。BHGB はグレード 3 以上の血小板減少症の有意な予後因子であることが判明した。最終モデルにより，$C_{avg,t}$ が高いほど，また BHGB が低いほどグレード 3 以上の血小板減少症のリスクが高いことが示唆された。

Table 59. Final Cox Proportional Hazard Model for Thrombocytopenia (Part 1 and Part 2 Cohort 1 from Study C3441021)

Variable	Coefficient	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
$C_{avg,t}$ (ng/mL)	0.4756	1.609 (1.35, 1.917)	1.06×10^{-07}
BHGB (g/L)	-0.04918	0.952 (0.9292, 0.9754)	6.998×10^{-05}

Source: M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344e-Other-1397 Table 9.
Number of participants=412.

好中球減少症についての ER 解析では，グレード 3 以上の好中球減少症の発現の有無とタラゾパリブの曝露量（$LogC_{avg,t}$）との間に有意な関連が認められた（Table 60）。また BHGB，BWT およびベースライン時の好中球絶対数（BANC）はグレード 3 以上の好中球減少症の有意な予後因子であることが判明した。最終モデルにより，$C_{avg,t}$ が高いほど，また BWT が低いほど，BHGB および BANC が低いほどグレード 3 以上の好中球減少症のリスクが高いことが示唆された。

Table 60. Final Cox Proportional Hazard Model for Neutropenia (Part 1 and Part 2 Cohort 1 from Study C3441021)

Variable	Coefficient	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
$LogC_{avg,t}$ (ng/mL)	1.938	6.942 (3.337, 14.44)	2.158×10^{-07}
BWT (kg)	-0.03829	0.9624 (0.9467, 0.9784)	5.379×10^{-06}
BHGB (g/L)	-0.02379	0.9765 (0.9605, 0.9928)	0.004871
BANC (10^9/L)	-0.635	0.53 (0.4228, 0.6642)	3.566×10^{-08}

Source: M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C344e-Other-1397 Table 12.
Number of participants=412.

以上のことから，mCRPC 患者にタラゾパリブとエンザルタミドを併用投与した場合，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。

3.8.3. タラゾパリブ濃度と QTc 間隔の関係

3.8.3.1. 非臨床評価

心血管系に及ぼす影響を評価するため，ヒト胎児由来腎臓（HEK-293）細胞に安定発現させた hERG（human ether-à-go-go gene）カリウムチャネルへの結合に及ぼすタラゾパリブの影響を評価した（M2.6.2 項）。タラゾパリブは 10，30 および 100 μM の濃度で，hERG 電流をそれぞれ 6.7%，14.2%および 33.4%阻害した。溶解度の限界のために試験可能な最高濃度は 100 μM であり，最高濃度で 50%阻害されなかったため，IC_{50} は算出できなかった。したがって，hERG 阻害の IC_{50} 値は 100 μM（38000 ng/mL）超であると考えられ，定常状態時の平均非結合型 C_{max}（5.46 ng/mL）に基づくと，臨床用量であるタラゾパリブ 1 mg を QD で投与したときのヒト非結合型曝露量の約 6966 倍超であった。

In vivo でタラゾパリブが心血管系に影響を及ぼす可能性をさらに評価するために，GLP 適用下で実施したイヌの反復投与毒性試験に ECG 評価を追加した（M2.6.6 項）。評価した最高用量（0.1 mg/kg）までの用量では ECG に影響は認められず，当該用量における非結合型曝露量（C_{max}）は，定常状態時の平均非結合型 C_{max}（5.46 ng/mL）に基づくと，臨床用量であるタラゾパリブ 1 mg を QD で投与したときのヒト非結合型曝露量の約 3.5 倍であった。

3.8.3.2. 臨床評価

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，PK データと時間を一致させた ECG データを用いて，QTcF および QTcB（3 回繰り返し測定した平均値）のベースラインからの変化量に対応するタラゾパリブ濃度との関係を評価した（解析の詳細については 2.2.8.2.3 項を参照）。本解析の結果から，タラゾパリブは心拍数および QTc に濃度依存的な影響を及ぼさないことが示された。定常状態時のタラゾパリブ 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 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。

また，C3441007（PRP-001）試験の 91 例の患者データを用いて同様の解析を実施した（解析の詳細は 2.2.2.2.3 項を参照）。QT 間隔のベースラインからの変化量とタラゾパリブ濃度の関係は線形混合効果モデルにより特徴付けた。この解析の結果，タラゾパリブの血漿中濃度と QTcF および QTcB のベースラインからの変化量との間に有意な相関は認められなかった。

3.9. 臨床用量の根拠

3.9.1. 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。各用量で報告された DLT を示した患者数を Table 61 に要約する。パート 1 のサイクル 1 の期間中に 3 例の患者に血小板減少症の AE が発現し DLT とみなされた。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［C3441007（PRP-001）試験 CSR Appendix Table 14.3.15.1.1］。

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。

Table 61. Summary of Safety Outcomes Used to Determine Dose Escalation and Maximum Tolerated Dose of Talazoparib (Study PRP-001)

Dosing Regimen	Number of Patients	Number of Patients With Cycle 1 DLTs
0.025 mg QD	3	0
0.05 mg QD	3	0
0.1 mg QD	3	0
0.2 mg QD	3	0
0.4 mg QD	3	0
0.6 mg QD	6	0
0.9 mg QD	6	1
1.0 mg QD	6	0
1.1 mg QD	6	2

Source: Study PRP-001 CSR Table 14.3.15.1.1.
Abbreviations: DLTs=dose-limiting toxicities; QD=once daily.

3.9.2. 推奨される用法・用量を裏付けるための曝露-反応解析

3.9.2.1. 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

第 3 相試験である C3441009（673-301）試験では，タラゾパリブの用法・用量として 1 mg QD（MTD）を用い，用量の休薬（減量ありまたはなし）および（または）標準的な治療により毒性を管理した。

タラゾパリブの MTD は，安全性または DLT の評価に基づき 1 mg QD である。曝露量と有効性についての ER 解析から，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。また，ER 解析から，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。

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なることが示された。また，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が，この関係は統計的に有意ではなかった。これらの 3 つの安全性評価項目はタラゾパリブ濃度と相関しているた

め，投与中断または用量減量により曝露量を低下させれば，これらの事象が発現する確率は低下する。以上の結果から，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を使用することが支持された。

3.9.2.2. mCRPC 患者に対する用法・用量

主要な第 3 相試験である C3441021 試験のパート 2 では，タラゾパリブ 0.5 mg QD を開始用量としてエンザルタミド 160 mg QD と併用投与し，休薬（減量および／または標準的な支持療法）により管理した。C3441021 試験のパート 1 のデータから，タラゾパリブ 0.5 mg QD とエンザルタミドを併用した場合，タラゾパリブ 1 mg QD を単剤投与したときと同様のタラゾパリブの曝露量が維持され，許容できる安全性プロファイルが得られたことから，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（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（3.1.3 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。以上の結果から，HRR 遺伝子変異の有無を問わない mCRPC 患者においてエンザルタミド 160 mg QD と併用する際の推奨用量をタラゾパリブ 0.5 mg QD とすること，および有害事象の効果的な管理方法として用量調節ガイドライン案（前立腺癌 M2.7.3.4.1 項参照）を使用することが支持された。

3.9.3. 臨床薬理データに基づく推奨用法・用量

3.9.3.1. 食事に関する推奨用法・用量

タラゾパリブカプセルは食事の有無を問わず服用可能である。

3.9.3.2. 内因性要因による推奨用法・用量への影響

年齢，性別，人種または体重に関する用量調節は必要ない。

<u>肝機能障害</u>

タラゾパリブ単剤投与：

C3441002 試験結果およびポピュレーション PK 解析の結果，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ことから（3.6.5 項），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），中等度肝機能障害（総ビリルビン>1.5～3.0 × ULN かつ AST）および重度肝機能障害（総ビリルビン>3.0 × ULN かつ AST）を有する患者に対する用量調節は不要である。

タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与：

ポピュレーション PK 解析の結果，エンザルタミドとタラゾパリブを併用投与する際に，軽度肝機能障害はタラゾパリブの曝露量に影響を及ぼさないことが示されたことから，軽度肝機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。

腎機能障害

タラゾパリブ単剤投与：

3.6.6 項に示した C3441001 試験結果およびポピュレーション PK 解析の結果から，軽度（60 mL/min ≤ CL_{cr} <90 mL/min）腎機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。中等度（30 mL/min ≤ CL_{cr} <60 mL/min）および重度および（15 mL/min ≤ CL_{cr} <30 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。中等度および重度腎機能障害を有する患者に対するタラゾパリブの推奨用量はそれぞれ 0.75 mg QD および 0.5 mg QD である。なお，血液透析が必要な患者を対象としたタラゾパリブの臨床試験は実施していない。

タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与：

エンザルタミドと併用する際，軽度（60 mL/min≤ CL_{cr} <90 mL/min）腎機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。エンザルタミドと併用する際，中等度（30 mL/min≤ CL_{cr} <60 mL/min）および重度（15 mL/min ≤ CL_{cr}<30 mL/min）腎機能障害を有する患者に対するタラゾパリブの推奨用量はそれぞれ 0.35 mg QD および 0.25 mg QD である。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臨床試験は実施していない。

3.9.3.3. 外因性要因による推奨用法・用量への影響

トランスポーターの阻害薬または誘導薬との併用

P-gp 阻害薬

タラゾパリブ単剤投与：

タラゾパリブと強い P-gp 阻害薬との併用投与では，タラゾパリブの曝露量が上昇した。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，ドロネダロン，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，チプラナビル，バルスポダール，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，P-gp 阻害薬との併用投与が必要な患者においては，タラゾパリブの開始用量を 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。

タラゾパリブとエンザルタミドとの併用投与：

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。

P-gp 誘導薬

タラゾパリブ 1 mg の単回投与をリファンピシン 600 mg QD での反復投与と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。

BCRP 阻害薬

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。

その他のトランスポーター

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，MATE1 および MATE2-K）を阻害する可能性は低いことから，これら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。

制酸薬との併用

ポピュレーション PK 解析に用いた 490 例の患者のうち，190 例の患者が制酸薬（このうち 158 例が PPI 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 PK に影響を及ぼさないことが示された。医療上制酸薬との併用が必要と考えられる場合には，タラゾパリブを制酸薬と併用投与することは許可される。

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，基質薬の血漿中濃度に影響を及ぼさないと考えられる。

UGT 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 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，基質薬の血漿中濃度に影響を及ぼさないと考えられる。

3.10. 特殊集団における試験

特殊集団における試験は実施していない。

4. 結論

本 2.7.2 項の要約を示す。

推奨用法・用量：

- タラゾパリブの臨床推奨用法・用量は，1 mg QD での経口投与である。
- エンザルタミドと併用する場合，タラゾパリブの臨床推奨用量は，0.5 mg QD での経口投与である。
- タラゾパリブのカプセルは食事の有無を問わず服用可能である。

PK 上の特性：

- 進行癌患者にタラゾパリブ 1 mg QD を経口投与したとき，タラゾパリブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は投与後 1.0～2.0 時間の範囲であった。1 mg 用量で投与したときの定常状態時のタラゾパリブの AUC_{τ}および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 126～245 ng•hr/mL および 11.4～32.8 ng/mL であった。
- タラゾパリブの血漿中曝露量は，0.025～2 mg QD の用量範囲で用量に比例しており，線形の薬物動態を示すことが示唆される。
- タラゾパリブ 1 mg QD を経口投与したとき，タラゾパリブの累積が認められ，R_{ac} の中央値は 2.32～5.15 の範囲であった。これは $t_{½}$を用いて算出する累積係数と一致した。タラゾパリブは投与開始後 2～3 週間以内に定常状態に到達した。
- 癌患者におけるタラゾパリブの $t_{½}$の平均値は 89.8 時間である。
- タラゾパリブの PK は，一次吸収を含む 2-コンパートメントモデルで適切に表された。ポピュレーション PK 解析の結果，CL/F および V_{ss}/F の母集団平均値は，それぞれ 6.45 L/hr および 420 L であった。
- タラゾパリブのヒト血漿蛋白への結合率は中等度であった（in vitro での血漿蛋白結合率：74%）。タラゾパリブはヒトの血球および血漿に均等に分布した。

- ヒトにおけるタラゾパリブの肝代謝はごくわずかである。ヒトに ^{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，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。尿中または糞便中に回収された代謝物のうち，投与量の 10%を上回る代謝物は認められなかった。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。

- タラゾパリブの主要消失経路は未変化体の腎排泄であった。ヒトに ^{14}C-タラゾパリブ 1 mg を単回経口投与したとき，投与した総放射能量のそれぞれ 68.7%および 19.7%が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。

- ^{14}C-タラゾパリブを含む液剤を 1 mg 用量で単回経口投与したときの尿中排泄データから，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%（尿中に回収された未変化体タラゾパリブとして），吸収率は少なくとも 68.7%（尿中に回収された総放射能量として）であった。

- 進行癌患者にタラゾパリブ 0.5 mg QD とエンザルタミドを併用投与したとき，タラゾパリブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は投与後 1.5～2.0 時間であった。エンザルタミド 160 mg QD とタラゾパリブ 0.5 mg QD を併用投与したときの定常状態におけるタラゾパリブの AUC_{τ}および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 133.9 ng•hr/mL および 8.74 ng/mL であった。定常状態におけるタラゾパリブの C_{trough} の幾何平均値は 3.29～3.68 ng/mL であった。

- エンザルタミドとタラゾパリブ 0.5 mg QD を併用投与した際に，タラゾパリブの蓄積が認められた。エンザルタミドとタラゾパリブを併用投与したとき，タラゾパリブの曝露量はおおむね第 9 週までに定常状態に達することが示唆され，これはタラゾパリブ単剤投与で報告された定常状態までの時間よりも顕著に長く，エンザルタミドとの DDI およびエンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の既知の消失半減期と一致する。

- エンザルタミドと併用したときのタラゾパリブの PK は，一次吸収を伴う 2-コンパートメントポピュレーション PK モデルによって適切に記述され，タラゾパリブの単剤投与時の CL/F（CL_0/F）および V_c/F に関する IIV が得られた。タラゾパリブの CL/F に及ぼすエンザルタミドおよびその代謝物の影響を線形の関係を用いてモデル化し，線形の傾き（θ_{slope}）は 6.58×10^{-6} mL/ng と推定された。ポピュレーション PK 解析では，CL_0/F および V_c/F の母集団平均値は，それぞれ 5.078 L/hr（26.984% IIV）および 14.389 L（160.674% IIV）であった。また，BCCL は，タラゾパリブの CL_0/F に対する有意な共変量であることが示された。

内因性要因の影響

- ポピュレーション PK 解析の結果，年齢，性別および体重はタラゾパリブの曝露量に重要な影響を及ぼさなかった。

- ポピュレーション PK 解析の結果，アジア人患者の CL/F は非アジア人患者より 23.7%高いことが示された。アジア人という人種の影響は臨床的に重要ではないと考えられ，アジア人に対する用量調節は不要である。

- ポピュレーション PK 解析の結果，エンザルタミドとタラゾパリブを併用投与したとき，年齢，体重，アジア人種および軽度肝機能障害はタラゾパリブの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

- エンザルタミド 160 mg QD とタラゾパリブ 0.5 mg QD を併用投与したときのタラゾパリブの C_{trough} は，日本人，日本人以外のアジア人（韓国人および中国人）および非アジア人の mCRPC 患者間で同様の値であることが示された。

- C3441001 試験結果およびポピュレーション PK 解析の結果から，タラゾパリブ単剤投与時の軽度（60 mL/min ≤ CL_{cr} <90 mL/min）腎機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。中等度（30 mL/min ≤ CL_{cr} <60 mL/min）および重度（CL_{cr} <30 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。中等度および重度腎機能障害を有する患者に対するタラゾパリブの推奨用量はそれぞれ 0.75 mg QD および 0.5 mg QD である。また，エンザルタミドと併用する際，軽度腎機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。エンザルタミドと併用する際，中等度および重度腎機能障害を有する患者に対するタラゾパリブの推奨用量はそれぞれ 0.35 mg QD および 0.25 mg QD である。なお，タラゾパリブ単剤投与時およびタラゾパリブとエンザルタミドとの併用投与時のいずれも，血液透析が必要な患者を対象としたタラゾパリブの臨床試験は実施していない。

薬物相互作用（DDI）

- タラゾパリブは薬物トランスポーターである P-gp および BCRP の基質となる。

- ポピュレーション PK 解析の結果，タラゾパリブと強い P-gp 阻害薬の併用投与ではタラゾパリブ単独投与時と比較して，タラゾパリブのバイオアベイラビリティが 44.7%上昇することが示された。したがって，患者に強い P-gp 阻害薬を併用投与する必要がある場合には，タラゾパリブの用量を 0.75 mg に減量すること。

- タラゾパリブ 1 mg の単回投与をリファンピシン 600 mg QD での反復投与と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。

- In vitro では，臨床上用いられる用量で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，CYP3A4/5 の阻害薬または CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4 の誘導薬ではなかった。

- In vitro では，臨床上用いられる用量で投与したときの濃度において，タラゾパリブは消化管，肝臓および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）への阻害作用を示さなかった。

- In vitro では，臨床上用いられる用量で投与したときの濃度において，タラゾパリブは主要な UGT 分子種（UGT1A1，UGT 1A4，UGT 1A6，UGT 1A9，UGT 2B7 および UGT UGT 2B15）への阻害作用を示さなかった。

- ポピュレーション PK 解析の結果， PPI，H2RA などの制酸薬または他の制酸薬との併用投与は，タラゾパリブの吸収に重要な影響を及ぼさないことが示されている。

- タラゾパリブとエンザルタミドを併用投与したとき，タラゾパリブの曝露量が増加する。これはエンザルタミドおよびその活性代謝物である N-脱メチル体により P-gp または BCRP が阻害されたためと考えられる。mCRPC 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，タラゾパリブの曝露量が約 2 倍に増加した。タラゾパリブ 0.5 mg QD をエンザルタミド 160 mg QD と併用投与したときの定常状態におけるタラゾパリブの C_{trough} は，乳癌患者にタラゾパリブ 1 mg QD を単剤投与したときの定常状態における C_{trough} とほぼ同程度であった。

- タラゾパリブはエンザルタミドまたはその代謝物（N-脱メチル体）の PK に影響を及ぼさなかった。

- エンザルタミドと併用する場合，タラゾパリブの推奨開始用量はタラゾパリブ単剤投与の場合より低く，0.5 mg QD である。毒性により併用するエンザルタミドの用量を 160 mg QD から 120 mg QD または 80 mg QD に減量する場合においても，タラゾパリブの用量を調節する必要はない。

有効性および安全性評価のための曝露-反応（ER）解析

曝露と有効性についての ER 解析の結果，タラゾパリブの曝露量が高いほど PFS が長いことが示された。タラゾパリブの MTD は，安全性/ DLT の評価に基づき 1 mg QD である。この用量で投与したとき， ER 解析に基づき最良の PFS につながる，忍容性のある最高曝露量となると考えられる。曝露と安全性についての ER 解析の結果，タラゾパリブの高い曝露量はグレード 3 以上の貧血および血小板減少症の高いリスクと関連し，統計的に有意ではないものの，タラゾパリブの高い曝露量とグレード 3 以上の好中球減少症との関連性があるという傾向も認められた。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が減少すると，これらの事象が発現する確率は低下する。したがって，タラゾパリブの臨床推奨用量として MTD の 1 mg QD を使用すること，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を使用することが支持された。

心臓電気生理学

C3441005（MDV3800-14）試験では，進行固形癌患者 37 例にタラゾパリブ 1 mg を単回投与および 1 mg QD の反復投与したときの定常状態時に，PK 採血時間と時間を一致させたベースライン時と 5 時点で ECG を評価し，心拍数で補正した QT 間隔（QTc）のベースラインからの変化と血漿中タラゾパリブ濃度との関係を評価することにより，心臓再分極に対するタラゾパリブの影響を評価した。ECG 解析対象集団には，ベースライン後の QTcF（Fridericia の式を用いた QTc）または QTcB（Bazett の式を用いた QTc）の絶対値の最大値が 500 msec

を超えた患者，あるいは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 を超えた患者はいなかった。時間を一致させた QTcF および QTcB のベースラインからの平均変化量の片側 95%信頼区間（CI）の上限は，ECG 解析対象集団のすべての時点で 12 msec 未満であった。また，同じ ECG データと時間を一致させた PK データを用いた ER 解析の結果から，タラゾパリブは，ECG 解析対象集団の QTcF 値および QTcB 値に対して濃度依存的な影響を及ぼさないことが示された。定常状態時のタラゾパリブの C_{max} の平均値（17.2 ng/mL）で予測されたベースラインからの平均変化量および片側 95%信頼区間の上限は，QTcF が 2.44 msec および 4.64 msec，QTcB が 2.09 msec および 4.59 msec であった。これらの解析から，タラゾパリブの臨床用量である 1 mg QD で，タラゾパリブは QTc 延長に対する臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。

5. 付録

Appendix Table 1 Summary Statistics of Talazoparib Plasma PK Parameters (Study PRP-001; Part 1)

Dose (mg)	Geometric Mean (Geometric %CV)							
	C_{max} (pg/mL)		AUC[a] (pg·hr/mL)		CL/F (L/hr)		V_z/F (L)	
	Day 1	Day 35	Day 1	Day 35	Day 1	Day 35	Day 1	Day 35
0.025	58.5 (28)	293 (27)	5090 (40)	3920 (20)	4.91 (40)	6.37 (20)	708 (45)	816 (149)
0.05	79.5 (10)	612 (12)	8150 (26)	9620 (26)	6.14 (26)	5.20 (26)	1110 (62)	987 (36)
0.1	210 (26)	1860 (18)	37200 (19)	29900 (15)	2.69 (19)	3.35 (15)	756 (58)	474 (10)
0.2	737 (46)	4950 (67)	84300 (58)	73100 (70)	2.37 (58)	2.74 (70)	653 (36)	192 (128)
0.4	1720 (47)	6460 (22)	58800 (26)	64800 (34)	6.80 (26)	6.17 (34)	974 (53)	774 (43)
0.6	3890 (38)	10800 (32)	117000 (21)	118000 (17)	5.11 (21)	5.09 (17)	418 (40)	460 (31)
0.9	5120 (87)	15300 (10)	175000 (43)	155000 (16)	5.15 (43)	5.80 (16)	442 (38)	584 (30)
1	9970 (38)	19800 (39)	193000 (32)	196000 (27)	5.19 (32)	5.09 (27)	388 (44)	349 (41)
1.1	12800 (27)	23000 (22)	218000 (40)	186000 (15)	5.04 (40)	5.91 (15)	499 (55)	417 (66)

Source: ePharmacology Artifact ID 14398766.

Abbreviations: AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CL/F=apparent oral clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; %CV=percent coefficient of variation; PK=pharmacokinetic; V_z/F=apparent volume of distribution.

a. AUC_{inf} for Day 1 and AUC_{τ} for Day 35.

Appendix Table 2 Summary Statistics of Talazoparib Single Dose Plasma PK Parameters Dose Normalized to 1 mg (Study PRP-001; Part 1)

	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)
N	18	18	18	18	18	18
Arithmetic Mean	209	9.86	1.85	62.4	5.40	485
Standard Deviation	85.2	4.00	2.10	16.9	1.68	194
Median	176	9.97	1.08	57.4	5.67	445
Minimum	113	1.37	0.73	44	2.34	186
Maximum	426	17.3	9.98	104	8.86	858
%CV	40.9	40.6	114	27.1	31.1	39.9
Geometric mean	196	8.79	1.41	60.5	5.12	447
Geometric %CV	36.5	62.3	71.0	25.6	36.5	45.1

Source: ePharmacology Artifact ID 14342824.
PK parameter data from 0.9 mg, 1 mg and 1.1 mg dose levels were normalized to the 1 mg dose level.
Abbreviations: AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CL/F=apparent oral clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; %CV=percent coefficient of variation; N=number of subjects contributing to summary statistics; PK=pharmacokinetic; $t_{½}$=terminal plasma half-life; T_{max}=time to first occurrence of C_{max}; V_z/F=apparent volume of distribution.

Appendix Table 3 Summary Statistics of Talazoparib Steady-State Plasma PK Parameters Dose Normalized to 1 mg QD (Study PRP-001; Part 1)

	AUC_{τ} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)	R_{ac}
N	15	15	15	15	15	15	15
Arithmetic Mean	185	19.8	1.31	57.8	5.64	476	2.83
Standard Deviation	40.5	5.62	0.51	19.2	1.10	199	1.48
Median	181	17.9	1.02	57.2	5.54	470	2.33
Minimum	142	12.5	0.75	28.6	3.59	213	1.91
Maximum	278	32.8	2.07	86.4	7.04	815	7.95
%CV	22.0	28.4	39.3	33.2	19.5	41.9	52.4
Geometric mean	181	19.1	1.22	54.5	5.53	435	2.63
Geometric %CV	21.0	27.3	38.5	38.2	21.0	48.2	35.7

Source: ePharmacology Artifact ID 14342836.
PK parameter data from 0.9 mg, 1 mg and 1.1 mg dose levels were normalized to the 1 mg dose level.
Abbreviations: AUC_{τ}=area under the plasma concentration-time curve over dosing interval; CL/F=apparent oral clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; %CV=percent coefficient of variation; N=total number of subjects contributing to summary statistics; QD=once daily; R_{ac}=accumulation ratio; $t_{½}$=terminal plasma half-life; T_{max}=time to first occurrence of C_{max}; V_z/F=apparent volume of distribution.

Appendix Table 4 Summary Statistics of Talazoparib Plasma PK Parameters Following Single and Multiple Oral Doses (Study PRP-001; Part 2)

Parameter (Unit)	Geometric Mean (Geometric %CV)	
	0.75 mg QD	1.0 mg QD
	Cycle 1 Day 1	
n	-	70
C_{max} (pg/mL)	-	7520 (56)
AUC_{0-4} (pg•hr/mL)	-	17500 (50)[a]
	Cycle 2 Day 1	
n	4	41
C_{max} (pg/mL)	11300 (42)	16700 (37)
AUC_{0-4} (pg•hr/mL)	34400 (51)	48300 (32)[b]

Source: ePharmacology Artifact ID 14398766.
Abbreviations: AUC_{0-4}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 4 hours; C_{max}=maximum observed plasma concentration; %CV=percent coefficient of variation; n=number of subjects evaluable for PK parameters; PK=pharmacokinetic; QD=once daily.
a. n=66.
b. n=38.

Appendix Table 5 Summary Statistics of Talazoparib Urine PK Parameter (Study PRP-001; Part 1)

Dose (mg)	CL_r (L/hr) Geometric Mean (Geometric %CV)	
	Day 1	Day 35
0.025	1.58 (235)	3.26 (95)
0.05	3.08 (15)	2.25 (21)
0.1	1.45 (138)	1.31 (49)
0.2	0.25 (9750)	1.69 (38)
0.4	0.55 (18000)	3.54 (51)
0.6	2.34 (39)	0.62 (12100)
0.9	2.92 (75)	3.89 (17)
1	3.10 (37)	2.90 (38)
1.1	2.33 (85)	3.73 (3)

Source: ePharmacology Artifact ID 14398766.
Abbreviations: CL_r=renal clearance; %CV=percent coefficient of variation; PK=pharmacokinetic.

Appendix Table 6 Summary Statistics of Talazoparib Urine PK Parameters Dose Normalized to 1 mg (Study PRP-001)

	Ae_{0-24} (mg)	Ae_{0-24}%	CL_r (L/hr)
	Day 1		
N	15	15	15
Arithmetic Mean	0.233	23.3	3.16
Standard Deviation	0.079	7.94	1.47
Median	0.234	23.4	3.37
Minimum	0.093	9.31	0.892
Maximum	0.363	36.3	5.12
%CV	34.1	34.1	46.4
Geometric mean	0.218	21.9	2.76
Geometric %CV	40.6	40.5	63.4
	Day 35		
N	12	12	12
Arithmetic Mean	0.610	60.9	3.47
Standard Deviation	0.113	11.3	0.947
Median	0.618	61.8	3.73
Minimum	0.376	37.6	1.91
Maximum	0.770	76.9	4.9
%CV	18.6	18.6	27.3
Geometric mean	0.599	59.9	3.34
Geometric %CV	20.5	20.5	30.6

Source: ePharmacology Artifact ID 14346440.
PK parameter data from 0.9 mg, 1 mg and 1.1 mg dose levels were normalized to the 1 mg dose level.
Abbreviations: Ae_{0-24}=amount of drug excreted in urine from time 0 to 24 hours postdose; Ae_{0-24}%=amount of drug excreted in urine from time 0 to 24 hours postdose expressed as percentage of administered dose; CL_r=renal clearance; %CV=percent coefficient of variation; N=number of subjects contributing to summary statistics; PK=pharmacokinetic.

Appendix Table 7 Summary Statistics of Talazoparib Plasma PK Parameters (Study PRP-002)

Dose (mg)	Geometric Mean (Geometric %CV)			
	C_{max} (pg/mL)		AUC_{24} (pg·hr/mL)	
	Cycle 1 Day 1	Cycle 2 Day 1	Cycle 1 Day 1	Cycle 2 Day 1
0.1	232 (37)	1240 (31)	2310 (23)	16100 (33)
0.2	634 (35)	3060 (29)	7310 (20)	47900 (21)
0.3	769 (85)	3120 (58)	5520 (65)	43600 (36)
0.45	1140 (39)	7330 (71)	10700 (46)	109000 (27)
0.9	4610 (71)	10300 (90)	30000 (80)	113000 (107)
1.35	7000 (13)	18900 (37)	59600 (7)	223000 (17)
2	13500 (55)	18200 (328)	151000 (46)	195000 (907)

Source: ePharmacology Artifact ID 14398767.
Abbreviations: AUC_{24}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}=maximum observed plasma concentration; %CV=percent coefficient of variation; PK=pharmacokinetic.

Appendix Table 8 Summary Statistics of Talazoparib Plasma PK Parameters Dose Normalized to 1 mg QD (Study PRP-002)

	AUC_{24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	R_{ac}
		Cycle 1 Day 1		
N	9	9	9	-
Arithmetic Mean	39.4	6.12	1.33	-
Standard Deviation	19.2	3.91	0.83	-
Median	42.0	5.53	1.00	-
Minimum	7.27	1.84	0.50	-
Maximum	63.4	13.8	3.00	-
%CV	48.8	63.9	62.2	-
Geometric mean	33.3	5.13	1.13	-
Geometric %CV	79.6	71.1	67.4	-
		Cycle 2 Day 1		
N	4	4	4	4
Arithmetic Mean	158	13.6	1.49	7.23
Standard Deviation	100	7.07	0.57	6.50
Median	164	15.2	1.49	5.15
Minimum	37.5	3.7	1	1.92
Maximum	266	20.1	2	16.7
%CV	63.3	52.2	38.1	89.9
Geometric mean	126	11.4	1.41	5.40
Geometric %CV	107	89.6	41.2	109

Source: ePharmacology Artifact ID 14342866 and 14342888.
PK parameter data from 0.9 mg dose level were normalized to the 1 mg dose level.
Abbreviations: AUC_{24}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}=maximum observed plasma concentration; %CV=percent coefficient of variation; N=total number of subjects contributing to summary statistics; QD=once daily; R_{ac}=accumulation ratio; T_{max}=time to first occurrence of C_{max}.

Appendix Table 9 Summary Statistics of Talazoparib Urine PK Parameter (Study PRP-002)

Dose (mg)	CL_r (L/hr) Geometric Mean (Geometric %CV)	
	Day 1	Day 35
0.1	2.17 (70)	3.21 (67)
0.2	1.54 (9)	1.66 (60)
0.3	4.53 (39)	4.50 (71)
0.45	2.85 (23)	3.63 (7)
0.9	2.85 (89)	3.32 (44)
1.35	3.19 (57)	2.43 (9)
2	2.41 (35)	1.57 (50)

Source: ePharmacology Artifact ID 14398767.
Abbreviations: CL_r=renal clearance; %CV=percent coefficient of variation; PK=pharmacokinetic.

Appendix Table 10 Summary Statistics of Talazoparib Urine PK Parameters Dose Normalized to 1 mg (Study PRP-002)

	Ae_{0-24} (mg)	Ae_{0-24}%	CL_r (L/hr)
	Cycle 1 Day 1		
N	9	9	9
Arithmetic Mean	0.111	11.1	3.57
Standard Deviation	0.059	5.90	2.30
Median	0.109	10.9	3.51
Minimum	0.0386	3.85	0.90
Maximum	0.183	18.3	8.10
%CV	53.4	53.4	64.3
Geometric mean	0.0951	9.50	2.86
Geometric %CV	67.4	67.3	88.9
	Cycle 2 Day 1		
N	5	5	4
Arithmetic Mean	0.410	41.1	3.56
Standard Deviation	0.203	20.3	1.63
Median	0.356	35.5	3.07
Minimum	0.222	22.2	2.19
Maximum	0.662	66.3	5.92
%CV	49.4	49.5	45.8
Geometric mean	0.371	37.1	3.32
Geometric %CV	54.4	54.5	43.7

Source: ePharmacology Artifact ID 14363462.
PK parameter data from 0.9 mg dose levels were normalized to the 1 mg dose level.
Abbreviations: Ae_{0-24}=amount of drug excreted in urine from time 0 to 24 hours postdose; Ae_{0-24}%=amount of drug excreted in urine from time 0 to 24 hours postdose expressed as percentage of administered dose; CL_r=renal clearance; %CV=percent coefficient of variation; N=number of subjects contributing to summary statistics; PK=pharmacokinetic.

Appendix Table 11 Summary Statistics of Talazoparib Plasma Trough Concentrations at Steady-State Dose Normalized to 1 mg QD (Studies PRP-001 and PRP-002)

Study Number	N	Talazoprib Trough Concentration (ng/mL) Summary Statistics	
		Geometric Mean (Geometric %CV)	Median (Range)
PRP-001[a]	15	3.81 (43.1)	3.09 (2.13-10.0)
PRP-002[b]	5	2.99 (232)	5.94 (0.284-7.30)

Source: ePharmacology Artifact ID 14351257.
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; N=number of subjects contributing to summary statistics; PK=pharmacokinetic; QD=once daily.
a. PK parameter data from 0.9 mg, 1 mg and 1.1 mg dose levels were normalized to the 1 mg dose level.
b. PK parameter data from 0.9 mg dose level were normalized to the 1 mg dose level.

Appendix Table 12 Summary Statistics of Talazoparib Plasma PK Parmeter Following Administration of a Single 0.5 mg Dose (Study 673-103)

Parameter (Unit)	Geometric Mean (Geometric %CV)	
	Fast	Fed
CL/F	7.99 (18)	8.19 (19)

Source: ePharmacology Artifact ID 14353185.
Abbreviations: CL/F=apparent oral clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; %CV=percent coefficient of variation.

Appendix Table 13 Summary Statistics of Talazoparib Within Patient Mean Plasma Trough Concentrations (Study 673-201)

Summary Statistics	Within Patient Mean C_{trough} (pg/mL)
N	47
Arithmetic Mean	4200
Standard Deviation	2270
Median	3970
Minimum	305
Maximum	12000
%CV	54.0
Geometric mean	3610
Geometric %CV	66.2

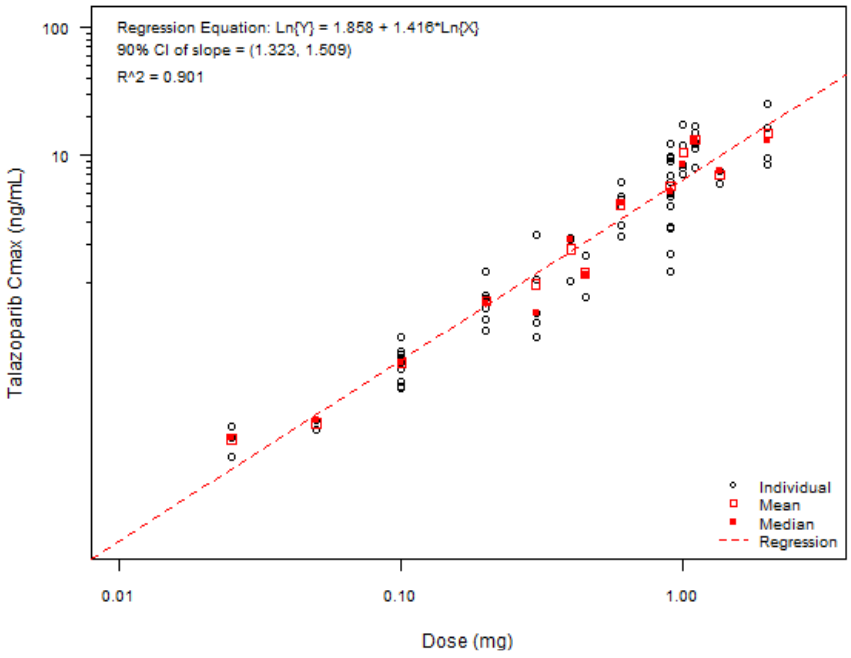
Source: ePharmacology Artifact ID 14540093.
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; N=number of subjects contributing to summary statistics.

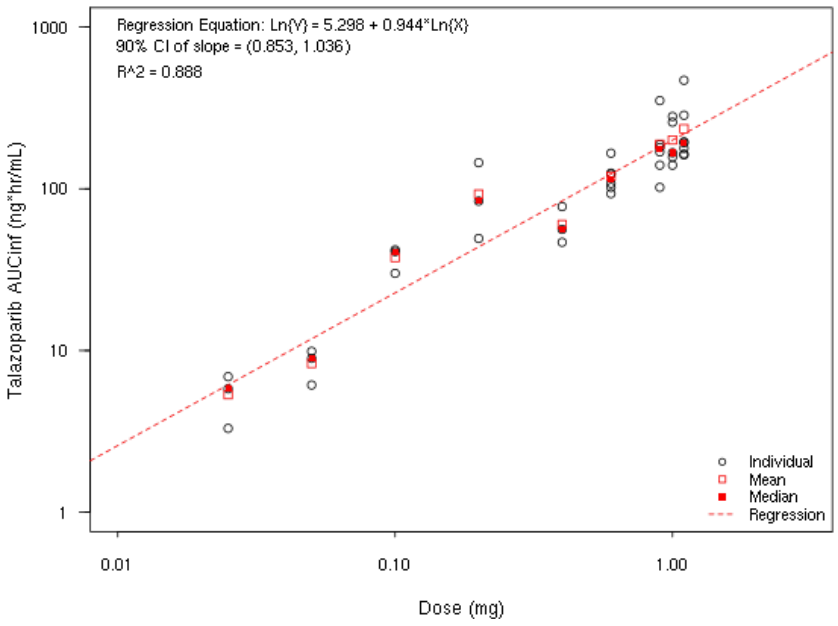
Appendix Table 14. **Summary of Demographic Data By Study Part and Dose Level for Study C3441021 Population Pharmacokinetic Dataset – Talazoparib in Combination with Enzalutamide Treatment Arms**

Study Part	Part 1		Part 2 Cohort 1			Total	
Starting Dose Level	0.5 mg (n=6)	1 mg (n=13)	0.35 mg (n=41)	0.5 mg (n=352)	0.35 mg (n=41)	0.5 mg (n=358)	1 mg (n=13)
Age (year)							
Mean (SD)	66.3 (7.87)	71.4 (7.48)	76.3 (6.45)	70.3 (7.92)	76.3 (6.45)	70.2 (7.93)	71.4 (7.48)
Median	68.5	71.0	77.0	70.0	77.0	70.0	71.0
[Min, Max]	[52.0, 73.0]	[53.0, 82.0]	[57.0, 88.0]	[41.0, 90.0]	[57.0, 88.0]	[41.0, 90.0]	[53.0, 82.0]
Body weight (kg)							
Mean (SD)	86.7 (20.5)	94.9 (14.2)	83.1 (18.4)	82.5 (18.8)	83.1 (18.4)	82.6 (18.8)	94.9 (14.2)
Median	82.6	95.4	79.6	79.1	79.6	79.3	95.4
[Min, Max]	[69.4, 125]	[64.9, 122]	[57.8, 146]	[45.0, 169]	[57.8, 146]	[45.0, 169]	[64.9, 122]
Race							
White/Other	6 (100%)	13 (100%)	31 (75.6%)	207 (58.8%)	31 (75.6%)	213 (59.5%)	13 (100%)
Asian	0 (0%)	0 (0%)	8 (19.5%)	117 (33.2%)	8 (19.5%)	117 (32.7%)	0 (0%)
Black	0 (0%)	0 (0%)	2 (4.9%)	9 (2.6%)	2 (4.9%)	9 (2.5%)	0 (0%)
Not Reported	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	19 (5.4%)	0 (0%)	19 (5.3%)	0 (0%)
Sex							
Male	6 (100%)	13 (100%)	41 (100%)	352 (100%)	41 (100%)	358 (100%)	13 (100%)

Source: Improve artifact ID: CP1:FI-36807933

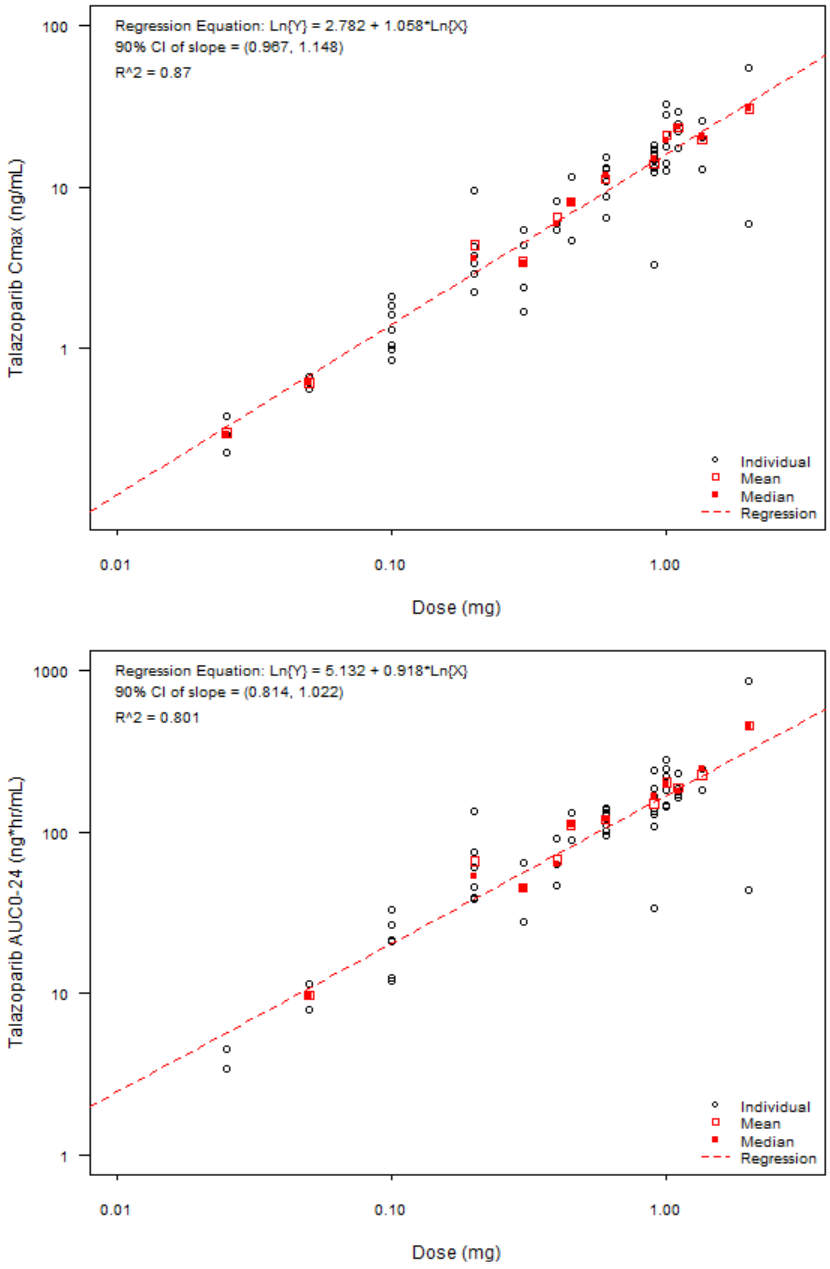
Appendix Figure 1 **Relationship Between Talazoparib C_{max} (Upper Panel; Studies PRP-001 and PRP-002) and AUC_{inf} (Lower Panel; Study PRP-001) and Dose Following Administration of a Single Oral Dose of Talazoparib to Patients with Cancer**





Source: ePharmacology Atrifact ID 14376994 and 14547864.
Abbreviations: AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; Ln=natural logarithm
Note: The dashed line represents linear regression through the data. The regression parameters listed are from regression on a natural logarithmic scale.

Appendix Figure 2 **Relationship Between Talazoparib Steady State C_{max} (Upper Panel) and AUC_{24} (Lower Panel) and Dose Following Administration of Multiple Oral Doses of Talazoparib to Patients with Cancer (Studies PRP-001 and PRP-002)**



Source: ePharmacology Atrifact ID 14376997 and 14376996.
Abbreviations: AUC_{24}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; Ln=natural logarithm
Note: The dashed line represents linear regression through the data. The regression parameters listed are from regression on a natural logarithmic scale.

6. 参考文献

1 Li L, Karanika S, Yang G, Wang J, Park S, Broom BM, Manyam GC, Wu W, Luo Y, Basourakos S et al., 2017, Androgen receptor inhibitor–induced “BRCAness” and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer. Science Signaling vol. 10: eaam7479.

2 Polkinghorn WR, Parker JS, Lee MX, Kass EM, Spratt DE, Iaquinta PJ, Arora VK, Yen WF, Cai L, Zheng D et al., 2013, Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers. Cancer Discovery vol. 3: 1245–1253.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 5
略号および用語の定義一覧 6
1. 背景および概観 8
1.1. タラゾパリブ 8
1.2. 有効性を評価する試験の概要 9
1.2.1. C3441009 試験（673-301 試験：外国第 3 相試験） 12
1.2.1.1. 試験デザイン 12
1.2.1.2. 被験者集団 12
1.2.1.3. 有効性評価項目 13
1.2.1.4. 統計解析 14
1.2.2. C3441030 試験（国内第 1 相試験） 16
1.2.2.1. 試験デザイン 16
1.2.2.2. 被験者集団 17
1.2.2.3. 有効性評価項目 18
1.2.2.4. 統計解析 19
1.2.3. C3441008 試験（673-201 試験：外国第 2 相試験） 19
1.2.3.1. 試験デザイン 19
1.2.3.2. 被験者集団 21
1.2.3.3. 有効性評価項目 21
1.2.3.4. PRO 21
1.2.3.5. 統計解析 22
1.2.4. C3441007 試験（PRP-001 試験：外国第 1 相試験） 22
1.2.4.1. 試験デザイン 22
1.2.4.2. 被験者集団 23
1.2.4.3. 有効性評価項目 24
1.2.4.4. 統計解析 24
2. 個々の試験結果の要約 25
2.1. C3441009 試験（673-301 試験：外国第 3 相試験） 25
2.1.1. 主要評価項目：IRF 判定による PFS 26
2.1.2. 副次評価項目 31

2.1.3. 探索的評価項目 33
2.1.4. 有効性のまとめ 33
2.1.5. PRO 34
2.1.5.1. EORTC-QLQ-C30 34
2.1.5.2. QLQ-BR23 38
2.1.5.3. PRO のまとめ 41
2.2. C3441030 試験（国内第 1 相試験） 42
2.2.1. 主要評価項目 42
2.2.2. 副次評価項目 43
2.2.3. 有効性のまとめ 44
2.3. C3441008 試験（673-201 試験：外国第 2 相試験） 45
2.3.1. 主要評価項目：IRF 判定による ORR 46
2.3.2. 副次評価項目 46
2.3.3. 探索的評価項目 47
2.3.4. 有効性のまとめ 48
2.3.5. PRO 48
2.4. C3441007 試験（PRP-001 試験：外国第 1 相試験） 48
2.4.1. 有効性評価項目 48
2.4.2. 有効性のまとめ 49
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 50
3.1. 試験対象集団 50
3.1.1. 選択・除外基準 50
3.1.2. ベースラインの疾患特性および前治療 56
3.1.2.1. ベースラインの疾患特性 56
3.1.2.2. 乳癌に対する前治療 58
3.1.3. 人口統計学的特性 60
3.1.4. 被験者の内訳 63
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 65
3.2.1. PFS 71
3.2.2. OS 74
3.2.3. ORR 77
3.2.4. CBR24 80

3.2.5. DOR 81
3.2.6. 有効性評価のまとめ 84
3.3. 部分集団における結果の比較 84
3.3.1. PFS 84
3.3.2. ORR 91
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 98
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 98
4.1.1. 用法・用量の設定根拠 98
4.1.1.1. 推奨用量 99
4.1.1.2. 用量調節（減量）の妥当性 99
4.1.1.3. BRCA 遺伝子変異陽性 HER2 陰性の局所進行または転移乳癌患者を対象とした臨床試験における有効性 100
4.1.1.4. 曝露量－反応解析（外国第 3 相試験） 101
4.1.2. 用法・用量に関連する注意の設定根拠 101
4.1.2.1. 減量して投与を継続する場合の投与量の設定根拠 102
4.1.2.2. 腎機能障害を有する患者における用量調節の設定根拠 102
4.1.2.3. 肝機能障害を有する患者における用量調節について 103
5. 効果の持続，耐薬性 104
6. 結論 104
7. 付録 104
8. 参考文献 105

LIST OF TABLES

Table 1. Overview of Talazoparib Clinical Studies in the SCE 10
Table 2. Summary of Select Efficacy Analyses in Study C3441009 14
Table 3. Summary of Key Efficacy Results in Study C3441009 26
Table 4. Time to Deterioration in EORTC-QLQ-C30: Functional Scales (PRO-Evaluable Population) 37
Table 5. Time to Deterioration in EORTC-QLQ-C30: Symptom Scales (PRO-Evaluable Population) 38
Table 6. Time to Deterioration in EORTC-QLQ-BR23: Functional Scales (PRO-Evaluable Population) 41

Table 7. Time to Deterioration in EORTC-QLQ-BR23: Symptom Scales (PRO-Evaluable Population) 41
Table 8. Summary of Best Overall Response (Confirmed), Objective Response and Disease Control Based on Derived Investigator Assessment (RECIST v1.1) - Expansion Part (Full Analysis Set) (Protocol C3441030) 43
Table 9. Summary of Key Efficacy Results in Study C3441008 45
Table 10. Summary of Efficacy per RECIST 1.1 by Investigator Assessment in the Evaluable BC Population in Study C3441007 49
Table 11. Summary of Differences in Key Study Eligibility Criteria 52
Table 12. Hormone Receptor Status and BRCA Mutation Status in Studies C3441009, C3441008, C3441007, and C3441030 57
Table 13. Prior Therapies for Breast Cancer in Studies C3441009, C3441008 and C3441007 59
Table 14. Prior Cancer Therapy for Primary Diagnosis - Expansion Part (Full Analysis Set) (C3441030) 60
Table 15. Demographics and Baseline Characteristics in Studies C3441009, C3441008, and C3441007 61
Table 16. Patient Disposition by Treatment Phase in Studies C3441009, C3441008, and C3441007 64
Table 17. Analysis Populations in Studies C3441009 and C3441008 65
Table 18. Efficacy Endpoints in Studies C3441009, C3441030, C3441008, and C3441007 67
Table 19. Summary of Efficacy in Studies C3441009, C3441030, C3441008, and C3441007 69
Table 20. Summary of PFS Using RECIST 1.1 by IRF Assessment in Studies C3441009, C3441008, C3441007 and by BICR Assessment in Study C3441030 72
Table 21. Summary of Overall Survival in Studies C3441009, C3441030, C3441008, and C3441007 75
Table 22. ORR and Best Overall Responses Using RECIST 1.1 by Investigator Assessment in Studies C3441009, C3441030, C3441008, and C3441007 78
Table 23. Clinical Benefit Rate at 24 Weeks by Investigator Assessment in Studies C3441009, C3441008, and C3441007 81
Table 24. DOR Using RECIST 1.1 by Investigator Assessment in Studies C3441009, C3441030, C3441008, and C3441007 83
Table 25. Summary of PFS Using RECIST 1.1 by IRF or Investigator Assessment for Subgroups – Part 1 85
Table 26. Summary of PFS Using RECIST 1.1 by IRF or Investigator Assessment for Subgroups – Part 2 87

Table 27. Summary of ORR Using RECIST 1.1 by IRF or Investigator Assessment for Subgroups (ITT Population) – Part 1 92

Table 28. Summary of ORR Using RECIST 1.1 by IRF or Investigator Assessment for Subgroups (ITT Population) – Part 2 94

Table 29. C3441009 試験のタラゾパリブ群における PFS の最終モデル 101

LIST OF FIGURES

Figure 1. Kaplan-Meier Curves of PFS by IRF (top) and by Investigator Assessment (bottom) in Study C3441009 – Primary Efficacy Endpoint (ITT Population) 28

Figure 2. Forest Plot of PFS by IRF Assessment for Key Subgroups in Study C3441009 (ITT Population; Stratified Analyses) 30

Figure 3. Kaplan-Meier Curves of Overall Survival (ITT Population) – Study C3441009 – Final OS Analysis 32

Figure 4. Kaplan-Meier Curves of Time to Deterioration in EORTC-QLQ-C30: Global Health Status/QoL (PRO-Evaluable Population) 36

Figure 5. Kaplan-Meier Curves of Time to Deterioration in EORTC-QLQ-BR23: Breast Symptoms Scale (PRO-Evaluable Population) 40

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
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
BICR	blinded independent central review：盲検下独立中央評価
BLDH	baseline lactate dehydrogenase：ベースラインの乳酸脱水素酵素濃度
BioMarin	BioMarin Pharmaceutical, Inc. (San Rafael, CA); original holder of talazoparib IND
BOR	best overall response：最良総合効果
BRCA	breast cancer susceptibility gene：乳癌感受性遺伝子
$C_{avg,t}$	time-varying talazoparib concentration：時間依存性のタラゾパリブ濃度
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）
CI	confidence interval：信頼区間
CLcr	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent oral clearance：見かけの経口クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CNS	central nervous system：中枢神経系
CR	complete response：完全奏効
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CT	computed tomography：コンピューター断層撮影
DC	disease control：病勢コントロール
Del	Deleterious：有害な
DFI	disease free interval：無病期間
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
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate：糸球体濾過量推定値
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ER	estrogen receptor：エストロゲン受容体
Evaluable BC	Evaluable BC Population defined as patient in Study C3441007 who had measureable breast cancer at baseline and received at least 1 dose of talazoparib 1 mg：C3441007 試験における評価可能な乳癌患者
Evt	Event
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：生殖細胞系乳癌感受性遺伝子
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
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
K-M	Kaplan-Meier

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
MDV3800	Legacy-Medivation, Inc. compound number for talazoparib (PF-06944076, formerly BMN 673)
Medivation	Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc as of 28 September 2016 (San Francisco, CA; in-licensed talazoparib from BioMarin on 06 October 2015)
MRI	magnetic resonance imaging：核磁気共鳴画像
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
Myriad	Myriad Genetics
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group
NE	not estimable：推定不能
NR	not reached：未達
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
PARP	poly(adenosine diphosphate-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 treatment：治験責任医師が選択した治療薬
PD	progressive disease：疾患進行
PF-06944076	Pfizer Inc compound number for talazoparib (formerly MDV3800 or BMN 673)：タラゾパリブ
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
PgR	progesterone-receptor：プロゲステロン受容体
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態（の）
PR	partial response：部分奏効
PRO	patient-reported outcomes：患者報告アウトカム
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
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
ROW	Rest of the World
RP2D	recommended Phase 2 dose：第 2 相臨床推奨用量
SAP	statistical analysis plan：統計解析計画書
SCE	Summary of Clinical Efficacy：臨床的有効性
sCSR	supplemental clinical study report：治験総括報告書補遺
SD	Standard deviation：標準偏差
SF50	surviving fraction 50%：50%細胞生存濃度
SWOG	Southwest Oncology Group
talazoparib	also known as PF-06944076 (formerly BMN 673 or MDV3800)：タラゾパリブ
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
TNM	Tumor, node, metastasis
TTR	Time-to-tumor response：奏効までの期間
ULN	upper limit of normal：基準値上限
US	United States：アメリカ合衆国

1. 背景および概観

乳癌はスクリーニングや治療レジメンの改善が進んでいるにもかかわらず，女性のがん死亡の原因として 2 番目に多いがん種である。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[1]。米国がん協会は，2017 年に約 252,710 人が乳癌と診断され，約 40,610 人が乳癌により死亡したと推定した[2]。また，欧州では，2017 年に 92,600 人の女性（10 万人あたり 14 人）が乳癌により死亡したと推定された[3]。

乳癌は生物学的に多様で遺伝的に不均一な疾患である[4,5]。遺伝性乳癌の約 20%～25%および全乳癌の約 5%～10%が DNA 二重鎖切断の修復経路における重要な要素である，BRCA1 および BRCA2 の変異と関連していた[6,7,8]。これらの変異は，乳癌発症の生涯リスクを高め，BRCA1 変異を有する女性の 55%～65%および BRCA2 変異を有する女性の約 45%が 70 歳までに乳癌を発症する[9,10]。

乳癌の予後および予測因子としてホルモン受容体および HER2 発現がよく知られている[11]。ER 陰性，PgR 陰性，HER2 陰性の TNBC は予後不良と関連している。転移性 TNBC はすべての乳癌サブタイプの中で最も予後が悪く，PFS の中央値は 3～5 ヵ月，現在利用可能な治療を受けた場合の OS の中央値は 12 ヵ月未満である[12,13,14,15,16]。現時点で TNBC の治療に特化して承認された治療法はない。現在の標準治療は，進行・転移性疾患に対する様々な細胞傷害性化学療法レジメンを順次投与することである。なお，PD-L1 陽性の TNBC の治療薬として，ペムブロリズマブおよびアテゾリズマブが承認されている。

BRCA 変異腫瘍の標準化学療法に対する反応性は十分にわかっていない。しかし，これらの腫瘍は DNA の不安定性に起因する脆弱性を有することがよく知られている [6,17,18]。BRCA 変異乳癌細胞の脆弱性を利用し，正常細胞を温存する標的療法は，標準的な化学療法を大きく前進させるものである。

gBRCA1/2 変異を有する乳癌には，PARP 阻害剤による標的治療が有効であることが知られている。オラパリブは第 3 相試験である OlympiAD 試験の結果に基づき，有害またはその疑いのある gBRCA 変異，HER2 陰性の転移乳癌患者の治療薬として FDA から承認を受けた[19]。302 例の患者を対象に実施された本治験から，カペシタビン，ビノレルビンまたはエリブリンの中から医師が選択した標準治療を受けた患者と比較してオラパリブを投与した患者では統計的に有意な PFS の改善が認められた[20]。

1.1. タラゾパリブ

タラゾパリブトシル酸塩は DNA 修復に重要な役割を果たす PARP1 および PARP2 の強力な阻害薬である[21,22]。PARP 阻害薬は，PARP 触媒活性の阻害および PARP トラッピングの 2 つの機序により細胞毒性作用を発揮する。PARP の触媒活性の阻害により，一本鎖 DNA 切断が持続し，二本鎖 DNA 切断が誘発されることにより，細胞の生存は相同組換えを介した DNA 修復に依存することになる。PARP トラッピングは，タラゾパリブに結合した PARP タンパク質複合体が DNA から解離することを妨げ，DNA 修復，複製，転写を阻害し，二本鎖 DNA 切断と細胞毒性を引き起こす[23,24]。PARP 阻害薬は，相同組換えまたは他の DNA 修復経路に関与する遺伝子に変異または欠失を有する腫瘍細胞の合成致死を誘発する。BRCA1 および BRCA2 を欠失する細胞では，PARP 阻害薬により細胞周期が停止し，アポトーシスが起きる [17,25,26,27]。

タラゾパリブは，MX-1 ヒト乳癌細胞（BRCA1 欠損）および Capan-1 膵がん細胞（BRCA2 欠損）を選択的に傷害し，SF50 はそれぞれ 0.3 nM および 5.0 nM であった[28]。Capan-1 細胞に対するタラゾパリブの SF50 は，検討した他の PARP 阻害薬よりも 50～1000 倍低かった。この高い細胞毒性は，タラゾパリブの強力な PARP トラッピング活性と関連している可能性がある。細胞を用いた試験で認められた細胞毒性と一致して，タラゾパリブは異種移植モデルで抗腫瘍活性を示した。タラゾパリブ 0.33 mg/kg/日の投与により，BRCA1 変異陽性 MX-1 乳癌異種移植マウスの腫瘍増殖が抑制され，腫瘍の退縮が認められた。一方，同モデルはオラパリブ 100 mg/kg/日の投与に対して抵抗性を示した。

1.2. 有効性を評価する試験の概要

本 2.7.3 項では，外国で実施した無作為化第 3 相試験（C3441009 試験），第 2 相試験（C3441008 試験），第 1 相試験（C3441007 試験）の評価可能な乳癌患者集団および国内第 1 相試験（C3441030 試験）の拡大パートから得られた有効性データを示す（Table 1）。なお，外国で実施した 3 試験については，Table 1 に示したとおり，治験実施計画書番号が複数付与されているが，本 2.7.3 項の本文（一部図表除く）では「C344」から始まる番号を用いる。

Table 1. Overview of Talazoparib Clinical Studies in the SCE

Study Number	673-301 (C3441009)	C3441030	673-201 (C3441008)	PRP-001 (C3441007)
Study Design	Phase 3 open-label; randomized 2:1 (talazoparib:PCT)	Phase 1 study, consisting of 2 parts; dose escalation part and expansion part	Phase 2 open-label, nonrandomized 2-stage, 2-cohort	Phase 1, first-in-human, open-label, dose-escalation and dose-expansion
Population	Locally advanced or metastatic breast cancer with gBRCA mutation; locally advanced HER2-negative breast cancer that is not amenable to curative radiation or surgical cure or metastatic disease appropriate for systemic single cytotoxic chemotherapy	This SCE includeds the patients in the expansion part. Histologically or cytologically confirmed carcinoma of the breast (locally advanced breast cancer that was not amenable to curative radiation or surgery and/or metastatic disease), documentation of a deleterious, suspected deleterious, or pathogenic gBRCA1 or BRCA2 mutation	Locally advanced or metastatic breast cancer with gBRCA mutation; received prior chemotherapy for metastatic disease	Advanced or recurrent solid tumors. This SCE includes the patients who had measureable disease in patients with gBRCA-mutated BC at baseline and received at least 1 dose of talazoparib 1 mg (Evaluable BC Population)
Study Drug(s)	Talazoparib 1 mg/day PCT (capecitabine, eribulin, gemcitabine, vinorelbine)	Talazoparib 1 mg/day (0.75 mg/day for patients with moderate renal impairment)	Talazoparib 1 mg/day	Talazoparib 1 mg/day
Number of Study Sites	145 sites in 16 countries across North America, Europe, ROW randomized ≥1 patient	8 sites in Japan	33 sites in the US and Europe	5 sites in the US, 1 site in the UK
Number of Patients Enrolled / Treated	431 total enrolled / 412 treated Talazoparib: 287 enrolled / 286 treated PCT: 144 enrolled / 126 treated	19 total enrolled / 19 treated in the expansion part.	84 total enrolled / 83 treated, 48 in Cohort 1 (platinum pretreated) and 35 in Cohort 2 (≥3 prior cytotoxic chemotherapies)	Patients with locally advanced or metastatic breast cancer with gBRCA mutations: 14 patients treated with 1 mg/day
Data Cutoff Date for SCE	15 September 2017 (CSR)	11 January 2021 (CSR)	01 September 2016 (CSR) 07 April 2017 (subsequent OS analysis update)	31 March 2015 (CSR)

Table 1. Overview of Talazoparib Clinical Studies in the SCE

Study Number	673-301 (C3441009)	C3441030	673-201 (C3441008)	PRP-001 (C3441007)
Primary Efficacy Endpoint	PFS by IRF (sensitivity analyses: PFS by investigator, impact of poststudy antineoplastic therapy, and others)	Confirmed OR by investigator assessment.	ORR by IRF (sensitivity analysis: impact of postbaseline [poststudy] antineoplastic therapy)	none
Secondary Efficacy Endpoints	ORR by investigator, OS[a]	• OR by BICR. • Disease control defined as subjects with a confirmed CR, confirmed PR and stable disease at 16 and 24 weeks. Time to event endpoints: TTR, DOR, PFS, and OS.	CBR24, DOR by IRF, PFS by investigator, OS	ORR by investigator, PFS, DOR, duration of stable disease, tumor burden
Exploratory Endpoints	DOR by investigator and QoL (EORTC-QLQ-C30/QLQ-BR23)	none	QoL (EORTC-QLQ-C30/QLQ-BR23); ORR, BOR, CBR24, and DOR by investigator; time to response and PFS by IRF; tumor burden; biomarkers	none

Source: C3441009 CSR, C3441008 CSR, C3441007 CSR, C3441030 CSR.
BOR=best overall response; BICR=blinded independent central review; CBR24=clinical benefit rate at 24 weeks; CSR=clinical study report; DOR=duration of response; EORTC=European Organization for Research and Treatment of Cancer; Evaluable BC=patients who had measureable BC at baseline and received at least 1 dose of talazoparib 1 mg; gBRCA=germline breast cancer susceptibility gene; HER2= human epidermal growth factor receptor 2; IRF=independent radiology facility; SCE=Summary of Clinical Efficacy; OR= objective response; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PCT=physician's choice treatment; PFS=progression-free survival; QLQ-BR23=Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer Module; QLQ-C30=Quality of Life Questionnaire – Core 30; QoL=quality of life; ROW=Rest of World; UK=United Kingdom; US=United States.
a. CBR24 was added as a secondary analysis in the statistical analysis plan.

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

1.2.1.1. 試験デザイン

本治験は，PCT と本剤を比較する非盲検，2 群，第 3 相試験である。局所進行または転移乳癌に対して細胞傷害性化学療法歴（3 レジメン以下）を有する患者を対象として，タラゾパリブの有効性，安全性および PK を評価することを目的とした。局所進行または転移乳癌患者で術後補助化学療法歴がなく，一次治療の対象となる患者は，4 剤の PCT のうちいずれか 1 剤の投与が適応される場合に限り組み入れ可能とした。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を探索することであった。

米国，欧州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，および 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。毒性が認められた場合，治験責任医師の判断で治験実施計画書のガイドラインに従って用量を調節した。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および減量した。

治験薬の投与は，RECIST v1.1[29]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。治験薬最終投与後 30 日目に，投与終了時の評価を実施した。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。

1.2.1.2. 被験者集団

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。RECIST v1.1 による測定可能または測定不能病変を有し，ECOG のパフォーマンス・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。

すべての選択基準および除外基準を CSR Section 9.3 に示した。

1.2.1.3. 有効性評価項目

有効性の主要評価項目は PFS とし，無作為割り付けから IRF の画像評価（RECIST v1.1）で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。ベースライン時に定量評価の対象となる病変を決定し，測定可能病変の中から標的病変を選択した。ベースライン以降，標的病変を定量的に評価し，非標的病変については定性的に評価し，測定可能性の評価はしなかった。進行および奏効の定義は RECIST v1.1 に従った。骨転移による進行の基準は，試験組み入れ時に骨病変のみであった患者の組み入れを考慮して変更した。また，表在性病変については，デジタル写真や身体的検査ではなく，画像診断による進行の確定が必要とされた（治験実施計画書 24.3.1 項）。画像診断には CT が優先され，CT が禁忌の患者には MRI が使用された。

無作為割り付け前 28 日以内，無作為割り付け日から最初の 30 週間は 6 週間ごと，その後は 9 週間ごとに，IRF 判定に基づく画像診断上の疾患進行，新たな抗腫瘍療法の開始，または患者による同意の撤回まで，放射線学的な疾患評価（CT または MRI）を実施した。

無作為割り付け前 12 週間以内に全身骨スキャンを実施した。ベースライン時に骨転移を有する患者については，IRF の評価により画像診断上の疾患進行が判定されるまで，または新たな抗腫瘍療法の開始まで，臨床的な指示に従い，12 週間ごとに骨スキャンを繰り返した。ベースライン時に骨病変が認められなかった患者については，骨スキャンは臨床的な指示がある場合にのみ繰り返し実施した。

有効性の副次評価項目は，OS および治験責任医師判定に基づき RECIST v1.1 により評価した ORR，最良総合効果，および CR，PR または安定が 24 週以上持続した患者の割合（CBR24）とした。治験実施計画書に従い，客観的腫瘍縮小効果（CR または PR）の確定は不要とした（RECIST v1.1 では，無作為化試験における主要評価項目以外の評価項目について，奏効の確定を必要としない。これは，奏効を確定しなくても，対照群の設定により，副次評価項目の解釈を適切に行うことが可能となるためである [29]）。探索的有効性評価項目は DOR であった。

探索的 QoL 尺度である EORTC-QLQ-C30 は，全般的健康状態・QoL，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），複数の症状尺度（疲労，悪心・嘔吐，疼痛を含む）から構成される。さらに，乳癌専用に設計されたモジュールである EORTC-QLQ-BR23 を使用した。QoL 評価をベースライン時，各サイクルの第 1 日および投与終了時に実施した。

1.2.1.4. 統計解析

本治験の主な有効性解析および統計解析方法の要約を本項に記述し，Table 2 に概説した。本治験の統計解析方法に関する詳細は SAP（C3441009 CSR Appendix 16.1.9.1）に示した。

Table 2. Summary of Select Efficacy Analyses in Study C3441009

Type of Analysis	Endpoint	Analysis Set	Statistical Method
Primary efficacy	PFS by IRF assessment	ITT	• K-M (median with 95% CIs calculated using Brookmeyer-Crowley method) • Hazard ratio (95% CI) estimated using a stratified Cox regression model with treatment arm as main effect and stratification factors used at randomization • 2-sided stratified log-rank test (α=0.05)
Primary sensitivity	PFS by investigator assessment	ITT	• Analyses same as those for primary efficacy
Secondary efficacy	Overall survival (protected α)	ITT	• If primary PFS endpoint was statistically significant at 0.05 level, interim OS analysis performed at time of PFS analysis (α≤0.0001); final OS analysis will be performed after approximately 321 deaths occur (α≤0.0499)
	ORR by investigator[a]	ITT w/ measurable disease	• Stratified Cochran-Mantel-Haenszel test (α=0.05)

Source: C3441009 CSR Appendix 16.1.9.1.
α=type I error rate; CBR24=clinical benefit rate at 24 weeks; CI=confidence interval; IRF= independent radiology facility; ITT=intent to treat; K-M=Kaplan-Meier; PFS=progression-free survival; ORR=objectivel response rate; OS=overall survival.
a. CBR24 analyses were also performed.

1.2.1.4.1. 主要評価項目：IRF 判定による 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。打ち切りの詳細なルールは SAP（C3441009 CSR Appendix 16.1.9.1）に記載した。

PFS の解析は，2 つの投与群で 288 件の PFS イベントが発現した時点で実施することとした。しかし，同様の患者集団（gBRCA 変異を有する乳癌患者）を対象としたオラパリブの第 3 相試験（NCT02000622）では，234 件のイベントに基づき，PFS の統計的に有意な改善が認められ，対照群で観察された PFS の中央値は 4.2 ヵ月（C3441009 試験における症例数算定時の仮定よりも短かった）であった [20]。

C3441009 試験では，計画した PFS イベント数（288 件）の 95%がその時点までに発現すると推定され，主要解析に十分であると考えられたため，2017 年 9 月 15 日をデータカットオフ日として選択した。

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（カペシタビン，エリブリン，ゲムシタビン，ビノレルビン）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。感度分析として，非層別 log-rank 検定ならびに非層別 Cox 回帰モデルからハザード比および 95% CI を求めた。C3441009 試験の SAP（C3441009 CSR Appendix 16.1.9.1）に記載したように，PFS に関するその他の感度分析および部分集団解析も実施した。

1.2.1.4.2. 副次評価項目

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（M2.7.6 項）。全体の両側第一種の過誤確率を 0.05 に維持するため，PFS および OS の解析は，C3441009 試験の SAP（C3441009 CSR Appendix 16.1.9.1）に記載したとおり，ゲートキーピング法を用いて多重性を調整した。

<u>OS</u>

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 M2.7.3 項では，最終解析の結果を提示する。

事前に規定した OS のサブグループ解析を実施し，ベースライン変数によって定義したサブグループ間での治療効果の一貫性を評価した（C3441009 sCSR Section 9.7.3.2）。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，フォレストプロットで示した。また，後治療が OS に及ぼす影響を評価するために，ITT 集団を対象に OS の感度分析を実施した（C3441009 sCSR Section 9.7.3.2）。

<u>ORR</u>

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。治験実施計画書の規定により奏効の確定は不要とした。ベースライン後の腫瘍評価が実施されなかった治験参加者は奏効例とみなさなかった。ORR の主要解析には，測定可能病変を有する ITT 集団を対象として，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。IRF による未確定の ORR に対して感度分析を実施し，盲検化された 2 名の IRF 判定者

により adjudicate されていない最良総合効果を用いた。その他の感度分析および部分集団解析も，C3441009 試験の SAP（C3441009 CSR Appendix 16.1.9.1）の記載に従って実施した。

最良総合効果

測定可能病変を有する ITT 集団を対象として，最良総合効果を奏効の各分類（CR，PR，安定，進行または評価不能）における患者数および割合ごとに要約した。

CBR24

ITT 集団を対象として，治験責任医師判定（RECIST v1.1）に基づく最良総合効果（CR，PR または安定）が無作為割り付けから 24 週以上持続した患者の割合と定義した CBR24 を投与群間で比較した。CBR24 の点推定値および 95% CI を示した。

1.2.1.4.3. 探索的評価項目

1.2.1.4.3.1. DOR

本 2.7.3 項に示す有効性の探索的評価項目は，OR が得られた患者における DOR である。

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。

1.2.1.4.3.2. PRO

EORTC-QLQ-C30 および QLQ-BR23 を用いて PRO を探索的に評価した。複数項目のスコアは，項目の半分以上が所定の時点で評価された場合に算出した。ベースライン時に PRO の質問票の回答を完了し，ベースライン後の少なくとも 1 時点で回答が得られた患者を PRO 評価集団と定義し，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までの期間を生存時間解析法を用いて評価した。全般的健康状態・QoL（および機能尺度）の臨床的に意味のある悪化までの期間は，無作為割り付け日から，ベースラインから 10 ポイント以上減少し，その後も継続して 10 ポイント以上減少した最初の時点までの期間と定義した。症状尺度の悪化までの期間は，無作為割り付け日から，ベースラインから 10 ポイント以上増加し，その後も継続して 10 ポイント以上増加した最初の時点までの期間と定義した。

1.2.2. C3441030 試験（国内第 1 相試験）

1.2.2.1. 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を有する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。

PKリードイン期間およびCycle 1に発現した，タラゾパリブと関連する以下の有害事象をDLTとした。

- 血液学的毒性：7日間を超えて持続するGrade 4の好中球減少症，1時間を超えて持続する発熱性好中球減少症，Grade 3以上の好中球減少性感染，Grade 2以上の出血を伴うか輸血が必要なGrade 3以上の血小板減少症，Grade 4の血小板減少症，輸血が必要なGrade 3の貧血，Grade 4の貧血，Grade 3の好中球減少症またはGrade 3の血小板減少症によりCycle 1で合計7日以上の休薬が生じた場合

- 非血液学的毒性：Grade 3以上の有害事象。ただし，次の場合を除く。臨床的に重要ではないGrade 3以上の臨床検査値異常，臨床的に重要ではないGrade 3以上の非血液学的毒性，72時間以内に医学的介入に反応するGrade 3以上の悪心，嘔吐および下痢，7日以内にGrade 2以下に回復するGrade 3以上の疲労

- 肝毒性：ALTまたはASTがULNの5倍を超える（ALTまたはASTの異常が肝炎の症状および徴候に関連している場合はより低い閾値を考慮することとした）かつベースライン値の2倍を超える，ALTまたはASTがULNの3倍以上で同時に総ビリルビンがULNの2倍を超える，総ビリルビンがULNの5倍を超える

- 一般毒性：タラゾパリブに関連する毒性により規定量の75%を投与できない場合

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。

1.2.2.2. 被験者集団

用量漸増パート：

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。

用量漸増パートでは次の基準に該当する患者は除外した。ステロイドの投与が必要な既知の症候性脳転移を有する，治験薬初回投与前 4 週間以内に大きな外科的処置，全身抗がん療法または放射線療法の治療歴を有する，治験薬初回投与前 2 週間以内に骨病変による痛みのために緩和的放射線療法を受けた，過去に造血幹細胞移植を必要とする高用量化学療法を受けた，過去に骨髄の 25%を超える領域に放射線照射を受けた。

拡大パート：

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。

拡大パートでは次の基準に該当する患者は除外した。術前および術後補助化学療法の治療歴がない，一次治療の対象となる局所進行または転移乳癌患者［ただし，治験責任医師がタラゾパリブなどの PARP 阻害薬による治療が患者にとって最善であると判断した場合を除く］，PARP 阻害薬（iniparib を除く）による治療歴がある，局所進行または転移乳癌に対して施行されたプラチナ製剤投与中に客観的な疾患進行が認められた，治験薬投与開始前 14 日以内に細胞傷害性化学療法，放射線療法，抗ホルモン療法またはその他の標的抗がん療法を受けた，HER2 陽性乳癌を有する，活動性炎症性乳癌（TNM 分類が T4d である）を有する。

1.2.2.3. 有効性評価項目

腫瘍評価：画像検査には胸部，腹部および骨盤の CT または MRI スキャンを含めた。ベースライン時に特定し，報告した各病変の評価と同一の画像検査法を，それ以降の腫瘍評価で用いた。

抗腫瘍効果の評価：ベースライン時，投与期間中，疾患進行（病状悪化など）が疑われるあらゆる時点，投与を中止した時点（過去 6 週間以内に実施していない場合）および疾患進行が臨床的に疑われる時点で行われた放射線学的画像による腫瘍評価に基づいた。抗腫瘍効果の評価は，RECIST v1.1 を用いて行った。拡大パートでは，CR および 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。さらに，BICR を実施した。

拡大パートでの適格性判定のための gBRCA 変異の評価：拡大パートに組み入れる患者は，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 の変異が特定されていることとした。

1.2.2.4. 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。

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

1.2.3.1. 試験デザイン

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。転移性疾患に対する化学療法歴に基づき，患者を次のコホートのいずれかに登録した。

- コホート 1：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。プラチナ製剤を含む前治療が 2 レジメン以上ある患者は，直近のレジメンによって奏効が認められていることとした。

- コホート 2：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。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，EORTC-QLQ-C30 および QLQ-BR23 を用いて評価した QoL，治験責任医師判定による ORR，CBR24 および DOR，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。

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。しかし，毒性から回復させるために次のサイクルの延期を可能とした。治験依頼者および治験責任医師の判断により，毒性に対する用量調節を可能とした。治験参加者は，最初の 2 サイクルの第 1，8 および 15 日に来院することとし，その後のサイクルでは重大な血液学的毒性またはその他の毒性の発現がなければ，第 8 日および第 15 日の来院は任意とした。画像データおよび裏付けとなる臨床データ（過去の放射線療法を含む）を評価するため，盲検下 IRF を設けた。

画像診断上の疾患進行，許容できない毒性の発現，患者による同意の撤回，治験責任医師による投与中止の判断，または治験依頼者による治験終了の判断がされるまで，タラゾパリブの投与を継続した。投与終了時の評価は，治験薬の最終投与から 30 日後または新たな抗腫瘍療法の開始前のいずれか早い時点で実施した。長期追跡調査期間中，すべての患者の生存状況およびその後の抗がん剤使用について追跡した。IRF による画像診断上の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療を中止した患者については，画像診断上の進行について追跡評価を行った。生存調査を死亡まで継続した。

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。

1.2.3.2. 被験者集団

組織学的または細胞学的に確認され，根治的放射線療法または外科的治療に適さない局所進行乳癌あるいは転移性疾患を有する患者であり，治験依頼者が承認した検査室による判定に基づき，有害または有害と疑われる，あるいは病的な gBRCA1 または gBRCA2 変異が確認された成人患者を適格とした。コホート 1 では，転移性疾患に対するプラチナ製剤による前治療により CR または PR が認められ，プラチナ製剤の最終投与から 8 週間を超えた後に疾患進行が認められた患者を適格とした。コホート 2 では，転移性疾患に対して 3 レジメン以上の細胞傷害性化学療法の前治療歴（プラチナ療法を除く）があることとした。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。HER2 陽性乳癌（HER2 標的療法に耐性を示さない場合），活動性の炎症性乳癌，前回の画像検査以降に進行した，または副腎皮質ステロイドを必要とする治療が不十分な CNS 転移，軟膜癌または悪性疾患（治癒した BRCA 関連がん，上皮内癌または非黒色腫皮膚癌，または 5 年以上前に治療し再発のないものを除く），あるいは PARP 阻害薬による治療歴を有する患者は本治験への組み入れは不可とした。外科的大手術または細胞毒性を有する化学療法，放射線，ホルモン療法あるいは治験薬または医療機器の使用は，Cycle 1 の第 1 日の前 14 日以内の使用を禁止した。

すべての選択基準および除外基準を C3441008 CSR Section 9.3 に示した。

1.2.3.3. 有効性評価項目

有効性の主要評価項目は RECIST v1.1 に基づく ORR であり，盲検下で IRF が判定した。画像による効果判定［CT（推奨），MRI または X 線］は，IRF 判定による画像診断上の疾患進行または新たな抗腫瘍療法の開始まで，最初の 24 週は 6 週ごとに，その後は 12 週ごとに行い，臨床的に疾患進行が疑われた場合はそれより早い時点で実施した。24 週以降に CR または PR が認められた場合，最初に奏効が認められてから 4 週間以上経過後に画像による効果の再判定を実施した。IRF 評価による画像診断上の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，画像診断上の進行について追跡評価を行った。

有効性の副次評価項目は CBR24，IRF 判定による奏効例（CR＋PR，部分集団解析）の DOR，PFS および OS とした。

1.2.3.4. PRO

PRO は，スクリーニング/ベースライン時，最初の 24 週は 6 週ごと，その後は 12 週ごと，規定外の腫瘍評価時および投与終了時に EORTC-QLQ-C30 を用いて評価した。腫瘍マーカー評価（CA 15.3 および CA 27.29）をスクリーニング/ベースライン時，最初の 24 週は 6 週ごと，それ以降は 12 週ごと，および投与終了時に任意で実施した。ベースラインで正常だった場合は，評価を繰り返し実施しなかった。

1.2.3.5. 統計解析

主要評価項目

盲検下での IRF 判定による ORR とは，データカットオフ日時点で RECIST v1.1 に基づく奏効（CR または PR）が認められた患者の割合と定義し，奏効を確定することとした。IRF による奏効の評価に基づいて，主要評価項目の解析を行った。ORR の主要解析は，最後の患者が治験薬の初回投与後 18 週間以内に奏効が認められるか確認した後に実施した。点推定値および正確 2 項分布の両側 95% CI を算出した。

副次評価項目

- CBR24 は，RECIST v1.1 に基づき IRF 判定により CR，PR または 24 週間以上持続する安定を示した患者の割合と定義し，奏効（CR または PR）を確定することとした。腫瘍評価可能集団に含まれるすべての患者について，CBR24 をコホート別に要約した。

- DOR は，最初に OR が認められた日から，RECIST v1.1 に基づき IRF により判定された疾患進行，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。DOR は，IRF 判定により OR（最初の OR から 28 日以上後に確定）が得られた腫瘍評価可能集団の患者を対象として，コホート別に要約した。

- PFS は，治験薬が最初に投与された時点からデータカットオフ日以前に RECIST v1.1 に基づき治験責任医師が疾患進行を判定した時点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。治験責任医師判定の PFS は，ITT 集団について要約した。

- OS は治験薬が最初に投与された時点から原因を問わない死亡までの期間と定義した。OS の解析は，ITT 集団についてコホート別に実施した。Kaplan-Meier 法を用いて各コホートの OS の中央値およびその 95% CI を推定した。

探索的評価項目

- 治験責任医師判定による ORR，最良総合効果，CBR24 および DOR，奏効までの時間（治験責任医師および IRF 判定），IRF 判定による PFS，C3441008 試験 SAP で定義された腫瘍量の評価（C3441008 CSR Appendix 16.1.9.1）を評価した。

- EORTC-QLQ-C30 および QLQ-BR23 質問票を用いて QoL を評価し，記述的に要約した。さらに，機能尺度，全般的健康状態・QoL（EORTC-QLQ-C30），および疾患特異的症状（EORTC-QOL-BR23）の悪化までの期間を報告した。

- 血液および腫瘍組織検体を用いた薬力学およびゲノム解析を実施し，別途報告することとした。

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

1.2.4.1. 試験デザイン

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。

パート 1

用量漸増期では，Cycle 1 の第 1 日にタラゾパリブを単回経口投与した。PK パラメータを測定するために投与後 96 時間にわたって血液検体を採取し，7 日間の休薬期間を設けて安全性を評価した。タラゾパリブの反復投与を Cycle 1 の第 8 日に開始し，第 35 日まで継続した（28 日連日投与）。第 35 日に PK パラメータ測定のため 96 時間にわたり検体を採取し，Cycle 1 の第 42 日（すなわち Cycle 1 の最終日）まで 7 日間の休薬期間を設けて安全性を評価した。その後，（Cycle 2 の第 1 日から）28 日間の連日投与を再開し，休薬期間を設けなかった。

パート 1 では，すべての患者を対象にタラゾパリブの安全性，PK，薬力学および予備的な有効性を評価し，パート 2（用量拡大）ではタラゾパリブの用量を検討した。患者は，タラゾパリブの最終投与後 10 日以内に投与終了時評価のため，また，最終投与後 30 日以内に安全性追跡調査のために再来院した。

標準的な用量漸増デザインを用いて，0.025 mg/日から各コホートにおける MTD を決定した。MTD は，DLT の発現が 6 例中 1 例以下であった最高用量と定義した。

パート 2

パート 1 で MTD が確定した後に，患者を用量拡大パートに組み入れ，RP2D で 1 日 1 回タラゾパリブを投与した。パート 2 に組み入れる予定の約 70 例のうち，約 10 例は gBRCA 関連乳癌を有することとした。タラゾパリブは Cycle 1 の第 1 日から 1 日 1 回投与し，1 サイクル 28 日間で反復投与した。用量拡大パートのすべての患者を対象に，タラゾパリブの安全性，PK，薬力学および予備的な有効性を評価した。患者はタラゾパリブの最終投与後 30 日以内に安全性追跡調査のため再来院した。

パート 1 およびパート 2

治験薬の投与は，疾患進行または許容できない毒性が認められるまで，あるいは治験の中止基準に該当するまで継続した。

1.2.4.2. 被験者集団

組織学的または細胞学的に確認された，切除不能な局所進行または転移性固形癌を有し，標準治療がないかまたは標準治療が無効であった患者のうち，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 以下の患者を適格とした。妊娠可能な女性においては，スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性であり，治験薬の最終投与 30 日後まで有効な方法により避妊することに同意することとした。パート 2 では，病的または有害な BRCA 変異が確認されている必要があった。プラチナ製剤による治療歴のある患者は，プラチナ製剤の最

終投与後 8 週間以内に増悪が認められず，転移性疾患に対する治療歴は 4 レジメン以下の患者を組み入れ可能とした。CNS 転移の治療が不十分である患者，骨髄または幹細胞移植のために高用量の化学療法の治療歴を有している患者，吸収に影響を及ぼす外科的処置歴，消化管疾患，活動性消化性潰瘍疾患を有する患者は除外した。また，パート 2 では，PARP 阻害薬による前治療を受けた患者は除外した。

すべての選択基準および除外基準を C3441007 CSR Section 9.3 に示した。

1.2.4.3. 有効性評価項目

副次目的である予備的な抗腫瘍効果を CT（推奨方法），MRI 検査，X 線検査またはその他の画像法や臨床的な評価，骨病変が臨床的に疑われる場合は骨スキャンなどを用いて評価した。腫瘍評価をスクリーニング時，Cycle 1 終了時（パート 1 の場合は第 42 日），Cycle 3，Cycle 5 の終了時に実施し，パート 2 では，それ以降 3～4 ヵ月に 1 回，臨床的に必要な場合または疾患進行が臨床的に疑われる場合に実施した。パート 1 およびパート 2 とも，腫瘍マーカーの評価を Cycle 1 の終了時およびそれ以降は 4 週ごとに実施した。ベースライン時に骨病変が認められた患者または新たな骨病変が疑われる患者に対し，スクリーニング時および 4 サイクルごとに骨スキャンを実施した。

測定可能病変を有する患者では，腫瘍を放射線学的に評価し，RECIST v1.1 に従って治験責任医師が治療に対する反応を判定した [29]。奏効は，4～6 週間間隔で実施した 2 回の評価に基づく CR または PR と定義した。

1.2.4.4. 統計解析

本治験に登録された乳癌患者集団の解析で用いた統計手法を本項に示した。本治験のすべての解析は記述統計であった。time to event の評価項目には Kaplan-Meier 法を用いた。用量群別または MTD を基準とした群別に要約し，個々の患者の結果は最初に投与した用量別に要約した。コホートは，決められた投与量で治療を開始したすべての患者と定義した。MTD の決定には DLT 評価可能患者のみを含めた。RP2D の決定のために，用量漸増期および用量拡大期で得られたすべてのデータを検討し，評価した。

乳癌患者について，ORR を用量群別およびプラチナ製剤による前治療の有無別に要約した。OR（RECIST v1.1 に基づく確定 CR または確定 PR）は，少なくとも 4 週間（28 日）間隔で実施した 2 回の評価で CR または PR が確定されることと定義した。ベースライン時の評価を実施したが，投与後の評価を実施しなかった患者は，非奏効例とみなした。奏効が認められた患者の例数，割合およびその 95% CI を示した。CI は Clopper-Pearson の正確信頼区間法を用いて算出した。

治験薬初回投与の少なくとも 42 日後，治験責任医師は RECIST v1.1 に基づいて，最良総合効果（確定 CR，確定 PR，安定，疾患進行の順）を判定し，用量群別，試験パート別，BRCA 変異の有無別およびホルモン受容体の発現状況別に集計し，一覧表に示した。特に断りのない限り，本治験の目的および CSR 用の SAP で規定されたとおり，データ要約に示した総合効果は，治験責任医師が記録した病変測定値を用いて，治験依頼者が RECIST v1.1 に基づき算出した病変データに基づいて判断されたものである。総合効果については，患者の例数，割合およびその 95% CI を示した。CI は Clopper-Pearson の正確信頼区間法を用いて算出した。

本治験では，PFS は治験薬の初回投与日から疾患進行（RECIST v1.1 に基づく進行または臨床的進行）が確認された日，または原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。PFS は用量群別および BRCA 変異の有無別に要約した。

RECIST v1.1 に基づき奏効が認められた患者の DOR は，最初に奏効が確定された日（少なくとも 28 日経過後）から最初に疾患進行が確認された日または死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。DOR を用量群別および BRCA 変異の有無別に要約した。

RECIST v1.1 に基づく最良総合効果が安定と判定された患者の安定期間は，治験薬の初回投与日から最初に疾患進行が確認された日または死亡日のいずれか早い日までの期間と定義した。

腫瘍量（標的腫瘍の大きさおよびリンパ節）の最大変化率を要約した。

薬力学解析報告書（M5.3.5.2 C3441007 Pharmacodynamics Analysis Report）に記載したとおり，バイオマーカー解析を実施した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 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，16 ヵ国（北米，欧州，ブラジル，韓国，オーストラリアおよび台湾）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に割り付けた（C3441009 CSR Table 14.1.1.2）。

本治験では，治験に参加した患者の 98.4%が女性であった。患者の年齢の中央値は 46 歳（範囲：24～88 歳）であった。69.6%の患者は白人であり，10.9%がアジア人，3.0%が黒人またはアフリカ系アメリカ人であった。タラゾパリブ群では，患者の 46.3%が BRCA1 陽性であり，53.7%が BRCA2 陽性であった。PCT 群では，患者の 43.8%が BRCA1 陽性であり，56.3%が BRCA2 陽性であった。患者の疾患特性および乳癌に対する前治療に関するさらなる情報は，3.1.2 項に示した。

本治験の有効性の結果の要約［データカットオフ：2017 年 9 月 15 日（OS 以外），2019 年 9 月 30 日（OS の最終解析）］を Table 3 に示した。

Table 3. Summary of Key Efficacy Results in Study C3441009

Efficacy Analysis of Primary Endpoint		
	Talazoparib	**PCT**
PFS by IRF	N=287	N=144
Median (95% CI), months	8.6 (7.2, 9.3)	5.6 (4.2, 6.7)
HR (95% CI); 2-sided p-value[a]	0.542 (0.41, 0.71); <0.0001	
Key Sensitivity, Secondary and Exploratory Efficacy Results		
Overall survival	N=287	N=144
Median (95% CI), months	19.3 (16.6, 22.5)	19.5 (17.4, 22.4)
HR (95% CI); 2-sided p-value[a]	0.848 (0.670, 1.073); 0.1693	
Objective response by investigator[c]	N=219	N=114
ORR (%, 95% CI)	62.6 (55.8, 69.0)	27.2 (19.3, 36.3)
Odds Ratio (95% CI); 2-sided p-value[b]	4.99 (2.9, 8.8); <0.0001	
Objective response by investigator (confirmed CR/PR)	N=219	N=114
ORR (%, 95% CI)	50.2 (43.4, 57.0)	18.4 (11.8, 26.8)
Odds Ratio (95% CI); 2-sided p-value[b]	4.85 (2.7, 9.1); <0.0001	
Duration of response (DOR) by investigator	N=137	N=31
Median (IQR), months	5.4 (2.8, 11.2)	3.1 (2.4, 6.7)
Clinical benefit rate (CBR)	N=287	N=144
CBR24 (%, 95% CI)	68.6 (62.9, 74.0)	36.1 (28.3, 44.5)
Odds Ratio (95% CI); 2-sided p-value[b]	4.28 (2.69, 6.83); <0.0001	
PFS by investigator	N=287	N=144
Median (95% CI), months	7.0 (5.7, 7.6)	4.4 (2.9, 5.6)
HR (95% CI); 2-sided p-value[a]	0.538 (0.42, 0.69); <0.0001	

Source: C3441009 CSR Table 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
CBR=clinical benefit rate; CI=confidence interval; CR=complete response; DOR=duration of response; HR=hazard ratio; IQR=interquartile range; IRF=independent radiology facility; ORR=objective response rate; PCT=physician's choice treatment; PFS=progression-free survival; PR=partial response; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.

a. Stratified Log-rank test.
b. Based on stratified Cochran-Mantel-Haenszel method.
c. Per RECIST 1.1 confirmation of CR/PR was not required.

2.1.1. 主要評価項目：IRF 判定による PFS

2017 年 9 月 15 日のデータカットオフ日時点で，タラゾパリブ群の患者の 64.8%および PCT 群の患者の 57.6%に PFS イベントが発現していた。タラゾパリブ群では 22.3%の患者が治験薬を継続していたのに対し，PCT 群では 4.9%であった。IRF 判定による PFS を Table 20 に要約し，Kaplan-Meier 曲線を Figure 1 に示した。

本治験は主要目的を達成し，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）

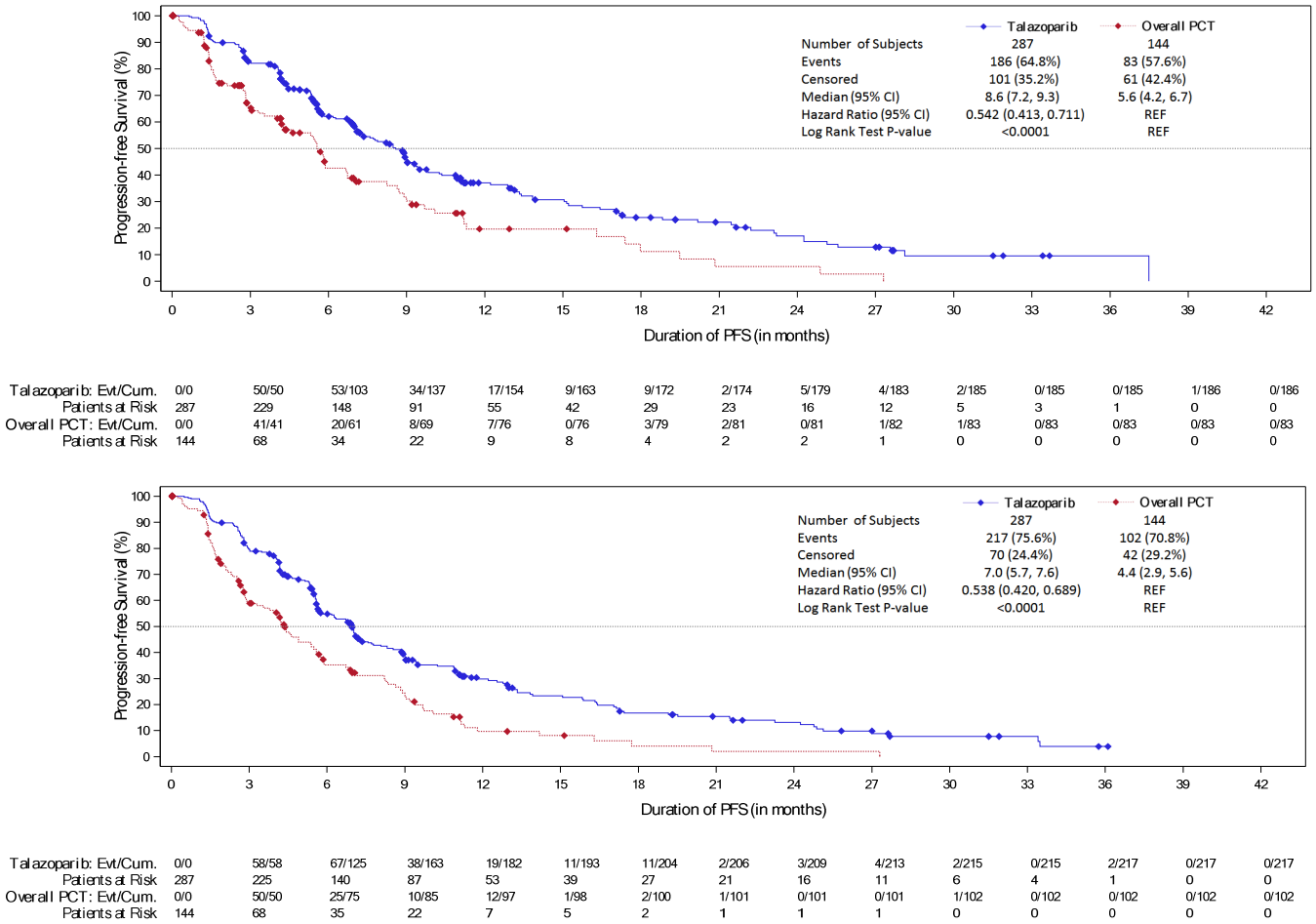
（Table 20）。IRF 判定による PFS の中央値はタラゾパリブ群で 8.6 ヵ月（95% CI：7.2，9.3），PCT 群で 5.6 ヵ月（95% CI：4.2，6.7）であった。両投与群の PFS の Kaplan-Meier 曲線は早い時期で差が認められ，その差は 3 年間の観察期間を通じて継続した。1 年後の推定無増悪生存率（IRF 判定）は PCT 群と比べてタラゾパリブ群で約 2 倍であった（タラゾパリブ群 37%，PCT 群 20%）。

感度分析：治験責任医師判定による PFS

データカットオフ日時点で，ITT 集団の患者の 74.0%が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：75.6%，PCT 群：70.8%）（C3441009 CSR Table 14.2.1.2）。

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（Figure 1）。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。

Figure 1. Kaplan-Meier Curves of PFS by IRF (top) and by Investigator Assessment (bottom) in Study C3441009 – Primary Efficacy Endpoint (ITT Population)



Source: C3441009 CSR Figure 14.2.1.1.2 (top) and Figure 14.2.1.2.1 (bottom).
CI=confidence interval; Cum=cumulative; Evt=event; ITT= intent-to-treat; PCT=physician's choice treatment; PFS=progression-free survival; REF=reference treatment group.

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（C3441009 CSR Tables 14.2.1.16.1 および 14.2.1.16.2）。IRF 判定と治験責任医師判定との早期の不一致率はタラゾパリブ群で 34.0%，PCT 群で 31.6%であり，IRF 判定と治験責任医師判定との後期の不一致率はタラゾパリブ群で 38.6%，PCT 群で 43.4%であった。早期不一致率の差は+2.4%であり，後期の不一致率の差は−4.8%であったことから，タラゾパリブ群に有利となる読影者間のバイアスは認められなかった。

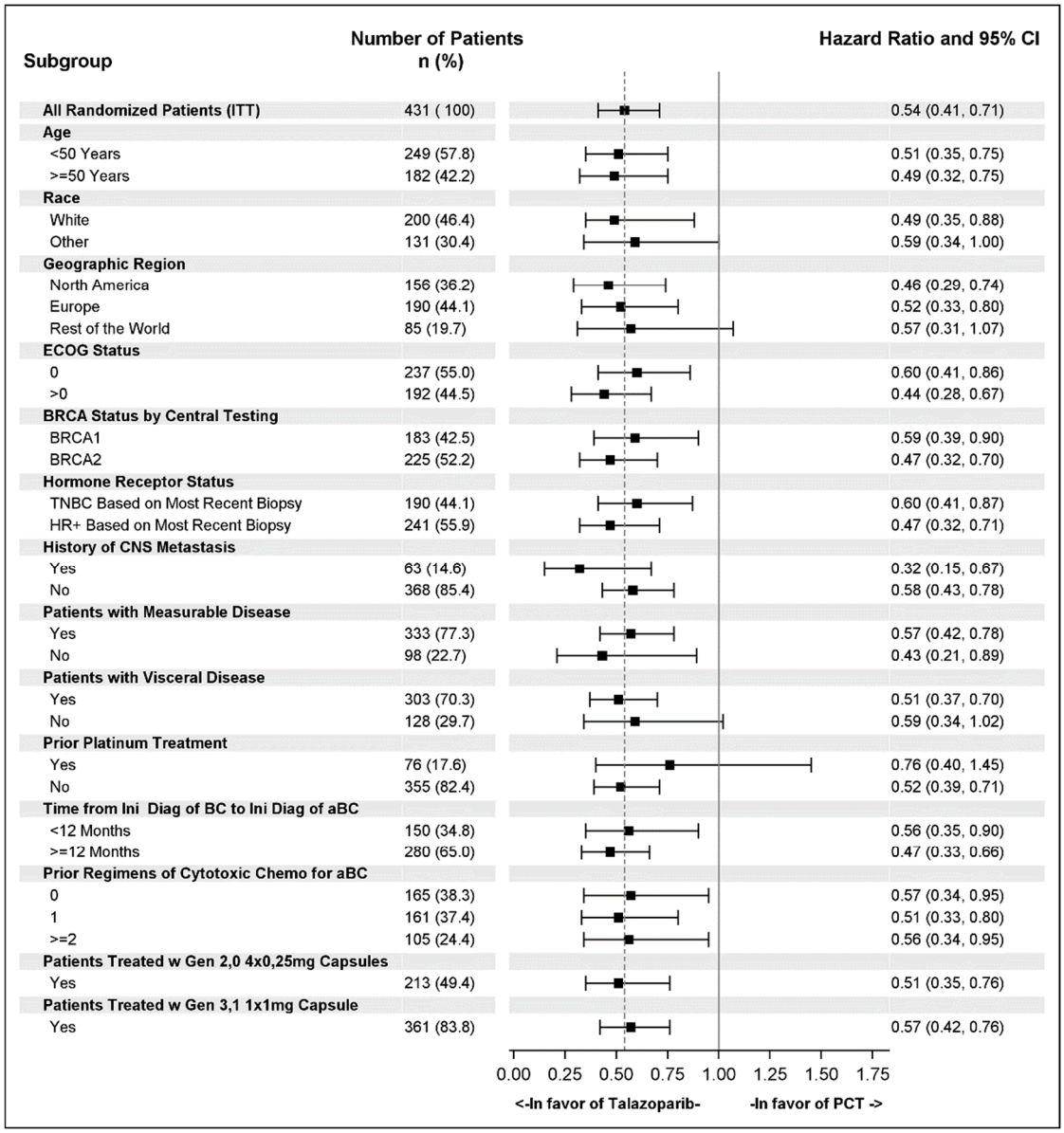
PFS に関するその他の感度分析

C3441009 試験の SAP（C3441009 CSR Appendix 16.1.9.1 Section 9.8.2.2）に要約したように，進行イベントの異なる定義および打ち切り規則に基づいて，PFS の追加の感度分析を事前に規定し，実施した。感度分析では，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（Table 19）。

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 転移の既往，細胞傷害性化学療法の前治療歴およびプラチナ製剤による化学療法の前治療歴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（Figure 2）。

Figure 2. Forest Plot of PFS by IRF Assessment for Key Subgroups in Study C3441009 (ITT Population; Stratified Analyses)



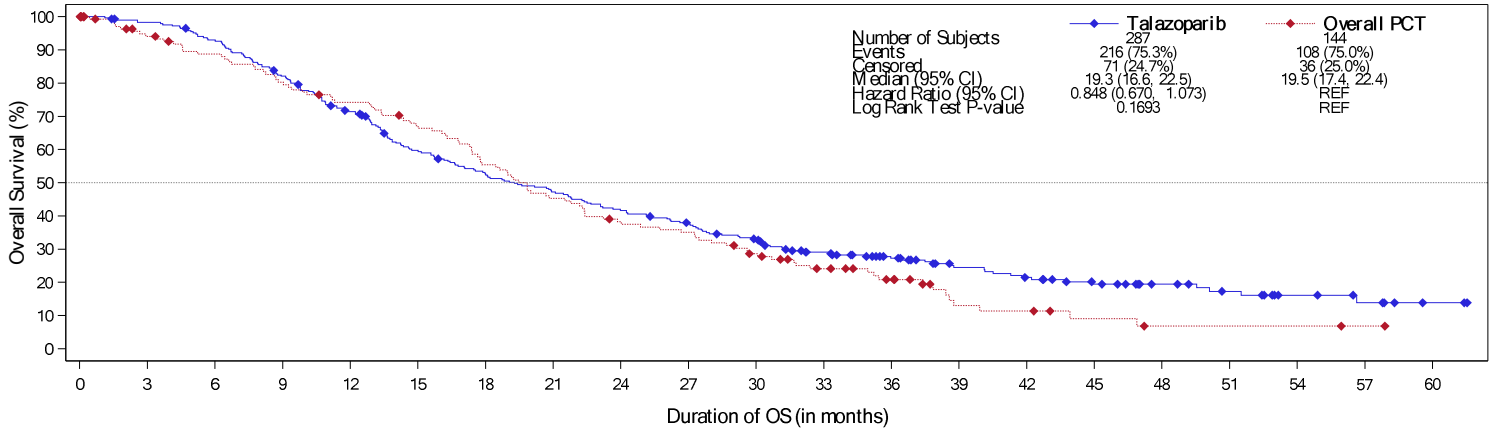
2.1.2. 副次評価項目

OS

OS の最終解析のデータカットオフ（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 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 3）。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 21）。

Figure 3. 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.

ORR

測定可能病変を有する ITT 集団（N=333）について，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，投与群間の差は 35.4%（95% CI：25.0，45.7）であった（Table 22）。ORR の投与群間の差は，層別 Cochran Mantel Haenszel 検定によるオッズ比は 4.99（95% CI：2.93，8.83；p<0.0001）であり，タラゾパリブ群が統計的に有意であった。ベースラインで測定可能病変を有するタラゾパリブ群の患者 219 例のうち，CR が認められた患者は 5.5%（12 例），PR が認められた患者は 57.1%（125 例）であった。PCT 群のベースラインで測定可能病変を有する患者 114 例では，CR が認められた患者はなく，PR が認められた患者は 27.2%（31 例）であった。

治験責任医師判定により確定した奏効の感度分析について，ORR 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。治験責任医師判定により確定した ORR の群間差について，層別 Cochran Mantel-Haenszel 検定によるオッズ比は 4.85（95% CI：2.69，9.10）であり，タラゾパリブ群が統計的に有意であった（p<0.0001）。

測定可能病変を有する患者を対象に実施したその他の感度分析では，主要解析と同じ統計手法を用い，2 名の IRF 判定者により判定された最悪効果および最良効果に基づく OR を含めた。IRF 判定による ORR は，1.2.1.4.2 項に示したとおり adjudicate しなかった（C3441009 CSR Tables 14.2.2.3，14.2.2.4）。

CBR24

CBR24 は治験責任医師判定による奏効に基づき評価した。タラゾパリブ群では PCT 群に比べて，CBR24 はほぼ 2 倍に上昇した［タラゾパリブ群：68.6%（95% CI：62.93，73.97），PCT 群：36.1%［95% CI：28.28，44.53，（p<0.0001）］（Table 19）。

2.1.3. 探索的評価項目

DOR

DOR は治験責任医師判定を用いて評価した。データカットオフ日時点でタラゾパリブ群の患者の 62.6%および PCT 群の患者の 27.2%に奏効が認められた。これらの患者のうち，タラゾパリブ群では 72.3%，PCT 群では 80.6%がその後，疾患進行または死亡した（Table 24）。

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（C3441009 CSR Table 14.2.4.1 および Figure 14.2.4.1.1）。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。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。

2.1.4. 有効性のまとめ

本治験では主要目的が達成され，gBRCA 変異陽性，HER2 陰性の局所進行または転移乳癌患者においてタラゾパリブ群では，疾患進行または死亡の相対リスクが 46%減少し［ハザード比 0.542，（95% CI：0.413，0.711）；両側層別 log-rank 検定 p<0.0001］，PCT 群と比較して，PFS

（IRF 判定）の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。1 年無増悪生存率の推定値はタラゾパリブ群が PCT 群の約 2 倍（タラゾパリブ群：37%，PCT 群：20%）であった。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 の主要解析の頑健性を支持するものであった。PCT 群と比較してタラゾパリブ群で認められた良好な治療効果は，事前に規定した臨床的部分集団で維持された。

副次有効性評価項目の解析は，有効性の主要解析の結果を支持した。OS の最終解析において，推定ハザード比は 0.848（95% CI：0.670，1.073）であり，タラゾパリブ群で良好な傾向が認められた。本治験終了後の治療に不均衡が認められた。特に，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）。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），投与群間の差は 35.4%（95% CI：25.0，45.7）であり，タラゾパリブ群は PCT 群と比較して ORR の改善を示した。タラゾパリブ群の ORR は PCT 群の 2 倍以上であり，オッズ比は 4.99（95% CI：2.93，8.83；p<0.0001）であった。タラゾパリブ群の患者の 23%が 1 年以上奏効を維持したのに対し，PCT 群では 1 年以上奏効を維持した患者は認められなかったことから，タラゾパリブ群で達成された奏効は持続的であった。CR はタラゾパリブ群で 5.5%に認められたが，PCT 群では CR が認められた患者はいなかった。75%の患者（12 例中 9 例）で効果が 1 年を超えて持続したことから，CR は持続的であった（C3441009 CSR Section 11.4.2.2）。

すべての time-to-event 解析（IRF 判定による PFS，治験責任医師判定による PFS，OS）の結果から，治験薬投与を受けた患者では治療効果が大幅に延長することが示され，タラゾパリブ投与について，長期的な効果が持続するという考え方が支持された。DOR の結果は，他の time-to-event 解析の結果と類似していた。

2.1.5. PRO

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。

本治験では，ベースラインスコアからの変化量について，特定の共変量で調整した経時的反復測定混合モデル法を用いて投与群間で比較した。さらに，すべての EORTC-QLQ-C30 スコアおよび QLQ-BR23 スコアについて，各投与群の臨床的に意味のある悪化までの期間を Kaplan-Meier 生存法を用いて評価し，投与群と層別 log-rank 検定および層別 Cox 回帰モデルにより評価した。ベースラインからの平均変化量と EORTC-QLQ-C30 および QLQ-BR23 の臨床的に意味のある悪化までの期間の投与群間の比較において，統計的に有意な結果が示され，それぞれ 2.1.5.1 項および 2.1.5.2 項に示した。すべての PRO 解析の要約を SAP（C3441009 CSR Appendix 16.1.9.1）に示した。PRO の解析について，多重性の調整は考慮しなかった。詳細な結果は C3441009 Supplemental PRO CSR に示した。

2.1.5.1. 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）］（C3441009 CSR Table 14.2.5.8）。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］（C3441009 CSR Table 14.2.5.7）。

さらに，以下に示した機能尺度および症状尺度について，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。

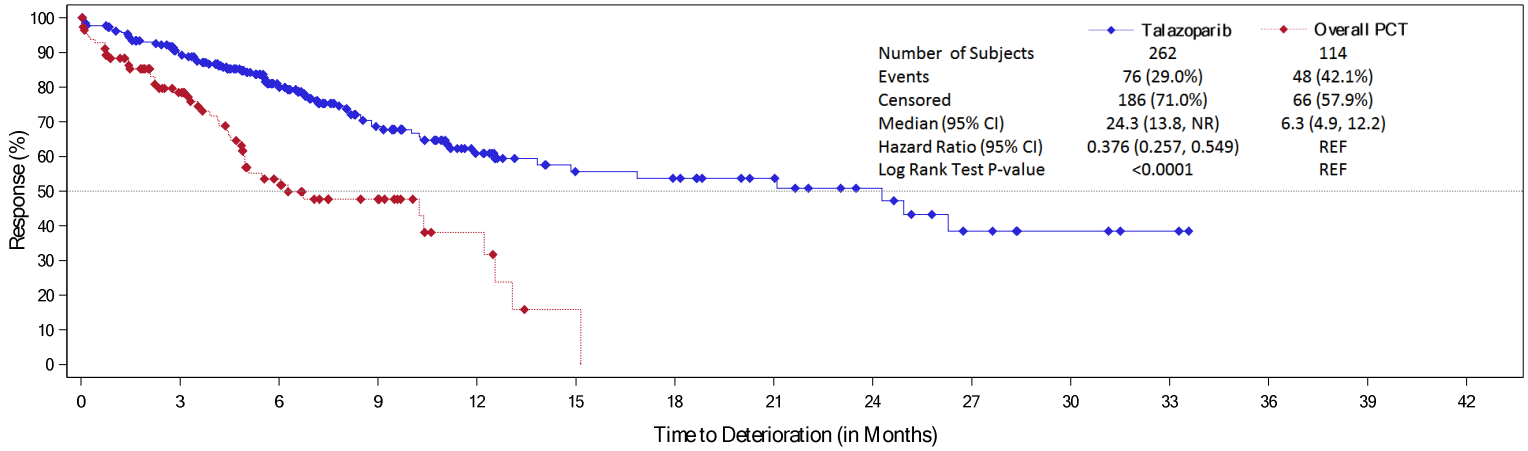
- 機能尺度： 身体機能［9.8（95% CI：5.6，13.9），p<0.0001］，日常役割機能［12.4（95% CI：7.1，17.7），p<0.0001]，情緒機能［6.9（95% CI：2.0，11.8），p=0.005］，認知機能［5.4（95% CI：0.8，10.0），p=0.02］および社会機能［9.6（95% CI：3.7，15.4），p=0.001］（C3441009 Supplemental PRO CSR Table 6.2～6.6）。
- 症状尺度： 疲労［-12.3（95% CI：-17.2，-7.5），p<0.0001］，疼痛［-13.3（95% CI：- 18.5，- 8.1），p<0.0001］，不眠症［-8.0（95% CI：-13.2，-2.9），p=0.002］および食欲減退［-11.7（95% CI：-17.6，-5.7），p=0.0001］（C3441009 Supplemental PRO CSR Table 6.7～6.15）。

EORTC-QLQ-C30 スコアの臨床的に意味のある悪化までの期間

EORTC-QLQ-C30 の全般的健康状態・QoL 尺度（または機能尺度）の臨床的に意味のある悪化までの期間は，無作為割り付け日から，ベースラインから 10 ポイント以上減少し，その後も継続して 10 ポイント以上減少した最初の時点までの期間と定義した。EORTC-QLQ-C30 症状尺度の臨床的に意味のある悪化までの期間は，無作為割り付け日から，ベースラインから 10 ポイント以上増加し，その後も継続して 10 ポイント以上増加した最初の時点までの期間と定義した[30]。

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］（Figure 4）。

Figure 4. Kaplan-Meier Curves of Time to Deterioration in EORTC-QLQ-C30: Global Health Status/QoL (PRO-Evaluable Population)



Talazoparib: Evt/Cum.	0/0	26/26	18/44	17/61	7/68	3/71	1/72	0/72	1/73	3/76	0/76	0/76	0/76	0/76	0/76
Patients at Risk	262	212	139	78	44	28	26	20	14	7	4	2	0	0	0
Overall PCT: Evt/Cum.	0/0	22/22	17/39	3/42	2/44	3/47	1/48	0/48	0/48	0/48	0/48	0/48	0/48	0/48	0/48
Patients at Risk	114	64	30	17	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: C3441009 CSR Figure 14.2.5.11.1.
Note: ≥10-point decrease and no subsequent observation with a <10-point decrease from baseline.
CI=confidence interval; Cum.=cumulative; EORTC-QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Evt=event; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcomes; QoL=quality of life; REF=reference treatment group.

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（Table 4，Table 5，C3441009 Supplemental PRO CSR Table 2）。

Table 4. Time to Deterioration in EORTC-QLQ-C30: Functional Scales (PRO-Evaluable Population)

EORTC-QLQ-C30 Functional Scale	Time to Deterioration (months) Median (95% CI)[a]	
	Talazoparib	Overall PCT
Physical functioning	28.4 (22.7, NR)	7.6 (5.6, 12.2)
HR (95% CI); p-value[b]	0.307 (0.203, 0.463); <0.0001	
Role functioning	20.5 (16.2, 28.1)	5.6 (4.9, 9.7)
HR (95% CI); p-value[b]	0.364 (0.254, 0.522); <0.0001	
Emotional Functioning	31.5 (20.5, NR)	9.5 (6.3, 12.2)
HR (95% CI); p-value[b]	0.241 (0.154, 0.377); <0.0001	
Cognitive Functioning	25.6 (16.9, NR)	7.9 (5.2, 10.3)
HR (95% CI); p-value[b]	0.387 (0.259, 0.577); <0.0001	
Social Functioning	17.3 (12.6, 32.2)	7.5 (5.0, 13.4)
HR (95% CI); p-value[b]	0.432 (0.297, 0.628); <0.0001	

Source: C3441009 Supplemental PRO CSR Tables 7.2 through 7.6.
CI=confidence interval; EORTC-QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR=hazard ratio; PCT=physician's choice treatment; NR=not reached; PRO=patient-reported outcome.

a. Based on Kaplan-Meier estimates.
b. Hazard ratio was based on stratified Cox regression model with treatment as the only covariate (stratification factors: number of prior cytotoxic chemotherapy regimens, triple negative status, history of central nervous system) and was relative to PCT with hazard ratio <1 favoring talazoparib. P-value was based on a stratified log-rank test.

Table 5. Time to Deterioration in EORTC-QLQ-C30: Symptom Scales (PRO-Evaluable Population)

EORTC-QLQ-C30 Symptom Scale[a]	Time to Deterioration (months) Median (95% CI)[b]	
	Talazoparib	Overall PCT
Fatigue	17.1 (10.5, 27.1)	7.1 (4.3, 9.6)
HR (95% CI); p-value[c]	0.396 (0.279, 0.562); <0.0001	
Nausea and Vomiting	NR (24.2, NR)	9.9 (6.2, 15.1)
HR (95% CI); p-value[c]	0.415 (0.267, 0.644); <0.0001	
Pain	22.7 (16.9, NR)	7.5(5.8, 11.1)
HR (95% CI); p-value[c]	0.337 (0.225, 0.504); <0.0001	
Dyspnea	29.1 (19.4, NR)	11.2 (6.4, 13.4)
HR (95% CI); p-value[c]	0.432 (0.271, 0.689); 0.0003	
Insomnia	21.8 (18.3, NR)	9.0 (5.9, 15.1)
HR (95% CI); p-value[c]	0.299 (0.192, 0.466); <0.0001	
Appetite Loss	NR (19.4, NR)	9.0 (6.7, NR)
HR (95% CI); p-value[c]	0.321 (0.211, 0.486); <0.0001	
Constipation	32.6 (22.8, NR)	10.6 (7.5, NR)
HR (95% CI); p-value[c]	0.463 (0.288, 0.744); 0.0011	
Diarrhea	NR (32.9, NR)	12.2 (9.4, NR)
HR (95% CI); p-value[c]	0.506 (0.278, 0.922); 0.0236	

Source: C3441009 Supplemental PRO CSR Tables 7.7 through 7.14.
CI=confidence interval; EORTC-QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR=hazard ratio; NR=not reached; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

a. Additional results are presented in the Study C3441009 Supplemental PRO CSR.
b. Based on Kaplan-Meier estimates.
c. Hazard ratio was based on stratified Cox regression model with treatment as the only covariate (stratification factors: number of prior cytotoxic chemotherapy regimens, triple negative status, history of central nervous system) and was relative to PCT with hazard ratio <1 favoring talazoparib. P-value was based on a stratified log-rank test.

2.1.5.2. 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。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（C3441009 Supplemental PRO CSR Table 13.6）。

さらに，以下に示した機能尺度および症状尺度について，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。

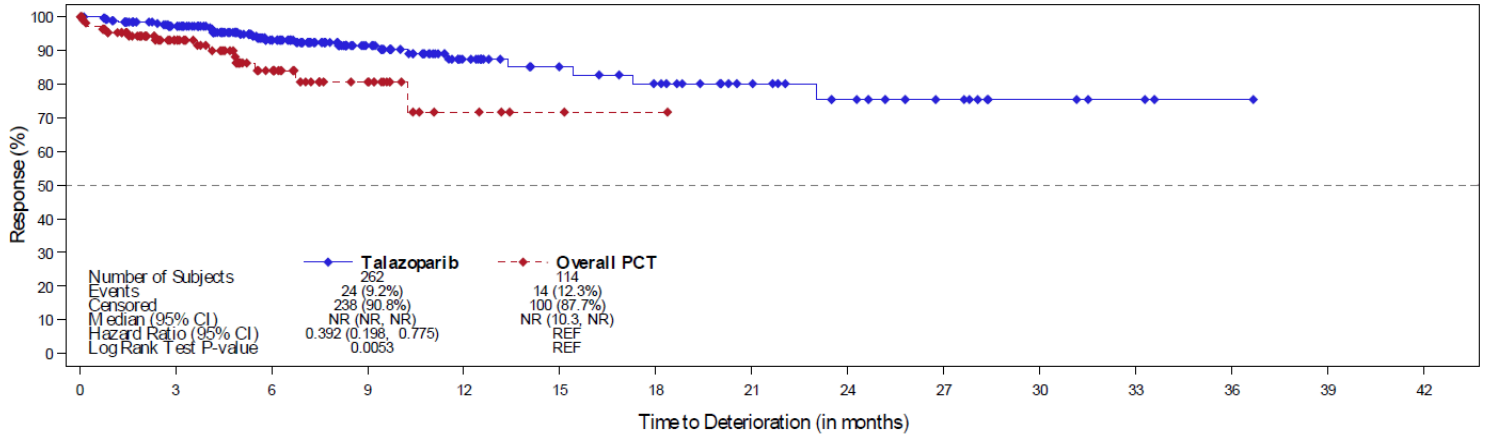
- 機能尺度：容姿［5.2（95% CI：0.4，10.1）；p=0.03］（C3441009 Supplemental PRO CSR Table 13.1）
- 症状尺度：全身療法副作用［-4.8（95% CI：-8.1，-1.6）；p=0.003］および腕の症状［-4.4（95% CI：-8.4，-0.4）；p=0.03］（C3441009 Supplemental PRO CSR Tables 13.5，13.7）

EORTC-QLQ-BR23 スコアの臨床的に意味のある悪化までの期間

EORTC-QLQ-BR23 質問票の機能尺度の臨床的に意味のある悪化までの期間は，無作為割り付け日から，ベースラインから 10 ポイント以上減少し，その後も継続して 10 ポイント以上減少した最初の時点までの期間と定義した。EORTC-QLQ-BR23 の症状尺度の臨床的に意味のある悪化までの期間は，無作為割り付け日から，ベースラインから 10 ポイント以上増加し，その後も継続して 10 ポイント以上増加した最初の時点までの期間と定義した。

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）（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（Table 6 および Table 7）。

Figure 5. Kaplan-Meier Curves of Time to Deterioration in EORTC-QLQ-BR23: Breast Symptoms Scale (PRO-Evaluable Population)



Talazoparib: Evt/Cum.	0/0	7/7	8/15	2/17	3/20	1/21	2/23	0/23	1/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24
Patients at Risk	262	228	148	85	48	35	30	21	15	10	5	3	1	0	0
Overall PCT: Evt/Cum.	0/0	7/7	5/12	1/13	1/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14
Patients at Risk	114	68	34	17	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: C3441009 CSR Figure 14.2.5.12.1.
CI=confidence interval; Cum.=cumulative; Evt=event; EORTC=European Organization for Research and Treatment of Cancer; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome; QLQ-BR23=Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer Module; REF=reference treatment group.

Table 6. Time to Deterioration in EORTC-QLQ-BR23: Functional Scales (PRO-Evaluable Population)

EORTC-QLQ-BR23 Functional Scale[a]	Time to Deterioration (months) Median (95% CI)[b]	
	Talazoparib	Overall PCT
Body Image	32.2 (32.2, NR)	11.1 (8.4, NR)
HR (95% CI); p-value[c]	0.364 (0.224, 0.593); <0.0001	
Future Perspective	NR	NR (8.4, NR)
HR (95% CI); p-value[c]	0.544 (0.316, 0.934); 0.0252	

Source: C3441009 Supplemental PRO CSR Tables 14.1 through 14.4.
CI=confidence interval; EORTC-QLQ-BR23= European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer Module; HR=hazard ratio; NR=not reached; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

a. Additional results are presented in the Study C3441009 Supplemental PRO CSR.
b. Based on Kaplan-Meier estimates.
c. Hazard ratio was based on stratified Cox regression model with treatment as the only covariate (stratification factors: number of prior cytotoxic chemotherapy regimens, triple negative status, history of central nervous system) and was relative to PCT with hazard ratio <1 favoring talazoparib. P-value was based on a stratified log-rank test.

Table 7. Time to Deterioration in EORTC-QLQ-BR23: Symptom Scales (PRO-Evaluable Population)

EORTC-QLQ-BR23 Symptom Scale[a]	Time to Deterioration (months) Median (95% CI)[b]	
	Talazoparib	Overall PCT
Systemic therapy side effects	24.6 (18.7, NR)	7.9 (6.2, 10.3)
HR (95% CI); p-value[c]	0.334 (0.218, 0.511); <0.0001	
Breast symptoms	NR	NR (10.3, NR)
HR (95% CI); p-value[c]	0.392 (0.198, 0.775); 0.0053	
Arm symptoms	NR (17.3, NR)	13.2 (7.2, NR)
HR (95% CI); p-value[c]	0.460 (0.290, 0.730); 0.0008	

Source: C3441009 Supplemental PRO CSR Tables 14.5 through 14.8.
CI=confidence interval; EORTC-QLQ-BR23= European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer Module; HR=hazard ratio; NR=not reached; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

a. Additional results are presented in the Study C3441009 Supplemental PRO CSR.
b. Based on Kaplan-Meier estimates.
c. Hazard ratio was based on stratified Cox regression model with treatment as the only covariate (stratification factors: number of prior cytotoxic chemotherapy regimens, triple negative status, history of central nervous system) and was relative to PCT with hazard ratio <1 favoring talazoparib. P-value was based on a stratified log-rank test.

2.1.5.3. PRO のまとめ

主な PRO の結果は以下のとおりである。

- タラゾパリブ群では PCT 群と比較して，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，認知機能および社会機能），および容姿の機能尺度のベースラインスコアからの推定変化量に良好で統計的に有意な差が認められた。

- タラゾパリブ群ではPCT群と比較して，疲労，疼痛，不眠症，食欲減退，全身療法副作用，乳房症状および腕の症状のベースラインスコアからの推定変化量に良好で統計的に有意な差が認められた。

- タラゾパリブ群ではPCT群と比較して，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，認知機能および社会機能），および容姿ならびに健康の見通しの機能尺度の臨床的に意味のある悪化までの期間が統計的に有意に長かった。

- タラゾパリブ群ではPCT群と比較して，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，乳房症状および腕の症状の臨床的に意味のある悪化までの時間が統計的に有意に長かった。

2.2. C3441030試験（国内第1相試験）

BRCA1/2遺伝子変異検査による事前スクリーニングを含め104例をスクリーニングし，そのうち28例（用量漸増パート9例，拡大パート19例）を組み入れた。

用量漸増パートでは9例（0.75 mg QD：3例，1.0 mg QD：6例）がタラゾパリブの投与を少なくとも1回受けた。投与期間中に9例全例が疾患進行（8例，88.9%）または全身健康状態の悪化（1例）により投与を中止した。9例全例が追跡調査（投与中止後28～35日の追跡調査）に移行し，このうち8例は追跡調査期を完了したが，1例は緩和治療のため遠方の病院に転院したため追跡中止となった。

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（CLcr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。なお，スクリーニング不適格例は3例（事前スクリーニング不適格例は含まない）であった。

拡大パートでは，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。長期追跡調査期に1例が死亡した。

以降，本2.7.3項では，本治験の拡大パートの結果について提示する。

拡大パート19例は全員日本人女性であり，ヒスパニック系またはラテン系民族ではなかった。平均年齢（±SD）は54.5（±14.9）歳で，体重および体格指数（BMI）の平均値（±SD）は，それぞれ52.6（±10.7）kgおよび21.2（±4.0）kg/m^2であった。

2.2.1. 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 8）。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。

Table 8. Summary of Best Overall Response (Confirmed), Objective Response and Disease Control Based on Derived Investigator Assessment (RECIST v1.1) - Expansion Part (Full Analysis Set) (Protocol C3441030)

	Talazoparib 1.0 mg (N=19)
Confirmed Best Overall Response, n (%)	
Complete response (CR)	0
Partial response (PR)	11 (57.9)
Stable disease (SD)	7 (36.8)
Non-CR/Non-PD	0
SD+Non-CR/Non-PD	7 (36.8)
Progressive disease (PD)	1 (5.3)
Not evaluable (NE)	0
Objective Response (CR+PR), n (%)	11 (57.9)
90% CI [1]	36.8, 77.0
Disease Control (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD), n (%)	18 (94.7)
90% CI [1]	77.4, 99.7

[1] Clopper-Pearson method used.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22APR2021 (10:58) Source Data: adrsd Table Generation: 06MAY2021 (10:16)
(Cutoff date : 11Jan2021 Snapshot date : 20Apr2021) Output File: ./csr6/C3441030_expansion/adrsd_borc_s001_1_b
Table 14.2.1.2.1.B PF-06944076 is for Pfizer internal use.

2.2.2. 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。

2.2.3. 有効性のまとめ

- 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，OR（治験責任医師判定）が確定した患者は11例で，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%を上回った。

- ベースライン時に測定可能病変が確認された19例のうち，確定 CR（治験責任医師判定）が認められた患者はいなかったが，確定 PR（治験責任医師判定）は11例（57.9%）に認められた。他の患者における最良効果は安定7例（36.8%）および疾患進行1例（5.3%）であった。TTR の中央値は2.63ヵ月（範囲：1.2～9.4ヵ月），DOR の中央値は6.8ヵ月（95% CI：2.7，NE）であった。OR が評価不能であった患者はいなかった。

- 治験責任医師判定で，高い DC 率［94.7%（90% CI：77.4，99.7）］が認められた。

- BICR 判定で，治験責任医師判定と同程度の ORR［52.6%（90% CI：32.0，72.6）］および DC 率［89.5%（90% CI：70.4，98.1）］が認められ，治験責任医師判定に基づく主要解析結果を支持した。

- PFS（治験責任医師判定）の中央値は7.2ヵ月（95% CI：4.1，NE）であり，12ヵ月時点の全生存率は84.7%（90% CI：57.5，95.1）であった。

以上のことから，拡大パートにおいて，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。

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

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] 月に C3441009 試験の治験実施計画書改訂第 1 版（C3441009 CSR Appendix 16.1.1）が発行され，第 3 相試験である C3441009 試験と本治験の適格基準が重複するようになったことにより，C3441009 試験の組み入れを促進するため，本治験の組み入れを 2016 年 2 月に中止した。84 例を ITT 集団に含めた（コホート 1：49 例，コホート 2：35 例）。84 例中 83 例（コホート 1：48 例，コホート 2：35 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（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）に含めた（C3441008 CSR Table 14.1.1.1）。

本治験において，患者の年齢中央値は 50.0 歳（範囲：31.0～75.0 歳）であった（C3441008 CSR Table 14.1.4.1）。患者の大部分（72.6%）は白人であった。BRCA 変異の有無が不明であったコホート 1 の 1 例を除き，すべての患者が gBRCA 陽性であった。患者の疾患特性および乳癌に対する前治療に関するさらなる情報は，3.1.2 項に示した。

本治験では，すべての有効性解析のデータカットオフ日を 2016 年 9 月 1 日とした。また，データカットオフ日を 2017 年 4 月 7 日として OS の追加解析を実施した。有効性の主要解析は盲検化された IRF 判定による ORR であり，有効性の副次評価項目は IRF 判定による CBR24 および DOR，治験責任医師判定による PFS，ならびに OS であった。奏効については，最初に認められた日から 4 週間以上経過後に画像による効果の確定を実施した。有効性の主要評価項目および重要な副次評価項目の結果の概要を Table 9 に示した。

Table 9. Summary of Key Efficacy Results in Study C3441008

Endpoint	Cohort 1	Cohort 2
Primary Efficacy Endpoint		
Objective response rate by IRF, %[a,b] (95% CI)	20.8 (10.47, 34.99)	37.1 (21.47, 55.08)
Key Secondary Efficacy Endpoints		
Clinical benefit rate at 24 weeks, %[a,c] (95% CI)	27.1 (15.28, 41.85)	45.7 (28.83, 63.35)
Median DOR by IRF, months (IQR)[a,d] Events / N	5.8 (3.8, 9.7) 5 / 10	3.8 (2.9, 6.7) 10 / 13
Median PFS by investigator, months (95% CI)[d,e] Events / N	4.0 (2.8, 5.4) 44 / 49	5.6 (5.5, 7.8) 30 / 35
Median OS as of 07 Apr 2017, months (95% CI)[d,e,f] Events / N	12.7 (9.6, 15.8) 36 / 49	14.7 (11.0, 24.4) 22 / 35

Table 9. Summary of Key Efficacy Results in Study C3441008

Source: C3441008 CSR Tables 14.2.1.2, 14.2.2.1, 14.2.2.2, 14.2.2.3, 3.1.3.
CI=confidence interval; CR=complete response; CSR=clinical study report; DOR=duration of response; IQR: interquartile range; IRF=independent radiology facility; ITT=intent-to-treat; N=number of patients in treatment group; NR=not reached; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; PR=partial response.

a. By IRF assessment in the tumor-evaluable population (Cohort 1, N=48; Cohort 2, N=35).
b. Objective response is a best overall response of CR or PR by IRF assessment; confirmation of response was required for CR and PR. In Cohort 1, 2 patients (4.2%) had confirmed CR; 8 patients (16.7%) had confirmed PR. In Cohort 2, 13 patients (37.1%) had confirmed PR; no patients had confirmed CR.
c. Clinical benefit at 24 weeks was a best overall response of CR, PR, or stable disease lasting ≥ 24 weeks by IRF assessment; confirmation of response was required for CR and PR.
d. Based on Kaplan-Meier estimates.
e. For the ITT population (Cohort 1, N=49; Cohort 2, N=35).
f. This updated analysis of OS was performed using a data cutoff date of 07 April 2017 as the survival data were not mature at the time of the CSR data cutoff date (01 September 2016).

2.3.1. 主要評価項目：IRF 判定による ORR

ORR は奏効の確定を必要とした。主要有効性評価項目の解析は，IRF 判定による治療効果の評価に基づき，腫瘍評価可能集団を用いた。IRF 判定による 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（Table 9）。コホート 1 の最良総合効果については，CR が 4.2%，PR が 16.7%，安定が 37.5%，疾患進行が 37.5%，評価不能が 4.2%であった。コホート 2 では，患者の最良総合効果として確定 CR は認められず，PR が 37.1%，安定が 51.4%，疾患進行が 11.4%であった。

2.3.2. 副次評価項目

IRF 判定による CBR24

IRF 判定による 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（Table 9）。コホート 2 でコホート 1 より CBR24 が高かったことは，IRF 判定による ORR がコホート 2 で高いという傾向と同じであった。

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（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 9）。各コホートのフォローアップ期間の中央値は 13.7 ヵ月であった（Kaplan-Meier 法の逆推定値に基づく）。

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。OS のデータカットオフ日時点で，コホート 1 では 73.5%，コホート 2 で

は 62.9%の患者に OS のイベントが発現していた（Table 9）。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。

2.3.3. 探索的評価項目

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（Table 22）。

ORR に対する後治療の影響を評価した感度分析により，ORR の結果の頑健性が示された。本解析には，IRF 判定による奏効を用い，新たな抗腫瘍療法を開始する前に得られたすべての腫瘍評価を含めた。後治療は，両コホートおよび治験全体において，IRF 判定による ORR にほとんど影響を及ぼさなかった（C3441008 CSR Table 14.2.1.2.1）。

IRF 判定と治験責任医師判定（評価者）間の一致率

奏効の評価において，IRF 判定と治験責任医師判定（評価者）間の一致率は両コホートを通じて 78.3%であった（C3441008 CSR Section 11.4.1.3.1.1.1）。判定者間の一致率はコホート 1 では 81.3%，コホート 2 では 74.3%であった。結果が一致しなかった場合には，データベース固定前にメディカルモニターによるレビューを IRF と実施した。全体として，不一致症例は 17 例であった（コホート 1：8 例，コホート 2：9 例）。IRF が不一致症例をすべて再評価し，評価は変更されなかった。コホート 1 の PFS の中央値は治験責任医師判定で 4.0 ヵ月，IRF 判定で 3.9 ヵ月であり，コホート 2 の PFS の中央値は治験責任医師判定および IRF 判定で 5.6 ヵ月であった。これは 2 つの PFS 評価法間の一致を示唆していた。

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。コホート 2 で CBR24 が高かったことは，IRF 判定による ORR がコホート 2 で高いという傾向と同じであった（Table 23）。

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 24）。

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 20）。

PRO

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。コホート 1 では，治験中に日常役割機能，情緒機能および症状尺度の疲

労について統計的に有意かつ臨床的に意味のある悪化が認められた。コホート 2 では，機能尺度および症状尺度について統計的に有意かつ臨床的に意味のある悪化は認められなかった。

2.3.4. 有効性のまとめ

本治験におけるベースラインの人口統計学的特性は，2 つのコホート間の組み入れ基準の予想される差を反映していた。コホート 1（プラチナ前治療歴あり）では，TNBC および BRCA1 変異を有する患者が多く，コホート 2 では，ホルモン受容体陽性腫瘍および gBRCA2 変異を有する患者が多く，前治療歴の多い治験参加者が多かった。TNBC の患者は，年齢の中央値が低く，CNS 転移の発現頻度が高かった。全体として，各コホートは前治療歴が多い乳癌患者集団とみなされ，進行乳癌に対する前治療の細胞傷害性化学療法のレジメン数の中央値は 2 および 4 であった。83 例（コホート 1：48 例，コホート 2：35 例）にタラゾパリブ 1 mg/日を投与した。IRF による盲検下の判定では，確定 ORR（CR および PR）はコホート 1 では 20.8%（10 例）であり（95% CI：10.5，35.0），うち CR が 2 例（4.2%），コホート 2 では 37.1%（13 例）であった（95% CI：21.5，55.1）。本治験のデザインでは，主要評価項目を満たすために，各コホート 70 例あたり 16 件以上の奏効を必要とした。いずれのコホートも，試験の早期中止により登録が中止されたために主要評価項目を満たさなかったが（2.3 項），これらは，予後不良で治療選択肢が限られたこの患者集団において臨床的に意味のある結果であったことを示している。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 ヶ月（IQR：2.9，6.7）であり，治験責任医師判定による CBR24 は，プラチナ製剤による前治療歴を有する患者（コホート 1）では 37.5%であり，前治療歴の多い進行乳癌患者（コホート 2）では 65.7%であった。全般的健康状態・QoL は，両コホートともすべての時点で維持された。C3441008 試験で報告された全体的な有効性の結果は，主要な試験である C3441009 試験で観察された臨床的に意味があり，かつ統計的に有意な有効性の結果を補い，支持するものである。

2.3.5. PRO

QoL についての PRO から，コホート 1 およびコホート 2 のいずれの評価時点でも，全般的健康状態・QoL がベースラインから維持されることが示された（C3441008 CSR Table 14.2.3.1.1）。全般的健康状態・QoL の悪化までの時間の中央値は，コホート 1 で 2.8 ヵ月（95% CI：2.1，3.0），コホート 2 で 5.5 ヵ月（95% CI：4.2，5.7）であった（C3441008 CSR Table 14.2.3.1.3）。

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

本治験では，113 例の患者を登録し，110 例が治験薬の投与を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の時点で，治験薬投与継続していた 7 例の患者が非盲検延長試験（MDV3800-13 試験）に移行した。

本治験のパート 1 とパート 2 全体で，乳癌患者 20 例を登録した（パート 1：8 例，パート 2：12 例）。これらの患者 20 例のうち，14 例（すべて有害な gBRCA 変異を有する）は推奨される単剤投与時の用量（タラゾパリブ 1 mg/日）の投与を受け（C3441007 CSR Table 14.3.28.3.1），評価可能な乳癌患者と判断された（評価可能な乳癌患者集団）。

2.4.1. 有効性評価項目

治験責任医師判定による有効性評価項目の結果の要約を Table 10 に示した。評価可能な乳癌患者（N=14）において，RECIST v1.1 による ORR（確定 CR または PR）は 50.0%（CR：1 例，PR：6 例）であった（C3441007 CSR Table 14.2.2.1）。有害な gBRCA1 変異を有する患者の ORR

は 40.0%（5 例中 2 例），有害な gBRCA2 変異を有する患者の ORR は 55.6%（9 例中 5 例）であった（Table 10）。ORR は TNBC 患者では 28.6%（7 例中 2 例），非 TNBC 患者では 71.4%（7 例中 5 例）であった。RECIST v1.1 による CBR24 は 85.7%であった。PFS の中央値は 8.0 ヵ月（95% CI：6.2，12.4）であり，DOR の中央値は 7.4 ヵ月（IQR：6.4，14.7）であった。乳房腫瘍サイズの減少率の中央値は 50.7%であった（範囲：-100%～-7%）（C3441007 CSR Table 14.2.3.1）。

Table 10. Summary of Efficacy per RECIST 1.1 by Investigator Assessment in the Evaluable BC Population in Study C3441007

	ORR, n (%) (95% CI)	Median PFS Months[b] (95% CI)	Median DOR Months[b] (IQR)	CBR24[a], n (%) (95% CI)
All patients with breast cancer	7/14 (50.0%) (23.0, 77.0)	8.0 (6.2, 12.4) (N=14)	7.4 (6.4, 14.7)	12/14 (85.7%) (57.2, 98.2)
gBRCA1/2 del	7/14 (50.0%) (23.0, 77.0)	8.0 (6.2, 12.4) (N=14)	7.4 (6.4, 14.7)	12/14 (85.7%) (57.2, 98.2)
gBRCA1	2/5 (40.0%) (5.3, 85.3)	8.3 (2.6, 12.4) (N=5)	ND	3/5 (60.0%) (14.7, 94.7)
gBRCA2	5/9 (55.6%) (21.2, 86.3)	7.6 (6.2, 16.0) (N=9)	ND	9/9 (100.0%) (66.4, 100.0)
TNBC	2/7 (28.6%) (3.7, 71.0)	6.4 (2.6, 10.0) (N=7)	ND	5/7 (71.4%) (29.0, 96.3)
Not TNBC	5/7 (71.4%) (29.0, 96.3)	10.0 (6.4, 16.0) (N=7)	ND	7/7 (100.0%) (59.0, 100.0)
gBRCA1/2 del with prior platinum	2/4 (50.0%)	ND	ND	ND
gBRCA1/2 del without prior platinum	5/10 (50.0%)	ND	ND	ND

Source: C3441007 CSR Tables 14.2.2.1, 14.2.2.1.1, 14.2.1.3, 14.2.4.1.1, 14.2.4.1.4, 14.2.7.1, 14.2.2.1.4.
The Evaluable BC Population included the 14 patients who had measureable breast cancer at baseline and received ≥1 dose of talazoparib 1 mg.
Data are n/N (%) patients.
BC=breast cancer; gBRCA=germline breast cancer susceptibility gene; BRCA1/2=BRCA1 or BRCA2; CBR24=clinical benefit rate at 24 weeks; CI=confidence interval; CR=complete response; del=deleterious; DOR=duration of response; IQR=interquartile range; ND=not determined; ORR=objective response rate; PFS=progression-free survival; PR=partial response; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, TNBC=triple-negative breast cancer.
a. Defined as CR, PR, or stable disease for at least 24 weeks.
b. Data converted from weeks to months using the following conversion: number of weeks × (0.2301 months / 1 week).

2.4.2. 有効性のまとめ

本治験の有効性の結果は，局所進行または転移乳癌患者を対象とした第 3 相の主要試験である C3441009 試験における良好な結果を支持するものであった。評価可能な乳癌患者の 14 例はいずれも gBRCA 変異を有する進行乳癌患者であった。有害な gBRCA2 変異を有する 1 例で確認された確定 CR1 件を含め，評価可能な乳癌患者の 50.0%（14 例中 7 例）に奏効（CR または PR）が認められた。7 例の奏効例における DOR の中央値は 7.4 ヵ月であった。PFS の中央値は 8.0 ヵ月であった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

gBRCA 変異陽性，HER2 陰性局所進行または転移乳癌におけるタラゾパリブの有効性を裏付ける主要データは，局所進行または転移乳癌に対する細胞傷害性化学療法による前治療が 3 レジメン以下である 431 例（タラゾパリブ群：287 例，PCT 群：144 例）を対象とした C3441009 試験（第 3 相試験）のデータである（Table 11）。C3441009 試験のデータを裏付けるものとして，C3441008 試験，C3441007 試験および C3441030 試験（拡大パート）の結果を含めた。C3441008 試験では 83 例が治験薬の投与を受け，その内訳は転移性疾患に対するプラチナ製剤を含む前治療歴を有するコホート 1 の 48 例および C3441009 試験の治験参加者よりも細胞傷害性化学療法による前治療を多く（3 レジメン以上）受けているコホート 2 の 35 例であった。C3441007 試験の評価可能な乳癌患者の 14 例には，局所進行または転移性疾患に対する前治療が 3 レジメン以下であることとされた C3441009 試験の患者（レジメン数の中央値：1）よりも化学療法による前治療を多く受けた患者（レジメン数の中央値：3）が含まれた。C3441030 試験の拡大パートには，gBRCA 変異陽性，HER2 陰性局所進行または転移乳癌を有する日本人患者 19 例が含まれた。

3.1. 試験対象集団

これら 4 試験の乳癌患者集団は，疾患に対する前治療の程度に基づく予後，ベースライン特性，選択基準および除外基準が異なる条件で登録された患者集団であった。治験薬投与を受けた患者数も 4 試験で大きく異なることから，個々の試験の治療ベネフィットを説明し，互いに比較することができるよう，これらの試験の有効性の結果は統合せず，並列に示している。

3.1.1. 選択・除外基準

C3441009 試験，C3441008 試験，C3441007 試験および C3441030 試験は，組織学的または細胞学的に乳癌と確認された 18 歳以上の患者を組み入れた。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・除外基準の相違を Table 11 に要約する。

4 試験すべてにおいて gBRCA1 または gBRCA2 変異を有する乳癌患者を組み入れた。C3441009 試験および C3441030 試験では，HER2 陽性乳癌を除外した。C3441008 試験では，HER2 陽性乳癌患者の乳癌が HER2 標的療法に抵抗性を示す場合には組み入れを可能とした。C3441007 試験では HER2 受容体の状態に関する適格性基準を規定しなかった。

前治療のプラチナ製剤の使用規定についても 3 つの試験（C3441009 試験，C3441008 試験，C3441007 試験）では異なっていた。C3441009 試験の治験実施計画書改訂第 1 版（20[redacted] 年 [redacted] 月）では，前治療としてプラチナ製剤を投与中に疾患進行が認められた患者を除き，前治療としてプラチナ製剤を投与された患者を適格とし，プラチナ製剤の最終投与から 6 ヵ月以内（過去 12 ヵ月間）に再発がない場合は，術前補助療法・術後補助療法としてプラチナ製剤の投与を受けた患者の組み入れを可能とした。C3441008 試験では，コホート 1 の患者は，プラチナ製剤の最終投与から 8 週間超経過して疾患進行を示した転移性疾患に対してプラチナを含むレジメンが PR または CR を示す必要があった。コホート 2 では，転移性疾患に対するプラチナ製剤による前治療は禁止されていたが，プラチナ製剤の最終投与から 6 ヵ月超経過して疾患進行が認められた場合は術後補助療法・術前補助療法としての使用を認めた。C3441007 試験の拡大パートでは，患者が前治療のプラチナ製剤の最終投与から 8 週間以上経過後に疾患進行を発症

した場合，プラチナ製剤の使用を認めた。C3441030 試験では C3441009 試験と同様に，局所進行または転移乳癌に対して施行されたプラチナ製剤投与中に客観的な疾患進行が認められた患者を除き，前治療としてプラチナ製剤を投与された患者を適格とした。

転移性疾患に対する前治療の数は，C3441009 試験および C3441030 試験では 3 レジメン以下，C3441007 試験の拡大パートでは 4 レジメン以下に制限された。C3441008 試験では，コホート 1 については 1 レジメン以上のプラチナ製剤を含む前治療があることとされ，コホート 2 については，3 レジメン以上の前治療化学療法があることとされた。

C3441009 試験，C3441008 試験および C3441030 試験では，十分な治療を受けた CNS 転移を有する患者の組み入れを許容した。C3441007 試験では，CNS 転移の既往歴を有する患者を除外した。

Table 11. Summary of Differences in Key Study Eligibility Criteria

Inclusion/Exclusion Criteria	C3441009	C3441030 (Expansion Part)	C3441008	C3441007 (Evaluable BC)
Hormone receptor and BRCA status	HER2-positive excluded. Deleterious, suspected deleterious gBRCA1/2 required.	Documentation of a deleterious, suspected deleterious, or pathogenic germline BRCA1 or BRCA2 mutation.	HER2-positive excluded, unless resistant to HER2-targeted therapies. Deleterious, suspected deleterious gBRCA1/2 required.	• Dose-escalation: TNBC or known BRCA1/2 mutation. • Dose-expansion: known pathogenic or deleterious gBRCA1/2 mutation.
Prior platinum use	Allowed if patient had did not relapse within 12 months after the last dose of platinum in the neoadjuvant/adjuvant setting. After Amendment 1 ([redacted] 20[redacted]): • Allowed if patient had not relapsed within 6 months of last dose of platinum in the neoadjuvant/adjuvant setting. Allowed patients who did not have objective disease progression on platinum therapy for advanced breast cancer (low-dose platinum therapy in combination with radiation was allowed).	• Objective disease progression while receiving platinum chemotherapy administered for locally advanced or metastatic disease. • Patients who received platinum in the adjuvant or neoadjuvant setting were eligible. • Patients may not have relapsed within 6 months of the last dose of prior platinum therapy.	Cohort 1: • Required PR or CR to prior platinum-containing regimen for metastatic disease with disease progression >8 weeks after last platinum. Cohort 2: Prior platinum use prohibited for metastatic disease (allowed for adjuvant/ neoadjuvant if disease progression >6 months after last platinum).	• Dose escalation: not specified. • Dose expansion (RP2D): Allowed if no disease progression within 8 weeks after last dose of prior platinum therapy.

Table 11. Summary of Differences in Key Study Eligibility Criteria

Inclusion/Exclusion Criteria	C3441009	C3441030 (Expansion Part)	C3441008	C3441007 (Evaluable BC)
		• Patients who received low-dose platinum therapy administered in combination with radiation therapy were allowed.		
Required prior anticancer agents	• No more than 2 prior cytotoxic regimens for locally advanced or metastatic disease. • Prior taxane and/or anthracycline treatment required. • First-line metastatic breast cancer with no prior adjuvant chemotherapy was excluded. After Amendment 1 ([redacted] 20[redacted]): • No more than 3 prior cytotoxic regimens for locally advanced or metastatic disease. • Prior taxane and/or	No more than 3 prior chemotherapy-inclusive regimens for locally advanced or metastatic disease (no limit on prior hormonal therapies or targeted anti-cancer therapies which mechanistic targets are rapamycin [mTOR] or CDK4/6 inhibitors, immuno-oncology agents, tyrosine kinase inhibitors, or monoclonal antibodies against CTLA4 or VEGF).	Cohort 1: • 1 or more prior platinum-containing regimen. Cohort 2: • 3 or more prior chemotherapy regimens for metastatic disease.	• Dose escalation: not specified. • Dose expansion: ≤4 prior regimens.

Table 11. Summary of Differences in Key Study Eligibility Criteria

Inclusion/Exclusion Criteria	C3441009	C3441030 (Expansion Part)	C3441008	C3441007 (Evaluable BC)
	anthracycline required, unless medically contraindicated. • First-line locally advanced or metastatic breast cancer with no prior adjuvant chemotherapy excluded unless the Investigator determines that 1 of the 4 cytotoxic chemotherapy agents in the control arm would be otherwise offered to the patient			
History of CNS metastases	Excluded, unless documented at baseline that no progression occurred since previous scans and corticosteroids not required. After Amendment 1 ([redacted] 20[redacted]): • Excluded, unless documented at baseline that no progression occurred since previous scans and corticosteroids	CNS metastases except adequately treated brain metastases documented by baseline CT or MRI scan that had not progressed since previous scans and that did not require corticosteroids (prednisone ≤5 mg/day or equivalent was allowed) for management of CNS symptoms. Patients with leptomeningeal carcinomatosis are excluded.	Excluded, unless documented at baseline that no progression occurred since previous scans and corticosteroids not required. After Amendment 1 ([redacted] 20[redacted]): • Excluded, unless documented at baseline that no progression occurred since previous scans and corticosteroids	Excluded.

Table 11. Summary of Differences in Key Study Eligibility Criteria

Inclusion/Exclusion Criteria	C3441009	C3441030 (Expansion Part)	C3441008	C3441007 (Evaluable BC)
	not required. Allowed if repeat scans >2 weeks after definitive therapy document adequately treated brain metastases.		not required. Allowed if repeat scans >2 weeks after definitive therapy document adequately treated brain metastases.	

Source: C3441009 CSR Sections 9.3.1 and 9.3.2; C3441008 CSR Sections 9.3.1 and 9.3.2; C3441007 CSR Sections 9.3.1 and 9.3.2; C3441030 Protocol Section 4.2.
BRCA=breast cancer susceptibility gene; BRCA1/2=BRCA 1 or BRCA2; CNS=central nervous system; CR=complete response; CT=computed tomography; Evaluable BC=study population that included the 14 patients who had measureable breast cancer at baseline and received at least 1 dose of talazoparib 1 mg; gBRCA=germline BRCA mutation; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; MRI=magnetic resonance imaging; PR=partial response; RP2D=recommended Phase 2 dose; TNBC=triple-negative breast cancer.

3.1.2. ベースラインの疾患特性および前治療

3.1.2.1. ベースラインの疾患特性

すべての患者が gBRCA1/2 変異陽性であった。C3441009 試験，C3441008 試験および C3441030 試験の gBRCA 変異陽性の有無は，治験実施施設での結果のみしか得られなかった場合を除き（中央検査機関判定用の検体が得られなかった），中央検査機関の評価により判定した。C3441007 試験の患者の BRCA 変異の有無は，治験実施施設または中央判定のいずれでもよいこととした。ホルモン受容体および BRCA 変異陽性の有無を試験別に Table 12 に要約する。

C3441009 試験では，gBRCA1 または gBRCA2 変異陽性の患者の割合は各投与群でおおよそ同程度であった（Table 12）。C3441008 試験については，コホート 1 で gBRCA1 変異陽性患者の割合が gBRCA2 変異陽性患者の割合よりも高かった（それぞれ 53.1%および 44.9%）。一方，コホート 2 では gBRCA2 変異陽性患者の割合が gBRCA1 変異陽性患者の割合よりも高かった（それぞれ 57.1%および 42.9%）。C3441007 試験では，gBRCA2 変異陽性の患者の割合は gBRCA1 変異陽性よりも高かった（それぞれ 64.3%および 35.7%）。C3441030 試験においても，gBRCA2 変異陽性の患者の割合は gBRCA1 変異陽性よりも高かった（それぞれ 73.7%および 26.3%）。

TNBC 患者の割合は，C3441009 試験ではタラゾパリブ群の 45.3%および PCT 群の 41.7%，C3441008 試験ではコホート 1 の 59.2%およびコホート 2 の 17.1%，C3441007 試験では 7 例（50.0%），C3441030 試験では 9 例（47.4%）であった（Table 12）。

C3441009 試験では，タラゾパリブ群および PCT 群の約半数が，ER 陽性または PgR 陽性乳癌患者であった（それぞれ 54.7%および 58.3%）。C3441030 試験においても，約半数（52.6%）が ER 陽性または PgR 陽性乳癌患者であった。一方，C3441008 試験では，コホート 1 で 40.8%，コホート 2 では 82.9%が ER 陽性または PgR 陽性の乳癌患者であった（Table 12）。C3441007 試験では，7 例（50.0%）がホルモン受容体陽性（ER 陽性または PgR 陽性）であった（Table 12）。

C3441009 試験では，HER2 陽性の患者はいなかった（Table 12）。C3441008 試験では，6 例が HER2 陽性（コホート 1：1 例，コホート 2：5 例）であった。C3441007 試験では，ホルモン受容体陽性の 7 例のうち，1 例が HER2 陽性，6 例が HER2 陰性であった（C3441007 CSR Listing 16.2.4.3）。C3441030 試験では 19 例全例が HER2 陰性あった（Table 12）。

Table 12. Hormone Receptor Status and BRCA Mutation Status in Studies C3441009, C3441008, C3441007, and C3441030

Study (Population)	C3441009 (ITT)		C3441030 (Expansion Part)	C3441008 (ITT)		C3441007 (Evaluable BC) (N=14)
	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)		Cohort 1 (N=49)	Cohort 2 (N=35)	
Hormone receptor status						
HER2-positive	0 (0.0%)	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%)	9 (47.4%)	29 (59.2%)	6 (17.1%)	7 (50.0%)
Hormone receptor-positive (ER positive or PgR positive)	157 (54.7%)	84 (58.3%)	10 (52.6)	20 (40.8%)	29 (82.9%)	7 (50.0%)
BRCA status by central or local laboratory assessment[b]	287 (100.0%)	144 (100.0%)	19 (100.0%)	49 (100.0%)	35 (100.0%)	14 (100.0%)
BRCA1-mutation positive	133 (46.3%)	63 (43.8%)	5 (26.3%)	26 (53.1%)	15 (42.9%)	5 (35.7%)
BRCA2-mutation positive	154 (53.7%)	81 (56.3%)	14 (73.7%)	22 (44.9%)	20 (57.1%)	9 (64.3%)
Unknown/missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: C3441009 CSR Table 14.1.4.2.1; C3441008 CSR Tables 14.1.4.2, 14.1.4.2.2; C3441007 CSR Table 14.1.6.3.1, Listing 16.2.4.3; C3441030 CSR Table 15, Table 14.1.3.3.B.

Data are n (%) patients.

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; 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. For Studies C3441009 and C3441008, if both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, Myriad result (if positive) will be used. If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, the local result (if the Myriad result is negative) will be used.

3.1.2.2. 乳癌に対する前治療

C3441009 試験では，局所進行乳癌または転移乳癌に対する細胞傷害性化学療法による前治療を 1 レジメン以上受けた患者の割合は，投与群間で同様であり（タラゾパリブ群：61.3%，PCT 群：62.5%）（Table 13），細胞傷害性化学療法による前治療のレジメンの中央値は両群ともに 1 であった。C3441008 試験では，コホート 1（N=49）およびコホート 2（N=35）のすべての患者が 1 レジメン以上の前治療を受けており，前治療として，コホート 1 ではすべての患者がプラチナ製剤の投与を受け，コホート 2 ではすべての患者がプラチナ製剤の投与を受けなかった。細胞傷害性化学療法のレジメン数の中央値は，コホート 1 で 2，コホート 2 では 4 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。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（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（C3441030 CSR Table 15）。

外国で実施した 3 試験において前治療を受けた者では，多くの患者（89%超）が，投与群やコホートを通じてタキサンの投与を受けていた（Table 13）。C3441030 試験では，タキサンとしてパクリタキセルおよびドセタキセルが投与され，それぞれ 63.2%および 15.8%であった（Table 14）。プラチナ製剤を使用していた患者は，C3441008 試験のコホート 1 を除き，投与群やコホートを通じて 30%未満であった。C3441008 試験のコホート 1 の患者は全例，治験実施計画書に従い，プラチナ製剤による前治療を受けていた。

Table 13. Prior Therapies for Breast Cancer in Studies C3441009, C3441008 and C3441007

Study (Population)	C3441009 (ITT)		C3441008 (ITT)		C3441007 (Evaluable BC) (N=14)
	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)	Cohort 1 (N=49)	Cohort 2 (N=35)	
Number of patients who received prior cytotoxic regimens for locally advanced or metastatic disease[a]					
0	111 (38.7%)	54 (37.5%)	na	na	na
1	107 (37.3%)	54 (37.5%)	1-2 prior regimens: 26 (53.1%)	1-2 prior regimens: 1 (2.9%)	na
2	57 (19.9%)	28 (19.4%)			na
3	11 (3.8%)	8 (5.6%)	3-4 prior regimens: 17 (34.7%)	3-4 prior regimens: 22 (62.9%)	na
≥4	1 (0.3%)	0 (0.0%)			na
≥5	na	na	6 (12.2%)	12 (34.3%)	na
Number of patients who received the following prior therapies[a]					
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%)[c]	30 (20.8%)[c]	49 (100.0%)[b,d]	0 (0.0%)[d]	4 (28.6%)[c]
Number of prior cytotoxic regimens for locally advanced or metastatic disease, n	287	144	49	35	14
Mean (Std Dev)	0.9 (1.01)	0.9 (0.89)	3 (1.9)	4 (1.6)	2.8 (1.48)
Median	1	1	2	4	3[f]
Minimum, maximum	0, 4[e]	0, 3	1, 10	1, 9	0, 6

Source: C3441009 CSR Table 14.1.5.1; C3441008 CSR Table 14.1.5.2; C3441007 CSR Tables 14.1.9.3.1 and 14.1.6.3.1, Listing 16.2.4.4.5.
Evaluable BC=patients with breast cancer treated with talazoparib 1 mg/day; ITT=intent-to-treat; N=number of patients in treatment group; na=not applicable; PCT=physician's choice treatment.

a. Data are n (%) patients.
b. One patient progressed before the end of the last platinum dose.
c. Prior platinum therapy at any stage.
d. In Study C3441008, platinum therapy was given for advanced disease.
e. As a result of study site data entry error, this number erroneously appears as 10 in Study C3441009 CSR Table 14.1.5.1.
f. Prior chemotherapy regimens.

Table 14. Prior Cancer Therapy for Primary Diagnosis - Expansion Part (Full Analysis Set) (C3441030)

	Talazoparib 1.0 mg (N=19)
Preferred Term	**n (%)**
Number (%) of Subjects with Any Prior Medication	18 (94.7)
ABEMACICLIB	3 (15.8)
ANASTROZOLE	3 (15.8)
BEVACIZUMAB	5 (26.3)
BLINDED THERAPY	1 (5.3)
CAPECITABINE	4 (21.1)
CARBOPLATIN	1 (5.3)
CYCLOPHOSPHAMIDE	2 (10.5)
CYCLOPHOSPHAMIDE MONOHYDRATE	12 (63.2)
DENOSUMAB	1 (5.3)
DOCETAXEL	3 (15.8)
DOXORUBICIN	1 (5.3)
DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	6 (31.6)
EPIRUBICIN HYDROCHLORIDE	7 (36.8)
EVEROLIMUS	1 (5.3)
EXEMESTANE	1 (5.3)
FLUOROURACIL	4 (21.1)
FULVESTRANT	3 (15.8)
GEMCITABINE HYDROCHLORIDE	1 (5.3)
GOSERELIN ACETATE	3 (15.8)
INVESTIGATIONAL DRUG	1 (5.3)
LETROZOLE	4 (21.1)
LEUPRORELIN ACETATE	2 (10.5)
NIVOLUMAB	1 (5.3)
PACLITAXEL	12 (63.2)
PALBOCICLIB	1 (5.3)
TAMOXIFEN	1 (5.3)
TAMOXIFEN CITRATE	6 (31.6)
TRASTUZUMAB	1 (5.3)
VINORELBINE TARTRATE	1 (5.3)

Source: C3441030 CSR Table 14.1.4.1.B.
WHO DDE v202003 coding dictionary applied.

3.1.3. 人口統計学的特性

患者の人口統計学的特性およびベースライン特性（年齢，性別，人種，民族，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。患者の多く（92%超）は女性で，年齢の中央値は 43.5～54.0 歳，ほとんどの患者（97%超）は ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 または 1 であった（Table 15，C3441030 CSR Table 14，Table 14.1.2.3.B）。外国で実施した 3 試験では白人が多かった（各投与群またはコホートの 62.9%～79.6%）。C3441009 試験のタラゾパリブ群：16.4%および PCT 群：12.5%，C3441008 試験のコホート 1：8.2%およびコホート 2：34.3%では，人種の情報が得られなかった。

Table 15. Demographics and Baseline 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)
Age (years)					
n	287	144	49	35	14
Mean (Std Dev)	47.5 (11.61)	49.4 (12.12)	50.1 (11.48)	53.4 (11.05)	45.5 (11.61)
Median	45.0	50.0	50.0	52.0	43.5
Minimum, maximum	27.0, 84.0	24.0, 88.0	31.0, 74.0	33.0, 75.0	29, 77
Age category (years), 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%)
Body mass index (kg/m^2)					
n	287	141	49	35	14
Mean (Std Dev)	26.1 (6.03)	26.1 (5.95)	26.7 (6.50)	25.3 (4.45)	23.9 (3.84)
Median	24.5	25.3	25.6	25.0	23.9
Minimum, maximum	17.2, 49.6	17.3, 56.2	18.2, 46.1	15.8, 33.6	17.6, 31.6
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%)
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic or Latino	210 (73.2%)	111 (77.1%)	38 (77.6%)	18 (51.4%)	14 (100.0%)
Hispanic or Latino	31 (10.8%)	15 (10.4%)	5 (10.2%)	3 (8.6%)	0 (0.0%)
Not reported	46 (16.0%)	18 (12.5%)	6 (12.2%)	14 (40.0%)	0 (0.0%)

Table 15. Demographics and Baseline 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)
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 Tables 14.1.5.3.1, 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 in treatment group; na=not applicable; PCT=physician's choice treatment.

3.1.4. 被験者の内訳

治験薬の投与中止の主な理由は，4 試験すべてにおいて疾患進行であった（Table 16，C3441030 CSR Table 9）。C3441009 試験では，タラゾパリブ群の 68.6%および PCT 群の 60.4%が疾患進行により治験薬の投与を中止した。C3441008 試験では，コホート 1 の 73.5%およびコホート 2 の 80.0%が，疾患進行により治験薬の投与を中止した。C3441009 試験および C3441008 試験において，治験中止の主な理由は死亡であった。

PFS 解析のデータカットオフ日時点で C3441009 試験では，PCT 群（45.1%）と比較して，タラゾパリブ群の多く（57.8%）が，長期追跡調査を実施していた。

C3441007 試験では，データカットオフ日（2015 年 3 月 31 日）時点で，1 例（7.1%）が治験薬投与を継続していた。その他の患者（92.9%）は疾患進行により，治験薬の投与を中止した。

C3441030 試験では，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（C3441030 CSR Table 9）。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。

Table 16. 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
Death	0 (0.0%)	1 (0.7%)	na	na	na
Disease progression	197 (68.6%)	87 (60.4%)	36 (73.5%)	28 (80.0%)	na
Withdrew consent to continue treatment	3 (1.0%)	27 (18.8%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	na
Physician decision	10 (3.5%)	13 (9.0%)	2 (4.1%)	2 (5.7%)	na
Other	0 (0.0%)	1 (0.7%)	na	na	na
Long-term follow-up phase disposition					
Ongoing	166 (57.8%)	65 (45.1%)	10 (20.4%)	16 (45.7%)	na
Off study	121 (42.2%)	79 (54.9%)	34 (69.4%)	15 (42.9%)	na
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 Tables 14.1.2.3.1, 14.1.1.3.1.
Data are n (%) patients.
Evaluable BC=patients with breast cancer treated with talazoparib 1 mg/day; ITT=intent-to-treat; N=number of patients in treatment group; na=not available; PCT=physician's choice treatment.

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

C3441009 試験および C3441008 試験の解析対象集団を Table 17 に要約した。本項では，C3441007 試験についてはタラゾパリブ 1 mg/日の投与を受けた患者のサブセット（評価可能な乳癌患者，n=14）のみ，C3441030 試験については FAS を対象に検討した。

Table 17. Analysis Populations in Studies C3441009 and C3441008

	C3441009	C3441008
Population	**Definition**	
ITT	All randomized patients; analyzed according to the treatment assigned at randomization (not by actual treatment received)	All enrolled patients including patients who were not treated
ITT with measurable disease	All patients in the ITT population who had ≥1 target lesion identified at baseline.	na
Tumor evaluable	na	All patients in the safety population who had a baseline tumor assessment and ≥1 postbaseline tumor assessment or who discontinued the study before the first scheduled postbaseline tumor scan + 1 week window (end of study date – first dose date + 1 ≤ 49 days).
Safety	All patients who received any study drug (talazoparib or protocol-specified physician's choice treatment); analyzed according to the actual treatment received (not by treatment assigned)	All patients who received ≥1 dose of talazoparib
PK	All patients who received ≥1 dose of talazoparib and provided ≥1 evaluable PK assessment	All patients who received ≥1 dose of talazoparib and had evaluable PK assessments
PK population prior to first dose modification	All patients in the PK population prior to a dose reduction or dosing interruption.	All patients in the PK population prior to a dose reduction or dose hold.
Dose-compliant	Patients who received 21 consecutive days of talazoparib 1 mg without dosing interruption prior to sample collection; Predose PK samples must have been collected 24 hours ± 10% (2 hours and 24 minutes) after the previous day's dose and not >5 minutes (0.083 hours) after administration of dose on day of PK sample collection.	na
PRO-Evaluable	All patients who have completed the PRO questionnaire at baseline and ≥1 visit postbaseline	na

Source: C3441009 CSR Section 9.8.2; C3441009 CSR Appendix 16.1.9.1 SAP Section 6; C3441008 CSR Appendix 16.1.9.1 SAP Section 6.
In Study C3441007, preliminary efficacy was a secondary endpoint. Information on the analysis populations for C3441007 is provided in the C3441007 SAP.
ITT=intent-to-treat; na=not applicable; PK=pharmacokinetic; PRO=patient-reported outcome; SAP=statistical analysis plan.

奏効，疾患進行および有効性評価項目の打ち切りルールの詳細な定義は，各試験の SAP に記載した。評価項目を Table 18 に示す。

Table 18. Efficacy Endpoints in Studies C3441009, C3441030, C3441008, and C3441007

Endpoint (Population)[a]	C3441009	C3441030 (Expansion Part)	C3441008	C3441007 [b]
Primary	• PFS by IRF (ITT)	Confirmed OR by investigator assessment.	• ORR by IRF (tumor-evaluable)	none
Secondary	• OS (ITT)[e] • ORR by investigator (ITT w/ measureable disease)[d]	• OR by BICR. • Disease control defined as subjects with a confirmed CR, confirmed PR and stable disease at 16 and 24 weeks. • Time to event endpoints: TTR, DOR, PFS, and OS.	• CBR24 by IRF (tumor evaluable) • DOR by IRF (tumor evaluable w/ CR or PR) • PFS by investigator (ITT)	• ORR, BOR, PFS, DOR by investigator • Duration of stable disease • Tumor burden
Exploratory	• DOR by investigator (patients w/ CR or PR) • EORTC-QLQ-C30/ QLQ-BR23 (PRO-evaluable) • Biomarkers	none	• ORR, CBR24, and DOR by investigator (tumor evaluable)[c] • Time to response (tumor evaluable) and PFS by IRF (ITT) • Investigator assessments of tumor burden (tumor evaluable with measurable disease) • EORTC-QLQ-C30/ QLQ-BR23 (tumor evaluable) • Biomarkers	none

Table 18. Efficacy Endpoints in Studies C3441009, C3441030, C3441008, and C3441007

Endpoint (Population)[a]	C3441009	C3441030 (Expansion Part)	C3441008	C3441007 [b]

Source: C3441009 CSR Appendix 16.1.9.1 SAP Sections 9.8.2, 9.8.3, 9.8.5; C3441008 CSR Section 9.7.1; C3441007 CSR Section 9.7.4; C3441030 CSR Table 1.
BOR=best overall response; CBR24=clinical benefit rate at 24 weeks; CSR=clinical study report; DOR=duration of response; EORTC=European Organization for Research and Treatment of Cancer; IRF=independent radiology facility; ITT=intent-to-treat; na=not applicable; N=number of patients; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; PR=partial response; PRO=patient-reported outcome; QLQ-BR23=Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer Module; QLQ-C30=Quality of Life Questionnaire – Core 30.

a. The analysis populations are defined in Table 17.
b. All analyses presented in this SCE were performed using data from the 14 patients with breast cancer who were treated with talazoparib 1 mg/day (Evaluable BC Population).
c. For DOR, the analysis population is tumor evaluable with CR or PR.
d. CBR24 analyses were also performed.
e. Overall 2-sided type I error rate at 0.05 (C3441009 CSR Appendix 16.1.9.1 SAP Section 9.8.1)

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 19 に要約した。

Table 19. 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, 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, 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] 13/14
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 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 19. Summary of Efficacy in Studies C3441009, C3441030, C3441008, and C3441007

Endpoint \ Study	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, 14.2.3.5, 14.2.3.2, 14.2.3.4, 14.2.3.3, 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.

3.2.1. PFS

PFS は C3441009 試験および C3441008 試験において RECIST v1.1 に基づく IRF および治験責任医師による画像判定により評価され，C3441007 試験では RECIST v1.1 に基づく治験責任医師による画像判定により評価された。C3441030 試験では RECIST v1.1 に基づく治験責任医師判定および BICR 判定に基づき PFS を評価した。IRF 判定による PFS は，第 3 相試験である C3441009 試験の有効性の主要評価項目であった。

C3441009 試験および C3441008 試験の IRF 判定による PFS ならびに C3441030 試験の BICR 判定による PFS の概要を Table 20 に示した。治験責任医師判定による PFS の結果については，各試験の CSR（C3441009，C3441008，C3441007 CSRs）および 2.2.2 項（C3441030 試験）に提示した。

IRF 判定による PFS

IRF 判定による PFS イベント（画像診断による疾患進行または死亡）は，C3441009 試験のタラゾパリブ群で 64.8%，PCT 群で 57.6%，C3441008 試験のコホート 1 で 89.8%，コホート 2 で 82.9%に認められた（Table 20）。C3441009 試験では，IRF 判定による PFS の中央値は，PCT 群（5.6 ヵ月）と比較してタラゾパリブ群（8.6 ヵ月）で大幅に長く，ハザード比は 0.542（95% CI：0.413，0.711；p<0.0001）であった。C3441008 試験では，PFS の中央値は，コホート 1 およびコホート 2 でそれぞれ 3.9 ヵ月および 5.6 ヵ月であった。

C3441009 試験および C3441008 試験では，タラゾパリブ投与を受けた患者の追跡期間の中央値は 12 ヵ月を超えた（Table 20）。C3441009 試験では，追跡期間の中央値は，タラゾパリブ群で 13.0 ヵ月，PCT 群で 7.2 ヵ月であった。C3441008 試験では，コホート 1 およびコホート 2 の追跡期間の中央値は，それぞれ 14.8 ヵ月および 14.0 ヵ月だった。C3441030 試験では，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（C3441030 CSR Table 14.2.4.1.2.B，Table 20）。

Table 20. Summary of PFS Using RECIST 1.1 by IRF Assessment in Studies C3441009, C3441008, C3441007 and by BICR Assessment in Study C3441030

Study (Type of Analysis; Population)	C3441009 (Primary; ITT)		C3441030 (Expansion Part) (Secondary; FAS)	C3441008 (Exploratory; ITT)		C3441007 (Evaluable BC)
PFS status by IRF or BICR[a]	**Talazoparib (N=287)**	**PCT (N=144)**	**Talazoparib 1.0 mg (N=19)**	**Cohort 1 (N=49)**	**Cohort 2 (N=35)**	**(N=14)**
Events	186 (64.8%)	83 (57.6%)	11 (57.9%)	44 (89.8%)[e]	29 (82.9%)[e]	na
Radiographic progression	157 (54.7%)	68 (47.2%)	10 (52.6%)	na	na	na
Death	29 (10.1%)	15 (10.4%)	1 (5.3%)	na	na	na
Censored	101 (35.2%)	61 (42.4%)	8 (42.1%)	5 (10.2%)	6 (17.1%)	na
PFS (months)[b,c], N	287	144	19	49	35	na
25th percentile	4.2	1.8	3.9	1.4	4.2	na
Median (95% CI)	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
75th percentile	17.3	11.2	NE	8.3	7.9	na
HR (95% CI), stratified[d]	0.542 (0.413, 0.711)		na	na	na	na
P-value (stratified) log-rank test[d]	<0.0001		na	na	na	na
PFS rate at Month 12 (95% CI)	37% (30.66, 43.44)	20% (11.30, 29.86)	28.6 (8.3, 53.4)	na	na	na
Follow-up time based on reverse Kaplan-Meier estimates for all patients (months), N	287	144	na	49	35	na
25th percentile	7.2	2.7	na	8.5	7.7	na
Median (95% CI)	13.0 (11.1, 18.4)	7.2 (4.6, 11.1)	na	14.8	14.0	na
75th percentile	27.6	15.1	na	NR	14.0	na

Table 20. Summary of PFS Using RECIST 1.1 by IRF Assessment in Studies C3441009, C3441008, C3441007 and by BICR Assessment in Study C3441030

Study (Type of Analysis; Population)	C3441009 (Primary; ITT)		C3441030 (Expansion Part) (Secondary; FAS)	C3441008 (Exploratory; ITT)		C3441007 (Evaluable BC)
PFS status by IRF or BICR[a]	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)	Talazoparib 1.0 mg (N=19)	Cohort 1 (N=49)	Cohort 2 (N=35)	(N=14)

Source: C3441009 CSR Tables 14.2.1.1, 14.2.1.1.1; C3441008 CSR Table 14.2.3.5; C3441030 CSR Table 14.2.4.1.2.B.
CI=confidence interval; Evaluable BC=patients with breast cancer treated with talazoparib 1 mg/day; HR=hazard ratio; IRF=independent radiology facility; ITT=intent-to-treat; N=number of patients in treatment group; na=not applicable; NE=not estimable; NR=not reached; PCT=physician's choice treatment; PFS=progression-free survival; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

a. PFS by IRF was an exploratory endpoint in Study C3441008, and was not done for Study C3441007.
b. Patients not known to have a radiographic PFS event at the analysis date were censored at the last tumor assessment date or data analysis cutoff date, whichever occurred first.
c. Based on Kaplan-Meier estimates.
d. 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 (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.
e. Includes radiographic disease progression or death.

治験責任医師判定による PFS

治験責任医師判定による PFS イベント（画像診断による疾患進行または死亡）は，C3441009 試験のタラゾパリブ群で 75.6%，PCT 群で 70.8%（2.1.1 項），および C3441008 試験のコホート 1 で 89.8%，コホート 2 で 85.7%であった（C3441008 CSR Table 14.2.2.3）。C3441009 試験では，治験責任医師判定による PFS の中央値は，PCT 群（4.4 ヵ月）と比較してタラゾパリブ群（7.0 ヵ月）で大幅に長く，ハザード比は 0.538（95% CI：0.420，0.689；p< 0.0001）であった。C3441008 試験では，PFS の中央値はコホート 1 およびコホート 2 でそれぞれ 4.0 ヵ月および 5.6 ヵ月であった。C3441009 試験では，追跡期間の中央値は，タラゾパリブ群で 19.3 ヵ月，PCT 群で 12.9 ヵ月であり（C3441009 CSR Table 14.2.1.1.1），C3441008 試験では，コホート 1 およびコホート 2 ともに 13.7 ヵ月だった。

C3441030 試験では，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。

C3441007 試験では，評価可能な乳癌患者集団の治験責任医師判定による PFS の中央値は 8.0 ヵ月（95% CI：6.2，12.4）であった。

3.2.2. OS

C3441009 試験および C3441008 試験ならびに C3441030 試験の OS をそれぞれ，Table 21 に要約した。C3441007 試験では，OS を評価しなかった。

C3441009 試験の OS の最終解析のデータカットオフ日時点で，追跡調査期間の中央値は，C3441009 試験のタラゾパリブ群と PCT 群でそれぞれ 44.9 ヵ月と 36.8 ヵ月であり，C3441008 試験のコホート 1 およびコホート 2 でそれぞれ 22.1 ヵ月および 21.7 ヵ月であった。C3441009 試験のタラゾパリブ群では死亡が 75.3%，生存が 24.7%だったのに対して，PCT 群では死亡が 75.0%，生存が 25.0%であった。また，C3441008 試験では，死亡はコホート 1 で 73.5%，コホート 2 で 62.9%であった。OS の中央値は，C3441009 試験のタラゾパリブ群で 19.3 ヵ月，PCT 群で 19.5 ヵ月であり，C3441008 試験のコホート 1 で 12.7 ヵ月，コホート 2 で 14.7 ヵ月であった。C3441009 試験の OS のハザード比の推定値は 0.848（95% CI：0.670，1.073，両側層別 log-rank 検定 p=0.1693）であった。タラゾパリブ群では PCT 群と比べて死亡のリスクが 15%減少し，タラゾパリブ群に良好な結果が得られた。

C3441030 試験では，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（Table 21）。

Table 21. Summary of Overall Survival in Studies C3441009, C3441030, C3441008, and C3441007

Study (Population)	C3441009 (Secondary; ITT)		C3441030 Expansion Part (Secondary; FAS)	C3441008 (Secondary; ITT)[a]		C3441007 (Evaluable BC)
	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)	Talazoparib 1 mg (N=19)	Cohort 1 (N=49)	Cohort 2 (N=35)	(N=14)
Survival status						
Death	216 (75.3%)	108 (75.0%)	2 (10.5%)	36 (73.5%)	22 (62.9%)	na
Censored[b]	71 (24.7%)	36 (25.0%)	17 (89.5%)	13 (26.5%)	13 (37.1%)	na
Alive at data cutoff date	56 (19.5%)	19 (13.2%)	17 (89.5%)	na	na	na
Lost to follow-up	6 (2.1%)	5 (3.5%)	0	na	na	na
Withdrawal consent	9 (3.1%)	12 (8.3%)	0	na	na	na
Duration of OS (months)[b,c], N	287	144	19	49	35	na
Censored	71 (24.7%)	36 (25.0%)	17 (89.5%)	13 (26.5%)	13 (37.1%)	na
25th percentile	10.7	11.2	NE	6.9	10.0	na
Median (95% CI)	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
75th percentile	38.8	32.4	NE	19.3	26.2	na
HR (95% CI) – stratified[d]	0.848 (0.670, 1.073)		na	na	na	na
P-value – stratified log-rank test[d]	0.1693		na	na	na	na
Survival probability at month 12 (95% CI)[e]	0.71 (0.66, 0.76)	0.74 (0.66, 0.81)	0.847 (0.575, 0.951)[f]	na	na	na
Survival probability at month 24 (95% CI)[e]	0.42 (0.36, 0.47)	0.38 (0.30, 0.47)	na	na	na	na
Survival probability at month 36 (95% CI)[e]	0.27 (0.22, 0.33)	0.21 (0.14, 0.29)	na	na	na	na
Survival probability at month 48 (95% CI)[e]	0.19 (0.14, 0.25)	0.07 (0.02, 0.15)	na	na	na	na
Follow-up time based on reverse Kaplan-Meier estimates for all patients (months), N	287	144	na	49	35	na
25th percentile	34.9	31.4	na	17.6	17.2	na
Median (95% CI)	44.9 (37.9, 47.0)	36.8 (34.3, 43.0)	na	22.1	21.7	na
75th percentile	52.9	47.2	na	23.0	28.2	na

Table 21. Summary of Overall Survival in Studies C3441009, C3441030, C3441008, and C3441007

Study (Population)	C3441009 (Secondary; ITT)		C3441030 Expansion Part (Secondary; FAS)	C3441008 (Secondary; ITT)[a]		C3441007 (Evaluable BC)
	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)	Talazoparib 1 mg (N=19)	Cohort 1 (N=49)	Cohort 2 (N=35)	(N=14)

Source: C3441009 sCSR Table 7, Tables 14.2.1.1.1, 14.2.3.1; C3441030 CSR Table 14.2.5.1.B; C3441008 CSR Table 3.1.3.
For Study C3441008: Cohort 1 responded to prior platinum; Cohort 2 had ≥3 prior chemotherapy regimens (no platinum) for metastatic disease.
CI=confidence interval; CSR=clinical study report; Evaluable BC=patients with breast cancer treated with talazoparib 1 mg/day; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; N=number of patients in treatment group; na=not applicable; NE= not estimable; OS=overall survival; PCT=physician's choice treatment.

a. From an updated overall survival analysis performed using a data cutoff date of 07 April 2017.
b. Patients not known to have died at the analysis date were censored at the date last known alive or data analysis cutoff date, whichever occurred first.
c. Based on Kaplan-Meier estimates.
d. 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 (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.
e. Probability was estimated from the Kaplan-Meier curve and confidence interval was calculated with product-limit method.
f. 90% CI. CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.

治験終了後の抗腫瘍療法

C3441009 試験では，投与中止後に後治療（抗腫瘍療法）を受けた患者の割合は，タラゾパリブ群が 81.2%，PCT 群が 76.4%であった（C3441009 sCSR Table 14.1.8.1 および Listing 16.2.4.7）。このうち，後治療として PARP 阻害薬の投与を受けた患者の割合は PCT 群［47 例（32.6%）］と比べてタラゾパリブ群［13 例（4.5%）］で低かった（C3441009 sCSR Table 14.1.8.2）。投与中止後にプラチナ製剤の投与を受けた患者の割合は，タラゾパリブ群が 46.3%，PCT 群が 41.7%であった。

C3441008 試験のコホート 1 では，71.4%の患者が投与中止後に後治療（抗腫瘍療法）を受けた。その内訳は，エリブリンが 30.6%，カペシタビンが 26.5%，カルボプラチンが 20.4%，パクリタキセル（アルブミン懸濁型）が 12.2%であった。1 例（2.0%）が PARP 阻害薬（オラパリブ），1 例（2.0%）が後治療としてシスプラチン，2 例（4.1%）が他の治験薬の投与を受けた（C3441008 CSR Table 14.1.6.2）。コホート 2 では，74.3%の患者が投与中止後に後治療（抗腫瘍療法）を受けた。その内訳は，カルボプラチンが 40.0%，エリブリンが 25.7%，ゲムシタビンが 22.9%であった。2 例（5.7%）が PARP 阻害薬（オラパリブ），3 例（8.6%）が後治療としてシスプラチン，6 例（17.1%）が内分泌療法（レトロゾール：8.6%，フルベストラント：5.7%），3 例（8.6%）が他の治験薬の投与を受けた。

なお，C3441030 試験（安全性解析集団）では，投与を中止した 11 例のうち 10 例が後治療（抗腫瘍療法）を受けた。主な後治療（15%以上の治験参加者で投与）は，パクリタキセル（26.3%），ベバシズマブ（21.1%），アベマシクリブおよびエリブリンメシレート（各 15.8%）であった（C3441030 CSR Table 10）。

3.2.3. ORR

C3441009 試験では，ORR は副次評価項目であった。ORR の主要解析には，測定可能病変を有する ITT 集団についての治験責任医師判定による奏効を用いた（Table 22）。C3441009 試験では，1.2.1.4.2 項に記載したように，奏効の確定は不要であった。

C3441008 試験では，IRF 判定による奏効に基づく ORR を有効性の主要評価項目とした。C3441008 試験では，CR または PR について奏効の確定が必要とされた。本治験のデザインでは，主要評価項目を満たすために，各コホート 70 例あたり 16 件以上の奏効を必要としたが，治験の組み入れが早期に中止されたため，達成できなかった。有効性の主要解析では，腫瘍評価可能集団の 83 例の患者（コホート 1 の患者 48 例，コホート 2 の患者 35 例）を対象とした（C3441008 CSR Table 14.2.1.2）。有効性の探索的評価項目として，腫瘍評価可能集団を対象に治験責任医師判定の奏効を用いて ORR を解析した（Table 22）。CR および PR については，奏効の確定が必要とされた。

C3441030 試験では，治験責任医師評価に基づく確定 OR を主要評価項目とした（2.2.1 項）。

C3441009 試験，C3441030 試験，C3441008 試験および C3441007 試験の確定または未確定 ORR および最良総合効果を Table 22 に要約した。

Table 22. ORR and Best Overall Responses Using RECIST 1.1 by Investigator Assessment in Studies C3441009, C3441030, C3441008, and C3441007

Study (Type of Analysis; Population)	C3441009 (Secondary; ITT w/ measurable disease)[a]		C3441030 Expansion Part (Primary; FAS)	C3441008 (Exploratory; Tumor Evaluable)		C3441007 (Secondary) (Evaluable BC)
	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)	Talazoparib 1 mg (N=19)	Cohort 1 (N=48)	Cohort 2 (N=35)	(N=14)
Number evaluable patients	219 (76.3%)	114 (79.2%)	19	48	35	14
ORR – confirmed, n (%)	110 (50.2%)	21 (18.4%)	11 (57.9%)	11 (22.9%)	18 (51.4%)	7 (50.0%)
95% CI[b]	(43.41, 57.04)	(11.78, 26.77)	(36.8, 77.0)[f]	(12.03, 37.31)	(33.99, 68.62)	23.0, 77.0
Odds ratio (95% CI)[d]	4.85 (2.69, 9.10)		na	na	na	na
P-value (stratified)[c]	<0.0001		na	na	na	na
Best overall response (with confirmed PR/CR)						
Complete response, n (%)	12 (5.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
95% CI	na	na	na	(0.05, 11.07)	(0.00, 10.00)	0.2, 33.9
Partial response, n (%)	98 (44.7%)	21 (18.4%)	11 (57.9%)	10 (20.8%)	18 (51.4%)	6 (42.9%)
95% CI	na	na	na	(10.47, 34.99)	(33.99, 68.62)	17.7, 71.1
Stable disease, n (%)	69 (31.5%)	45 (39.5%)	7 (36.8%)	23 (47.9%)	13 (37.1%)	5 (35.7%)[e]
95% CI	na	na	na	(33.29, 62.81)	(21.47, 55.08)	12.8, 64.9
Progressive Disease, n (%)	36 (16.4%)	29 (25.4%)	1 (5.3%)	13 (27.1%)	4 (11.4%)	2 (14.3%)
95% CI	na	na	na	(15.28, 41.85)	(3.20, 26.74)	1.8, 42.8
Not evaluable, n (%)	4 (1.8%)	19 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	na
95% CI	na	na	na	(0.05, 11.07)	(0.00, 10.00)	na
ORR – unconfirmed (includes confirmed), n (%)	137 (62.6%)	31 (27.2%)	na	na	na	na
95% CI[b]	(55.78, 68.99)	(19.28, 36.33)	na	na	na	na
Difference in proportions (talazoparib – PCT), % (95% CI)	35.4 (25.0, 45.7)		na	na	na	na
Odds ratio (95% CI)[d]	4.99 (2.93, 8.83)		na	na	na	na
P-value (stratified)[c]	<0.0001		na	na	na	na

Table 22. ORR and Best Overall Responses Using RECIST 1.1 by Investigator Assessment in Studies C3441009, C3441030, C3441008, and C3441007

Study (Type of Analysis; Population)	C3441009 (Secondary; ITT w/ measurable disease)[a]		C3441030 Expansion Part (Primary; FAS)	C3441008 (Exploratory; Tumor Evaluable)		C3441007 (Secondary) (Evaluable BC)
	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)	Talazoparib 1 mg (N=19)	Cohort 1 (N=48)	Cohort 2 (N=35)	(N=14)
Best overall response (with unconfirmed [includes confirmed] PR + CR)						
Complete response, n (%)	12 (5.5%)	0 (0.0%)	na	na	na	na
Partial response, n (%)	125 (57.1%)	31 (27.2%)	na	na	na	na
Stable disease[e], n (%)	46 (21.0%)	36 (31.6%)	na	na	na	na
Progressive disease, n (%)	32 (14.6%)	28 (24.6%)	na	na	na	na
Not evaluable, n (%)	4 (1.8%)	19 (16.7%)	na	na	na	na

Source: C3441009 CSR Tables 14.2.2.1, 14.2.2.2; C3441008 CSR Table 14.2.3.2; C3441007 CSR Table 14.2.2.1; C3441030 CSR Table 16.
CI=confidence interval; CR=complete response; Evaluable BC=patients with breast cancer treated with talazoparib 1 mg/day; ITT=intent-to-treat; N=number of patients; na=not applicable; ORR=objective response rate; PCT=physician's choice treatment; PR=partial response; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.

a. In Study C3441009, unconfirmed ORR by investigator was a secondary efficacy endpoint. Confirmed ORR by investigator was a sensitivity analysis.
b. Confidence intervals were calculated using exact methods.
c. Based on stratified Cochran-Mantel-Haenszel method. Stratification factors: number of prior cytotoxic chemotherapy regimens, triple negative status, history of central nervous system.
d. Odds ratio of objective response >1 favors treatment with talazoparib.
e. Stable disease lasting ≥24 weeks.
f. 90% CI. Clopper-Pearson method used.

C3441009 試験では，タラゾパリブ群および PCT 群の治験責任医師判定による ORR は，それぞれ 62.6%（95% CI：55.78，68.99）および 27.2%（95% CI：19.28，36.33）であった（Table 22）。ベースラインで測定可能病変を有するタラゾパリブ群の患者 219 例のうち，CR が認められた患者は 5.5%，PR が認められた患者は 57.1%であった。PCT 群では，ベースラインで測定可能病変を有する患者 114 例のうち，CR が認められた患者はなく，PR が認められた患者は 27.2%であった。データカットオフ日時点で，CR が認められた 12 例中 9 例がタラゾパリブ投与を継続しており，DOR は 1 年を超えていた（C3441009 CSR Section 11.4.2.2）。また，タラゾパリブ群および PCT 群の治験責任医師判定による確定 ORR は，それぞれ 50.2%（95% CI：43.41，57.04）および 18.4%（95% CI：11.78，26.77）であった（Table 22）。

C3441008 試験において，治験責任医師判定による確定 ORR は，コホート 1 およびコホート 2 でそれぞれ 22.9%（95% CI：12.03，37.31）および 51.4%（95% CI：33.99，68.62）であった（Table 22）。コホート 1 の最良総合効果は，確定 CR が 2.1%（n=1）および確定 PR が 20.8%（n=10），コホート 2 の最良総合効果は，確定 PR が 51.4%（n=18）であり，確定 CR は認められなかった。

C3441008 試験において，IRF 判定による確定 ORR は，コホート 1 およびコホート 2 でそれぞれ 20.8%（95% CI：10.47，34.99）および 37.1%（95% CI：21.47，55.08）であった（Table 9）。コホート 1 の最良総合効果は，確定 CR が 4.2%（n=2），確定 PR が 16.7%（n=8）であった（C3441008 CSR Table 14.2.1.2）。コホート 2 の最良総合効果は，確定 PR が 37.1%（n=13）であった。確定 CR は認められなかった。

C3441007 試験において，評価可能な乳癌患者集団の 14 例中 7 例（50.0%）で治験責任医師判定により客観的腫瘍縮小効果が認められ，内訳は CR が 1 例および PR が 6 例であった（Table 22）。

C3441030 試験において，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，確定 ORR の両側 90% CI の下限は事前に規定した 18.4%（C3441009 試験において PCT 群で観察された確定 ORR）を上回った（Table 22）。タラゾパリブは，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。

3.2.4. CBR24

3 試験について，治験責任医師判定の CBR24 を Table 23 に要約した。C3441030 試験では CBR24 について検討しなかった。

Table 23. Clinical Benefit Rate at 24 Weeks by Investigator Assessment in Studies C3441009, C3441008, and C3441007

Study (Type of Analysis Population)	C3441009 (Secondary; ITT)		C3441008 (Exploratory; Tumor Evaluable)		C3441007 (Evaluable BC) (N=14)
	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)	Cohort 1 (N=48)	Cohort 2 (N=35)	
n (%)	197 (68.6%)	52 (36.1%)	18 (37.5%)	23 (65.7%)	12 (85.7%)
95% CI[a]	62.93, 73.97	28.28, 44.53	23.95, 52.65	47.79, 80.87	57.2, 98.2
P-value (stratified)[b]	<0.0001		na	na	na

Source: C3441009 CSR Table 14.2.2.8; C3441008 CSR Table 14.2.3.3; C3441007 CSR Table 14.2.2.1.
Confirmation of response was not required for Study C3441009, but was required for Studies C3441008 and C3441007.
CI=confidence interval; Evaluable BC= patients with breast cancer treated with talazoparib 1 mg/day; ITT=intent-to-treat; N=number of patients in treatment group; na=not applicable; PCT=physician's choice treatment.
a. Confidence intervals were calculated using exact methods.
b. Based on stratified Cochran-Mantel-Haenszel method.

C3441009 試験において，CBR24 はタラゾパリブ群および PCT 群でそれぞれ 68.6%および 36.1%であった。C3441008 試験において，CBR24 はコホート 1 およびコホート 2 でそれぞれ 37.5%および 65.7%であった。また，C3441007 試験では，CBR24 は 85.7%であった（Table 23）。

3.2.5. DOR

DOR は 4 試験とも，治験責任医師判定による奏効を用いて解析した（Table 24 および 2.2.2 項）。DOR は OR（CR または PR）が認められた患者について評価した。C3441009 試験では，治験責任医師判定に基づく DOR は探索的評価項目であった。C3441008 試験では，IRF 判定による OR（CR または PR）が認められた患者についても DOR を解析した。

C3441009 試験において，データカットオフ日時点で，タラゾパリブ群の 62.6%，PCT 群の 27.2%に奏効が認められた（Table 24）。これらの患者のうち，タラゾパリブ群の 72.3%および PCT 群の 80.6%がその後に疾患進行または死亡した。治験責任医師判定に基づく DOR の中央値は，タラゾパリブ群（5.4 ヵ月）が PCT 群（3.1 ヵ月）と比較して有意に長かった［ハザード比：0.431（95% CI：0.265，0.700）；p=0.0005］（Table 24）。奏効は持続性があり，1 年後の奏効持続率はタラゾパリブ群で 23%であったのに対して，PCT 群では 0%であった。

C3441008 試験では，データカットオフ日時点で，治験責任医師判定による OR（CR または PR）が認められた患者の割合は，コホート 1 では 22.9%，コホート 2 では 51.4%であった（Table 24）。DOR の中央値は，コホート 1 およびコホート 2 でそれぞれ 4.9 ヵ月（IQR：2.8，7.1）および 4.2 ヵ月（IQR：3.2，5.6）であった。また，IRF 判定による OR（CR または PR）が認められた患者の割合は，コホート 1 では 20.8%，コホート 2 では 37.1%であった（C3441008 CSR Table 14.2.2.2）。IRF 判定による DOR の中央値は，コホート 1 およびコホート 2 でそれぞれ 5.8 ヵ月（IQR：3.8，9.7）および 3.8 ヶ月（IQR：2.9，6.7）であった。

C3441007 試験の奏効例 7 例において，治験責任医師判定による DOR は 7.4 ヵ月（IQR：4.6，14.7）であった（Table 24）。

C3441030 試験では，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（Table 24，2.2.2 項）。

Table 24. DOR Using RECIST 1.1 by Investigator Assessment in Studies C3441009, C3441030, C3441008, and C3441007

Study (Population)	C3441009 (ITT w/ Measurable Disease)		C3441030 Expansion Part (Primary; FAS)	C3441008 (Tumor Evaluable w/ CR or PR)		C3441007 (Evaluable BC) (N=14)
	Talazoparib (N=219)	PCT (N=114)	Talazoparib 1 mg (N=19)	Cohort 1 (N=48)	Cohort 2 (N=35)	
Patients with OR (CR or PR), n (%)	137 (62.6%)	31 (27.2%)	11 (57.9%)	11 (22.9%)	18 (51.4%)	7 (50.0%)
Status of response						
Events (radiographic disease progression or death after CR or PR)	99 (72.3%)	25 (80.6%)	5 (45.5%)	8 (72.7%)	15 (83.3%)	6 (42.9%)
Censored[a]	38 (27.7%)	6 (19.4%)	6 (54.5%)	3 (27.3%)	3 (16.7%)	1 (14.3%)
DOR [a,b], n	137	31	11	11	18	7
Median in months (IQR)	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)[d]
HR (95% CI)[c]	0.431 (0.265, 0.700)		na	na	na	na
P-value (stratified log-rank test)[c]	0.0005		na	na	na	na

Source: C3441009 CSR Table 14.2.4.1; C3441008 CSR Table 14.2.3.4; C3441007 CSR Table 14.2.7.1; C3441030 CSR Table 21.
CI=confidence interval; CR=complete response; DOR=duration of response; Evaluable BC=patients with breast cancer treated with talazoparib 1 mg/day; HR=hazard ratio; IQR=interquartile range; N=number of patients in treatment group; na=not applicable; OR=objective response; PCT=physician's choice treatment; PR=partial response; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

a. Patients not known to have a CR or PR were excluded from the analysis. Patients not known to have disease progression or who died (after initial CR or PR) were censored at the last tumor assessment date prior to data cutoff.
b. Based on Kaplan-Meier estimates.
c. 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 PCT with <1 favoring talazoparib.
d. Data converted from weeks to months using the following conversion: number of weeks × (0.2301 months / 1 week).

3.2.6. 有効性評価のまとめ

局所進行または転移乳癌患者を対象とした 4 つの臨床試験（C3441009 試験，C3441030 試験，C3441008 試験および C3441007 試験）について，タラゾパリブの有効性を評価した。

タラゾパリブを投与した主要試験である C3441009 試験，それを支持する C3441008 試験，C3441007 試験，C3441030 試験で認められた PFS および ORR のベネフィットは，4 つの異なる試験のベースラインの人口統計学的特性および前治療歴を考慮した場合に一貫しており，臨床的に意味のある結果であった。C3441009 試験の対照薬群である PCT 群には，すべての有効な抗がん剤の治療選択肢が含まれ，その結果は PCT 単剤療法と比較してタラゾパリブ単剤療法が明らかに優れていることを示した。主要な第 3 相試験（C3441009 試験）で認められたその他の有効性評価項目についての良好な結果は，C3441008 試験，C3441007 試験および C3441030 試験の有効性の結果からも支持されており，gBRCA 変異陽性 HER2 陰性局所進行または転移乳癌患者におけるタラゾパリブの有効性を示すものであった。

すべての time-to-event 解析（IRF 判定による PFS，治験責任医師判定による PFS，OS および DOR）において，タラゾパリブ群は PCT 群に比べて治療効果が大幅に延長したことから，PARP 阻害薬の単剤投与による持続的かつ長期的な臨床的ベネフィットの可能性を支持するものであった。

3.3. 部分集団における結果の比較

主要な第 3 相試験である C3441009 試験および第 2 相試験の C3441008 試験では，PFS および ORR の部分集団解析を実施し，C3441009 試験では推定したハザード比を用いてタラゾパリブ群の PCT 群に対する治療効果を評価した。C3441007 試験については，部分集団解析は，タラゾパリブの用量，癌種，遺伝子変異の種類，およびプラチナ製剤による前治療の有無に限定した。C3441030 試験については，部分集団解析は実施しなかった。部分集団における PFS および ORR の結果の比較をそれぞれ 3.3.1 項および 3.3.2 項に示す。

男性の乳癌患者の組み入れが限られていたため（C3441009 試験で 7 例，C3441008 試験で 2 例，C3441007 試験で 1 例），タラゾパリブの有効性が性別により影響されるかどうかを明らかにすることができなかった。C3441009 試験および C3441008 試験では人種が報告されていない患者の割合が高かったため，PFS および ORR に対する人種の影響は十分に評価できなかった。

3.3.1. PFS

IRF 判定または治験責任医師判定による PFS の中央値を BRCA 変異の種類（BRCA1，BRCA2），ホルモン受容体または TNBC の有無，およびプラチナ製剤による前治療の有無別に Table 25 に，年齢（50 歳未満，50 歳以上），人種（白人，非白人），ベースライン ECOG パフォーマンス・ステータス（0，1 以上），術前補助療法または術後補助療法の有無，CNS 転移歴の有無別に Table 26 に要約した。C3441007 試験では，部分集団として BRCA 変異の種類（BRCA1，BRCA2），ホルモン受容体および TNBC の有無を含めた。

Table 25. Summary of PFS Using RECIST 1.1 by IRF or Investigator Assessment for Subgroups – Part 1

Study (Population) / Subgroup	C3441009 (ITT) (by IRF)		C3441008 (ITT) (by Investigator)		C3441007 (Evaluable BC) (N=14) (by Investigator)
	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)	Cohort 1 (N=49)	Cohort 2 (N=35)	
BRCA1 positive, n	123	60	26	15	5
Censored[a]	30(24.4%)	25(41.7%)	2 (7.7%)	2 (13.3%)	na
Median in months (95% CI)	6.9 (5.3, 8.5)	3.5 (2.7, 6.7)	3.8 (2.5, 5.4)	5.7 (4.2, 9.5)	8.3 (2.6, 12.4)[c]
HR (95% CI)[b] - stratified	0.595 (0.393, 0.900)		na	na	na
P-value - stratified	0.0130		na	na	na
BRCA2 positive, n	147	78	22	20	9
Censored[a]	69(46.9%)	31(39.7%)	3 (13.6%)	3 (15.0%)	1 (11.1%)
Median in months (95% CI)	9.8 (8.3, 13.0)	5.7 (4.6, 8.6)	4.7 (2.3, 8.3)	5.6 (4.2, 7.7)	7.6 (6.2, 16.0)[c]
HR (95% CI)[b] - stratified	0.474 (0.320, 0.702)		na	na	na
P-value - stratified	0.0001		na	na	na
With TNBC at most recent biopsy, n	130	60	29	6	7
Censored[a]	30 (23.1%)	20 (33.3%)	2 (6.9%)	1 (16.7%)	na
Median in months (95% CI)	5.8 (5.3, 7.7)	2.9 (1.7, 4.6)	3.1 (1.5, 5.3)	5.5 (2.8, 8.2)	6.4 (2.6, 10.0)[c]
HR (95% CI)[b] - stratified	0.596 (0.406, 0.874)		na	na	na
P-value - stratified	0.0075		na	na	na
Without TNBC at most recent biopsy, n	157	84	20	29	7
Censored[a]	71 (45.2%)	41 (48.8%)	3 (15.0%)	4 (13.8%)	1 (14.3%)
Median in months (95% CI)	9.4 (8.8, 13.0)	6.7 (5.6, 8.7)	5.3 (2.4, 8.3)	5.6 (5.3, 7.8)	10.0 (6.4, 16.0)[c]
HR (95% CI)[b] - stratified	0.474 (0.318, 0.708)		na	na	na
P-value - stratified	0.0002		na	na	na
With prior platinum therapy[d], n	46	30	49	0	na
Censored[a]	19(41.3%)	11(36.7%)	5 (10.2%)	na	na
Median in months (95% CI)	7.0 (4.2, 12.9)	2.9 (1.5, 11.3)	4.0 (2.8, 5.4)	na	na
HR (95% CI)[b] - stratified	0.762 (0.400, 1.451)		na	na	na
P-value - stratified	0.4070		na	na	na

Table 25. Summary of PFS Using RECIST 1.1 by IRF or Investigator Assessment for Subgroups – Part 1

Study (Population) / Subgroup	C3441009 (ITT) (by IRF)		C3441008 (ITT) (by Investigator)		C3441007 (Evaluable BC) (N=14) (by Investigator)
	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)	Cohort 1 (N=49)	Cohort 2 (N=35)	
Without prior platinum therapy[d], n	241	114	0	35	na
Censored[a]	82 (34.0%)	50 (43.9%)	na	5 (14.3%)	na
Median in months (95% CI)	8.8 (7.2, 9.4)	5.8 (4.6, 8.2)	na	5.6 (5.5, 7.8)	na
HR (95% CI)[b] - stratified	0.524 (0.385, 0.712)		na	na	na
P-value - stratified	<0.0001		na	na	na

Source: C3441009 CSR Table 1.3; C3441008 CSR Table 14.2.3.7.5; C3441007 CSR Tables 14.2.4.1.1, 14.2.4.1.5.
Median duration data are in months.
For Study C3441008: Cohort 1=Patients were responders to previous platinum therapy; Cohort 2=Patients had 3 or more prior chemotherapy regimens with no platinum therapy for metastatic disease.
BRCA=breast cancer susceptibility gene; CI=confidence interval; Evaluable BC=patients with breast cancer treated with talazoparib 1 mg/day; HR=hazard ratio; IRF=independent radiology facility; ITT=intent-to-treat; N=number of patients; na=not applicable; PCT=physician's choice treatment; PFS=progression-free survival; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; TNBC=triple-negative breast cancer.

a. Patients not known to have a PFS event at the analysis date were censored at the last assessment date or data analysis cutoff date, whichever occurred first.
b. Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and was relative to PCT with <1 favoring talazoparib.
c. Data converted from weeks to months using the following conversion: number of weeks × (0.2301 months / 1 week).
d. Study C3441009 allowed prior platinum for any disease state. Study C3441008 Cohort 1 allowed prior platinum for metastatic disease.

Table 26. Summary of PFS Using RECIST 1.1 by IRF or Investigator Assessment for Subgroups – Part 2

Study (Population) / Subgroup	C3441009 (ITT) (by IRF)		C3441008 (ITT) (by Investigator)		C3441007 (Evaluable BC) (N=14) (by Investigator)
	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)	Cohort 1 (N=49)	Cohort 2 (N=35)	
Age <50, n	182	67	25	15	na
Censored[a]	54 (29.7%)	28 (41.8%)	2 (8.0%)	3 (20.0%)	na
Median in months (95% CI)	7.6 (5.8, 8.9)	4.2 (2.7, 6.7)	4.2 (3.0, 5.4)	5.6 (4.2, 10.0)	na
HR (95% CI)[b]	0.511 (0.348, 0.750)		na	na	na
P-value - stratified	0.0005		na	na	na
Age ≥50, n	105	77	24	20	na
Censored[a]	47 (44.8%)	33 (42.9%)	3 (12.5%)	2 (10.0%)	na
Median in months (95% CI)	10.9 (7.8, 15.2)	5.9 (5.3, 9.7)	3.6 (1.5, 5.6)	5.6 (4.1, 7.7)	na
HR (95% CI)[b]	0.488 (0.318, 0.749)		na	na	na
P-value - stratified	0.0008		na	na	na
Race – White, n	192	108	39	22	na
Censored[a]	75 (39.1%)	46 (42.6%)	5 (12.8%)	2 (9.1%)	na
Median in months (95% CI)	9.0 (8.1, 12.9)	5.8 (4.2, 8.6)	4.6 (2.5, 7.6)	5.6 (4.3, 7.7)	na
HR (95% CI)[b]	0.492 (0.354, 0.684)		na	na	na
P-value - stratified	<0.0001		na	na	na
Race - Nonwhite[d], n	95	36	10	13	na
Censored[a]	26 (27.4%)	15 (41.7%)	0 (0.0%)	3 (23.1%)	na
Median in months (95% CI)	7.0 (5.6, 8.9)	4.2 (1.5, 7.1)	3.4 (1.2, 5.4)	8.2 (4.1, 11.1)	na
HR (95% CI)[b]	0.585 (0.342, 1.002)		na	na	na
P-value - stratified	0.0486		na	na	na

Table 26. Summary of PFS Using RECIST 1.1 by IRF or Investigator Assessment for Subgroups – Part 2

Study (Population) / Subgroup	C3441009 (ITT) (by IRF)		C3441008 (ITT) (by Investigator)		C3441007 (Evaluable BC) (N=14) (by Investigator)
	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)	Cohort 1 (N=49)	Cohort 2 (N=35)	
ECOG 0, n	153	84	34	15	na
Censored[a]	56 (36.6%)	38 (45.2%)	4 (11.8%)	2 (13.3%)	na
Median in months (95% CI)	9.0 (7.1, 12.9)	5.6 (4.2, 8.7)	4.7 (3.0, 7.7)	5.5 (4.2, 8.2)	na
HR (95% CI)[b]	0.597 (0.412, 0.865)		na	na	na
P-value - stratified	0.0058		na	na	na
ECOG >0, n	133	59	15	20	na
Censored[a]	45 (33.8%)	23 (39.0%)	1 (6.7%)[c]	3 (15.0%)[c]	na
Median in months (95% CI)	8.1 (5.8, 9.0)	5.5 (2.9, 7.1)	2.8 (1.4, 4.2)[c]	5.7 (4.3, 8.3)[c]	na
HR (95% CI)[b]	0.436 (0.284, 0.668)		na	na	na
P-value - stratified	<0.0001		na	na	na
With prior neoadjuvant/adjuvant therapy, n	238	121	41	24	na
Censored[a]	84 (35.3%)	56 (46.3%)	5 (12.2%)	3 (12.5%)	na
Median in months (95% CI)	8.8 (7.2, 9.8)	5.8 (4.3, 7.1)	4.2 (2.8, 5.6)	5.7 (4.3, 8.2)	na
HR (95% CI)[b]	0.527 (0.388, 0.717)		na	na	na
P-value - stratified	<0.0001		na	na	na
Without prior neoadjuvant/adjuvant therapy, n	49	23	8	11	na
Censored[a]	17 (34.7%)	5 (21.7%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	na
Median in months (95% CI)	7.7 (5.7, 9.2)	3.5 (1.6, 9.7)	2.6 (1.2, 8.3)	5.6 (2.8, 8.3)	na
HR (95% CI)[b]	0.693 (0.366, 1.310)		na	na	na
P-value - stratified	0.2564		na	na	na

Table 26. Summary of PFS Using RECIST 1.1 by IRF or Investigator Assessment for Subgroups – Part 2

Study (Population) / Subgroup	C3441009 (ITT) (by IRF)		C3441008 (ITT) (by Investigator)		C3441007 (Evaluable BC) (N=14) (by Investigator)
	Talazoparib (N=287)	PCT (N=144)	Cohort 1 (N=49)	Cohort 2 (N=35)	
With history of CNS metastases, n	43	20	8	1	na
Censored[a]	11 (25.6%)	5 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	na
Median in months (95% CI)	5.7 (4.1, 8.1)	1.6 (1.2, 4.3)	3.1 (1.2, 4.6)	10.0 (NR, NR)	na
HR (95% CI)[b]	0.322 (0.154, 0.675)		na	na	na
P-value - stratified	0.0016		na	na	na
Without history of CNS metastases, n	244	124	41	34	na
Censored[a]	90 (36.9%)	56 (45.2%)	5 (12.2%)	5 (14.7%)	na
Median in months (95% CI)	8.9 (7.6, 10.3)	5.9 (5.4, 8.6)	4.7 (2.8, 7.6)	5.6 (5.3, 7.7)	na
HR (95% CI)[b]	0.582 (0.433, 0.782)		na	na	na
P-value - stratified	0.0003		na	na	na

Source: C3441009 CSR Table 1.3; C3441008 CSR Table 14.2.3.7.5.
Duration data are in months.
For Study C3441008: Cohort 1=Patients were responders to previous platinum therapy; Cohort 2=Patients had ≥3 prior chemotherapy regimens with no platinum therapy for metastatic disease.
CI=confidence interval; CNS=central nervous system; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Evaluable BC=patients with breast cancer treated with talazoparib 1 mg/day; HR=hazard ratio; IRF=independent radiology facility; ITT=intent-to-treat; N=number of patients; na=not applicable; NR=not reached; PCT=physician's choice treatment; PFS=progression-free survival; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

a. Patients not known to have a PFS event at the analysis date were censored at the last assessment date or data analysis cutoff date, whichever occurred first.
b. Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and was relative to PCT with <1 favoring talazoparib.
c. ECOG performance status score was 1 or 2.
d. In Study C3441009, includes 47 patients in the talazoparib arm and 18 patients in the PCT arm whose race was not reported (C3441009 CSR Table 14.1.4.1.1).

gBRCA 変異の種類，プラチナ製剤による前治療の有無，ホルモン受容体および TNBC の有無，CNS 転移の有無別の部分集団における PFS の結果を以下に要約する。

gBRCA 変異の種類

C3441009 試験において，gBRCA1 陽性患者では，IRF 判定による PFS の中央値は，タラゾパリブ群で 6.9 ヵ月（95% CI：5.3，8.5），PCT 群で 3.5 ヵ月（95% CI：2.7，6.7）であった［ハザード比 0.595（95% CI：0.393，0.900）；p=0.0130]（Table 25）。gBRCA2 陽性患者では，IRF 判定による PFS の中央値は，タラゾパリブ群で 9.8 ヵ月（95% CI：8.3，13.0），PCT 群で 5.7 ヵ月（95% CI：4.6，8.6）であった［ハザード比 0.474（95% CI：0.320，0.702）；p=0.0001］。

C3441008 試験および C3441007 試験における gBRCA 変異の種類別の部分集団解析により，C3441009 試験のタラゾパリブ群の結果が裏付けられた。C3441008 試験の gBRCA1 陽性患者において，治験責任医師判定による PFS 中央値はコホート 1 およびコホート 2 でそれぞれ，3.8 ヵ月（95% CI：2.5，5.4）および 5.7 ヵ月（95% CI：4.2，9.5）であった（Table 25）。gBRCA2 陽性患者において，治験責任医師判定の PFS の中央値は，コホート 1 およびコホート 2 でそれぞれ，4.7 ヵ月（95% CI：2.3，8.3）および 5.6 ヵ月（95% CI：4.2，7.7）であった。C3441007 試験において，gBRCA1 陽性患者および gBRCA2 陽性患者における PFS の中央値は，それぞれ 8.3 ヵ月（95%CI：2.6，12.4）および 7.6 ヵ月（95% CI：6.2，16.0）であった（Table 25）。以上のことから，gBRCA 変異の種類を問わずタラゾパリブの臨床的ベネフィットが認められた。

プラチナ製剤による前治療

プラチナ製剤による前治療の有無別で，PFS の部分集団解析を実施した。

C3441009 試験では，プラチナ製剤による前治療ありの部分集団における IRF 判定による PFS 中央値は，タラゾパリブ群で 7.0 ヵ月（95% CI：4.2，12.9），PCT 群で 2.9 ヵ月（95% CI：1.5，11.3）であった［ハザード比 0.762（95% CI：0.400，1.451）；p=0.4070］（Table 25）。プラチナ製剤による前治療なしの部分集団では，PFS の中央値は，タラゾパリブ群で 8.8 ヵ月（95% CI：7.2，9.4），PCT 群で 5.8 ヵ月（95% CI：4.6，8.2）であった［ハザード比 0.524（95% CI：0.385，0.712）；p<0.0001］。

C3441008 試験の部分集団解析により，C3441009 試験の結果が裏付けられ，プラチナ製剤による前治療の有無にかかわらず，タラゾパリブ投与時の PFS におけるベネフィットが認められた。C3441008 試験では，プラチナ製剤による前治療はコホート 1 のみ治験実施計画書に従って許容され，コホート 2 ではプラチナ製剤による前治療は治験実施計画書に従って禁止された。コホート 1 では，治験責任医師判定による PFS の中央値は，コホート 1 で 4.0 ヵ月（95% CI：2.8，5.4）であり（Table 25），コホート 2 では，治験責任医師判定による PFS の中央値は 5.6 ヵ月（95% CI：5.5，7.8）であった。全体として，これらの結果は，プラチナ製剤による前治療歴のある患者におけるタラゾパリブの有効性を裏付けるものである。C3441007 試験では，プラチナ製剤による前治療の有無別の部分集団解析は実施しなかった。

ホルモン受容体の状態

C3441009 試験，C3441008 試験および C3441007 試験において，TNBC 患者と非 TNBC 患者別に PFS の部分集団解析を実施した。

C3441009 試験において，TNBC 患者の IRF 判定による PFS の中央値は，タラゾパリブ群で 5.8 ヵ月（95% CI：5.3，7.7），PCT 群で 2.9 ヵ月（95% CI：1.7，4.6）であった［ハザード比 0.596（95% CI：0.406，0.874）；p=0.0075］（Table 25）。非 TNBC 患者では，IRF 判定による PFS の中央値は，タラゾパリブ群で 9.4 ヵ月（95% CI：8.8，13.0），PCT 群で 6.7 ヵ月（95% CI：5.6，8.7）であった。

C3441008 試験および C3441007 試験の部分集団解析により，C3441009 試験のタラゾパリブ群の結果が支持され，ホルモン受容体の有無にかかわらず，乳癌患者において臨床的ベネフィットを示した。C3441008 試験において，TNBC 患者では，コホート 1 およびコホート 2 における治験責任医師判定による PFS の中央値は，それぞれ 3.1 ヵ月（95% CI：1.5，5.3）および 5.5 ヵ月（95% CI：2.8，8.2）であった（Table 25）。非 TNBC 患者では，治験責任医師判定による PFS の中央値は，コホート 1 で 5.3 ヵ月（95% CI：2.4，8.3），コホート 2 で 5.6 ヵ月（95% CI：5.3，7.8）であった。C3441007 試験において，PFS の中央値は TNBC 患者および非 TNBC 患者でそれぞれ，6.4 ヵ月（95% CI：2.6，10.0）および 10.0 ヵ月（95% CI：6.4，16.0）であった（Table 25）。ホルモン受容体の状態にかかわらず，タラゾパリブの有効性は維持された。

CNS 転移歴の有無

CNS 転移歴の有無別に PFS の部分集団解析を実施した。

C3441009 試験において，CNS 転移歴ありの患者では，IRF 判定による PFS の中央値はタラゾパリブ群で 5.7 ヵ月（95% CI：4.1，8.1），PCT 群で 1.6 ヵ月（95% CI：1.2，4.3）であった［ハザード比 0.322（95% CI：0.154，0.675）；p=0.0016］（Table 26）。また，CNS 転移歴のない患者では，PFS の中央値はタラゾパリブ群で 8.9 ヵ月（95% CI：7.6，10.3），PCT 群で 5.9 ヵ月（95% CI：5.4，8.6）であった［ハザード比 0.582（95% CI：0.433，0.782）；p=0.0003］。

C3441008 試験の部分集団解析により，C3441009 試験のタラゾパリブ群の結果が裏付けられ，CNS 転移歴を有する患者においてタラゾパリブ投与時の PFS に対するベネフィットが認められた。C3441008 試験では，CNS 転移歴を有する患者において，治験責任医師判定による PFS の中央値はコホート 1 で 3.1 ヵ月（95% CI：1.2，4.6），コホート 2 で 10.0 ヵ月（95% CI：NR，NR）であった（Table 26）。CNS 転移歴のない患者では，PFS の中央値は，ホート 1 で 4.7 ヵ月（95% CI：2.8，7.6），コホート 2 で 5.6 ヵ月（95% CI：5.3，7.7）であった。以上のことから，CNS 転移歴の有無にかかわらず，有効性が認められた。C3441007 試験では，CNS 転移歴に関する部分集団解析は実施しなかった。

3.3.2. ORR

ORR について，試験ごとに gBRCA 変異の種類（gBRCA1，gBRCA2），ホルモン受容体陽性乳癌または TNBC の有無，およびプラチナ製剤による前治療の有無別に Table 27 に要約した。また，年齢（50 歳未満，50 歳以上），人種（白人，非白人），ベースライン ECOG パフォーマンス・ステータス（0，1 以上），術前補助療法または術後補助療法の有無および CNS 転移歴の有無別に Table 28 に要約した。

Table 27. Summary of ORR Using RECIST 1.1 by IRF or Investigator Assessment for Subgroups (ITT Population) – Part 1

Study (Assessor; Population) / Subgroup	C3441009 (by Investigator; ITT w/ measurable disease)		C3441008 (by IRF; Tumor Evaluable)		C3441007 (by Investigator; Evaluable BC) (N=14)
	Talazoparib (N=219)	PCT (N=114)	Cohort 1 (N=48)	Cohort 2 (N=35)	
BRCA1 positive, n	92	50	25	15	5
ORR,[a] n (%)	59 (64.1%)	11 (22.0%)	5 (20.0%)	4 (26.7%)	2 (40.0%)
95% CI[b]	53.46, 73.87	11.53, 35.96	6.83, 40.70	7.79, 55.10	5.3, 85.3
P-value – stratified[d]	<0.0001		na	na	na
Odds ratio (95% CI)[f]	7.01 (2.99, 19.54)		na	na	na
BRCA2 positive, n	114	60	22	20	9
ORR,[a] n (%)	71 (62.3%)	18 (30.0%)	5 (22.7%)	9 (45.0%)	5 (55.6%)
95% CI[b]	52.72, 71.19	18.85, 43.21	7.82, 45.37	23.06, 68.47	21.2, 86.3
P-value – stratified[d]	<0.0001		na	na	na
Odds ratio (95% CI)[f]	4.15 (1.90, 8.52)		na	na	na
With TNBC at most recent biopsy, n	102	48	29	6	7
ORR,[a] n (%)	63 (61.8%)	6 (12.5%)	5 (17.2%)	4 (66.7%)	2 (28.6%)
95% CI[b]	51.61, 71.21	4.73, 25.25	5.85, 35.77	22.28, 95.67	3.7, 71.0
P-value – stratified[d]	<0.0001		na	na	na
Odds ratio (95% CI)[f]	11.89 (4.54, 41.37)		na	na	na
Without TNBC at most recent biopsy, n	117	66	19	29	7
ORR,[a] n (%)	74 (63.2%)	25 (37.9%)	5 (26.3%)	9 (31.0%)	5 (71.4%)
95% CI[b]	53.84, 71.97	26.22, 50.66	9.15, 51.20	15.28, 50.83	29.0, 96.3
P-value – stratified[d]	0.0012		na	na	na
Odds ratio (95% CI)[f]	2.89 (1.43, 5.83)		na	na	na
With prior platinum therapy[e], n	38	25	48	0	4
ORR,[a] n (%)	19 (50.0%)	6 (24.0%)	10 (20.8%)	0 (0.0%)	2 (50.0%)[c]
95% CI[b]	33.38, 66.62	9.36, 45.13	10.47, 34.99	na	na
P-value – stratified[d]	0.0456		na	na	na
Odds ratio (95% CI)[f]	3.16 (0.88, 15.67)		na	na	na

Table 27. Summary of ORR Using RECIST 1.1 by IRF or Investigator Assessment for Subgroups (ITT Population) – Part 1

Study (Assessor; Population) / Subgroup	C3441009 (by Investigator; ITT w/ measurable disease)		C3441008 (by IRF; Tumor Evaluable)		C3441007 (by Investigator; Evaluable BC) (N=14)
	Talazoparib (N=219)	PCT (N=114)	Cohort 1 (N=48)	Cohort 2 (N=35)	
Without prior platinum therapy[e], n	181	89	0	35	10
ORR,[a] n (%)	118 (65.2%)	25 (28.1%)	0 (0.0%)	13 (37.1%)	5 (50.0%)[c]
95% CI[b]	57.77, 72.11	19.07, 38.62	na	21.47, 55.08	na
P-value – stratified[d]	<0.0001		na	na	na
Odds ratio (95% CI)[f]	5.36 (2.89, 9.89)		na	na	na

Source: C3441009 CSR Table 14.2.2.6.2; C3441008 CSR Table 14.2.3.7.2; C3441007 CSR Tables 14.2.1.3, 14.2.2.1.1, 14.2.2.1.4.
Confidence intervals were calculated using exact methods.
For Study C3441008: Cohort 1=Patients were responders to previous platinum therapy; Cohort 2=Patients had 3 or more prior chemotherapy regimens with no platinum therapy for metastatic disease.
BRCA=breast cancer susceptibility gene; CI=confidence interval; CR=complete response; Evaluable BC=patients with breast cancer treated with talazoparib 1 mg/day; IRF=independent radiology facility; ITT=intent-to-treat; N=number of patients in treatment group; na=not applicable; ORR=objective response rate; PCT=physician's choice treatment; PR=partial response; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; TNBC=triple-negative breast cancer.

a. Patients with a best overall response (BOR) of PR or CR at the analysis cutoff date were considered responders. Confirm of response was not required for Study C3441009, but was required for Studies C3441008 and C3441007.
b. Percentages were calculated from the total number of patients with measurable disease at baseline.
c. Patients with breast cancer may not have had advanced disease.
d. Based on stratified Cochran-Mantel-Haenszel method.
e. Study C3441009 allowed prior platinum for any disease state. Study C3441008 Cohort 1 allowed prior platinum for locally advanced or metastatic disease.
f. Odds ratio of objective response is based on stratified procedure and ratio >1 favors treatment with talazoparib.

Table 28. Summary of ORR Using RECIST 1.1 by IRF or Investigator Assessment for Subgroups (ITT Population) – Part 2

Study (Assessor; Population) / Subgroup	C3441009 (by Investigator; ITT w/ measurable disease)		C3441008 (by IRF; Tumor Evaluable)		C3441007 (by Investigator; Evaluable BC) (N=14)
	Talazoparib (N=219)	PCT (N=114)	Cohort 1 (N=48)	Cohort 2 (N=35)	
Age <50, n	142	49	25	15	na
ORR,[a] n (%)	88 (62.0%)	11 (22.4%)	4 (16.0%)	5 (33.3%)	na
95% CI[b]	(53.45, 69.98)	(11.77, 36.62)	(4.54, 36.08)	(11.82, 61.62)	na
P-value – stratified[c]	<0.0001		na	na	na
Odds ratio (95% CI)[f]	5.77 (2.54 - 13.67)		na	na	na
Age ≥50, n	77	65	23	20	na
ORR,[a] n (%)	49 (63.6%)	20 (30.8%)	6 (26.1%)	8 (40.0%)	na
95% CI[b]	51.88, 74.30	19.91, 43.45	10.23, 48.41	19.12, 63.95	na
P-value – stratified[c]	<0.0001		na	na	na
Odds ratio (95% CI)[f]	5.52 (2.27, 12.97)		na	na	na
Race, White, n	143	86	38	22	na
ORR,[a] n (%)	93 (65.0%)	27 (31.4%)	10 (26.3%)	7 (31.8%)	na
95% CI[b]	56.62, 72.81	21.81, 42.30	13.40, 43.10	13.86, 54.87	na
P-value – stratified[c]	<0.0001		na	na	na
Odds ratio (95% CI)[f]	4.52 (2.41, 8.72)		na	na	na
Race – All Other (Nonwhite)[e], n	76	28	10	13	na
ORR,[a] n (%)	44 (57.9%)	4 (14.3%)	0 (0.0%)	6 (46.2%)	na
95% CI[b]	46.02, 69.14	4.03, 32.67	0.00, 30.85	19.22, 74.87	na
P-value – stratified[c]	<0.0001		na	na	na
Odds ratio (95% CI)[f]	11.75 (2.65, 62.00)		na	na	na
ECOG 0, n	120	64	33	15	na
ORR,[a] n (%)	77 (64.2%)	14 (21.9%)	8 (24.2%)	6 (40.0%)	na
95% CI[b]	54.90, 72.71	12.51, 33.97	11.09, 42.26	16.34, 67.71	na
P-value – stratified[c]	<0.0001		na	na	na
Odds ratio (95% CI)[f]	6.06 (3.08, 15.07)		na	na	na
ECOG >0, n	98	49	15	20	na
ORR,[a] n (%)	60 (61.2%)	17 (34.7%)	2 (13.3%)[d]	7 (35.0%)[d]	na
95% CI[b]	(50.85, 70.90)	(21.67, 49.64)	(1.66, 40.46)[d]	(15.39, 59.22)[d]	na
P-value – stratified[c]	0.0014		na	na	na

Table 28. Summary of ORR Using RECIST 1.1 by IRF or Investigator Assessment for Subgroups (ITT Population) – Part 2

Study (Assessor; Population) / Subgroup	C3441009 (by Investigator; ITT w/ measurable disease)		C3441008 (by IRF; Tumor Evaluable)		C3441007 (by Investigator; Evaluable BC) (N=14)
	Talazoparib (N=219)	PCT (N=114)	Cohort 1 (N=48)	Cohort 2 (N=35)	
Odds ratio (95% CI)[f]	3.32 (1.47, 7.37)		na	na	na
With prior neoadjuvant/adjuvant therapy, n	183	96	40	24	na
ORR,[a] n (%)	119 (65.0%)	25 (26.0%)	7 (17.5%)	9 (37.5%)	na
95% CI[b]	(57.64, 71.91)	(17.62, 36.00)	(7.34, 32.78)	(18.80, 59.41)	na
P-value – stratified[c]	<0.0001		na	na	na
Odds ratio (95% CI)[f]	6.40 (3.41, 11.98)		na	na	na
Without prior neoadjuvant/adjuvant therapy, n	36	18	8	11	na
ORR,[a] n (%)	18 (50.0%)	6 (33.3%)	3 (37.5%)	4 (36.4%)	na
95% CI[b]	(32.92, 67.08)	(13.34, 59.01)	(8.52, 75.51)	(10.93, 69.21)	na
P-value – stratified[c]	0.2837		na	na	na
Odds ratio (95% CI)[f]	1.97 (0.50, 8.54)		na	na	na
With history of CNS metastases, n	38	19	7	1	na
ORR,[a] n (%)	24 (63.2%)	3 (15.8%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	na
95% CI[b]	(45.99, 78.19)	(3.38, 39.58)	(0.36, 57.87)	(0.00, 97.50)	na
P-value – stratified[c]	0.0013		na	na	na
Odds ratio (95% CI)[f]	8.95 (1.86 - 52.26)		na	na	na
Without history of CNS metastases, n	181	95	41	34	na
ORR,[a] n (%)	113 (62.4%)	28 (29.5%)	9 (22.0%)	13 (38.2%)	na
95% CI[b]	(54.94, 69.51)	(20.56, 39.71)	(10.56, 37.61)	(22.17, 56.44)	na
P-value – stratified[c]	<0.0001		na	na	na
Odds ratio (95% CI)[f]	4.48 (2.53, 8.43)		na	na	na

Table 28. Summary of ORR Using RECIST 1.1 by IRF or Investigator Assessment for Subgroups (ITT Population) – Part 2

Study (Assessor; Population) / Subgroup	C3441009 (by Investigator; ITT w/ measurable disease)		C3441008 (by IRF; Tumor Evaluable)		C3441007 (by Investigator; Evaluable BC) (N=14)
	Talazoparib (N=219)	PCT (N=114)	Cohort 1 (N=48)	Cohort 2 (N=35)	

Source: C3441009 CSR Table 14.2.2.6.2; C3441008 CSR Table 14.2.3.7.2.
Confidence intervals were calculated using exact methods.
For Study C3441008: Cohort 1=Patients were responders to previous platinum therapy; Cohort 2=Patients had 3 or more prior chemotherapy regimens with no platinum therapy for metastatic disease.
CI=confidence interval; CNS=central nervous system; CR=complete response; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Evaluable BC=patients with breast cancer treated with talazoparib 1 mg/day; IRF=independent radiology facility; ITT=intent-to-treat; N=number of patients in treatment group; na=not applicable; ORR=objective response rate; PCT=physician's choice treatment; PR=partial response; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

a. Patients with a best overall response (BOR) of PR or CR at the analysis cutoff date were considered responders. Confirm of response was not required for Study C3441009, but was required for Studies C3441008 and C3441007.
b. Percentages were calculated from the total number of patients with measurable disease at baseline.
c. Based on stratified Cochran-Mantel-Haenszel method.
d. ECOG performance status score = 1 or 2.
e. In Study C3441009, includes 47 patients in the talazoparib arm and 18 patients in the PCT arm whose race was not reported.
f. Odds ratio of objective response is based on stratified procedure and ratio >1 favors treatment with talazoparib.

gBRCA 変異の種類，プラチナ製剤による前治療の有無，ホルモン受容体乳癌および TNBC の有無ならびに CNS 転移歴の有無について，ORR の部分集団解析の結果を以下に要約する。

gBRCA 変異の種類

C3441009 試験において，gBRCA1 陽性患者では治験責任医師判定による ORR は，タラゾパリブ群で 64.1%（95% CI：53.46，73.87），PCT 群で 22.0%（95% CI：11.53，35.96）であった［オッズ比 7.01（95% CI：2.99，19.54）；p<0.0001］（Table 27）。gBRCA2 陽性患者では，治験責任医師判定による ORR は，タラゾパリブ群で 62.3%（95% CI：52.72，71.19），PCT 群で 30.0%（95% CI：18.85，43.21）であった［オッズ比 4.15（95% CI：1.90，8.52）；p<0.0001］。C3441007 試験において，gBRCA1 陽性患者および gBRCA2 陽性患者における治験責任医師判定による ORR は，それぞれ 40.0%および 55.6%であった。

C3441008 試験において，gBRCA1 陽性患者では， IRF 判定による ORR は，コホート 1 およびコホート 2 でそれぞれ 20.0%（95% CI：6.83，40.70）および 26.7%（95% CI：7.79，55.10）であった（Table 27）。gBRCA2 陽性患者では，IRF 判定による ORR は，コホート 1 およびコホート 2 でそれぞれ，22.7%（95% CI：7.82，45.37）および 45.0% （95% CI：23.06，68.47）であった。以上のことから，gBRCA 変異の種類を問わず，タラゾパリブの臨床的ベネフィットが認められた。

プラチナ製剤による前治療

プラチナ製剤による前治療の有無別で ORR の部分集団解析を実施した。

C3441009 試験において，プラチナ製剤による前治療ありの患者では，治験責任医師判定による ORR は，タラゾパリブ群で 50.0%（95% CI：33.38，66.62），PCT 群で 24.0%（95% CI：9.36，45.13）であった［オッズ比 3.16（95% CI：0.88，15.67）；p=0.0456］（Table 27）。プラチナ製剤による前治療なしの患者では，ORR はタラゾパリブ群で 65.2%（95% CI：57.77，72.11），PCT 群で 28.1%（95% CI：19.07，38.62）であった［オッズ比 5.36（95% CI：2.89，9.89）；p<0.0001］。C3441007 試験において，プラチナ製剤による前治療ありの患者およびプラチナ製剤による前治療なしの患者における治験責任医師判定による ORR は，それぞれ 50.0%（2/4 例）および 50.0%（5/10 例）であった。

C3441008 試験では，プラチナ製剤による前治療はコホート 1 のみ治験実施計画書に従って許容され，コホート 2 ではプラチナ製剤による前治療は治験実施計画書に従って禁止された。コホート 1 において，IRF 判定による ORR は 20.8%（95% CI：10.47，34.99）（Table 27）であり，コホート 2 では，IRF 判定による ORR は，37.1%（95% CI：21.47，55.08）であった。全体として，上記のデータは，プラチナ製剤による前治療歴のある患者において，タラゾパリブの有効性を裏付けるものである。

ホルモン受容体の状態

C3441009 試験，C3441008 試験および C3441007 試験において，TNBC 患者と非 TNBC 患者別に ORR の部分集団解析を実施した。

C3441009 試験において，TNBC 患者の治験責任医師判定による ORR は，タラゾパリブ群で 61.8%（95% CI：51.61，71.21），PCT 群で 12.5%（95% CI：4.73，25.25）であった［オッズ比

11.89（95% CI：4.54，41.37）；p<0.0001］（Table 27）。非 TNBC 患者では，ORR はタラゾパリブ群で 63.2%（95% CI：53.84，71.97），PCT 群で 37.9%（95% CI：26.22，50.66）であった［オッズ比 2.89（95% CI：1.43，5.83）；p=0.0012］。

C3441008 試験において，TNBC 患者の IRF 判定による ORR は，コホート 1 で 17.2%（95% CI：5.85，35.77），コホート 2 で 66.7%（95% CI：22.28，95.67）であった（Table 27），非 TNBC 患者では，IRF 判定による ORR は，コホート 1 で 26.3%（95% CI：9.15，51.20），コホート 2 で 31.0%（95% CI：15.28，50.83）であった。ホルモン受容体の状態にかかわらず，タラゾパリブの有効性は維持された。C3441007 試験では，TNBC 患者の治験責任医師判定による ORR は，28.6%（95% CI：3.7，71.0），非 TNBC 患者の治験責任医師判定による ORR は，71.4%（95% CI：29.0，96.3）であった。

CNS 転移歴の有無

CNS 転移歴の有無別に ORR の部分集団解析を実施した。

C3441009 試験において，CNS 転移歴のある患者の治験責任医師判定による ORR は，タラゾパリブ群で 63.2%（95% CI：45.99，78.19），PCT 群で 15.8%（95% CI：3.38，39.58）であった［オッズ比 8.95（95% CI：1.86，52.26）；p=0.0013］（Table 28）。CNS 転移歴のない患者では，ORR はタラゾパリブ群で 62.4%（95% CI：54.94，69.51），PCT 群で 29.5%（95% CI：20.56，39.71）であった［オッズ比 4.48（95% CI：2.53，8.43）；p<0.0001］。

C3441008 試験において，CNS 転移歴のある患者の IRF 判定による ORR は，タラゾパリブ群で 14.3%（95% CI：0.36，57.87），PCT 群で 0.0%（95% CI：0.00，97.50）であった（Table 28）。CNS 転移歴のない患者では，ORR は，タラゾパリブ群で 22.0%（95% CI：10.56，37.61），PCT 群で 38.2%（95% CI：22.17，56.44）であった。上記の結果から，CNS 転移歴の有無にかかわらず，有効性が認められた。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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. 用法・用量の設定根拠

主要試験である外国第 3 相試験（C3441009 試験）および国内第 1 相試験（C3441030 試験）拡大パートの結果より，タラゾパリブ 1.0 mg/日経口投与の用法・用量は，BRCA 遺伝子変異陽性 HER2 陰性の局所進行または転移乳癌患者の PFS を延長かつ ORR を改善し，有効であることが示された。これらの試験およびこれまでに実施した国内外の臨床試験の結果に基づき，添付文書（案）の「用法・用量」を次のように決定した。

用法・用量

〈*BRCA*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉

通常、成人にはタラゾパリブとして1日1回1 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

4.1.1.1. 推奨用量

4.1.1.1.1. 最大耐量および推奨用量の決定

4.1.1.1.1.1. 外国人患者における最大耐量および推奨用量の決定

外国人進行または再発固形癌患者を対象とした first-in-human 試験（C3441007 試験）において，タラゾパリブの MTD および RP2D は 1.0 mg/日と決定した[31]。タラゾパリブ 1.0 mg/日投与の有効性は，gBRCA 遺伝子変異陽性の進行乳癌患者に対する奏効率［評価可能な 14 例の乳癌患者のうち 7 例で奏効（CR または PR）］からも支持される結果であった（M2.7.6.8 項）。これらの結果より，以降に実施した gBRCA 遺伝子変異陽性，HER2 陰性の局所進行または転移乳癌患者を対象にした外国第 2 相試験（C3441008 試験）および主要試験である第 3 相試験（C3441009 試験）では，本用量を用いて試験を実施した。

4.1.1.1.1.2. 日本人患者における推奨用量の決定

国内第 1 相試験（C3441030 試験）の用量漸増パートでは，C3441007 試験での MTD／RP2D より 1 用量レベルの低い用量である 0.75 mg/日を初回投与量と設定した。用量漸増パートでは，日本人患者の RP2D を決定するために，改変 3＋3 用量漸増法を使用した。初回用量レベル（0.75 mg/日）で認められた DLT の数および予め規定した漸増手順に従って，1 段階高い用量（1.0 mg/日）まで漸増した。本治験の用量漸増パートでは，計 9 例の患者を組み入れた。0.75 mg/日を投与した患者 3 例および 1.0 mg/日を投与した患者 6 例で DLT は報告されなかった。したがって，日本人進行固形癌患者におけるタラゾパリブ単剤投与の RP2D は 1.0 mg/日に決定した。用量漸増パートにおける全体的な安全性プロファイルは，タラゾパリブの外国試験と類似していた。日本人患者に単剤投与した際のタラゾパリブの主な有害事象は血液学的毒性および肝毒性であった。PK 解析の結果（0.75 mg/日および 1.0 mg/日投与群各 3 例），日本人患者におけるタラゾパリブ単剤投与時の PK プロファイルは，欧米人と同程度であった。これらのデータからも日本人患者に対する RP2D が支持された（M2.7.6.11 項）。

4.1.1.1.2. 食事の影響

タラゾパリブの食事の影響を評価する第 1 相試験（C3441023 試験）において，健康な男性治験参加者を対象にタラゾパリブ 500 µg を空腹時および食後（高脂肪高カロリー食）に単回経口投与し，相対バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価した。その結果，食後投与では空腹時投与と比較して C_{max} が約 46%減少し，T_{max} は遅延したが（T_{max} の中央値：空腹時投与で 1 時間，食後投与で 4 時間），AUC_{inf} は食後投与と空腹時投与で同程度であった。以上の結果より，経口投与時のタラゾパリブの吸収速度は食事により遅延するが，吸収量には影響を及ぼさないことが示されたことから，タラゾパリブは食事の有無に関わらず投与可能と考える（M2.7.6.1 項）。

4.1.1.2. 用量調節（減量）の妥当性

4.1.1.2.1. 臨床試験における用量調節（減量）

外国第 3 相試験（C3441009 試験）および国内第 1 相試験（C3441030 試験）では，治験期間中にタラゾパリブの投与量の調節（減量）が行われた（4.1.2.1 項参照）。

C3441009 試験では，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。毒性が認められた場合，治験責任医師の判断で治験実施計画書のガイドラインに従って用量を調節した。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および減量した。有害事象により治験薬を少なくとも 1 用量レベル減量した患者の割合は，タラゾパリブ群で 53.1%，PCT 群のカペシタビン投与で 50.9%であった。初回の減量までの期間の中央値は，タラゾパリブ群で 19.3 週間（95%CI：17.1，30.9），カペシタビン投与で 9.3 週間（95%CI：6.4，75.1）であった。有害事象により治験薬を休薬した患者の割合は，タラゾパリブ群で 62.6%，カペシタビン投与で 34.5%であった。各休薬期間の中央値は，タラゾパリブ群で 7.0 日（範囲：1.0～50.0 日），カペシタビン投与で 7.0 日（範囲：1.0～28.0 日）であり同程度であった。患者あたりの総休薬期間の中央値はタラゾパリブ群で 19.0 日（範囲：1.0～96.0 日），カペシタビン投与で 18.0 日（範囲：2.0～38.0 日）であった。有害事象によりタラゾパリブを減量した患者の割合は，0.75 mg/日への減量 52.1%，0.50 mg/日への減量 29.7%，0.25 mg/日への減量 8.4%であった（M2.7.4.1.2.2.2 項）。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 5.2%，PCT 群で 5.6%に認められた（M2.7.4.2.1.6.1 項）。

C3441030 試験では，毒性が発現した場合，休薬または減量を行うこととした。拡大パートでは，タラゾパリブと関連があると判断された有害事象により 8 例（42.1%）がタラゾパリブを休薬し，9 例（47.4%）が減量したが，投与を中止した患者はいなかった。

上記の結果より，有害事象はタラゾパリブの休薬または減量もしくは標準的な支持療法により管理可能であり，個々の患者の忍容性に基づき適宜減量することが可能となるよう用法・用量に「患者の状態により適宜減量する」を設定した。

4.1.1.3. BRCA 遺伝子変異陽性 HER2 陰性の局所進行または転移乳癌患者を対象とした臨床試験における有効性

外国第 3 相試験（C3441009 試験）において，タラゾパリブ群は PCT 群と比較して，gBRCA 遺伝子変異陽性，HER2 陰性の局所進行または転移乳癌患者に対する疾患進行または死亡の相対的リスクを 46%減少させ［ハザード比: 0.542（95% CI：0.41，0.71）；p<0.0001］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。タラゾパリブ群の PFS（IRF 判定）の中央値は 8.6 ヵ月（95% CI：7.2，9.3）であり，PCT 群は 5.6 ヵ月（95% CI：4.2，6.7）であった（M2.7.6.7 項）。

また，国内第1相試験（C3441030試験）の拡大パートでは，タラゾパリブ1.0 mg/日は，gBRCA 遺伝子変異陽性の局所進行または転移乳癌を有する日本人患者において臨床的に意味のある抗腫瘍効果を示し，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，確定 ORR の両側90% CI の下限は事前に規定した18.4%（C3441009試験においてPCT 群で観察された確定 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（M2.7.6.11項）。

よって，C3441009試験においてタラゾパリブ1.0 mg QD は，gBRCA 遺伝子変異陽性の局所進行または転移乳癌患者において臨床的に意味のある有効性を示し，日本人患者を対象に実施した C34411030試験においても C3441009試験を支持する結果が認められた。以上のことから，タ

ラゾパリブ1.0 mg QD は BRCA 遺伝子変異陽性の局所進行または転移乳癌に対する開始用量として妥当であると判断した。

4.1.1.4. 曝露量－反応解析（外国第 3 相試験）

タラゾパリブの曝露量と主要試験である外国第 3 相試験（C3441009 試験）の有効性の主要評価項目（盲検下 IRF に基づく PFS）との関係を検討した。タラゾパリブの投与を受けた 285 例で構成されるデータセットを用いて，曝露量－反応解析を実施した。なお，データセットを構成する患者のうち，185 例はデータカットオフ（2017 年 9 月 15 日）時点で PFS イベントが認められていた。時間の経過に伴う用量調節を考慮に入れるため，曝露量－反応解析ではタラゾパリブの曝露量の指標として時間依存性変数である $C_{avg,t}$ を用いた。PFS イベントの発現ごとに，イベント発生のリスクのあるすべての患者について PFS イベント発現時までのタラゾパリブの曝露量を算出し，PFS イベントの発現率との相関を検討した。その他の潜在的な予後因子も PFS の共変量として検討した。単変量解析で特定された有意な共変量については，多変量解析でさらに有意性を検討した。多変量解析で有意であったすべての共変量を含む最終モデルの結果を Table 29 に示す。タラゾパリブの曝露量が高いほど PFS が延長し，タラゾパリブの曝露量と PFS と間に関連が認められた。これらは MTD である 1.0 mg/日をタラゾパリブの推奨用量とすることを支持する結果であった。詳細は M5.3.4.2.2 PMAR-EQDD-C344a-DP4-841 および M2.7.2 項に示す。

Table 29.　C3441009 試験のタラゾパリブ群における PFS の最終モデル

項目	係数	ハザード比（95% CI）	p 値
$C_{avg,t}$ (ng/mL)	-0.1262	0.8814 (0.8153, 0.9529)	0.0015
BLDH (U/L)	0.0005	1.0005 (1.0002, 1.0008)	0.0005
DFI（12 ヵ月超 vs 12 ヵ月以下）	-0.4437	0.6417 (0.4764, 0.8643)	0.0035
内臓（内臓病変あり vs 内臓病変なし）	0.4856	1.6251 (1.1471, 2.3021)	0.0063

出典：M5.3.4.2.2 PMAR-EQDD-C344a-DP4-841 Table 20.
解析対象患者数：281 例
BLDH：ベースラインの乳酸脱水素酵素濃度，$C_{avg,t}$：時間依存性のタラゾパリブ濃度，CI：信頼区間，
DFI：無病期間，PFS：無増悪生存期間

4.1.2. 用法・用量に関連する注意の設定根拠

これまでに実施した国内外の臨床試験の結果に基づき，添付文書（案）の「用法・用量に関連する注意」を次のように設定した。以下に設定根拠を記載する。

用法・用量に関連する注意

〈*BRCA*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉

1. 嘔吐した又は本剤の服用を忘れた場合は、翌日の通常の服用時刻に1回分を服用すること。
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

副作用発現時の減量レベル

効能又は効果	*BRCA*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌
通常投与量	1日1回1mg
一次減量	1日1回0.75mg
二次減量	1日1回0.5mg
三次減量	1日1回0.25mg

副作用発現時の休薬・減量・中止基準

副作用	程度	処置	再開時の投与量
貧血	ヘモグロビン値が8g/dL未満の場合	ヘモグロビン値が9g/dL以上に回復するまで休薬する。	1レベル減量して投与を再開する。
血小板減少	血小板数が50,000/μL未満の場合	血小板数が50,000/μL以上に回復するまで休薬する。	
好中球減少	好中球数が1,000/μL未満の場合	好中球数が1,500/μL以上に回復するまで休薬する。	
非血液毒性	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬する又は投与を中止する。	1レベル減量して投与を再開する。

3. 腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量を調節すること。

クレアチニンクリアランス（mL/min）	*BRCA*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌
60以上	1日1回1mg
30以上60未満	1日1回0.75mg
15以上30未満	1日1回0.5mg

4.1.2.1. 減量して投与を継続する場合の投与量の設定根拠

4.1.1.2.1 項に記載したとおり，外国第 3 相試験（C3441009 試験）および国内第 1 相試験（C3441030 試験）では，治験期間中に毒性が認められた場合に，タラゾパリブを休薬または減量することとした。タラゾパリブは 1.0 mg を開始用量として投与開始し，発現した有害事象の種類および重症度に応じて，減量が必要な場合はタラゾパリブをまず 0.75 mg に減量し，さらに減量が必要な場合は 0.5 mg，0.25 mg まで減量した。C3441009 試験および C3441030 試験で用いた用量に基づき，添付文書（案）における「減量して投与を継続する場合の投与量」を 1.0 mg/日（通常投与量），0.75 mg/日（一次減量），0.5 mg/日（二次減量），0.25 mg/日（三次減量）と設定した。

4.1.2.2. 腎機能障害を有する患者における用量調節の設定根拠

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} はそれぞれ約 12%，43%，163%増加し，C_{max} はそれぞれ約 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）を有する患者 132 例，中等度腎機能障害（30 mL/min≤CLcr<60 mL/min）を有する患者 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転移性去勢抵抗性前立腺癌患者 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（M5.3.3.5.3 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 (60 mL/min≤CLcr<90 mL/min) の腎機能障害を有する患者では用量調節は不要と考えた。中等度 (30 mL/min≤CLcr<60 mL/min)および重度 (15 mL/min≤CLcr<30 mL/min) 腎機能障害を有する患者では，それぞれ 0.75 mg/日および 0.5 mg/日を推奨用量として設定した。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。

4.1.2.3. 肝機能障害を有する患者における用量調節について

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，又は総ビリルビン>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 及び 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 及び 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，転移性去勢抵抗性前立腺癌患者 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相関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（M5.3.3.5.3 PMAR-EQDD-C344f-Regulatory Response-1453）。

以上より，肝機能障害を有する患者への用量調節は不要と考えた。

5. 効果の持続，耐薬性

gBRCA 変異陽性 HER2 陰性局所進行または転移乳癌患者におけるタラゾパリブの有効性の持続は，C3441009 試験の PFS の結果によって示された。PFS の中央値は，タラゾパリブ群で 8.6 ヵ月（95% CI：7.2，9.3）であったのに対し，PCT 群では 5.6 ヵ月（95% CI：4.2，6.7）であった［ハザード比 0.54（95% CI：0.41，0.71）；p<0.0001］（Table 19）。この傾向は，OS の最終解析時点でも同様に認められた。タラゾパリブ群における 1 年後の推定無増悪生存率は，PCT 群のほぼ 2 倍と推定された（それぞれ，37%，20%）。さらに，DOR の中央値は，タラゾパリブ群で 5.4 ヵ月（IQR：2.8，11.2）であったのに対し，PCT 群では 3.1 ヵ月（IQR：2.4，6.7）であった。奏効は持続性があり，1 年目の奏効持続率はタラゾパリブ群で 23%であったのに対し，PCT 群では 0%であった。OS の最終解析時点で，OS の結果は PCT 群と比較してタラゾパリブ群で良好であった。PCT 群と比較して，タラゾパリブ群の 2 年および 3 年生存率は改善していた［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）］。

効果の持続は，C3441030 試験，C3441008 試験および C3441007 試験の PFS および DOR の結果（それぞれ 2.2.2 項，2.3.2 項および 2.4.1 項）からも支持された。

6. 結論

gBRCA 変異陽性 HER2 陰性局所進行または転移乳癌の患者を対象とした主要な第 3 相試験（C3441009 試験）において，タラゾパリブ投与は 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，主要評価項目である PFS で統計的に有意かつ頑健で臨床的に意味のある改善を示した。タラゾパリブ投与により ORR，DOR，および臨床的に意味のある全般的健康状態・QoL の低下までの期間も改善し，タラゾパリブの投与により OS に対して良好な傾向を示した。

C3441009 試験の結果は，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する 3 種類以上の細胞傷害性化学療法歴のある患者（コホート 2）を対象とした 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，多くの前治療歴および有害な gBRCA 変異を有する乳癌患者 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。

主要な第 3 相試験（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および 3 つの試験（C3441008 試験，C3441007 試験，C3441030 試験）で認められた有効性の結果は，申請効能・効果，すなわち BRCA 変異陽性，HER2 陰性の局所進行または転移乳癌患者に対するタラゾパリブ 1 mg/日の使用の妥当性を裏付けている。

7. 付録

該当なし

8. 参考文献

1 International Agency for Research on Cancer (World Health Organization). GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2016. Available: http://globocan.iarc.fr/Default.aspx.

2 American Cancer Society. Breast Cancer. 2017. Available: 2017 https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf

3 Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, and Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2017: with focus on lung cancer. Annals of Oncology. 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx033.

4 Almendro V, Jung Kim H, Cheng YK, et al. Genetic and phenotypic diversity in breast tumor metastases. Cancer Res. 2014 March 1;74(5):1338-1348. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-2357-T.

5 Rivenbark AG, O'Connor SM, and Coleman WB. Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer: Challenges for personalized medicine. The American Journal of Pathology. October 2013;183(4):1113-1124. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.08.002.

6 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.

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

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

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

10 Antoniou A, Pharoah PD, 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.

11 Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. Semin Cancer Biol. 2017 Sep 4. pii: S1044-579X(17)30052-4. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.08.010.

12 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.

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

14 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.

15 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.

[16] 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.

[17] Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. Science. 2017 Mar 17;355(6330):1152-1158.

[18] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

[19] Lynparza United States Prescribing Information (USPI), 2018

[20] Robson M, Seock-Ah I, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2017;377:523-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.

[21] 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.

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

[23] 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 Oct 26;8(362):362ps17. Review.

[24] 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.

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

[26] 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.

[27] 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.

[28] Shen Y, Rehman FL, Feng Y, et al. BMN 673, a novel and highly potent PARP1/2 inhibitor for the treatment of human cancers with DNA repair deficiency. Clin Cancer Res. 2013;19(18):5003-15.

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

[30] Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of Clinical Oncology. January 1998;16(1):139-44.

[31] de Bono JS, Ramanathan RK, Mina LA, et al. Phase I, dose-escalation, two-part trial of the PARP inhibitor talazoparib in patients with advanced germline brca1/2 mutations and selected sporadic cancers. Cancer Discov. 2017;7(6):1-10.