TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 5
LIST OF FIGURES 8
略号および用語の定義一覧 9
1. 医薬品への曝露 11
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 19
1.1.1. 安全性の解析 19
1.1.1.1. 安全性解析対象集団 19
1.1.1.2. 各臨床試験のデータカットオフ日 20
1.1.2. 解析方法 20
1.1.2.1. 解析対象集団 20
1.1.2.2. 曝露量の解析 21
1.1.2.3. 安全性の評価 21
1.1.2.4. 部分集団解析 23
1.1.2.5. 特に注目すべき有害事象 23
1.1.2.6. 臨床検査 24
1.1.2.7. バイタルサインおよび体重 24
1.2. 全般的な曝露状況 25
1.2.1. タラゾパリブへの曝露状況 25
1.2.1.1. 転移乳癌 25
1.2.1.2. 去勢抵抗性前立腺癌 28
1.2.2. 用量調節（転移乳癌） 37
1.2.2.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団 40
1.2.2.2. C3441009 試験 40
1.2.2.3. C3441030 試験 40
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他のベースライン特性 41
1.3.1. 転移乳癌患者 41
1.3.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団 44
1.3.1.2. C3441009 試験 44
1.3.1.3. C3441030 試験 44
1.3.2. 去勢抵抗性前立腺癌 45
1.3.2.1. C3441021 試験（パート 1） 45

1.3.2.2. C3441021 試験（パート 2） 45
1.3.2.3. C3441006 試験 58
2. 有害事象 58
2.1. 有害事象の解析 58
2.1.1. 転移乳癌 59
2.1.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団 61
2.1.1.2. C3441009 試験 61
2.1.1.3. C3441030 試験 61
2.1.2. 去勢抵抗性前立腺癌 62
2.1.2.1. C3441021 試験（パート 1） 62
2.1.2.2. C3441021 試験（パート 2） 68
2.1.2.3. C3441006 試験 76
2.1.3. 比較的よく見られる有害事象 79
2.1.3.1. 転移乳癌 79
2.1.3.2. 去勢抵抗性前立腺癌 88
2.1.4. 死亡 94
2.1.4.1. 転移乳癌 94
2.1.4.2. 去勢抵抗性前立腺癌 100
2.1.5. 重篤な有害事象 105
2.1.5.1. 転移乳癌 105
2.1.5.2. 去勢抵抗性前立腺癌 109
2.1.6. その他の重要な有害事象 113
2.1.6.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 113
2.1.6.2. 治験薬の用量調節に至った有害事象 117
2.1.7. 器官別または症候群別有害事象の解析 126
2.1.7.1. 転移乳癌 126
2.1.7.2. 去勢抵抗性前立腺癌 137
2.1.8. COVID-19 に関連する有害事象（去勢抵抗性前立腺癌） 143
2.2. 個別有害事象の叙述による説明 144
3. 臨床検査値の評価 145
3.1. 転移乳癌 145
3.1.1. 血液学的検査 145

3.1.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団 148
3.1.1.2. C3441009 試験 148
3.1.1.3. C3441030 試験 148
3.1.2. 生化学検査 149
3.1.2.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団 152
3.1.2.2. C3441009 試験 152
3.1.2.3. C3441030 試験 152
3.1.3. 肝機能検査値異常 152
3.2. 去勢抵抗性前立腺癌 155
3.2.1. C3441021 試験（パート 1） 155
3.2.2. C3441021 試験（パート 2） 155
3.2.3. C3441006 試験 157
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 157
4.1. 転移乳癌 157
4.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団 160
4.1.2. C3441009 試験 160
4.1.3. C3441030 試験 160
4.2. 去勢抵抗性前立腺癌 161
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 161
5.1. 内因性要因 161
5.1.1. 転移乳癌 161
5.1.1.1. 年齢 161
5.1.1.2. 人種 166
5.1.1.3. BMI 166
5.1.1.4. 性別 167
5.1.1.5. 腎機能障害 167
5.1.1.6. 肝機能障害 168
5.1.2. 去勢抵抗性前立腺癌 169
5.1.2.1. 年齢 169
5.1.2.2. 人種 171
5.1.2.3. 腎機能障害 172
5.2. 外因性要因 173

5.2.1. 地理的地域 173
5.2.2. 含量違いのカプセル製剤の類似性 173
5.3. 薬物相互作用 174
5.4. 曝露量－反応安全性解析 175
5.5. 妊娠および授乳時の使用 176
5.5.1. 妊娠可能な女性／妊娠 176
5.5.2. 受胎能 176
5.5.3. 授乳 177
5.6. 過量投与 177
5.7. 薬物乱用 177
5.8. 離脱症状および反跳現象 177
5.9. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 177
6. 市販後データ 177
7. 付録 177
7.1. SCS TABLES, FIGURES, AND LISTINGS 177
7.2. AESI 抽出条件（転移乳癌） 178
7.2.1. Preferred Terms Included in Hepatotoxicity 178
7.2.2. Preferred Terms Included in Myelodysplastic Syndrome 180
7.2.3. Preferred Terms Included in Acute Myeloid Leukemia 181
7.2.4. Preferred Terms Included in Myelosuppression-Related Adverse Events 181
7.2.5. Preferred Terms Included in Second Primary Malignancies 182
7.3. AESI/OESI 抽出条件（去勢抵抗性前立腺癌） 194
7.4. 日本人集団の結果 Table（本文参照なし） 195
8. 死亡例および重篤な有害事象の一覧 196
9. 参考文献 197

LIST OF TABLES

Table 1. タラゾパリブの安全性を評価した臨床試験の一覧 12
Table 2. MedDRA Version Used in the SCS 21
Table 3. Subgroups Analyzed in the SCS 23
Table 4. Summary of Extent of Exposure to Study Drug (Integrated Safety Population) 26
Table 5. Table 14.4.1.1 Talazoparib Dosing Exposure of Talazoparib/Placebo - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 29
Table 6. Table 14.4.1.2 Talazoparib Dosing Exposure of Enzalutamide - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 31
Table 7. Table 14.4.1.1.j Talazoparib Dosing Exposure of Talazoparib/Placebo - Safety Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021 33
Table 8. Table 14.4.1.2.j Talazoparib Dosing Exposure of Enzalutamide - Safety Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021 35
Table 9. Dose Modifications Due to Adverse Events (Integrated Safety Population) 38
Table 10. Patient Demographics and Baseline Characteristics (Integrated Safety Population) 42
Table 11. Demographic Characteristics - Safety Population Part 2 Protocol C3441021 45
Table 12. Baseline Disease Characteristics - Safety Population Part 2 Protocol C3441021 47
Table 13. Demographic Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021 52
Table 14. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021 53
Table 15. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Integrated Safety Population) 60
Table 16. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events Occuring within the First 66 Days of Dosing - Safety Analysis Set Part 1 Protocol C3441021 63
Table 17. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events - Safety Analysis Set Part 1 Protocol C3441021 65
Table 18. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) - Safety Analysis Set Part 1 Protocol C3441021 66
Table 19. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 69
Table 20. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (Treatment Related) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 71
Table 21. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 72

Table 22. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (Treatment Related) (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 75

Table 23. Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Population Protocol C3441006 77

Table 24. Treatment Emergent Adverse Events (Treatment Related) - Safety Population Protocol C3441006 78

Table 25. TEAEs in ≥10% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population) 80

Table 26. Treatment-Related TEAEs in ≥10% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population) 81

Table 27. All-Causality and Treatment-Related TEAEs by Severity in ≥10% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population) 84

Table 28. TEAEs in ≥10% of Patients in Any Treatment Arm and With a ≥5% Difference in Incidence Between Treatment Arms, by Descending Frequency of PT in Study C3441009 (Safety Population) 85

Table 29. TEAEs by Severity in ≥10% of Patients in Either Treatment Arm of Study C3441009, by Descending Frequency of PT (Safety Population) 86

Table 30. Summary of TEAEs by PT and CTCAE Grade (All Grade and Grade 3 or greater) Experienced by >=10% of Participants - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 89

Table 31. Summary of TEAEs by PT and CTCAE Grade (All Grade and Grade 3 or greater) Experienced by >=10% of Participants (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 91

Table 32. Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term and Max CTC Grade (All Causalities) Experienced by >= 10% of Subjects - Safety Population Protocol C3441006 93

Table 33. Summary of Deaths (Integrated Safety Population) 95

Table 34. TEAEs Associated With Death by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population) 97

Table 35. All-Causality and Treatment-Related TEAEs Associated With Death in Study C3441009, by Descending Frequency of PT (Safety Population) 100

Table 36. Summary of Deaths - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 101

Table 37. Disposition Events Summary (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 102

Table 38. SAEs in ≥1% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population) 106

Table 39. Treatment-Related SAEs in ≥1% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population) 107

Table 40. All-Causality and Treatment-Related SAEs in ≥2% of Patients in Either Treatment Arm in Study C3441009, by Descending Frequency of PT (Safety Population) 108

Table 41. Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by Preferred Term and Max CTCAE Grade (All Causalities) Experienced by >= 2% of Participants - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 109

Table 42. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Descending Preferred Term and Max CTCAE Grade Equal to 5 (All Causalities) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 111

Table 43. TEAEs That Were the Primary Reason for Permanent Study Drug Discontinuation, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population) 114

Table 44. TEAEs Associated With Dose Modification in ≥1% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population) 118

Table 45. TEAEs Associated With Dosing Interruption in ≥1% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population) 119

Table 46. TEAEs Associated With Dose Modification in ≥5% of Patients in Either Treatment Arm in Study C3441009, by Descending Frequency of PT (Safety Population) 122

Table 47. TEAEs Associated With Dose Interruption in ≥ 5% of Patients in Either Treatment Arm by Decreasing Frequency of Preferred Term (Safety Population) 123

Table 48. TEAEs Associated With Dose Reduction in ≥ 2% of Patients in Either Treatment Arm by Decreasing Frequency of Preferred Term (Safety Population) 124

Table 49. Hepatotoxicity-Related TEAEs Assessed by the Modified SMQ of 'Drug-Related Hepatic Disorders – Comprehensive Search', by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population) 128

Table 50. TEAEs Assessed by the Modified SMQ of 'Haematopoietic Cytopenias', by Descending Frequency of PT in the Talazoparib 1 mg/day Population (Integrated Safety Population) 133

Table 51. Summary of AESIs and OAEIs Specific to Talazoparib – Study 1021 137

Table 52. Clustered Treatment-Emergent Cytopenias by Preferred Term and Max CTCAE Grade (All Causalities) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 141

Table 53. Clustered Treatment-Emergent Cytopenias by Preferred Term and Max CTCAE Grade (All Causalities) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 142

Table 54. Summary of ≥2 Toxicity Grade Increases From Baseline in Hematology Laboratory Parameters (Integrated Safety Population) 146

Table 55. Summary of Postbaseline Hematology Laboratory Parameters by Toxicity Grade (3 or 4) (Integrated Safety Population) 146

Table 56. Summary of ≥2 Toxicity Grade Increases From Baseline in Chemistry Laboratory Parameters (Integrated Safety Population) 150
Table 57. Summary of Postbaseline Chemistry Laboratory Parameters by Toxicity Grade (3 or 4) (Integrated Safety Population) 150
Table 58. Summary of Liver Laboratory Tests (Integrated Safety Population) 153
Table 59. Shift Summary Results of Labs from Grade <=2 at Baseline to Grade 3 or 4 Postbaseline (Hematology) Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 156
Table 60. Summary of Vital Sign Abnormalities and Weight Changes (Integrated Safety Population) 158
Table 61. TEAEs by Age Group in ≥10% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Overall Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population) 162
Table 62. Myelosuppression-Related AEs by Starting Capsule Strength in Studies 673-201 and 673-301 174
Table 63. Final Cox Proportional Hazard Model for Anemia (Studies 673-301 and 673-201) 175
Table 64. Final Cox Proportional Hazard Model for Thrombocytopenia (Studies 673-301 and 673-201) 175
Table 65. Multivariate Analysis of Cox Proportional Hazard Model for Neutropenia (Studies 673-301 and 673-201) 176
Table 66. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term and Max CTCAE Grade (Treatment Related) Experienced by >= 10% of Participants (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 195

LIST OF FIGURES

Figure 1. eDISH Plot of Liver Safety Data for All Patients Receiving Talazoparib 1 mg/day (Integrated Safety Population) 154

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ABRAZO	Phase 2 study (Pfizer number C3441008; Medivation number 673-201)
AE	adverse event：有害事象
AESI	adverse events of special interest：特に注目すべき有害事象
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BMI	body mass index：体格指数
BRCA	breast cancer susceptibility gene：乳癌感受性遺伝子
$C_{avg,t}$	time-varying talazoparib concentration
CI	confidence interval：信頼区間
CIOMS	Council for International Organization of Medical Sciences
CL/F	apparent oral clearance：経口クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{min}	mimimum plasma concentration：最低血漿中濃度
CRF	case report form：症例報告書
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DDR	DNA damage response：DNA 損傷応答（本文では HRR と同義で使用）
DLT	dose limiting toxicity：用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸がん臨床試験グループ
ECOG PS	ECOG performance status：ECOG パフォーマンスステータス
eDISH	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EMBRACA	Phase 3 study (Pfizer number C3441009; Medivation number 673-301)
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
γ－GTP	γ－Glutamine transaminases：ガンマグルタミントランスアミナーゼ
HRR	homologous recombination repair：相同組み換え修復（本文では DDR と同義で使用）
ID	identification：識別番号
INR	international normalized ratio：国際標準比
$logC_{avg,t}$	log transformed time-varying talazoparib concentration
MATE	multidrug and toxic compound extrusion：多剤毒性化合物排出
MCL	mantle cell lymphoma：マントル細胞リンパ腫
MDS	myelodysplastic syndrome：骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
NASH	nonalcoholic steatohepatitis：非アルコール性脂肪性肝炎
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
OESI	other events of special interest：その他の重要な有害事象
PADER	Periodic Adverse Drug Experience Report
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 of treatment：治験責任医師が選択した治療薬
P-gp	P-glycoprotein：P 糖蛋白
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態（の）
PMAR	Population Modeling Analysis Report
PPK	Population PK：母集団 PK
PRO	patient reported outcome：患者報告アウトカム
PSUR	Periodic Safety Update Report
PT	preferred term：基本語
QT	time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave in the electrocardiogram
QTc	corrected QT interval
QTcF	QTc using Fridericia's correction formula
QTcB	QTc using Bazett's correction formula
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	Risk Management Plan
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SCS	Summary of Clinical Safety
sCSR	supplemental clinical study report：治験総括報告書補遺
SD	standard deviation：標準偏差
SMQ	Standardized MedDRA Query
TEAE	treatment-emergent AE
UGT	uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase：ウリジン 5'–二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal：基準値上限
VOD	venoocclusive liver disease
VTE	venous thromboembolism

1. 医薬品への曝露

本 2.7.4 項では，転移乳癌患者（gBRCA 変異陽性進行乳癌）（一部進行固形癌患者など gBRCA 変異陽性進行乳癌以外の癌種含む）に対するタラゾパリブ 1 mg/日投与および転移性去勢抵抗性前立腺癌患者に対するタラゾパリブ 0.5 mg/日投与の安全性について評価した。

タラゾパリブの安全性を評価した臨床試験の一覧を Table 1 に示す。

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

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

各試験の主な試験結果は M2.7.6 項に示した。なお，治験実施計画書番号が複数付与されている試験があるが，本文（一部図表を除く）では「C344」から始まる番号を用いる。

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

Table 1.　タラゾパリブの安全性を評価した臨床試験の一覧

試験の種類 治験実施 計画書番号 （実施国）	試験の目的	試験デザイン および 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	参加者数 （投与例数）	対象患者	投与 期間	進行状況	安全性データのカットオフ日
第 3 相 673-301 (C3441009, EMBRACA) （16 ヵ国 [a]）	有効性, 安全性, 薬物動態, PRO	非盲検，無作為化, 並行群間，2 群, 多施設共同 対照：PCT（カペシタビン，エリブリン，ゲムシタビン，ビノレルビンのいずれか単剤）	タラゾパリブ群 タラゾパリブ 1 mg/日， 経口投与	タラゾパリブ群：287 例（286 例） PCT 群：144 例（126 例）	gBRCA 変異陽性進行乳癌患者	反復投与 1 サイクル 21 日間	完了 [g]	2021/3/5
第 2 相 673-201 (C3441008, ABRAZO) （5 ヵ国 [b]）	有効性, 安全性, 薬物動態, PRO, バイオマーカー	非盲検，2 ステージ, 2 コホート	タラゾパリブ 1 mg/日， 経口投与	コホート 1：49 例（48 例） コホート 2：35 例（35 例）	gBRCA 変異陽性進行乳癌患者	反復投与 1 サイクル 21 日間	中止	2018/10/31
第 1 相 PRP-001 (C3441007) （米国，英国）	MTD, 第 2 相臨床推奨用量, 安全性, 忍容性, 薬物動態, 薬力学, 予備的有効性	単群，非盲検 3 パート [c] ・用量漸増パート ・拡大パート ・継続投与パート	用量漸増パート タラゾパリブ 0.025～1.1 mg/日 （9 用量） 経口投与 拡大パート タラゾパリブ 1.0 mg/日 経口投与	用量漸増パート 39 例（39 例） 拡大パート 74 例（71 例）	進行または再発固形癌患者	反復投与 1 サイクル 28 日間	完了 [g]	2017/1/30

試験の種類 治験実施 計画書番号 （実施国）	試験の目的	試験デザイン および 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	参加者数 （投与例数）	対象患者	投与 期間	進行状況	安全性データのカットオフ日
第 1 相 MDV3800-14 (C3441005) （米国）	心再分極に及ぼす影響	非盲検	タラゾパリブ 1 mg/日， 経口投与	38 例 （37 例）	進行固形癌患者	22 日間	完了[g]	2017/6/22
第 1 相 C3441030 （日本）	用量漸増パート 安全性， 忍容性， 第 2 相臨床推奨用量， 薬物動態 拡大パート 抗腫瘍効果， 安全性， 薬物動態	用量漸増パート 逐次的コホート， 非盲検 拡大パート 非盲検	用量漸増パート タラゾパリブ 0.75 mg/日，1.0 mg/日 経口投与 拡大パート タラゾパリブ 1.0 mg/日 経口投与	用量漸増パート：9 例 （9 例） 拡大パート：19 例 （19 例）	用量漸増パート：進行固形癌患者 拡大パート： gBRCA 変異陽性進行乳癌患者	反復投与 1 サイクル 28 日間	完了[g]	2019/11/7 2021/1/11 （拡大パート）
第 1 相 MDV3800-01 (C3441001) （米国，カナダ）	腎機能障害を有する患者におけるタラゾパリブの薬物動態， 安全性， 忍容性	非盲検，非無作為化，多施設共同 4 群 A：正常腎機能 B：軽度腎機能障害 C：中等度腎機能障害 D：重度腎機能障害	タラゾパリブ 0.5 mg/日， 経口投与	34 例 （34 例）	進行固形癌患者	22 日間	完了[g]	2019/1/30
第 1 相 MDV3800-02 (C3441002) （米国）	肝機能障害を有する患者におけるタラゾパリブの薬物動態， 安全性， 忍容性	非盲検，非無作為化，多施設共同 4 群 A：正常肝機能 B：軽度肝機能障害 C：中等度肝機能障害 D：重度肝機能障害	タラゾパリブ 0.5 mg/日， 経口投与	38 例 （38 例）	進行固形癌患者	22 日間	完了[g]	2020/2/12

試験の種類 治験実施 計画書番号 （実施国）	試験の目的	試験デザイン および 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	参加者数 （投与例数）	対象患者	投与 期間	進行状況	安全性データのカットオフ日
第 1 相 MDV3800-03 (C3441003) （ハンガリー）	主要消失経路の検討，代謝物の同定	非盲検	^{14}C–タラゾパリブ含有タラゾパリブ 1 mg，経口投与	6 例 （6 例）	進行固形癌患者	単回投与	完了 [g]	2017/6/[redacted]

試験の種類 治験実施 計画書番号 （実施国）	試験の目的	試験デザイン および 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	参加者数 （投与例数）	対象患者	投与 期間	進行状況	安全性データのカットオフ日
第 1 相 MDV3800-04 (C3441004) （ロシア，ハンガリー，ポーランド，モルドバ）	P-gp 阻害薬（イトラコナゾール）およびP-gp 誘導薬（リファンピシン）との薬物相互作用， 安全性， 忍容性	非盲検，2 群， 固定順序	A 群： 第 1 期（Day 1） タラゾパリブ 0.5 mg，空腹時経口投与 第 2 期（Day 16-22） イトラコナゾール 100 mg 1 日 2 回， 食後経口投与 第 2 期（Day 23） （午前）イトラコナゾール 100 mg および タラゾパリブ 0.5 mg，空腹時経口投与 （午後）イトラコナゾール 100 mg，食後経口投与 第 2 期（Day 24-36） イトラコナゾール 100 mg 1 日 2 回， 食後経口投与 B 群： 第 1 期（Day 1） タラゾパリブ 1 mg，空腹時経口投与 第 2 期（Day 16-24） リファンピシン 600 mg 1 日 1 回， 空腹時経口投与 第 2 期（Day 25） リファンピシン 600 mg および タラゾパリブ 1 mg，空腹時経口投与 第 2 期（Day 26-38） リファンピシン 600 mg 1 日 1 回， 空腹時経口投与	A 群：19 例（19 例） B 群：17 例（17 例）	進行固形癌患者	タラゾパリブ 単回投与 2 回	完了 [g]	2018/1/20

試験の種類 治験実施 計画書番号 （実施国）	試験の目的	試験デザイン および 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	参加者数 （投与例数）	対象患者	投与 期間	進行状況	安全性データのカットオフ日
第 2 相 MDV3800-13 (C3441010) （9 ヵ国 [d]）	安全性	単群，非盲検， 継続投与	タラゾパリブ 最大 1.0 mg/日 経口投与	120 例 （118 例） 開始用量 1 mg/日未満： 66 例 1 mg/日：52 例	タラゾパリブの他の臨床試験で，タラゾパリブを単剤または他剤と併用で投与され，継続投与でベネフィットが期待される進行固形癌患者	反復投与	完了 [g]	2021/7/20
第 1 相 PRP-002 (C3441022) （米国，英国）	MTD， 安全性， 忍容性， 薬物動態， 第 2 相臨床推奨用量， 薬力学， 予備的有効性	2 アーム，非盲検 アーム 1：AML，MDS アーム 2：CLL，MCL	アーム 1 タラゾパリブ 0.1, 0.2, 0.3, 0.45, 0.9, 1.35, 2.0 mg/日 経口投与 アーム 2 タラゾパリブ 0.1, 0.9 mg/日 経口投与	アーム 1： 25 例（25 例） アーム 2： 8 例（8 例）	進行血液学的悪性疾患患者	反復投与 1 サイクル 21 日間	完了 [g]	20[redacted]
第 2 相 C3441020	有効性， 安全性， 薬物動態， PRO， バイオマーカー	単群，非盲検，多施設共同	タラゾパリブ 1 mg/日 術前補助療法 経口投与	61 例（61 例）	gBRCA1/2 変異陽性 HER2 陰性 早期乳癌患者	24 週間	完了 [g]	2020/9/23

試験の種類 治験実施 計画書番号 （実施国）	試験の目的	試験デザイン および 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	参加者数 （投与例数）	対象患者	投与 期間	進行状況	安全性データのカットオフ日
第 1 相 673-103 (C3441023) （米国）	相対バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響, 安全性, 忍容性	2 投与期, 2 投与順序, クロスオーバー	投与 A： タラゾパリブ 0.5 mg, 空腹時経口投与 投与 B： タラゾパリブ 0.5 mg, 食後経口投与	18 例 （18 例）	健康者	単回投与	完了[g]	20[redacted]
第 2 相 MDV3800-06 (C3441006, TALAPRO-1) （14 ヵ国[e]）	有効性, 安全性, PRO, 薬物動態	非盲検，非対照	タラゾパリブ（開始用量）1 mg/日 経口投与	128 例 （127 例）	転移性去勢抵抗性前立腺癌患者	反復投与	完了[g]	2020/9/4
第 3 相 C3441021 (TALAPRO-2) （26 ヵ国[f]）	有効性, 安全性, 忍容性, 薬物動態, 薬力学, PRO, バイオマーカー	パート 1 非盲検，非無作為化 パート 2 二重盲検，無作為化 対照：プラセボ＋エンザルタミド	パート 1 タラゾパリブ 1 mg/日，0.5 mg/日 ＋エンザルタミド 160 mg/日 経口投与 パート 2 タラゾパリブ 0.5 mg/日 ＋エンザルタミド 160 mg/日 経口投与	パート 1： 19 例（19 例） パート 2： コホート 1： 805 例 （797 例） コホート 2： 268 例	転移性去勢抵抗性前立腺癌患者	反復投与	パート 1 およびパート 2 コホート 1 完了[g] パート 2 コホート 2 進行中	2022/8/16

試験の種類 治験実施 計画書番号 （実施国）	試験の目的	試験デザイン および 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	参加者数 （投与例数）	対象患者	投与 期間	進行状況	安全性データの カットオフ日

AML：急性骨髄性白血病，CLL：慢性リンパ性白血病，gBRCA：生殖細胞系乳癌感受性遺伝子，MCL：マントル細胞リンパ腫，
MDS：骨髄異形成症候群，MTD：最大耐量，P-gp：P 糖蛋白，PCT：治験責任医師が選択した治療薬，PRO：患者報告アウトカム

a. 米国，ベルギー，フランス，ドイツ，アイルランド，イタリア，ポーランド，スペイン，英国，イスラエル，ロシア，ウクライナ，ブラジル，韓国，オーストラリア，台湾
b. フランス，ドイツ，スペイン，英国，米国
c. 用量漸増パートおよび拡大パートの結果を提示した。
d. カナダ，フランス，ドイツ，ハンガリー，モルドバ，ポーランド，ロシア，英国，米国
e. オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブラジル，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，韓国，オランダ，ポーランド，スペイン，英国，米国
f. アルゼンチン，オーストラリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，チリ，中国，チェコ，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，日本，韓国，ニュージーランド，ノルウェー，ペルー，ポーランド，ポルトガル，南アフリカ，スペイン，スウェーデン，英国，米国
g. 「完了」とは，主要評価項目の解析が完了し，治験総括報告書が作成されていることを示すが，一部の患者は治験薬の投与または全生存期間（OS）および安全性のフォローアップを継続している。

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

1.1.1. 安全性の解析

1.1.1.1. 安全性解析対象集団

<u>転移乳癌</u>

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

C3441010 試験では，先行試験または継続試験期間のいずれかにてタラゾパリブ 1 mg/日で投与開始した患者（57 例）をタラゾパリブ 1 mg/日集団に含めた。C3441007 試験および C3441005 試験にてタラゾパリブ 1 mg/日で投与開始し，継続投与試験である C3441010 試験に移行した患者（それぞれ 6 例および 30 例）は，タラゾパリブ 1 mg/日集団に含めた（1 回のみカウント）（ISS BC J-NDA 2022 Listing 1.4）。

なお，以下の試験（または患者）についてはタラゾパリブ 1 mg/日集団に含めず，安全性データの詳細は各試験の総括報告書および M2.7.6 項に示した。

- C3441007 試験および C3441010 試験の患者のうち，タラゾパリブ 1 mg/日以外の用量で投与開始した患者は，開始用量が異なることによりタラゾパリブの推奨用量である 1 mg/日投与の安全性解釈に交絡が生じる可能性があるため，タラゾパリブ 1 mg/日集団に含めていない。

- C3441030 試験の患者のうち，用量漸増パートにてタラゾパリブ 0.75 mg/日で投与開始した患者および拡大パートにて中等度腎機能障害を有するため 1 用量レベルの低い用量（0.75 mg/日）で投与開始した患者は，タラゾパリブ 1 mg/日集団に含めていない。

- 臨床薬理試験 4 試験（C3441001 試験，C3441002 試験，C3441003 試験および C3441004 試験）は薬物相互作用の検討を目的とした試験であることから，タラゾパリブ 1 mg/日集団に含めていない。

- C3441020 試験では術前補助化学療法が適応となる早期乳癌患者を対象としており，タラゾパリブ 1 mg/日が 24 週間投与され，最終投与後 4～6 週間以内に乳房手術が施行された。本申請の予定適応症である転移乳癌での使用方法とは異なるため，タラゾパリブ 1 mg/日集団に含めていない。

- C3441022 試験では進行血液学的悪性疾患患者を対象としており，疾患生物学的および血液毒性学的に本申請で適応予定の患者とは感受性が異なるため，タラゾパリブ 1 mg/日集団に含めていない。

- C3441023 試験では健康者を対象としており，用量・曝露量（タラゾパリブ 0.5 mg 単回投与）や参加集団が異なるため，タラゾパリブ 1 mg/日集団に含めていない。

去勢抵抗性前立腺癌

転移性去勢抵抗性前立腺癌患者での安全性データは，タラゾパリブ 0.5 mg/日とエンザルタミド 160 mg/日を併用投与した主要な評価試験である C3441021 試験にてパート 1（非盲検，非無作為化試験）とパート 2（無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験，日本人患者を含む）をそれぞれ示すとともに，タラゾパリブ 1 mg/日を単剤投与した C3441006 試験にて示した。

1.1.1.2. 各臨床試験のデータカットオフ日

各試験の安全性データのカットオフ日を Table 1 に示した。

1.1.2. 解析方法

1.1.2.1. 解析対象集団

転移乳癌

タラゾパリブ 1 mg/日集団

C3441009 試験，C3441008 試験，C3441007 試験，C3441030 試験および C3441005 試験にてタラゾパリブ 1 mg/日で投与開始したすべての患者および C3441010 試験（非盲検，継続投与試験）の患者で先行試験または継続試験期間のいずれかでタラゾパリブ 1 mg/日を投与した患者を含む安全性併合解析集団の部分集団である。C3441007 試験および C3441005 試験にてタラゾパリブ 1 mg/日で投与開始し，継続投与試験である C3441010 試験に移行した患者（それぞれ 6 例および 30 例）もタラゾパリブ 1 mg/日集団に含めた（1 回のみカウント）。なお，C3441009 試験の PCT 群はタラゾパリブ 1 mg/日集団に含めていない。

C3441009 試験（主要第 3 相試験）

C3441009 試験にてタラゾパリブ 1 mg/日で投与開始したすべての患者（タラゾパリブの投与を受けた全例が 1 mg/日で投与開始）

C3441030 試験（日本人患者，第 1 相試験）

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

C3441030 試験（用量漸増パートおよび拡大パート）にてタラゾパリブ 1 mg/日で投与開始したすべての患者

拡大パート（19 例：17 例はタラゾパリブ 1 mg/日で投与開始，2 例はタラゾパリブ 0.75 mg/日で投与開始）

C3441030 試験（拡大パート）にてタラゾパリブ 1 mg/日または 0.75 mg/日で投与開始したすべての患者

去勢抵抗性前立腺癌

C3441021 試験（主要第 3 相試験）

C3441021 試験（パート 1 およびパート 2）にて治験薬（タラゾパリブ／プラセボおよびエンザルタミド）を投与したすべての患者

C3441021 試験（パート 2）では HRR[b]遺伝子変異状態による治験参加者選択を行わなかったが，層別化のため HRR 遺伝子変異の有無の評価を必須とし，無作為化時に以下の因子により層別化した。

・新規ホルモン療法またはタキサンを含む化学療法による治療歴の有無

・HRR 遺伝子変異の有無

C3441006 試験（第 2 相試験）

C3441006 試験にて治験薬（タラゾパリブ）を投与したすべての患者

1.1.2.2. 曝露量の解析

治験薬の曝露量および相対用量強度は CRF の情報に基づいて算出した。投与期間を要約統計量で示し，治験薬の投与を継続している患者については，治験薬の最終用量が記録された日を最終投与日とした。相対用量強度は，実際の用量強度を計画された用量強度（または治験実施計画書で規定された用量）で割って算出した。C3441021 試験では治験薬ごと（タラゾパリブ／プラセボまたはエンザルタミド）に要約した。

転移乳癌患者におけるタラゾパリブの投与量変更については，用量調節（減量，休薬）およびそれらの回数について要約した。C3441009 試験での有害事象による休薬または減量については，CRF からの情報に基づき，タラゾパリブ群および PCT 群のカペシタビンについてのみ要約した[c]（1.2.2 項）。

1.1.2.3. 安全性の評価

本 2.7.4 項では，有害事象は Table 2 に示す MedDRA Version を用いて基本語および器官別大分類にコード化し，日本語への読み替えには MedDRA-J（Version 25.0）を用いた。また NCI CTCAE Grade 別の集計には CTCAE version 4.03 を用いた。

Table 2. MedDRA Version Used in the SCS

Study		MedDRA Version
転移乳癌患者		
C3441009（673-301）試験 C3441008（673-201）試験 C3441007（PRP-001）試験 C3441030 試験 C3441005（MDV3800-14）試験 C3441010（MDV3800-13）試験	タラゾパリブ 1 mg/日集団データ	25.0

[b] DDRとHRRは同義で使用しており総括報告書等ではDDRを用いているが，本文（一部図表を除く）ではHRRを用いた。

c PCT では静脈内投与に関する用量情報の収集方法が異なっていたため。

Table 2. MedDRA Version Used in the SCS

Study		MedDRA Version
C3441009（673-301）試験	総括報告書データ	20.0
C3441030 試験	総括報告書データ（拡大パート）	23.1
去勢抵抗性前立腺癌患者		
C3441021 試験	—	25.0
C3441006（MDV3800-06）試験	—	23.0

有害事象は治験薬の投与を受けた治験参加者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事と定義した。「治験薬の初回投与日」から「最終投与日＋30 日」[d]または「新規の抗癌剤の開始日－1 日」のうち，いずれか早い日までに認められた事象を含めた。C3441021 試験（パート 1）では Day 66 でタラゾパリブとエンザルタミドを併用投与したすべての患者にてタラゾパリブの用量を 1 mg/日から 0.5 mg/日へ減量しており，治験薬投与期間全体で認められた有害事象とともに，治験薬投与開始から 66 日間に認められた有害事象についても示した。

なお，転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした C3441021 試験および C3441006 試験では，COVID-19 に関連する有害事象の影響を評価した。

CTCAE Grade に変化があった場合は，有害事象を別々の事象として報告し，新たな Grade での事象の発現日は直前の Grade での事象の消失日とした。同一の基本語に該当する事象が複数回発現した場合は，その基本語での最も高い重症度にて 1 回カウントすることとした。CRF の情報から治験薬との因果関係が収集できなかった場合は，治験薬と関連があるとして集計した。

器官別または症候群別有害事象の解析を 2.1.7 項に示す。

転移乳癌

骨髄抑制に関する有害事象は「造血障害による血球減少症（SMQ 狭域）」を用いて解析し，基本語「貧血，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，正色素性正球性貧血」を補完した。肺臓炎に関する有害事象は基本語「肺臓炎」を用いて解析した。第 2 原発性悪性疾患に関する有害事象は「悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ 狭域）」を用いて解析し，基本語「MDS/AML」および「転移，悪化，進行，再発または悪化」を含む基本語を除外するように修正した。悪性腫瘍としてあがったものの基礎疾患としての悪性腫瘍と一致する事象は除外した。

去勢抵抗性前立腺癌

骨髄抑制に関する有害事象は「貧血」，「好中球減少症」，「血小板減少症」，「白血球減少症」および「リンパ球減少症」で表示される集積用語を用いて解析した。

d C3441021 試験および C3441006 試験では「最終投与日＋28 日」

1.1.2.4. 部分集団解析

タラゾパリブの内因性要因および外因性要因別の安全性について，実施した部分集団解析を Table 3 に示す。

Table 3. Subgroups Analyzed in the SCS

Group Variable	Subgroups	
	Patients with breast cancer	**Patients with prostate cancer**
Age (years)	<65 vs ≥65	<65 vs ≥65, <75 vs.≥75
Gender	Female vs male	—
Race	White vs nonwhite[a]	Asian vs Non-Asian
Body mass index (kg/m^2)	≤18 vs >18-30 vs >30	—
Renal impairment	Patients with mild renal impairment vs moderate renal impairment vs severe renal impairment vs normal renal function	Patients with moderate renal impairment vs mild/nomal renal impairment[c]
Hepatic impairment	Patients with hepatic impairment: Yes vs No	—
Geographic region	North America vs Europe vs Rest of world	—
Starting capsule strength[b]	1 × 1 mg/day vs 4 × 0.25 mg/day	—

AE=adverse event; SCS=Summary of Clinical Safety; vs=versus.
a. Excludes patients whose race was not reported.
b. Analysis of myelosuppression-related AEs and the 95% CI in Studies 673-301 and 673-201 only.
c. Analysis for renal impairment (normal, mild, moderate) were also evaluated for Study 1006.

1.1.2.5. 特に注目すべき有害事象

CIOMS VI ガイドラインでの報告および PARP 阻害薬に分類される化合物での既知の安全性データを考慮して，以下の分類に含まれる事象を特に注目すべき有害事象とした（2.1.7 項）。

<u>転移乳癌</u>

肝毒性に関する有害事象：「薬物に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）」を用いて解析し，「良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SMQ）」および「悪性および詳細不明の肝新生物（SMQ）」の用語を除外するように修正した。

MDS/AML：MDS および AML は他の PARP 阻害薬を投与した乳癌または卵巣癌患者で報告（2%未満）され，死亡が認められている[1,2,3,4]。MDS は「骨髄異形成症候群（SMQ 広域）」を用いて解析し，AML は特定の AML 関連の基本語を用いて解析した。

<u>去勢抵抗性前立腺癌</u>

VTE，肺臓炎，MDS/AML および第 2 原発性悪性疾患で検索される基本語に基づいて解析した。

エンザルタミド特有の特に注目すべき有害事象（C3441021 試験のみ）は，以下を含めた；好中球減少症，好中球数減少，転倒，骨折，高血圧，認知および記憶障害，非黒色腫皮膚癌を除く第 2 原発性悪性疾患，意識消失，虚血性心疾患，痙攣（痙攣発作），重症皮膚副作用

1.1.2.6. 臨床検査

血液学的および生化学的パラメータを用いて臨床検査を評価した。肝機能検査値上昇の発現例数および割合は，ALT，AST，総ビリルビンおよび ALP の検査結果を用いて要約した。

肝機能検査値結果を評価して，Hy's Law に該当する患者を特定した。Hy's Law は以下のように定義した。

1. AST または ALT が ULN の 3 倍以上に増加（ベースラインの ALT/AST が ULN の 3 倍超の場合は ULN の 5 倍超に増加）
2. 総ビリルビンが ULN の 2 倍超または INR の 1.5 倍超に増加
3. ALP 値が ULN の 2 倍に達しない
4. 上記の臨床検査値異常を説明できる他の原因がない場合には，以下の原因が含まれるがこれらに限定されない。

- 肝胆道系疾患
- ウイルス性肝炎（例：肝炎 A/B/C/D/E，エプスタイン・バーウイルス，サイトメガロウイルス，単純ヘルペスウイルス，水痘，トキソプラズマ症，パルボウイルス）
- うっ血性心不全，低血圧，または虚血を引き起こす肝低酸素症の原因を問わない。
- ハーブ，栄養補助食品，植物，キノコ等の肝毒性物質，薬剤または肝毒素類への曝露
- アルコール性肝炎
- 非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）
- 自己免疫性肝炎
- ウィルソン病・ヘモクロマトーシス
- A1 アンチトリプシン欠乏症

肝機能検査値を eDISH にプロットし，最大 ALT 値に対する最大総ビリルビン値（ベースライン後の任意の時点）を対数変換プロットした。

1.1.2.7. バイタルサインおよび体重

以下のバイタルサインおよび体重の変化について，発現例数および割合を要約した。

<u>収縮期血圧</u>

- 絶対値が 180 mmHg 超でベースラインからの上昇が 40 mmHg 以上
- 絶対値が 90 mmHg 未満でベースラインからの低下が 30 mmHg 超

拡張期血圧

- 絶対値が 110 mmHg 超でベースラインからの上昇が 30 mmHg 以上
- 絶対値が 50 mmHg 未満でベースラインからの低下が 20 mmHg 超
- ベースラインからの上昇が 20 mmHg 以上（拡張期血圧のみ）

心拍数

- 120 bpm 超でベースラインからの上昇が 30 bpm 超
- 50 bpm 未満でベースラインからの低下が 20 bpm 超

体重

- 減少がベースラインから 10%超

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. タラゾパリブへの曝露状況

1.2.1.1. 転移乳癌

治験薬の曝露状況（タラゾパリブ 1 mg/日集団）を Table 4 に示す。

Table 4. Summary of Extent of Exposure to Study Drug (Integrated Safety Population)

	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies Total [2]
	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	TLZ 1mg/day (N=525)
Study drug exposure (months) [3]								
n	286	126	83	77	37	23	57	525
Mean (SD)	11.6 (13.18)	5.0 (5.40)	6.4 (6.74)	7.8 (11.91)	0.6 (0.17)	6.6 (3.87)	8.5 (12.33)	9.7 (13.57)
Median	6.9	3.9	4.7	3.5	0.7	5.6	3.7	5.5
Min, Max	0.03, 70.18	0.23, 45.27	0.69, 41.82	0.16, 52.67	0.03, 0.82	1.15, 16.49	0.49, 53.39	0.03, 106.05
Study drug exposure (months) [3]								
< 1	9 (3.1%)	9 (7.1%)	2 (2.4%)	18 (23.4%)	37 (100%)	0 (0.0%)	5 (8.8%)	37 (7.0%)
1 to <3	43 (15.0%)	47 (37.3%)	26 (31.3%)	19 (24.7%)	0 (0.0%)	5 (21.7%)	19 (33.3%)	114 (21.7%)
3 to < 6	76 (26.6%)	34 (27.0%)	22 (26.5%)	13 (16.9%)	0 (0.0%)	7 (30.4%)	13 (22.8%)	133 (25.3%)
6 to < 12	84 (29.4%)	27 (21.4%)	24 (28.9%)	15 (19.5%)	0 (0.0%)	10 (43.5%)	8 (14.0%)	140 (26.7%)
>= 12	74 (25.9%)	9 (7.1%)	9 (10.8%)	12 (15.6%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	12 (21.1%)	101 (19.2%)
Study drug exposure (days)[3]								
n	286	126	83	77	37	23	57	525
Mean (SD)	353.7 (401.28)	153.6 (164.29)	196.1 (205.19)	236.5 (362.49)	19.7 (5.26)	200.2 (117.65)	260.2 (375.40)	296.8 (413.07)
Median	210.0	119.5	143.0	106.0	22.0	169.0	112.0	168.0
Min, Max	1.0, 2136.0	7.0, 1378.0	21.0, 1273.0	5.0, 1603.0	1.0, 25.0	35.0, 502.0	15.0, 1625.0	1.0, 3228.0
Actual dose intensity (mg/day for Talazoparib) [4]								
n	286	-	83	77	37	23	57	525
Mean (SD)	0.9 (1.74)	-	0.8 (0.20)	0.9 (0.17)	1.0 (0.11)	0.8 (0.18)	0.9 (0.14)	0.9 (1.29)
Median	0.9	-	0.8	1.0	1.0	1.0	1.0	0.9
Min, Max	0.3, 30.0	-	0.3, 1.0	0.1, 1.0	0.3, 1.1	0.5, 1.0	0.5, 1.0	0.1, 30.0
Relative dose intensity (%) [5]								
n	286	-	83	77	37	23	57	525
Mean (SD)	90.7 (173.85)	-	80.0 (20.05)	89.4 (17.25)	97.7 (11.47)	84.2 (17.69)	88.6 (15.46)	88.6 (128.83)
Median	85.4	-	81.3	100.0	100.0	96.8	99.0	91.1
Min, Max	26.2, 3000.0	-	29.8, 100.0	12.5, 103.6	31.8, 105.0	54.2, 100.0	47.6, 100.0	12.5, 3000.0

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

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 1.2
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.
[3] Study drug exposure is defined as (last dose date - first dose date +1) for talazoparib, (last dose date - first dose date + 8) for capecitabine, (last dose date - first dose date + 7) for vinorelbine, and (last dose date - first dose date + 14) for eribulin and gemcitabine. For patients who were still on treatment, data analysis cutoff date is used as the last dose date of study drug if start date of last dose record before data cutoff date is available but stop date of this dose record is missing.
[4] Actual dose intensity is defined as the cumulative dose received divided by the duration of treatment in days.
[5] Relative dose intensity is defined as actual dose intensity divided by planned dose intensity.
TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.

1.2.1.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

投与期間の中央値は 5.5 ヵ月（範囲：0.03～106.05 ヵ月）であった。投与期間は 19.2%が 12 ヵ月以上，26.7%が 6～12 ヵ月未満，25.3%が 3～6 ヵ月未満，21.7%が 1～3 ヵ月未満，7.0%が 1 ヵ月未満であった。用量強度の中央値は 0.9 mg/日（範囲：0.1～30.0 mg/日），相対用量強度の中央値は 91.1%（範囲：12.5～3000.0%）であった。C3441009 試験の 1 例で過量投与（1 日でタラゾパリブカプセル 31 mg を自己投与）があり，その最大用量強度は 30 mg/日であった。過量投与の詳細は 5.6 項に示す。

1.2.1.1.2. C3441009 試験

投与期間の中央値はタラゾパリブ群で 6.9 ヵ月（範囲：0.03～70.18 ヵ月），PCT 群で 3.9 ヵ月（範囲：0.23～45.27 ヵ月）であった。投与期間はタラゾパリブ群では 6～12 ヵ月未満が最も多く（29.4%），PCT 群では 1～3 ヵ月未満が最も多かった（37.3%）。曝露期間が 12 ヵ月以上の患者の割合はタラゾパリブ群で 25.9%，PCT 群では 7.1%であった。PCT 群での投与期間の中央値は，カペシタビン投与およびビノレルビン投与では，それぞれ 4.1 ヵ月および 4.2 ヵ月で同程度であり，エリブリン投与では 2.9 ヵ月，ゲムシタビン投与では 5.5 ヵ月であった［総括報告書補遺（治験終了）Table 14.1.7.1］。タラゾパリブ群の用量強度の中央値は 0.9 mg/日（範囲：0.3～30.0 mg/日），相対用量強度の中央値は 85.4%（範囲：26.2～3000.0%）であり，タラゾパリブ 1 mg/日集団と同程度であった。PCT 群の用量強度および相対用量強度については総括報告書補遺（治験終了）Table 14.1.7.1 に示した。

1.2.1.1.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

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

拡大パート（19 例）

投与期間の中央値は 196.0 日（範囲：80～502 日）であった。投与期間は 89.5%が 91 日以上，10.5%が 61～90 日であった。用量強度の中央値は 0.75 mg/日（範囲：0.54～1.0 mg/日），相対用量強度の中央値は 75.0%（範囲：53.8～100.0%）であった（総括報告書 Table 25，28）。

1.2.1.2. 去勢抵抗性前立腺癌

1.2.1.2.1. C3441021 試験（パート 1）

タラゾパリブ

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

エンザルタミド

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

多くの患者が 52 週以上のタラゾパリブまたはエンザルタミドの投与を受けた（総括報告書 Table 16，17）。

1.2.1.2.2. C3441021 試験（パート 2）

各投与群における，タラゾパリブ／プラセボの曝露状況を Table 5，エンザルタミドの曝露状況を Table 6 に示す。また，日本人集団での各投与群における，タラゾパリブ／プラセボの曝露状況を Table 7，エンザルタミドの曝露状況を Table 8 に示す。

タラゾパリブ／プラセボ

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

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

エンザルタミド

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

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

Table 5. Table 14.4.1.1 Talazoparib Dosing Exposure of Talazoparib/Placebo - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)	Total (N=799)
Duration of Treatment (Weeks)[1]			
n	397	400	797
Mean	79.83	71.67	75.74
Median	86.00	69.86	74.57

Table 5. Table 14.4.1.1 Talazoparib Dosing Exposure of Talazoparib/Placebo - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)	Total (N=799)
Std Dev	46.86	45.46	46.31
Range(min,max)	(0.29, 186.14)	(2.14, 182.00)	(0.29, 186.14)
Duration of Treatment, n (%) [1]			
< 8 Weeks	11 (2.8)	15 (3.7)	26 (3.3)
>= 8 to	23 (5.8)	25 (6.2)	48 (6.0)
>= 12 to	14 (3.5)	13 (3.2)	27 (3.4)
>= 16 to	23 (5.8)	41 (10.2)	64 (8.0)
>= 26 to	71 (17.8)	70 (17.5)	141 (17.6)
>= 52 Weeks	255 (64.1)	236 (58.9)	491 (61.5)
Average Daily Dose Administered (mg/day)[2]			
n	397	400	797
Mean	0.39	0.47	0.43
Median	0.38	0.50	0.50
Std Dev	0.11	0.06	0.10
Range(min,max)	(0.09, 0.50)	(0.20, 0.53)	(0.09, 0.53)
Relative Dose Intensity(%)[3]			
n	397	400	797
Mean	79.94	97.85	88.93
Median	83.54	100.00	99.87
Std Dev	21.51	7.66	18.44
Range(min,max)	(17.66, 104.49)	(53.49, 142.86)	(17.66, 142.86)
Number of Participants(%) with Dose Interruptions	268 (67.3)	134 (33.4)	402 (50.3)
Due to AE	235 (59.0)	68 (17.0)	303 (37.9)
Due to other reasons	110 (27.6)	80 (20.0)	190 (23.8)
Number of Participants(%) with Dose Reductions	218 (54.8)	45 (11.2)	263 (32.9)
Due to AE	209 (52.5)	28 (7.0)	237 (29.7)

Table 5. Table 14.4.1.1 Talazoparib Dosing Exposure of Talazoparib/Placebo - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)	Total (N=799)
Due to other reasons	13 (3.3)	11 (2.7)	24 (3.0)

[1]Treatment duration (weeks) is defined as (date of last dose – date of first dose + 1)/7.
[2]Average daily dose (mg/day): The average daily dose is defined as the cumulative dose divided by the actual number of days on the treatment.
[3]Relative dose intensity (%): Relative dose intensity is defined as the ratio of the actual dose intensity to the planned dose intensity expressed in % .
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26SEP2022 (18:30) Source Data: adex Table Generation: 31OCT2022 (15:56)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adex_tala_s001

Table 6. Table 14.4.1.2 Talazoparib Dosing Exposure of Enzalutamide - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)	Total (N=799)
Duration of Treatment (Weeks)[1]			
n	398	401	799
Mean	84.76	72.24	78.48
Median	96.57	72.00	77.43
Std Dev	45.22	45.73	45.88
Range(min,max)	(0.14, 186.14)	(0.14, 182.00)	(0.14, 186.14)
Duration of Treatment, n (%) [1]			
< 8 Weeks	9 (2.3)	15 (3.7)	24 (3.0)
>= 8 to	12 (3.0)	24 (6.0)	36 (4.5)

Table 6. Table 14.4.1.2 Talazoparib Dosing Exposure of Enzalutamide - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)	Total (N=799)
>= 12 to	11 (2.8)	14 (3.5)	25 (3.1)
>= 16 to	16 (4.0)	39 (9.7)	55 (6.9)
>= 26 to	75 (18.8)	71 (17.7)	146 (18.3)
>= 52 Weeks	275 (69.1)	238 (59.4)	513 (64.2)
Average Daily Dose Administered (mg/day)[2]			
n	398	401	799
Mean	150.52	155.75	153.14
Median	159.79	160.00	160.00
Std Dev	19.82	12.93	16.91
Range(min,max)	(49.72, 160.00)	(64.00, 160.12)	(49.72, 160.12)
Relative Dose Intensity(%)[3]			
n	398	401	799
Mean	94.07	97.34	95.71
Median	99.87	100.00	100.00
Std Dev	12.39	8.08	10.57
Range(min,max)	(31.08, 100.00)	(40.00, 100.08)	(31.08, 100.08)
Number of Participants(%) with Dose Interruptions	191 (48.0)	122 (30.4)	313 (39.2)
Due to AE	136 (34.2)	64 (16.0)	200 (25.0)
Due to other reasons	101 (25.4)	73 (18.2)	174 (21.8)
Number of Participants(%) with Dose Reductions	74 (18.6)	49 (12.2)	123 (15.4)
Due to AE	58 (14.6)	31 (7.7)	89 (11.1)
Due to other reasons	14 (3.5)	13 (3.2)	27 (3.4)

Table 6. Table 14.4.1.2 Talazoparib Dosing Exposure of Enzalutamide - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)	Total (N=799)

[1]Treatment duration (weeks) is defined as (date of last dose – date of first dose + 1)/7.
[2]Average daily dose (mg/day): The average daily dose is defined as the cumulative dose divided by the actual number of days on the treatment.
[3] Relative dose intensity (%): Relative dose intensity is defined as the ratio of the actual dose intensity to the planned dose intensity expressed in % .
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26SEP2022 (18:30) Source Data: adex Table Generation: 31OCT2022 (15:58)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adex_enza_s001

Table 7. Table 14.4.1.1.j Talazoparib Dosing Exposure of Talazoparib/Placebo - Safety Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)	Total (N=116)
Duration of Treatment (Weeks)[1]			
n	60	55	115
Mean	85.65	76.11	81.09
Median	97.57	73.43	91.71
Std Dev	46.75	49.69	48.21
Range(min,max)	(3.00, 163.86)	(6.00, 149.14)	(3.00, 163.86)
Duration of Treatment (Weeks)[1]			
< 8 Weeks	2 (3.3)	1 (1.8)	3 (2.6)
>= 8 to	4 (6.7)	8 (14.3)	12 (10.3)
>= 12 to	2 (3.3)	2 (3.6)	4 (3.4)

Table 7. Table 14.4.1.1.j Talazoparib Dosing Exposure of Talazoparib/Placebo - Safety Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)	Total (N=116)
>= 16 to	0	3 (5.4)	3 (2.6)
>= 26 to	10 (16.7)	5 (8.9)	15 (12.9)
>= 52 Weeks	42 (70.0)	36 (64.3)	78 (67.2)
Average Daily Dose Administered (mg/day)[2]			
n	60	55	115
Mean	0.35	0.48	0.41
Median	0.35	0.50	0.49
Std Dev	0.12	0.05	0.11
Range(min,max)	(0.09, 0.50)	(0.23, 0.50)	(0.09, 0.50)
Relative Dose Intensity(%)[3]			
n	60	55	115
Mean	71.61	97.71	84.09
Median	72.29	99.88	98.82
Std Dev	23.55	6.53	21.88
Range(min,max)	(17.66, 100.00)	(66.97, 100.00)	(17.66, 100.00)
Number of Participants(%) with Dose Interruptions	52 (86.7)	30 (53.6)	82 (70.7)
Due to AE	45 (75.0)	7 (12.5)	52 (44.8)
Due to other reasons	33 (55.0)	28 (50.0)	61 (52.6)
Number of Participants(%) with Dose Reductions	43 (71.7)	10 (17.9)	53 (45.7)
Due to AE	41 (68.3)	3 (5.4)	44 (37.9)
Due to other reasons	3 (5.0)	3 (5.4)	6 (5.2)

Table 7. Table 14.4.1.1.j Talazoparib Dosing Exposure of Talazoparib/Placebo - Safety Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)	Total (N=116)

[1]Treatment duration (weeks) is defined as (date of last dose – date of first dose + 1)/7.
[2]Average daily dose (mg/day): The average daily dose is defined as the cumulative dose divided by the actual number of days on the treatment.
[3]Relative dose intensity (%): Relative dose intensity is defined as the ratio of the actual dose intensity to the planned dose intensity expressed in % .
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27SEP2022 (07:30) Source Data: adex Table Generation: 26OCT2022 (17:04)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adex_tala_s001

Table 8. Table 14.4.1.2.j Talazoparib Dosing Exposure of Enzalutamide - Safety Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)	Total (N=116)
Duration of Treatment (Weeks)[1]			
n	60	56	116
Mean	94.73	76.70	86.02
Median	103.57	73.71	102.00
Std Dev	43.95	51.56	48.42
Range(min,max)	(9.00, 163.86)	(0.14, 166.14)	(0.14, 166.14)
Duration of Treatment (Weeks)[1]			
< 8 Weeks	0	2 (3.6)	2 (1.7)
>= 8 to	2 (3.3)	7 (12.5)	9 (7.8)
>= 12 to	1 (1.7)	3 (5.4)	4 (3.4)
>= 16 to	1 (1.7)	3 (5.4)	4 (3.4)
>= 26 to	11 (18.3)	5 (8.9)	16 (13.8)

Table 8. Table 14.4.1.2.j Talazoparib Dosing Exposure of Enzalutamide - Safety Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)	Total (N=116)
>= 52 Weeks	45 (75.0)	36 (64.3)	81 (69.8)
Average Daily Dose Administered (mg/day)[2]			
n	60	56	116
Mean	141.12	154.31	147.49
Median	156.18	159.66	159.14
Std Dev	28.84	14.64	23.94
Range(min,max)	(76.52, 160.00)	(80.00, 160.00)	(76.52, 160.00)
Relative Dose Intensity(%)[3]			
n	60	56	116
Mean	88.20	96.44	92.18
Median	97.61	99.79	99.46
Std Dev	18.02	9.15	14.96
Range(min,max)	(47.83, 100.00)	(50.00, 100.00)	(47.83, 100.00)
Number of Participants(%) with Dose Interruptions	44 (73.3)	31 (55.4)	75 (64.7)
Due to AE	27 (45.0)	8 (14.3)	35 (30.2)
Due to other reasons	33 (55.0)	28 (50.0)	61 (52.6)
Number of Participants(%) with Dose Reductions	22 (36.7)	11 (19.6)	33 (28.4)
Due to AE	19 (31.7)	5 (8.9)	24 (20.7)
Due to other reasons	0	3 (5.4)	3 (2.6)

Table 8. **Table 14.4.1.2.j Talazoparib Dosing Exposure of Enzalutamide - Safety Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021**

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)	Total (N=116)

[1]Treatment duration (weeks) is defined as (date of last dose – date of first dose + 1)/7.
[2]Average daily dose (mg/day): The average daily dose is defined as the cumulative dose divided by the actual number of days on the treatment.
[3] Relative dose intensity (%): Relative dose intensity is defined as the ratio of the actual dose intensity to the planned dose intensity expressed in % .
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27SEP2022 (07:30) Source Data: adex Table Generation: 26OCT2022 (17:04)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adex_enza_s001

1.2.1.2.3. C3441006 試験

投与期間の中央値は 6.05 ヵ月（範囲：0.43～24.94 ヵ月）であり，腎機能正常患者および軽度腎機能障害患者では，中等度腎機能障害患者よりもやや短かった（それぞれ 5.65 ヵ月，6.01 ヵ月，6.49 ヵ月）。投与期間は 23.6%が 3 ヵ月未満，25.2%が 3～6 ヵ月未満，29.1%が 6～12 ヵ月未満，22.0%が 12 ヵ月以上であった（総括報告書 Table 23）。

1.2.2. 用量調節（転移乳癌）

治験薬の用量調節（減量および休薬）については CRF の治験薬投与の情報に基づいて要約した（1.1.2.2 項）。有害事象による治験薬の用量調節（減量および休薬）の要約（タラゾパリブ 1 mg/日集団）を Table 9 に示す。

Table 9. Dose Modifications Due to Adverse Events (Integrated Safety Population)

	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies Total [2]
	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=55)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	TLZ 1mg/day (N=525)
Patients with no dose reduction due to adverse events	134 (46.9%)	27 (49.1%)	34 (41.0%)	57 (74.0%)	37 (100%)	13 (56.5%)	42 (73.7%)	279 (53.1%)
Patients with at least 1 dose reduction due to adverse events	152 (53.1%)	28 (50.9%)	49 (59.0%)	20 (26.0%)	0 (0.0%)	10 (43.5%)	15 (26.3%)	246 (46.9%)
Number of dose reductions due to adverse events								
1	68 (23.8%)	13 (23.6%)	27 (32.5%)	14 (18.2%)	0 (0.0%)	5 (21.7%)	12 (21.1%)	126 (24.0%)
2	60 (21.0%)	12 (21.8%)	16 (19.3%)	5 (6.5%)	0 (0.0%)	5 (21.7%)	3 (5.3%)	89 (17.0%)
3	22 (7.7%)	3 (5.5%)	6 (7.2%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	29 (5.5%)
>3	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Time to first dose reduction due to adverse events(weeks) [3]								
n	286	55	83	77	37	23	57	525
Median	19.3	9.3	12.1	NR	NR	18.1	NR	21.1
95% CI	(17.1, 30.9)	(6.4, 75.1)	(9.4, 18.0)	(32.7, NR)	(NR, NR)	(13.1, NR)	(17.3, NR)	(18.1, 30.9)
Patients with no dose interruption due to adverse events [4]	107 (37.4%)	36 (65.5%)	32 (38.6%)	75 (97.4%)	36 (97.3%)	12 (52.2%)	29 (50.9%)	255 (48.6%)
Patients with at least 1 dose interruption due to adverse events	179 (62.6%)	19 (34.5%)	51 (61.4%)	2 (2.6%)	1 (2.7%)	11 (47.8%)	28 (49.1%)	270 (51.4%)
Number of dose interruptions due to adverse events								
1	75 (26.2%)	9 (16.4%)	22 (26.5%)	2 (2.6%)	1 (2.7%)	4 (17.4%)	17 (29.8%)	117 (22.3%)
2	46 (16.1%)	6 (10.9%)	20 (24.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (30.4%)	5 (8.8%)	80 (15.2%)
3	29 (10.1%)	3 (5.5%)	6 (7.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (7.0%)	39 (7.4%)
>3	29 (10.1%)	1 (1.8%)	3 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	34 (6.5%)
Duration of each dose interruption due to adverse events (days) [5]								

	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies
	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=55)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Number of dose interruptions due to adverse event	405	35	94	2	1	18	47	567
Mean (SD)	10.6 (8.26)	8.6 (6.83)	12.0 (7.05)	4.0 (2.83)	15.0	19.7 (7.20)	13.7 (9.96)	11.3 (8.36)
Median	7.0	7.0	12.0	4.0	15.0	21.0	11.0	9.0
Min, Max	1.0, 50.0	1.0, 28.0	1.0, 36.0	2.0, 6.0	15.0, 15.0	7.0, 35.0	1.0, 47.0	1.0, 50.0
Total duration of dose interruptions due to adverse events for each patient (days) [6]								
n	179	19	51	2	1	11	28	270
Mean (SD)	23.9 (20.03)	15.8 (10.04)	22.1 (14.31)	4.0 (2.83)	15.0	32.3 (11.88)	23.1 (14.57)	23.8 (18.28)
Median	19.0	18.0	20.0	4.0	15.0	35.0	21.0	20.0
Min, Max	1.0, 96.0	2.0, 38.0	1.0, 62.0	2.0, 6.0	15.0, 15.0	14.0, 50.0	1.0, 52.0	1.0, 96.0
Number of patients with modified dose due to adverse events [7]								
0.75 mg/day	149 (52.1%)	-	46 (55.4%)	17 (22.1%)	0 (0.0%)	10 (43.5%)	14 (24.6%)	236 (45.0%)
0.50 mg/day	85 (29.7%)	-	23 (27.7%)	8 (10.4%)	0 (0.0%)	5 (21.7%)	4 (7.0%)	125 (23.8%)
0.25 mg/day	24 (8.4%)	-	7 (8.4%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	32 (6.1%)

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 1.3

[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.

[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.

[3] Time to first dose reduction is the time from the first dose date to the date of 1st occurrence of daily treatment by dose level < 1mg for Talazoparib, or by dose level less than maximum of first actual dose or 2nd record of actual dose for Capecitabine.

[4] Dose interruption is defined as the days in the treatment period at dose 0 mg of study drug.

[5] Descriptive statistics were calculated using each dose interruption due to adverse events for all patients.

[6] Descriptive statistics were calculated by adding all days in the treatment period at dose 0 mg of study drug due to adverse events for each patient.

[7] The categories are not mutually exclusive. TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy. Dose modifications due to AE for the PCT column is populated for Capecitabine only.

1.2.2.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

有害事象によりタラゾパリブを少なくとも 1 用量レベル減量した患者の割合は 46.9%（246/525 例）であり，減量回数は 1 回が 24.0%，2 回が 17.0%，3 回が 5.5%，3 回超が 0.4%であった。初回の減量までの期間の中央値は 21.1 週間（95%CI：18.1，30.9）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 51.4%であり，休薬回数は 1 回が 22.3%，2 回が 15.2%，3 回が 7.4%，3 回超が 6.5%であった。各休薬期間の中央値は 9.0 日（範囲：1.0～50.0 日）であり，患者あたりの総休薬期間の中央値は 20.0 日（範囲：1.0～96.0 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 45.0%，0.50 mg/日への減量 23.8%，0.25 mg/日への減量 6.1%であった。治験薬の用量調節に至った有害事象は 2.1.6.2.1.1 項に示す。

1.2.2.2. C3441009 試験

C3441009 試験での有害事象による治験薬の休薬の定義は，経口投与薬（タラゾパリブおよびカペシタビン）と静脈内投与薬（エリブリン，ゲムシタビンおよびビノレルビン）で異なっていた。経口投与薬では投与されなかった日数を記録したが，静脈内投与薬では投与の一時中止を記録した。このため有害事象による休薬については，経口投与薬についてのみ示す。また減量についても，静脈内投与薬では理由の記録がなく原因（有害事象またはその他）を区別できないため，経口投与薬についてのみ示す。PCT 群での用量調節については総括報告書（主要評価）Table 14.1.7.3 に示した。

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%（152/286 例），PCT 群のカペシタビン投与で 50.9%（28/55 例）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。治験薬の用量調節に至った有害事象は 2.1.6.2.1.2 項に示す。

1.2.2.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

有害事象によりタラゾパリブを少なくとも 1 用量レベル減量した患者は 10 例（43.5%）であり，減量回数は 1 回および 2 回がそれぞれ 5 例ずつ（各 21.7%）で，3 回以上の減量はなかった。初回の減量までの期間の中央値は 18.1 週間（95%CI：13.1，未達）であった。有害事象により治験薬を休薬した患者は 11 例（47.8%）であり，休薬回数は 1 回が 4 例（17.4%），2 回が 7 例（30.4%）で，3 回以上の休薬はなかった。各休薬期間の中央値は 21.0 日（範囲：7.0～35.0 日）であり，患者あたりの総休薬期間の中央値は 35.0 日（範囲：14.0～50.0 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は，0.75 mg/日への減量 10 例，0.50 mg/日への減量 5 例であり，0.25 mg/日への減量はなかった。治験薬の用量調節に至った有害事象は 2.1.6.2.1.3 項に示す。

拡大パート（19 例）

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および治験を中止した患者はいなかった（総括報告書 12.2.4 項）。

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他のベースライン特性

1.3.1. 転移乳癌患者

人口統計学的特性およびベースライン特性（タラゾパリブ 1 mg/日集団）を Table 10 に示す。

Table 10. Patient Demographics and Baseline Characteristics (Integrated Safety Population)

	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies Total [2]
Baseline Characteristics	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	TLZ 1mg/day (N=525)
Age								
n	286	126	83	77	37	23	55	525
Mean (SD)	47.9 (11.64)	50.0 (12.03)	51.4 (11.38)	52.8 (17.10)	64.1 (12.82)	55.5 (13.73)	62.7 (12.92)	51.2 (13.60)
Median	46.0	51.0	50.0	56.0	62.0	55.0	62.0	50.0
Min, Max	28.0, 84.0	24.0, 89.0	31.0, 75.0	18.0, 88.0	40.0, 93.0	32.0, 77.0	34.0, 93.0	18.0, 93.0
Age category (years)								
< 50	182 (63.6%)	57 (45.2%)	40 (48.2%)	28 (36.4%)	5 (13.5%)	8 (34.8%)	11 (19.3%)	266 (50.7%)
50 to <65	77 (26.9%)	61 (48.4%)	29 (34.9%)	27 (35.1%)	14 (37.8%)	8 (34.8%)	19 (33.3%)	160 (30.5%)
>= 65	27 (9.4%)	8 (6.3%)	14 (16.9%)	22 (28.6%)	18 (48.6%)	7 (30.4%)	27 (47.4%)	99 (18.9%)
>=75	6 (2.1%)	3 (2.4%)	1 (1.2%)	4 (5.2%)	6 (16.2%)	3 (13.0%)	10 (17.5%)	24 (4.6%)
Gender								
Female	282 (98.6%)	124 (98.4%)	81 (97.6%)	48 (62.3%)	23 (62.2%)	20 (87.0%)	40 (70.2%)	469 (89.3%)
Male	4 (1.4%)	2 (1.6%)	2 (2.4%)	29 (37.7%)	14 (37.8%)	3 (13.0%)	17 (29.8%)	56 (10.7%)
Race								
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Asian	31 (10.8%)	13 (10.3%)	6 (7.2%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)	23 (100%)	0 (0.0%)	62 (11.8%)
Black or African American	11 (3.8%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	2 (2.6%)	2 (5.4%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	16 (3.0%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
White	189 (66.1%)	95 (75.4%)	60 (72.3%)	71 (92.2%)	31 (83.8%)	0 (0.0%)	52 (91.2%)	370 (70.5%)
Other	5 (1.7%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)	2 (5.4%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	9 (1.7%)
Not reported	50 (17.5%)	17 (13.5%)	16 (19.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	66 (12.6%)
Ethnicity								
Not Hispanic or Latino	206 (72.0%)	97 (77.0%)	55 (66.3%)	77 (100%)	26 (70.3%)	23 (100%)	49 (86.0%)	406 (77.3%)
Hispanic or Latino	31 (10.8%)	12 (9.5%)	8 (9.6%)	0 (0.0%)	7 (18.9%)	0 (0.0%)	5 (8.8%)	46 (8.8%)
Not reported/unknown	49 (17.1%)	17 (13.5%)	20 (24.1%)	0 (0.0%)	4 (10.8%)	0 (0.0%)	3 (5.3%)	73 (13.9%)
Height (cm)								
n	286	126	83	76	37	23	55	524
Mean (SD)	163.2 (7.04)	162.3 (6.68)	164.4 (6.26)	168.2 (9.51)	167.5 (9.50)	156.9 (6.19)	166.4 (10.01)	164.1 (7.91)
Median	162.6	160.7	164.4	166.5	165.1	157.6	164.0	163.0
Min, Max	142.0, 188.0	149.9, 180.0	151.5, 186.1	145.5, 190.5	152.5, 188.0	143.9, 173.2	144.0, 190.5	142.0, 190.5
Weight (kg)								
n	286	125	83	77	37	23	56	525
Mean (SD)	69.7 (17.27)	69.0 (16.46)	70.9 (16.93)	71.1 (15.23)	72.9 (16.89)	53.2 (10.91)	72.9 (18.05)	69.6 (17.03)

Baseline Characteristics	-------Randomized Study------- -------673-301------- TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	-----Open-Label Uncontrolled Studies----- 673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	Open-Label Ext.[1] MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	All Studies Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Median	65.6	66.0	67.5	69.5	68.6	51.9	68.7	66.4
Min, Max	42.3, 141.2	44.4, 157.8	40.0, 122.3	44.8, 114.7	47.7, 119.5	36.4, 82.8	47.0, 118.0	36.4, 141.2
BMI (kg/m^2)								
n	286	125	83	76	37	23	54	524
Mean (SD)	26.1 (6.04)	26.2 (6.07)	26.2 (5.75)	24.9 (4.05)	26.0 (5.90)	21.6 (3.89)	26.6 (5.86)	25.8 (5.73)
Median	24.6	25.3	25.6	24.3	25.1	21.8	25.4	24.5
Min, Max	17.2, 49.6	17.3, 56.2	15.8, 46.1	17.6, 37.5	16.0, 46.7	15.6, 32.3	18.1, 44.3	15.6, 49.6
Geographic region [3]								
North America	99 (34.6%)	43 (34.1%)	24 (28.9%)	57 (74.0%)	37 (100%)	0 (0.0%)	35 (61.4%)	217 (41.3%)
Europe	133 (46.5%)	54 (42.9%)	59 (71.1%)	20 (26.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	22 (38.6%)	231 (44.0%)
Rest of the world	54 (18.9%)	29 (23.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	23 (100%)	0 (0.0%)	77 (14.7%)
ECOG performance status								
0	152 (53.1%)	72 (57.1%)	48 (57.8%)	41 (53.2%)	14 (37.8%)	21 (91.3%)	22 (38.6%)	279 (53.1%)
1	127 (44.4%)	52 (41.3%)	35 (42.2%)	36 (46.8%)	20 (54.1%)	2 (8.7%)	30 (52.6%)	233 (44.4%)
2	6 (2.1%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (8.1%)	0 (0.0%)	5 (8.8%)	12 (2.3%)
Unknown	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 1.1

[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.

[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.

[3] North America: United States and Canada; Europe: Belgium, France, Germany, Hungary, Ireland, Italy, Moldova, Poland, Russia, Spain, United Kingdom, Ukraine and Israel; Rest of the World: Brazil, Korea, Australia, Taiwan and Japan.

TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.

1.3.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

年齢の中央値は 50.0 歳（範囲：18.0～93.0 歳）で，50 歳未満が 50.7%（266/525 例），50～65 歳未満が 30.5%（160 例），65 歳以上が 18.9%（99 例），75 歳以上が 4.6%（24 例）であった。性別は大部分が女性（89.3%）であった。人種は白人が 70.5%で大部分であり，アジア人が 11.8%，黒人またはアフリカ系アメリカ人が 3.0%，アメリカ／アラスカ先住民およびハワイ先住民／その他の太平洋諸島系人がそれぞれ 0.2%，その他の人種は 1.7%で，12.6%では人種の報告がなかった。民族はヒスパニックまたはラテン系以外が 77.3%で大部分であり，ヒスパニックまたはラテン系が 8.8%，13.9%では民族の報告がなかった。地理的分布は北米（米国，カナダ）が 41.3%，欧州（ベルギー，フランス，ドイツ，ハンガリー，アイルランド，イタリア，モルドバ，ポーランド，スペイン，英国，ロシア，ウクライナ，イスラエル）が 44.0%，その他（ブラジル，韓国，オーストラリア，台湾，日本）が 14.7%であった。BMI の中央値は 24.5 kg/m^2（範囲：15.6～49.6 kg/m^2）であった。ECOG PS は 0 が 53.1%，1 が 44.4%，2 が 2.3%，不明が 0.2%であった。

1.3.1.2. C3441009 試験

年齢の中央値はタラゾパリブ群で 46.0 歳（範囲：28.0～84.0 歳），PCT 群で 51.0 歳（範囲：24.0～89.0 歳）であった。若年患者（50 歳未満）の割合はタラゾパリブ群（63.6%，182/286 例）の方が PCT 群（45.2%，57/126 例）よりも高かった。タラゾパリブ群では 50～65 歳未満が 26.9%（77 例），65 歳以上が 9.4%（27 例）であり，PCT 群ではそれぞれ 48.4%（61 例）および 6.3%（8 例）であった。性別は大部分が女性（タラゾパリブ群 98.6%，PCT 群 98.4%）で，男性は 6 例（タラゾパリブ群 4 例，PCT 群 2 例）であった。

人種は白人が大部分（タラゾパリブ群 66.1%，PCT 群 75.4%）であり，アジア人は投与群間で均衡がとれていたが（タラゾパリブ群 10.8%，PCT 群 10.3%），黒人またはアフリカ系アメリカ人はすべてタラゾパリブ群であった（3.8%）。その他の人種はタラゾパリブ群 1.7%，PCT 群 0.8%であり，タラゾパリブ群 17.5%および PCT 群 13.5%では人種の報告がなかった。民族［非ヒスパニック／非ラテン系：タラゾパリブ群 72.0%，PCT 群 77.0%（以下同順），ヒスパニックまたはラテン系：10.8%，9.5%，報告なし：17.1%，13.5%］，地理的分布［北米：タラゾパリブ群 34.6%，PCT 群 34.1%（以下同順），欧州：46.5%，42.9%，その他：18.9%，23.0%］，BMI の中央値（タラゾパリブ群 24.6% kg/m^2，PCT 群 25.3 kg/m^2），ECOG PS［タラゾパリブ群：0 が 53.1%，1 が 44.4%，2 が 2.1%，不明が 0.3%，PCT 群：0 が 57.1%，1 が 41.3%，2 が 1.6%，不明が 0.0%］は投与群間で均衡がとれていた。

1.3.1.3. C3441030 試験

<u>タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）</u>

年齢の中央値は 55.0 歳（範囲：32.0～77.0 歳）で，50 歳未満が 8/23 例（34.8%），50～65 歳未満が 8 例（34.8%），65 歳以上が 7 例（30.4%），75 歳以上が 3 例（13.0%）であった。性別は大部分が女性（87.0%）であった。すべての患者は日本人であった。BMI の中央値は 21.8 kg/m^2（範囲：15.6～32.3 kg/m^2）であった。ECOG PS は 0 が 21 例（91.3%），1 が 2 例（8.7%）であり，2 以上の患者はいなかった。

拡大パート（19 例）

年齢の中央値は 54.0 歳（範囲：32～77 歳），BMI の中央値は 20.5 kg/m^2（範囲：15.6～32.3 kg/m^2），性別はすべて女性であった。ECOG PS は 0 が 17 例（89.5%），1 が 2 例（10.5%）であり，2 以上の患者はいなかった（総括報告書 Table 14，14.1.2.2.B，14.1.2.3.B）。

1.3.2. 去勢抵抗性前立腺癌

1.3.2.1. C3441021 試験（パート 1）

患者の多くは白人であり年齢の中央値は 71.0 歳（範囲：52～82 歳）であった。年齢，人種は投与群間で均衡がとれており，体重および BMI の平均値はタラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群の方がタラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群よりも低かった（総括報告書 Table 11）。

1.3.2.2. C3441021 試験（パート 2）

人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 11 および Table 12 に示す。患者の多くは白人であり年齢の中央値は 71.0 歳（範囲：36～91 歳）であった。人口統計学的特性およびベースライン特性は投与群間でおおむね均衡がとれていた。

なお，過去の抗がん療法歴および併用療法歴は投与群間で同程度であり（総括報告書 4.5 項），主な抗がん療法（全患者の 20%超で実施）は，ビカルタミド（56.8%），リュープロレリン（36.1%）およびドセタキセル（22.2%）であった。アビラテロンおよび酢酸アビラテロンは，それぞれ全患者の 3.5%および 2.2%で使用されていた（総括報告書 Table 14.1.4.1）。

また，日本人集団での人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 13 および Table 14 に示す。年齢の中央値は 73.0 歳（範囲：44～87 歳）であり，人口統計学的特性およびベースライン特性は投与群間でおおむね均衡がとれていた。

Table 11. Demographic Characteristics - Safety Population Part 2 Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)	Total (N=799)
Age (years), n(%)			
Age < 65	78 (19.6)	94 (23.4)	172 (21.5)
Age 65 - < 75	186 (46.7)	174 (43.4)	360 (45.1)
Age >= 75	134 (33.7)	133 (33.2)	267 (33.4)
Unspecified	0	0	0
n	398	401	799
Median	71.00	71.00	71.00

Table 11. Demographic Characteristics - Safety Population Part 2 Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)	Total (N=799)
Mean	70.94	70.33	70.63
Std Dev	7.97	8.21	8.09
Range(min,max)	(41, 90)	(36, 91)	(36, 91)
Geographical Region, n(%)			
North America	58 (14.6)	63 (15.7)	121 (15.1)
European Union/GBR	148 (37.2)	153 (38.2)	301 (37.7)
Asia	123 (30.9)	117 (29.2)	240 (30.0)
Rest of the world	69 (17.3)	68 (17.0)	137 (17.1)
Race, n(%)			
White	240 (60.3)	253 (63.1)	493 (61.7)
Black or African American	11 (2.8)	5 (1.2)	16 (2.0)
Asian	126 (31.7)	120 (29.9)	246 (30.8)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.4)
Not Reported	19 (4.8)	21 (5.2)	40 (5.0)
Unknown	0	0	0
Multiracial	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Not Collected Due To Local Data Privacy Laws	0	0	0
NA	0	0	0
Ethnicity, n(%)			
Hispanic or Latino Or of Spanish Origin	39 (9.8)	46 (11.5)	85 (10.6)
Not Hispanic or Latino Or of Spanish Origin	338 (84.9)	326 (81.3)	664 (83.1)
Unknown	0	0	0
Not Reported	21 (5.3)	29 (7.2)	50 (6.3)
Weight at Baseline (kg)			
n	398	400	798
Median	79.25	81.00	80.00

Table 11. Demographic Characteristics - Safety Population Part 2 Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)	Total (N=799)
Mean	82.56	82.57	82.57
Std Dev	18.74	17.52	18.13
Range(min,max)	(45, 169)	(48, 178)	(45, 178)
BMI at Baseline (kg/m^2)			
n	397	394	791
Median	27.00	27.45	27.20
Mean	27.72	27.87	27.79
Std Dev	5.06	5.11	5.09
Range(min,max)	(16, 51)	(16, 59)	(16, 59)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26SEP2022 (18:27) Source Data: adsl Table Generation: 06OCT2022 (15:10)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 16AUG2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_scs1/adsl_s001
Table 14.1.2.1.1 Talazoparib is for Pfizer internal use.

Table 12. Baseline Disease Characteristics - Safety Population Part 2 Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)	Total (N=799)
Time since initial diagnosis (months)[1]			
n	376	387	763
Mean	51.02	50.76	50.89
Median	31.38	36.83	33.15
Std Dev	47.42	43.63	45.51
Range(min,max)	(3.58, 245.36)	(4.83, 292.17)	(3.58, 292.17)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	256 (64.3)	269 (67.1)	525 (65.7)

Table 12. Baseline Disease Characteristics - Safety Population Part 2 Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)	Total (N=799)
1	142 (35.7)	132 (32.9)	274 (34.3)
Renal Impairment at Baseline (mL/min/1.73 m2), n(%)			
Mild (60-89)	177 (44.5)	170 (42.4)	347 (43.4)
Moderate (30-59)	42 (10.6)	40 (10.0)	82 (10.3)
Normal (>=90)	163 (41.0)	176 (43.9)	339 (42.4)
Histopathological Classification, n (%)			
ADENOCARCINOMA	394 (99.0)	399 (99.5)	793 (99.2)
ADENOCARCINOMA WITH NEUROENDOCRINE FEATURES	4 (1.0)	2 (0.5)	6 (0.8)
ACINATED PROSTATE ADENOCARCINOMA	0	0	0
OTHER	0	0	0
Initial AJCC M Stage, n (%)			
M0	170 (42.7)	184 (45.9)	354 (44.3)
M1	202 (50.8)	192 (47.9)	394 (49.3)
MX	22 (5.5)	22 (5.5)	44 (5.5)
Not Reported	4 (1.0)	3 (0.7)	7 (0.9)
Gleason Score, n (%)			
< 8	116 (29.1)	112 (27.9)	228 (28.5)
>= 8	278 (69.8)	282 (70.3)	560 (70.1)
Not Reported	4 (1.0)	7 (1.7)	11 (1.4)
Baseline Serum PSA (ng/mL)			
n	397	400	797
Mean	82.77	81.11	81.94
Median	18.20	16.16	16.70
Std Dev	215.18	217.24	216.08
Range(min,max)	(0.11, 2796.00)	(0.10, 2285.08)	(0.10, 2796.00)
Bone Metastases at Baseline, n (%)			

Table 12. Baseline Disease Characteristics - Safety Population Part 2 Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)	Total (N=799)
No	61 (15.3)	67 (16.7)	128 (16.0)
Yes	337 (84.7)	334 (83.3)	671 (84.0)
Number of bone metastases at screening, n (%)			
0	61 (15.3)	67 (16.7)	128 (16.0)
1	37 (9.3)	40 (10.0)	77 (9.6)
2 to 4	82 (20.6)	91 (22.7)	173 (21.7)
5 to 9	83 (20.9)	75 (18.7)	158 (19.8)
10 to 20	72 (18.1)	67 (16.7)	139 (17.4)
>20	63 (15.8)	61 (15.2)	124 (15.5)
Bone Protecting Agent, n (%) [2]			
No	329 (82.7)	310 (77.3)	639 (80.0)
Yes	69 (17.3)	91 (22.7)	160 (20.0)
Baseline Pain Score By BP-SF, n (%)			
0-1	270 (67.8)	249 (62.1)	519 (65.0)
2-3	126 (31.7)	149 (37.2)	275 (34.4)
> 3	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
Not Reported	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
Baseline CTC Count (cells/7.5 ml blood)			
n	324	329	653
Mean	25.32	27.65	26.49
Median	1.00	1.00	1.00
Std Dev	111.39	125.52	118.63
Range(min,max)	(0.00, 1218.00)	(0.00, 1126.00)	(0.00, 1218.00)
Baseline CTC Count (cells/7.5 ml blood), n (%)			
>= 5 CTC per 7.5 mL of blood	108 (27.1)	105 (26.2)	213 (26.7)
< 5 CTC per 7.5 mL of blood	216 (54.3)	224 (55.9)	440 (55.1)
Baseline CTC Count (cells/7.5 ml blood), n (%)			

Table 12. Baseline Disease Characteristics - Safety Population Part 2 Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)	Total (N=799)
> 0 CTC per 7.5 mL of blood	176 (44.2)	177 (44.1)	353 (44.2)
0 CTC per 7.5 mL of blood	148 (37.2)	152 (37.9)	300 (37.5)
Androgen deprivation therapy at baseline, n (%)			
Chemical Castration	374 (94.0)	374 (93.3)	748 (93.6)
Bilateral orchiectomy	24 (6.0)	27 (6.7)	51 (6.4)
Type of progression at study entry, n (%)			
PSA progression only	190 (47.7)	206 (51.4)	396 (49.6)
Bone progression only	32 (8.0)	26 (6.5)	58 (7.3)
Soft tissue progression only	13 (3.3)	20 (5.0)	33 (4.1)
PSA+ Bone progression only	84 (21.1)	83 (20.7)	167 (20.9)
PSA+ soft tissue only	44 (11.1)	37 (9.2)	81 (10.1)
Bone + soft tissue only	5 (1.3)	4 (1.0)	9 (1.1)
Bone+soft tissue+PSA	28 (7.0)	23 (5.7)	51 (6.4)
Disease Localization at Screening, n (%) [3] [4a]			
Bone only	167 (42.0)	154 (38.4)	321 (40.2)
Soft tissue only	48 (12.1)	57 (14.2)	105 (13.1)
Both bone and soft tissue	179 (45.0)	186 (46.4)	365 (45.7)
None	4 (1.0)	4 (1.0)	8 (1.0)
Distribution of Disease at Screening, n (%) [4b]			
Bone (includes bone with soft tissue component) [4c]	346 (86.9)	340 (84.8)	686 (85.9)
Lymph Node [4d]	147 (36.9)	165 (41.1)	312 (39.0)
Visceral Disease (lung or liver)	54 (13.6)	72 (18.0)	126 (15.8)
Visceral disease (lung) [4e]	45 (11.3)	61 (15.2)	106 (13.3)
Visceral disease (liver)	12 (3.0)	16 (4.0)	28 (3.5)
Other Soft Tissue [4f]	37 (9.3)	33 (8.2)	70 (8.8)
Baseline DDR tissue source, n (%)			

Table 12. Baseline Disease Characteristics - Safety Population Part 2 Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)	Total (N=799)
Tumor tissue historical result	17 (4.3)	15 (3.7)	32 (4.0)
Tumor tissue archived	326 (81.9)	330 (82.3)	656 (82.1)
ctDNA - prospective (blood)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ctDNA (blood)/tumor tissue	57 (14.3)	57 (14.2)	114 (14.3)
Measurable Disease at Baseline, n (%)			
Measurable Disease at Baseline per BICR	120 (30.2)	131 (32.7)	251 (31.4)
Measurable Disease at Baseline per investigator	153 (38.4)	151 (37.7)	304 (38.0)

[1] Time from initial diagnosis to randomization date.
[2] Bisphosphonates or Denosumab Search Terms is define with ADCM.ATC4 contain (bisphosphonates or bisphosphonates combination) or ADCM.ATC5 contain (denosumab).
[3] There were some patients who didn't have metastatic disease at baseline based on investigator assessment. These patients were not included in the calculation of site of metastases.
[4a] Disease localization is based on the target lesion, nontarget lesion, and bone scan case report forms.
[4b] Patients can be summarized for more than 1 category but are counted only once for each category. All tissue attributed to Prostate/Prostate Gland/Seminal Vesicles (locally advanced disease) was excluded as did not meet the definition of metastasis.
[4c] Bone includes lesions with soft tissue components from PELVIS, RIBS, ILIUM, CLAVICULAR, STERNUM, SACRUM and SPINAL CORD.
[4d] Lymph Node includes adenopathy, adenomegaly. [4e] Lung includes PLEURA, PLEURAL EFFUSION.
[4f] Other soft tissue includes ADRENAL, ABDOMEN, BLADDER, COLON, INTESTINE, KIDNEY, PANCREAS, PENIS, PERICARDIUM, PERITONEUM,RECTUM,RENAL PELVIS,SPLEEN,THYROID and URETER.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: . (.) Source Data: adsl Table Generation: 07OCT2022 (11:44)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 16AUG2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_scs1/adsl_s006
Table 14.1.2.2.1 Talazoparib is for Pfizer internal use.

Table 13. Demographic Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)	Total (N=116)
Age (Years) n (%):			
Age < 65	7 (11.7)	7 (12.5)	14 (12.1)
Age 65 - < 75	28 (46.7)	27 (48.2)	55 (47.4)
Age >= 75	25 (41.7)	22 (39.3)	47 (40.5)
Unspecified	0	0	0
n	60	56	116
Median	72.00	73.00	73.00
Mean	71.62	72.45	72.02
Std Dev	7.68	7.10	7.39
Range(min,max)	(44, 87)	(50, 85)	(44, 87)
Geographical Region n (%)			
Asia	60 (100.0)	56 (100.0)	116 (100.0)
Race n (%)			
White	0	0	0
Black or African American	0	0	0
Asian	60 (100.0)	56 (100.0)	116 (100.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Not Reported	0	0	0
Unknown	0	0	0
Multiracial	0	0	0
Not Collected Due To Local Data Privacy Laws	0	0	0
NA	0	0	0
Ethnicity n (%)			
Hispanic or Latino Or of Spanish Origin	0	0	0
Not Hispanic or Latino Or of Spanish Origin	60 (100.0)	56 (100.0)	116 (100.0)

Table 13. Demographic Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)	Total (N=116)
Unknown	0	0	0
Not Reported	0	0	0
Weight at Baseline (kg)			
n	60	56	116
Median	66.60	68.25	66.80
Mean	67.97	68.46	68.20
Std Dev	9.48	10.00	9.69
Range(min,max)	(54, 102)	(50, 98)	(50, 102)
BMI at Baseline (kg/m^2)			
n	60	56	116
Median	24.55	23.95	24.20
Mean	24.79	24.55	24.68
Std Dev	2.57	3.18	2.87
Range(min,max)	(20, 32)	(20, 32)	(20, 32)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27SEP2022 (07:27) Source Data: adsl Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adsl_s001
Table 14.1.2.1.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

Table 14. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)

Table 14. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)
Time since initial diagnosis (months) [1]			
n	58	51	109
Mean	41.51	36.12	38.99
Median	20.68	20.01	20.01
Std Dev	43.29	34.83	39.47
Range(min,max)	(5.32, 172.88)	(5.88, 164.63)	(5.32, 172.88)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	55 (91.7)	53 (94.6)	108 (93.1)
1	5 (8.3)	3 (5.4)	8 (6.9)
Renal impairment at Baseline (mL/min/1.73 m2), n (%)			
Mild (60-89)	25 (41.7)	24 (42.9)	49 (42.2)
Moderate (30-59)	5 (8.3)	4 (7.1)	9 (7.8)
Normal (>=90)	30 (50.0)	28 (50.0)	58 (50.0)
Histopathological Classification, n (%)			
ADENOCARCINOMA	60 (100.0)	56 (100.0)	116 (100.0)
ADENOCARCINOMA WITH NEUROENDOCRINE FEATURES	0	0	0
ACINATED PROSTATE ADENOCARCINOMA	0	0	0
OTHER	0	0	0
Initial AJCC M Stage, n (%)			
M0	20 (33.3)	12 (21.4)	32 (27.6)
M1	39 (65.0)	41 (73.2)	80 (69.0)
MX	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (2.6)
Not Reported	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Gleason Score, n (%)			
< 8	10 (16.7)	4 (7.1)	14 (12.1)

Table 14. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)
>= 8	50 (83.3)	52 (92.9)	102 (87.9)
Baseline Serum PSA (ng/mL)			
n	60	56	116
Mean	24.37	26.68	25.48
Median	7.93	8.20	7.98
Std Dev	64.86	54.84	59.98
Range(min,max)	(0.30, 460.00)	(0.64, 268.00)	(0.30, 460.00)
Bone Metastases at Baseline, n (%)			
No	8 (13.3)	6 (10.7)	14 (12.1)
Yes	52 (86.7)	50 (89.3)	102 (87.9)
Number of bone metastases at screening, n (%)			
0	8 (13.3)	6 (10.7)	14 (12.1)
1	10 (16.7)	6 (10.7)	16 (13.8)
2 to 4	14 (23.3)	16 (28.6)	30 (25.9)
5 to 9	12 (20.0)	12 (21.4)	24 (20.7)
10 to 20	8 (13.3)	10 (17.9)	18 (15.5)
>20	8 (13.3)	6 (10.7)	14 (12.1)
Bone Protecting Agent, n (%) [2]			
No	46 (76.7)	32 (57.1)	78 (67.2)
Yes	14 (23.3)	24 (42.9)	38 (32.8)
Baseline Pain Score By BP-SF, n (%)			
0-1	51 (85.0)	43 (76.8)	94 (81.0)
2-3	9 (15.0)	13 (23.2)	22 (19.0)
> 3	0	0	0
Baseline CTC Count (cells/7.5 ml blood)			
n	57	53	110
Mean	10.63	4.89	7.86

Table 14. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)
Median	0.00	0.00	0.00
Std Dev	48.48	12.74	35.96
Range(min,max)	(0.00, 360.00)	(0.00, 63.00)	(0.00, 360.00)
Baseline CTC Count (cells/7.5 ml blood), n (%)			
>= 5 CTC per 7.5 mL of blood	17 (28.3)	12 (21.4)	29 (25.0)
< 5 CTC per 7.5 mL of blood	40 (66.7)	41 (73.2)	81 (69.8)
Baseline CTC Count (cells/7.5 ml blood), n (%)			
> 0 CTC per 7.5 mL of blood	25 (41.7)	22 (39.3)	47 (40.5)
0 CTC per 7.5 mL of blood	32 (53.3)	31 (55.4)	63 (54.3)
Androgen deprivation therapy at baseline, n (%)			
Chemical Castration	56 (93.3)	53 (94.6)	109 (94.0)
Bilateral orchiectomy	4 (6.7)	3 (5.4)	7 (6.0)
Type of progression at study entry, n (%)			
PSA progression only	44 (73.3)	46 (82.1)	90 (77.6)
Bone progression only	3 (5.0)	0	3 (2.6)
Soft tissue progression only	1 (1.7)	6 (10.7)	7 (6.0)
PSA+ Bone progression only	3 (5.0)	1 (1.8)	4 (3.4)
PSA+ soft tissue only	4 (6.7)	1 (1.8)	5 (4.3)
Bone + soft tissue only	0	0	0
Bone+soft tissue+PSA	5 (8.3)	1 (1.8)	6 (5.2)
Disease Localization at Screening, n (%) [3][4a]			
Bone only	26 (43.3)	27 (48.2)	53 (45.7)
Soft tissue only	8 (13.3)	6 (10.7)	14 (12.1)
Both bone and soft tissue	26 (43.3)	23 (41.1)	49 (42.2)

Table 14. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)
None	0	0	0
Distribution of Disease at Screening, n (%) [4b]			
Bone (includes bone with soft tissue component) [4c]	52 (86.7)	50 (89.3)	102 (87.9)
Lymph Node [4d]	17 (28.3)	20 (35.7)	37 (31.9)
Visceral Disease (lung or liver)	13 (21.7)	7 (12.5)	20 (17.2)
Visceral disease (lung) [4e]	11 (18.3)	6 (10.7)	17 (14.7)
Visceral disease (liver)	2 (3.3)	1 (1.8)	3 (2.6)
Other Soft Tissue [4f]	2 (3.3)	0	2 (1.7)
Baseline DDR tissue source, n (%) [can be more than one per pt]			
Tumor tissue historical result	0	0	0
Tumor tissue archived	47 (78.3)	45 (80.4)	92 (79.3)
ctDNA - prospective (blood)	0	0	0
ctDNA (blood)/tumor tissue	13 (21.7)	11 (19.6)	24 (20.7)
Measurable Disease at Baseline, n (%)			
Measurable Disease at Baseline per BICR	11 (18.3)	11 (19.6)	22 (19.0)
Measurable Disease at Baseline per investigator	16 (26.7)	12 (21.4)	28 (24.1)

Table 14. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)

[1] Time from initial diagnosis to randomization date.
[2] Bisphosphonates or Denosumab Search Terms is define with ADCM.ATC4 contain (bisphosphonates or bisphosphonates combination) or ADCM.ATC5 contain (denosumab).
[3] There were some patients who didn't have metastatic disease at baseline based on investigator assessment. These patients were not included in the calculation of site of metastases.
[4a] Disease localization is based on the target lesion, nontarget lesion, and bone scan case report forms.
[4b] Patients can be summarized for more than 1 category but are counted only once for each category. All tissue attributed to Prostate/Prostate Gland/Seminal Vesicles (locally advanced disease) was excluded as did not meet the definition of metastasis.
[4c] Bone includes lesions with soft tissue components from PELVIS, RIBS, ILIUM, CLAVICULAR, STERNUM, SACRUM and SPINAL CORD.
[4d] Lymph Node includes adenopathy, adenomegaly. [4e] Lung includes PLEURA, PLEURAL EFFUSION.
[4f] Other soft tissue includes ADRENAL, ABDOMEN, BLADDER, COLON, INTESTINE, KIDNEY, PANCREAS, PENIS, PERICARDIUM, PERITONEUM,RECTUM,RENAL PELVIS,SPLEEN,THYROID and URETER.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27SEP2022 (07:27) Source Data: adsl adcm pf Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adsl_s006
Table 14.1.2.2.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

1.3.2.3. C3441006 試験

年齢の中央値は 69.0 歳（範囲：46.0～84.0 歳）で，多くが 65 歳以上（69.2%），白人（86.6%）であった（総括報告書 Table 9）。104/127 例が RECIST 1.1 に基づく軟部組織病変に従って評価した HRR 遺伝子の変異を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者であった（総括報告書 Table 10）。内臓転移が認められた患者は 32.3%，内臓以外への転移が認められた患者は 67.7%であった。過去の抗がん療法を受けた患者の割合は，薬物療法が 99.0%，外科手術が 70.2%，放射線療法が 35.6%であった（総括報告書 10.4.1 項）。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

本 2.7.4 項では，治験薬の投与開始後に新たに発現した有害事象または重症度が悪化した有害事象を示す。有害事象の解析方法は 1.1.2.3 項に示した。

2.1.1. 転移乳癌

有害事象の要約（タラゾパリブ 1 mg/日集団）を Table 15 に示す。

Table 15. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Integrated Safety Population)

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

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 2.1
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.
Adverse event grades are evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).
Related TEAEs were rated by the investigators as possibly, probably, definitely related to study drug, or missing.
Study drug modification includes dosing interruptions or reduction.
TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event. TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.
MedDRA Version: 25.0

2.1.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

有害事象は 516/525 例（98.3%）に認められ，Grade 3 または Grade 4 の有害事象は 357 例（68.0%）に認められた。治験薬と関連がある有害事象は 456 例（86.9%）に認められ，Grade 3 または Grade 4 の有害事象は 285 例（54.3%）に認められた。死亡に至った有害事象は 23 例（4.4%）に認められた（2.1.4.1.1 項）。重篤な有害事象は 173 例（33.0%）に認められ，治験薬と関連がある重篤な有害事象は 49 例（9.3%）に認められた（2.1.5.1.1 項）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 4.6%（24 例）に認められた（2.1.6.1.1.1 項）。また治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った有害事象は 63.8%（335 例）に認められ（2.1.6.2.1.1 項），休薬に至った有害事象は 60.8%（319 例）に認められた。なおタラゾパリブ 1 mg/日集団では試験間でデータ収集方法が異なっており，減量の理由（有害事象またはその他）を区別できないため，減量に至った有害事象について要約しなかった。

2.1.1.2. C3441009 試験

有害事象はタラゾパリブ群で 282/286 例（98.6%），PCT 群で 123/126 例（97.6%）に認められ，治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は，各投与群で同程度であった（タラゾパリブ群 89.5%，PCT 群 88.9%）。Grade 3 または Grade 4 の有害事象はタラゾパリブ群で 201 例（70.3%），PCT 群で 81 例（64.3%）に認められ，治験薬と関連がある有害事象はタラゾパリブ群で 167 例（58.4%），PCT 群で 62 例（49.2%）に認められた。死亡に至った有害事象はタラゾパリブ群で 6 例（2.1%），PCT 群で 4 例（3.2%）に認められた（2.1.4.1.2 項）。重篤な有害事象はタラゾパリブ群で 103 例（36.0%），PCT 群で 39 例（31.0%）に認められ，治験薬と関連がある重篤な有害事象はタラゾパリブ群で 31 例（10.8%），PCT 群で 11 例（8.7%）に認められた（2.1.5.1.2 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 15 例（5.2%），PCT 群で 7 例（5.6%）に認められた（2.1.6.1.1.2 項）。また治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った有害事象はタラゾパリブ群で 197 例（68.9%），PCT 群で 76 例（60.3%）に認められた（2.1.6.2.1.2 項）。休薬または減量に至った有害事象については 1.2.2.2 項に示したように，投与経路によって治験薬ごとに異なる方法で記録したため，経口投与薬（タラゾパリブおよびカペシタビン）についてのみ示す。休薬に至った有害事象はタラゾパリブ群で 192/286 例（67.1%），PCT 群のカペシタビン投与で 32/55 例（58.2%）に認められた。減量に至った有害事象はタラゾパリブ群で 58 例（20.3%），PCT 群のカペシタビン投与で 17 例（30.9%）に認められた［総括報告書補遺（治験終了）Table 14.3.2.3.2，14.3.2.3.5］。

2.1.1.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

有害事象は全例に認められ，Grade 3 の有害事象は 12 例（52.2%）に認められた。治験薬と関連がある有害事象は 20 例（87.0%）に認められ，Grade 3 の有害事象は 10 例（43.5%）に認められた。Grade 4 の有害事象は認められなかった（2.1.3.1.3 項）。死亡に至った有害事象は認められなかったが，安全性報告期間終了後に 1 例が疾患進行により死亡した（2.1.4.1.3 項）。重篤な有害事象として胆石症が 1 例（4.3%）に認められ，治験薬との因果関係は否定された（2.1.5.1.3 項）。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（2.1.6.1.1.3 項）。治験薬の用量

調節（休薬または減量）に至った有害事象は 11 例（47.8%）に認められ，休薬に至った有害事象は 9 例（39.1%）に認められた（2.1.6.2.1.3 項）。

拡大パート（19 例）

有害事象は全例に認められ，Grade 3 の有害事象は 11 例（57.9%）に認められた。治験薬と関連がある有害事象は全例に認められ，Grade 3 の有害事象は 10 例（52.6%）に認められた。Grade 4 の有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 31，32，14.3.1.2.2.B）。死亡に至った有害事象は認められなかったが，安全性報告期間終了後の死亡例が 2 例報告され，1 例は第 345 日に疾患進行により死亡し，もう 1 例は第 194 日に死亡した（死因不明）（2.1.4.1.3 項）。重篤な有害事象として胆石症が 1 例（タラゾパリブ 1 mg 投与症例のうちの胆石症が認められた症例と同一症例）に認められ，治験薬との因果関係は否定された（2.1.5.1.3 項）。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（2.1.6.1.1.3 項）。治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った有害事象は 9 例（47.3%）に認められ，休薬に至った有害事象は 8 例（42.1%）に認められた（2.1.6.2.1.3 項）。

2.1.2. 去勢抵抗性前立腺癌

2.1.2.1. C3441021 試験（パート 1）

治験薬投与開始から 66 日間

有害事象の要約を Table 16 に示す。

有害事象は 19 例全例に認められ，Grade 3 または Grade 4 の有害事象は 9 例（47.4%）に認められた。死亡に至った有害事象は認められず，重篤な有害事象は 1 例（5.3%）に認められた（2.1.5.2.1 項）。

治験薬（タラゾパリブ）の投与中止に至った有害事象は 4 例（21.1%），休薬に至った有害事象は 7 例（36.8%），減量に至った有害事象は 5 例（26.3%）に認められた（2.1.6.1.2.1 項，2.1.6.2.2.1 項）。

Table 16. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events Occuring within the First 66 Days of Dosing - Safety Analysis Set Part 1 Protocol C3441021

Number (%) of Participants:	TALAZOPARIB 1MG QD + ENZALUTAMIDE (N=13) n (%)	TALAZOPARIB 0.5MG QD + ENZALUTAMIDE (N=6) n (%)	Total (N=19) n (%)
Participants evaluable for adverse events	13	6	19
Number of TEAEs	99	17	116
Participants with TEAEs	13 (100.0)	6 (100.0)	19 (100.0)
Participants with medication error TEAE	0	0	0
Participants with serious TEAE	1 (7.7)	0	1 (5.3)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 TEAE	8 (61.5)	1 (16.7)	9 (47.4)
Participants with Maximum Grade 5 TEAE	0	0	0
Participants discontinued from study due to TEAE (a)	0	0	0
Participants discontinued from ONLY Talazoparib due to TEAE	3 (23.1)	1 (16.7)	4 (21.1)
Participants discontinued from ONLY Enzalutamide due to TEAE	0	0	0
Participants discontinued from BOTH Talazoparib and Enzalutamide due to TEAE	0	0	0
Participants with dose reduction on ONLY Talazoparib due to TEAE	5 (38.5)	0	5 (26.3)
Participants with dose reduction on ONLY Enzalutamide due to TEAE	0	1 (16.7)	1 (5.3)
Participants with dose reduction on BOTH Talazoparib and Enzalutamide due to TEAE	0	0	0
Participants with dose interruption on ONLY Talazoparib due to TEAE	6 (46.2)	1 (16.7)	7 (36.8)
Participants with dose interruption on ONLY Enzalutamide due to TEAE	0	0	0

Table 16. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events Occuring within the First 66 Days of Dosing - Safety Analysis Set Part 1 Protocol C3441021

Number (%) of Participants:	TALAZOPARIB 1MG QD + ENZALUTAMIDE (N=13) n (%)	TALAZOPARIB 0.5MG QD + ENZALUTAMIDE (N=6) n (%)	Total (N=19) n (%)
Participants with dose interruption on BOTH Talazoparib and Enzalutamide due to TEAE	1 (7.7)	0	1 (5.3)

Based on the talazoparib starting dose (1 mg or 0.5 mg once daily) in combination with 160 mg enzalutamide once daily.
QD = once daily; TEAE = Treatment–Emergent Adverse Event.
The treatment emergent period is from first dose through 28 days after the last dose of study treatment, or before new systemic (i.e. not including surgery or radiotherapy) antineoplastic therapy, whichever occurs first.
Except for the Number of TEAEs participants are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment; Source of Serious Adverse Events is Oracle Clinical.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 08SEP2022 (10:50) Source Data: adae_l001 Table Generation: 28SEP2022 (13:08)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part01_csr1/adae_upto66_s020_a
Table 14.3.1.1.11.a Talazoparib is for Pfizer internal use.

治験薬投与期間全体

有害事象の要約を Table 17（治験薬との因果関係を問わない有害事象）および Table 18（治験薬と関連がある有害事象）に示す。

有害事象は 19 例全例に認められ，Grade 3 または Grade 4 の有害事象は 17 例（89.5%）に認められた。治験薬と関連がある有害事象は全例に認められ，Grade 3 または Grade 4 の有害事象は 14 例（73.7%）に認められた。死亡に至った有害事象は 1 例（5.3%）に認められた（2.1.4.2.1 項）。重篤な有害事象は 9 例（47.4%）に認められ，治験薬と関連がある重篤な有害事象は 3 例（15.8%）に認められた（2.1.5.2.1 項）。

治験薬（タラゾパリブ）の投与中止に至った有害事象は 9 例（47.4%），休薬に至った有害事象は 14 例（73.7%），減量に至った有害事象は 10 例（52.6%）に認められた（2.1.6.1.2.1 項，2.1.6.2.2.1 項）。

Table 17. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events - Safety Analysis Set Part 1 Protocol C3441021

Number (%) of Participants:	TALAZOPARIB 1MG QD + ENZALUTAMIDE (N=13) n (%)	TALAZOPARIB 0.5MG QD + ENZALUTAMIDE (N=6) n (%)	Total (N=19) n (%)
Participants evaluable for adverse events	13	6	19
Number of TEAEs	228	67	295
Participants with TEAEs	13 (100.0)	6 (100.0)	19 (100.0)
Participants with medication error TEAE	0	0	0
Participants with serious TEAE	6 (46.2)	3 (50.0)	9 (47.4)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 TEAE	11 (84.6)	6 (100.0)	17 (89.5)
Participants with Maximum Grade 5 TEAE	1 (7.7)	0	1 (5.3)
Participants discontinued from study due to TEAE (a)	3 (23.1)	0	3 (15.8)
Participants discontinued from ONLY Talazoparib due to TEAE	6 (46.2)	3 (50.0)	9 (47.4)
Participants discontinued from ONLY Enzalutamide due to TEAE	2 (15.4)	0	2 (10.5)
Participants discontinued from BOTH Talazoparib and Enzalutamide due to TEAE	2 (15.4)	0	2 (10.5)
Participants with dose reduction on ONLY Talazoparib due to TEAE	8 (61.5)	2 (33.3)	10 (52.6)
Participants with dose reduction on ONLY Enzalutamide due to TEAE	0	1 (16.7)	1 (5.3)
Participants with dose reduction on BOTH Talazoparib and Enzalutamide due to TEAE	0	0	0
Participants with dose interruption on ONLY Talazoparib due to TEAE	10 (76.9)	4 (66.7)	14 (73.7)
Participants with dose interruption on ONLY Enzalutamide due to TEAE	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (10.5)

Table 17. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events - Safety Analysis Set Part 1 Protocol C3441021

Number (%) of Participants:	TALAZOPARIB 1MG QD + ENZALUTAMIDE (N=13) n (%)	TALAZOPARIB 0.5MG QD + ENZALUTAMIDE (N=6) n (%)	Total (N=19) n (%)
Participants with dose interruption on BOTH Talazoparib and Enzalutamide due to TEAE	2 (15.4)	0	2 (10.5)

Based on the Talazoparib starting dose (1 mg or 0.5 mg once daily) in combination with 160 mg Enzalutamide once daily.
QD = once daily; TEAE = Treatment–Emergent Adverse Event.
The treatment emergent period is from first dose through 28 days after the last dose of study treatment, or before new systemic (i.e. not including surgery or radiotherapy) antineoplastic therapy, whichever occurs first.
Except for the Number of TEAEs Participants are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment; Source of Serious Adverse Events is Oracle Clinical.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
(a) Participants who have an AE record that indicates that the AE caused the Participants to be discontinued from the study.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 08SEP2022 (10:50) Source Data: adae_l001 Table Generation: 28SEP2022 (13:08)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part01_csr1/adae_s020_a
Table 14.3.1.1.1.a Talazoparib is for Pfizer internal use.

Table 18. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) - Safety Analysis Set Part 1 Protocol C3441021

Number (%) of Participants:	TALAZOPARIB 1MG QD + ENZALUTAMIDE (N=13) n (%)	TALAZOPARIB 0.5MG QD + ENZALUTAMIDE (N=6) n (%)	Total (N=19) n (%)

Table 18. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) - Safety Analysis Set Part 1 Protocol C3441021

Number (%) of Participants:	TALAZOPARIB 1MG QD + ENZALUTAMIDE (N=13) n (%)	TALAZOPARIB 0.5MG QD + ENZALUTAMIDE (N=6) n (%)	Total (N=19) n (%)
Participants evaluable for adverse events	13	6	19
Number of TEAEs	74	19	93
Participants with TEAEs	13 (100.0)	6 (100.0)	19 (100.0)
Participants with medication error TEAE	0	0	0
Participants with serious TEAE	2 (15.4)	1 (16.7)	3 (15.8)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 TEAE	10 (76.9)	4 (66.7)	14 (73.7)
Participants with Maximum Grade 5 TEAE	1 (7.7)	0	1 (5.3)
Participants discontinued from study due to TEAE (a)	1 (7.7)	0	1 (5.3)
Participants discontinued from ONLY Talazoparib due to TEAE	6 (46.2)	2 (33.3)	8 (42.1)
Participants discontinued from ONLY Enzalutamide due to TEAE	0	0	0
Participants discontinued from BOTH Talazoparib and Enzalutamide due to TEAE	1 (7.7)	0	1 (5.3)
Participants with dose reduction on ONLY Talazoparib due to TEAE	8 (61.5)	2 (33.3)	10 (52.6)
Participants with dose reduction on ONLY Enzalutamide due to TEAE	0	1 (16.7)	1 (5.3)
Participants with dose reduction on BOTH Talazoparib and Enzalutamide due to TEAE	0	0	0
Participants with dose interruption on ONLY Talazoparib due to TEAE	10 (76.9)	4 (66.7)	14 (73.7)
Participants with dose interruption on ONLY Enzalutamide due to TEAE	1 (7.7)	0	1 (5.3)
Participants with dose interruption on BOTH Talazoparib and Enzalutamide due to TEAE	1 (7.7)	0	1 (5.3)

Table 18. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) - Safety Analysis Set Part 1 Protocol C3441021

	TALAZOPARIB 1MG QD + ENZALUTAMIDE (N=13)	TALAZOPARIB 0.5MG QD + ENZALUTAMIDE (N=6)	Total (N=19)
Number (%) of Participants:	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

Based on the talazoparib starting dose (1 mg or 0.5 mg once daily) in combination with 160 mg enzalutamide once daily.
QD = once daily; TEAE = Treatment–Emergent Adverse Event.
The treatment emergent period is from first dose through 28 days after the last dose of study treatment, or before new systemic (i.e. not including surgery or radiotherapy) antineoplastic therapy, whichever occurs first.
Except for the Number of TEAEs participants are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment; Source of Serious Adverse Events is Oracle Clinical.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 08SEP2022 (10:50) Source Data: adae_l001 Table Generation: 28SEP2022 (13:10)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part01_csr1/adae_s020_rel_a
Table 14.3.1.3.1.a Talazoparib is for Pfizer internal use.

2.1.2.2. C3441021 試験（パート 2）

有害事象の要約を Table 19（治験薬との因果関係を問わない有害事象，全体集団），Table 20（治験薬と関連がある有害事象，全体集団）に示す。

有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 392/398 例（98.5%），プラセボ＋エンザルタミド群で 379/401 例（94.5%）に認められ，治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 357 例（89.7%），プラセボ＋エンザルタミド群で 279 例（69.6%）に認められた。Grade 3 または Grade 4 の有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 286 例（71.9%），プラセボ＋エンザルタミド群で 163 例（40.6%）に認められ，治験薬と関連がある有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 234 例（58.8%），プラセボ＋エンザルタミド群で 69 例（17.2%）に認められた。死亡に至った有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 13 例（3.3%），プラセボ＋エンザルタミド群で 18 例（4.5%）に認められた（2.1.4.2.2 項）。重篤な有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 157 例（39.4%），プラセボ＋エンザルタミド群で 107 例（26.7%）に認められ，治験薬と関連がある重篤な有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 78 例（19.6%），プラセボ＋エンザルタミド群で 12 例（3.0%）に認められた（2.1.5.2.2 項）。

また，日本人集団での有害事象の要約を Table 21（治験薬との因果関係を問わない有害事象，日本人集団）および Table 22（治験薬と関連がある有害事象，日本人集団）に示す。

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

Table 19. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number (%) of Participants	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401) n (%)	Total (N=799) n (%)
Participants evaluable for adverse events	398	401	799
Number of TEAEs	3928	2871	6799
Participants with TEAEs	392 (98.5)	379 (94.5)	771 (96.5)
Participants with TEAE due to medication errors	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Participants with serious TEAE	157 (39.4)	107 (26.7)	264 (33.0)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 TEAE	286 (71.9)	163 (40.6)	449 (56.2)
Participants with Maximum Grade 5 TEAE	13 (3.3)	18 (4.5)	31 (3.9)
Participants discontinued from study due to TEAE (a)	15 (3.8)	20 (5.0)	35 (4.4)
Participants discontinued from ONLY Talazoparib/Placebo due to TEAE	39 (9.8)	8 (2.0)	47 (5.9)
Participants discontinued from ONLY Enzalutamide due to TEAE	6 (1.5)	3 (0.7)	9 (1.1)
Participants discontinued from BOTH Talazoparib and Enzalutamide due to TEAE	37 (9.3)	41 (10.2)	78 (9.8)

Table 19. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number (%) of Participants	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401) n (%)	Total (N=799) n (%)
Participants with dose reduction on ONLY Talazoparib/Placebo due to TEAE	201 (50.5)	21 (5.2)	222 (27.8)
Participants with dose reduction on ONLY Enzalutamide due to TEAE	44 (11.1)	24 (6.0)	68 (8.5)
Participants with dose reduction on BOTH Talazoparib/Placebo and Enzalutamide due to TEAE	22 (5.5)	8 (2.0)	30 (3.8)
Participants with dose interruption on ONLY Talazoparib/Placebo due to TEAE	169 (42.5)	25 (6.2)	194 (24.3)
Participants with dose interruption on ONLY Enzalutamide due to TEAE	65 (16.3)	16 (4.0)	81 (10.1)
Participants with dose interruption on BOTH Talazoparib/Placebo and Enzalutamide due to TEAE	131 (32.9)	69 (17.2)	200 (25.0)

The treatment emergent period is from first dose through 28 days after the last dose of study treatment, or before new systemic (i.e. not including surgery or radiotherapy) antineoplastic therapy, whichever occurs first.
TEAE = Treatment–Emergent Adverse Event.
Except for the Number of TEAEs participants are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Participants who have an AE record that indicates that the AE caused the Participants to be discontinued from the study.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:45) Source Data: adae Table Generation: 26SEP2022 (19:47)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adae_s020
Table 14.3.1.1.1 Talazoparib is for Pfizer internal use.

Table 20. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (Treatment Related) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number (%) of Participants	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401) n (%)	Total (N=799) n (%)
Participants evaluable for adverse events	398	401	799
Number of TEAEs	1696	895	2591
Participants with TEAEs	357 (89.7)	279 (69.6)	636 (79.6)
Participants with TEAE due to medication errors	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Participants with serious TEAE	78 (19.6)	12 (3.0)	90 (11.3)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 TEAE	234 (58.8)	69 (17.2)	303 (37.9)
Participants with Maximum Grade 5 TEAE	0	2 (0.5)	2 (0.3)
Participants discontinued from study due to TEAE (a)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
Participants discontinued from ONLY Talazoparib/Placebo due to TEAE	36 (9.0)	8 (2.0)	44 (5.5)
Participants discontinued from ONLY Enzalutamide due to TEAE	3 (0.8)	2 (0.5)	5 (0.6)
Participants discontinued from BOTH Talazoparib and Enzalutamide due to TEAE	20 (5.0)	13 (3.2)	33 (4.1)
Participants with dose reduction on ONLY Talazoparib/Placebo due to TEAE	197 (49.5)	18 (4.5)	215 (26.9)
Participants with dose reduction on ONLY Enzalutamide due to TEAE	41 (10.3)	23 (5.7)	64 (8.0)
Participants with dose reduction on BOTH Talazoparib/Placebo and Enzalutamide due to TEAE	22 (5.5)	8 (2.0)	30 (3.8)
Participants with dose interruption on ONLY Talazoparib/Placebo due to TEAE	161 (40.5)	17 (4.2)	178 (22.3)
Participants with dose interruption on ONLY Enzalutamide due to TEAE	59 (14.8)	14 (3.5)	73 (9.1)
Participants with dose interruption on BOTH Talazoparib/Placebo and Enzalutamide due to TEAE	101 (25.4)	32 (8.0)	133 (16.6)

Table 20. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (Treatment Related) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number (%) of Participants	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401) n (%)	Total (N=799) n (%)

The treatment emergent period is from first dose through 28 days after the last dose of study treatment, or before new systemic (i.e. not including surgery or radiotherapy) antineoplastic therapy, whichever occurs first.
TEAE = Treatment–Emergent Adverse Event.
Except for the Number of TEAEs participants are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Participants who have an AE record that indicates that the AE caused the Participants to be discontinued from the study.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:45) Source Data: adae Table Generation: 26SEP2022 (20:41)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adae_s020_rel
Table 14.3.1.3.1 Talazoparib is for Pfizer internal use.

Table 21. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number (%) of Participants	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)
Participants evaluable for adverse events	60	56	116
Number of TEAEs	584	222	806
Participants with TEAEs	60 (100.0)	49 (87.5)	109 (94.0)
Participants with TEAE due to medication errors	0	0	0

Table 21. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number (%) of Participants	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)
Participants with serious TEAE	20 (33.3)	9 (16.1)	29 (25.0)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 TEAE	50 (83.3)	17 (30.4)	67 (57.8)
Participants with Maximum Grade 5 TEAE	2 (3.3)	0	2 (1.7)
Participants discontinued from study due to TEAE (a)	2 (3.3)	0	2 (1.7)
Participants discontinued from ONLY Talazoparib/Placebo due to TEAE	11 (18.3)	2 (3.6)	13 (11.2)
Participants discontinued from ONLY Enzalutamide due to TEAE	0	0	0
Participants discontinued from BOTH Talazoparib and Enzalutamide due to TEAE	5 (8.3)	2 (3.6)	7 (6.0)
Participants with dose reduction on ONLY Talazoparib/Placebo due to TEAE	38 (63.3)	2 (3.6)	40 (34.5)
Participants with dose reduction on ONLY Enzalutamide due to TEAE	15 (25.0)	3 (5.4)	18 (15.5)
Participants with dose reduction on BOTH Talazoparib/Placebo and Enzalutamide due to TEAE	8 (13.3)	2 (3.6)	10 (8.6)
Participants with dose interruption on ONLY Talazoparib/Placebo due to TEAE	33 (55.0)	5 (8.9)	38 (32.8)
Participants with dose interruption on ONLY Enzalutamide due to TEAE	11 (18.3)	2 (3.6)	13 (11.2)
Participants with dose interruption on BOTH Talazoparib/Placebo and Enzalutamide due to TEAE	25 (41.7)	11 (19.6)	36 (31.0)

Table 21. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)	Total (N=116)
Number (%) of Participants	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

The treatment emergent period is from first dose through 28 days after the last dose of study treatment, or before new systemic (i.e. not including surgery or radiotherapy) antineoplastic therapy, whichever occurs first.
TEAE = Treatment–Emergent Adverse Event.
Except for the Number of TEAEs participants are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Participants who have an AE record that indicates that the AE caused the Participants to be discontinued from the study.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (21:45) Source Data: adae Table Generation: 26OCT2022 (17:04)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adae_s020
Table 14.3.1.1.1.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

Table 22. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (Treatment Related) (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number (%) of Participants	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)
Participants evaluable for adverse events	60	56	116
Number of TEAEs	291	80	371
Participants with TEAEs	58 (96.7)	32 (57.1)	90 (77.6)
Participants with TEAE due to medication errors	0	0	0
Participants with serious TEAE	7 (11.7)	1 (1.8)	8 (6.9)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 TEAE	45 (75.0)	10 (17.9)	55 (47.4)
Participants with Maximum Grade 5 TEAE	0	0	0
Participants discontinued from study due to TEAE (a)	0	0	0
Participants discontinued from ONLY Talazoparib/Placebo due to TEAE	9 (15.0)	2 (3.6)	11 (9.5)
Participants discontinued from ONLY Enzalutamide due to TEAE	0	0	0
Participants discontinued from BOTH Talazoparib and Enzalutamide due to TEAE	2 (3.3)	0	2 (1.7)
Participants with dose reduction on ONLY Talazoparib/Placebo due to TEAE	38 (63.3)	2 (3.6)	40 (34.5)
Participants with dose reduction on ONLY Enzalutamide due to TEAE	13 (21.7)	3 (5.4)	16 (13.8)
Participants with dose reduction on BOTH Talazoparib/Placebo and Enzalutamide due to TEAE	8 (13.3)	2 (3.6)	10 (8.6)
Participants with dose interruption on ONLY Talazoparib/Placebo due to TEAE	33 (55.0)	4 (7.1)	37 (31.9)
Participants with dose interruption on ONLY Enzalutamide due to TEAE	11 (18.3)	2 (3.6)	13 (11.2)
Participants with dose interruption on BOTH Talazoparib/Placebo and Enzalutamide due to TEAE	19 (31.7)	5 (8.9)	24 (20.7)

Table 22. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (Treatment Related) (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)	Total (N=116)
Number (%) of Participants	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

The treatment emergent period is from first dose through 28 days after the last dose of study treatment, or before new systemic (i.e. not including surgery or radiotherapy) antineoplastic therapy, whichever occurs first.
TEAE = Treatment–Emergent Adverse Event.
Except for the Number of TEAEs participants are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Participants who have an AE record that indicates that the AE caused the Participants to be discontinued from the study.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (21:45) Source Data: adae Table Generation: 26OCT2022 (17:04)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adae_s020_rel
Table 14.3.1.3.1.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

2.1.2.3. C3441006 試験

有害事象の要約を Table 23（治験薬との因果関係を問わない有害事象）および Table 24（治験薬と関連がある有害事象）に示す。

有害事象は 121/127 例（95.3%）に認められ，Grade 3 または Grade 4 の有害事象は 61 例（48.0%）に認められた。治験薬と関連がある有害事象は 100 例（78.7%）に認められ，Grade 3 または Grade 4 の有害事象は 50 例（39.4%）に認められた。死亡に至った有害事象は 10 例（7.9%）に認められた（2.1.4.2.3 項）。重篤な有害事象は 43 例（33.9%）に認められ，治験薬と関連がある重篤な有害事象は 11 例（8.7%）に認められた（2.1.5.2.3 項）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 例（11.8%），休薬に至った有害事象は 47 例（37.0%），減量に至った有害事象は 33 例（26.0%）に認められた（2.1.6.1.2.3 項，2.1.6.2.2.3 項）。

Table 23. Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Population Protocol C3441006

Number (%) of Subjects:	DDR Deficient Measurable Disease Population (N=104) n (%)	Safety Population (N=127) n (%)
Subjects evaluable for adverse events	104	127
Number of AEs	751	982
Subjects with AEs	98 (94.2)	121 (95.3)
Subjects with medication error AE	0	1 (0.8)
Subjects with serious AE	33 (31.7)	43 (33.9)
Subjects with Maximum Grade 3 or 4 AE	46 (44.2)	61 (48.0)
Subjects with Maximum Grade 5 AE	10 (9.6)	10 (7.9)
Subjects with AEs leading to permanent discontinuation of talazoparib	11 (10.6)	15 (11.8)
Subjects with AEs leading to temporary discontinuations of talazoparib	35 (33.7)	47 (37.0)
Subjects with AEs leading to dose reductions of talazoparib	26 (25.0)	33 (26.0)
Subjects with AEs related to COVID-19	0	1 (0.8)

Includes data up to 28 days after the last dose of study treatment, or before new systemic (i.e. not including surgery or radiotherapy) antineoplastic therapy, whichever occurs first.
AE = Treatment-Emergent Adverse Event
Except for the Number of AEs subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06OCT2020 (10:42) Source Data: adae Table Generation: 18NOV2020 (11:34)
(Cutoff date : 04SEP2020 Snapshot date : 06OCT2020) Output File: ./nda1/C3441006_CSR1/adae_s010
Table 14.3.1.1 Talazoparib is for Pfizer internal use.

Table 24. Treatment Emergent Adverse Events (Treatment Related) - Safety Population Protocol C3441006

Number (%) of Subjects:	DDR Deficient Measurable Disease Population (N=104) n (%)	Safety Population (N=127) n (%)
Subjects evaluable for adverse events	104	127
Number of TEAEs	267	354
Subjects with TEAEs	79 (76.0)	100 (78.7)
Subjects with medication error TEAE	0	1 (0.8)
Subjects with serious TEAE	6 (5.8)	11 (8.7)
Subjects with Maximum Grade 3 or 4 TEAE	38 (36.5)	50 (39.4)
Subjects with Maximum Grade 5 TEAE	0	0
Subjects with AEs leading to permanent discontinuation of talazoparib	1 (1.0)	1 (0.8)
Subjects with AEs leading to temporary discontinuations of talazoparib	28 (26.9)	39 (30.7)
Subjects with AEs leading to dose reductions of talazoparib	23 (22.1)	30 (23.6)
Subjects with AEs related to COVID-19	0	0

Includes data up to 28 days after the last dose of study treatment, or before new systemic (i.e. not including surgery or radiotherapy) antineoplastic therapy, whichever occurs first.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event
Except for the Number of TEAEs subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06OCT2020 (10:42) Source Data: adae Table Generation: 18NOV2020 (11:34)
(Cutoff date : 04SEP2020 Snapshot date : 06OCT2020) Output
File: ./nda1/C3441006_CSR1/adae_trtrel_s010
Table 14.3.1.2 Talazoparib is for Pfizer internal use.

2.1.3. 比較的よく見られる有害事象

2.1.3.1. 転移乳癌

有害事象（タラゾパリブ 1 mg/日集団，タラゾパリブ 1 mg/日集団で発現頻度 10%以上）の一覧を Table 25（治験薬との因果関係を問わない有害事象）および Table 26（治験薬と関連がある有害事象）に示す。

Table 25. TEAEs in ≥10% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population)

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

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

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 2.3
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.
Patients with multiple events for a given preferred term are counted once only for each preferred term.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term in the All Studies column.
TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event. TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.
MedDRA Version: 25.0

Table 26. Treatment-Related TEAEs in ≥10% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population)

Preferred Term	-------Randomized Study------- -------673-301------- TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	-----Open-Label Uncontrolled Studies----- 673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	Open-Label Ext.[1] MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	All Studies Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Number of patients with at least 1 study drug-related TEAE	256 (89.5%)	112 (88.9%)	79 (95.2%)	61 (79.2%)	17 (45.9%)	20 (87.0%)	34 (59.6%)	456 (86.9%)
Anaemia	141 (49.3%)	19 (15.1%)	41 (49.4%)	28 (36.4%)	2 (5.4%)	12 (52.2%)	19 (33.3%)	242 (46.1%)
Fatigue	113 (39.5%)	42 (33.3%)	28 (33.7%)	31 (40.3%)	6 (16.2%)	2 (8.7%)	7 (12.3%)	186 (35.4%)
Nausea	105 (36.7%)	49 (38.9%)	23 (27.7%)	25 (32.5%)	5 (13.5%)	4 (17.4%)	7 (12.3%)	167 (31.8%)
Alopecia	71 (24.8%)	31 (24.6%)	14 (16.9%)	17 (22.1%)	0 (0.0%)	6 (26.1%)	5 (8.8%)	112 (21.3%)
Neutropenia	73 (25.5%)	37 (29.4%)	20 (24.1%)	13 (16.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (10.5%)	111 (21.1%)
Thrombocytopenia	48 (16.8%)	5 (4.0%)	26 (31.3%)	16 (20.8%)	2 (5.4%)	0 (0.0%)	4 (7.0%)	96 (18.3%)
Decreased Appetite	41 (14.3%)	21 (16.7%)	12 (14.5%)	4 (5.2%)	1 (2.7%)	1 (4.3%)	5 (8.8%)	64 (12.2%)
Platelet Count Decreased	32 (11.2%)	4 (3.2%)	12 (14.5%)	0 (0.0%)	3 (8.1%)	8 (34.8%)	10 (17.5%)	63 (12.0%)
Vomiting	35 (12.2%)	20 (15.9%)	13 (15.7%)	7 (9.1%)	2 (5.4%)	1 (4.3%)	2 (3.5%)	60 (11.4%)
Diarrhoea	34 (11.9%)	27 (21.4%)	16 (19.3%)	4 (5.2%)	4 (10.8%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	59 (11.2%)
Neutrophil Count Decreased	30 (10.5%)	17 (13.5%)	10 (12.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)	12 (52.2%)	5 (8.8%)	57 (10.9%)

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

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 4.2
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.
Related TEAEs were rated by the investigators as possibly, probably, definitely related to study drug, or missing.
Patients with multiple events for a given preferred term are counted once only for each preferred term.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term in the All Studies column.
TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event. TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.
MedDRA Version: 25.0

2.1.3.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

主な有害事象の器官別大分類（発現頻度 50%以上）は，「胃腸障害」（386/525 例，73.5%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（365 例，69.5%），「血液およびリンパ系障害」（333 例，63.4%）および「筋骨格系および結合組織障害」（269 例，51.2%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 2.2）。

発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血（267/525 例，50.9%），疲労（246 例，46.9%），悪心（233 例，44.4%），頭痛（141 例，26.9%），脱毛症（123 例，23.4%），好中球減少症，下痢および嘔吐（それぞれ 119 例，22.7%），便秘（109 例，20.8%）および食欲減退（106 例，20.2%）であった（Table 25）。

50%超の患者に Grade 3 または Grade 4 の有害事象が 1 回以上認められた［治験薬との因果関係を問わない有害事象：68.0%（357/525 例），治験薬と関連がある有害事象：54.3%（285/525 例）］（Table 27）。個々の有害事象についてその多くは Grade 1 または Grade 2 であった。発現頻度が 10%以上の Grade 3 または Grade 4 の有害事象は貧血（Grade 3：35.4%，Grade 4：0.6%），好中球減少症（Grade 3：12.4%，Grade 4：1.9%）および血小板減少症（Grade 3：8.4%，Grade 4：2.3%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 2.4）。脱毛症は 23.4%（123 例）に認められ，多くは Grade 1 であった（Grade 1：21.1%，Grade 2：2.3%）。1 例（C3441009 試験）が脱毛症により治験薬を減量した。脱毛症による治験薬の投与中止は認められなかった（ISS BC J-NDA 2022 Table 5.2）。

Table 27. All-Causality and Treatment-Related TEAEs by Severity in ≥10% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population)

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

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 2.16, ISS BC J-NDA 2022 Table 3.2, ISS BC J-NDA 2022 Table 4.4, and ISS BC J-NDA 2022 Table 3.4
PT=preferred term; TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version: 25.0

2.1.3.1.2. C3441009 試験

主な有害事象の器官別大分類（発現頻度 50%以上）は，「胃腸障害」［タラゾパリブ群 222/286 例（77.6%），PCT 群 94/126 例（74.6%）］，「一般・全身障害および投与部位の状態」［タラゾパリブ群 214 例（74.8%），PCT 群 88 例（69.8%）］，「血液およびリンパ系障害」［タラゾパリブ群 191 例（66.8%），PCT 群 55 例（43.7%）］，「感染症および寄生虫症」［タラゾパリブ群 156 例（54.5%），PCT 群 56 例（44.4%）］，「筋骨格系および結合組織障害」［タラゾパリブ群 166 例（58.0%），PCT 群 64 例（50.8%）］，「神経系障害」［タラゾパリブ群 159 例（55.6%），PCT 群 70 例（55.6%）］および「皮膚および皮下組織障害」［タラゾパリブ群 131 例（45.8%），PCT 群 72 例（57.1%）］であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 2.2）。タラゾパリブ群で発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血（155 例，54.2%），疲労（147 例，51.4%），悪心（142 例，49.7%），頭痛（97 例，33.9%），好中球減少症および脱毛症（各 78 例，27.3%），嘔吐（76 例，26.6%），背部痛および下痢（各 68 例，23.8%），便秘（67 例，23.4%），咳嗽（65 例，22.7%），関節痛（64 例，22.4%）および食欲減退（62 例，21.7%）で

あった（Table 25）。PCT 群で発現頻度が 20%以上の有害事象は，悪心（60 例，47.6%），疲労（54 例，42.9%），好中球減少症（38 例，30.2%），脱毛症（35 例，27.8%），下痢（34 例，27.0%），嘔吐（30 例，23.8%），頭痛（29 例，23.0%），食欲減退，便秘および手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 28 例，22.2%）であった。PCT 群のカペシタビン投与に伴い予測される有害事象である手掌・足底発赤知覚不全症候群[4]が，カペシタビンを投与した患者の 50.9%に認められたが，PCT 群のカペシタビン以外を投与した患者には認められなかった［総括報告書補遺（治験終了）Table 14.3.1.2.3.1t］。

PCT 群よりタラゾパリブ群での発現頻度が 10%以上高い有害事象は，貧血［タラゾパリブ群 155 例（54.2%），PCT 群 24 例（19.0%），以下同順］，頭痛［97 例（33.9%），29 例（23.0%）］および血小板減少症［50 例（17.5%），7 例（5.6%）］であった（Table 28）。またタラゾパリブ群より PCT 群での発現頻度が 10%以上高い有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群のみであった［PCT 群 28 例（22.2%），タラゾパリブ群 4 例（1.4%）］。

Table 28. TEAEs in ≥10% of Patients in Any Treatment Arm and With a ≥5% Difference in Incidence Between Treatment Arms, by Descending Frequency of PT in Study C3441009 (Safety Population)

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

Source: 総括報告書補遺（治験終了）Table 6

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

タラゾパリブ群で認められた Grade 3 または Grade 4 の主な有害事象（10 例以上）の器官別大分類は，「血液およびリンパ系障害」であり，貧血（115/286 例，40.2%），好中球減少症（54 例，18.9%），血小板減少症（23 例，8.0%），血小板数減少（19 例，6.6%），好中球数減少（13 例，4.5%），白血球数減少（11 例，3.8%）および白血球減少症（10 例，3.5%）が認められた（Table 29）。タラゾパリブ群で PCT 群より発現頻度が 5%以上高い Grade 3 または Grade 4 の有害事象は，貧血（タラゾパリブ群 40.2%，PCT 群 4.8%，以下同順），血小板減少症（8.0%，1.6%）および血小板数減少（6.6%，0.0%）であった。PCT 群でタラゾパリブ群より発現頻度が 5%以上高い Grade 3 または Grade 4 の有害事象は，好中球減少症（PCT 群 24.6%，タラゾパリブ群 18.9%，以下同順）および好中球数減少（10.3%，4.5%）であった。重度の下痢の発現頻度は，PCT 群（5.6%，7 例）の方がタラゾパリブ群（0.7%，2 例）よりも高かった。多くの有害事象は両群で Grade 1 または Grade 2 であった。

器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に分類される Grade 3 または Grade 4 の有害事象の発現頻度は，タラゾパリブ群で 5.2%（15 例），PCT 群で 5.6%（7 例）であった［総括報告書補遺（治験終了）Table 14.3.1.2.2］。

Grade 3 または Grade 4 の肺塞栓症は，タラゾパリブ群では 9 例（3.1%），PCT 群ではカペシタビン投与の 1 例に認められた［総括報告書補遺（治験終了）Table 14.3.1.2.2］。タラゾパリブによる VTE のリスク評価のため，modified SMQ「静脈の塞栓および血栓」を用いて解析した。VTE はタラゾパリブ群で 12/286 例（4.2%），PCT 群で 8/126 例（6.3%）に発現し，PCT 群と比較してタラゾパリブ群での VTE のリスクは増加しないことが示唆された［総括報告書補遺（治験終了）Table 14.3.1.2.3.7］。

Table 29. TEAEs by Severity in ≥10% of Patients in Either Treatment Arm of Study C3441009, by Descending Frequency of PT (Safety Population)

	Talazoparib N=286		Overall PCT N=126	
PT	Grade 1-4	Grade 3 or 4	Grade 1-4	Grade 3 or 4
Patients with at least 1 TEAE	282 (98.6%)	201 (70.3%)	123 (97.6%)	81 (64.3%)
Anaemia	155 (54.2%)	115 (40.2%)	24 (19.0%)	6 (4.8%)
Fatigue	147 (51.4%)	7 (2.4%)	54 (42.9%)	4 (3.2%)
Nausea	142 (49.7%)	1 (0.3%)	60 (47.6%)	2 (1.6%)
Headache	97 (33.9%)	5 (1.7%)	29 (23.0%)	2 (1.6%)
Neutropenia	78 (27.3%)	54 (18.9%)	38 (30.2%)	31 (24.6%)
Alopecia	78 (27.3%)	0 (0.0%)	35 (27.8%)	0 (0.0%)
Vomiting	76 (26.6%)	7 (2.4%)	30 (23.8%)	3 (2.4%)
Diarrhoea	68 (23.8%)	2 (0.7%)	34 (27.0%)	7 (5.6%)
Back pain	68 (23.8%)	7 (2.4%)	20 (15.9%)	2 (1.6%)
Cough	65 (22.7%)	2 (0.7%)	20 (15.9%)	0 (0.0%)
Constipation	67 (23.4%)	1 (0.3%)	28 (22.2%)	0 (0.0%)
Arthralgia	64 (22.4%)	2 (0.7%)	20 (15.9%)	0 (0.0%)
Decreased appetite	62 (21.7%)	1 (0.3%)	28 (22.2%)	1 (0.8%)
Dyspnoea	54 (18.9%)	7 (2.4%)	19 (15.1%)	3 (2.4%)
Dizziness	53 (18.5%)	1 (0.3%)	13 (10.3%)	2 (1.6%)
Thrombocytopenia	50 (17.5%)	23 (8.0%)	7 (5.6%)	2 (1.6%)
Asthenia	45 (15.7%)	5 (1.7%)	12 (9.5%)	2 (1.6%)
Pain in extremity	45 (15.7%)	2 (0.7%)	14 (11.1%)	0 (0.0%)
Upper respiratory tract infection	41 (14.3%)	0 (0.0%)	13 (10.3%)	0 (0.0%)
Abdominal pain	38 (13.3%)	2 (0.7%)	20 (15.9%)	2 (1.6%)
Insomnia	38 (13.3%)	0 (0.0%)	10 (7.9%)	0 (0.0%)
Nasopharyngitis	37 (12.9%)	1 (0.3%)	9 (7.1%)	0 (0.0%)

Table 29. TEAEs by Severity in ≥10% of Patients in Either Treatment Arm of Study C3441009, by Descending Frequency of PT (Safety Population)

	Talazoparib N=286		Overall PCT N=126	
PT	Grade 1-4	Grade 3 or 4	Grade 1-4	Grade 3 or 4
Platelet count decreased	36 (12.6%)	19 (6.6%)	4 (3.2%)	0 (0.0%)
Pyrexia	35 (12.2%)	2 (0.7%)	22 (17.5%)	0 (0.0%)
Dyspepsia	33 (11.5%)	0 (0.0%)	10 (7.9%)	0 (0.0%)
White blood cell count decreased	32 (11.2%)	11 (3.8%)	5 (4.0%)	4 (3.2%)
Urinary tract infection	31 (10.8%)	2 (0.7%)	3 (2.4%)	0 (0.0%)
Neutrophil count decreased	30 (10.5%)	13 (4.5%)	18 (14.3%)	13 (10.3%)
Rash	29 (10.1%)	0 (0.0%)	13 (10.3%)	2 (1.6%)
Myalgia	25 (8.7%)	0 (0.0%)	14 (11.1%)	0 (0.0%)
Weight decreased	23 (8.0%)	1 (0.3%)	15 (11.9%)	1 (0.8%)
Aspartate aminotransferase increased	16 (5.6%)	5 (1.7%)	15 (11.9%)	2 (1.6%)
Paraesthesia	12 (4.2%)	1 (0.3%)	15 (11.9%)	0 (0.0%)
Alanine aminotransferase increased	12 (4.2%)	4 (1.4%)	15 (11.9%)	2 (1.6%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	4 (1.4%)	1 (0.3%)	28 (22.2%)	4 (3.2%)

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 2.16, ISS BC J-NDA 2022 Table 3.2,
PCT=physician's choice treatment; PT=preferred term; TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version: 25.0

2.1.3.1.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

主な有害事象（発現頻度 50%以上）の器官別大分類は，「胃腸障害」（17 例，73.9%），「血液およびリンパ系障害」（13 例，56.5%），「臨床検査」（16 例，69.6%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 2.2）。発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血（13 例，56.5%），好中球数減少（12 例，52.2%），血小板数減少，白血球数減少および口内炎（各 8 例，34.8%），悪心および脱毛症（各 6 例，26.1%）であった（Table 25，ISS BC J-NDA 2022 Table 2.3）。12 例（52.2%）の患者に Grade 3 の有害事象が認められ，内訳は貧血（9 例，39.1%），好中球数減少（5 例，21.7%），白血球数減少（3 例，13.0%）および胆石症（1 例，4.3%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 3.2，3.4）。胆石症 1 例を除き，10 例に認められた Grade 3 の有害事象は治験薬と関連があると判断された。Grade 4 の有害事象は認められなかった（ISS BC J-NDA 2022 Table 2.4）。

拡大パート（19 例）

発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血（13 例，68.4%），好中球数減少（12 例，63.2%），白血球数減少（8 例，42.1%），口内炎（7 例，36.8%），脱毛症および血小板数減少（各 6 例，31.6%），倦怠感および悪心（各 5 例，26.3%），便秘および頭痛（各 4 例，21.1%）であった。Grade 3 の有害事象は 11 例に認められ，その内訳は貧血 9 例，好中球数減少 4 例，白血球数減少 2 例および胆石症 1 例であった。胆石症 1 例を除き，10 例に認められた Grade 3 の有害事象は治験薬と関連があると判断された。Grade 4 の有害事象は認められなかった（総括報告書 12.2.3.1 項，12.2.3.2 項）。

2.1.3.2. 去勢抵抗性前立腺癌

2.1.3.2.1. C3441021 試験（パート 1）

治験薬投与開始から 66 日間

最も発現頻度が高かった有害事象は貧血（47.7%）であり，タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群（61.5%）の方がタラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群（16.7%）よりも発現頻度が高かった（総括報告書 Table 39，40）。Grade 3 以上の有害事象は，タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群で 53.8%，タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群で 16.7%に認められた。10 例（52.6%）に血球減少症が認められ，最も多く認められた事象は貧血（47.4%）であった。

治験薬投与期間全体

発現頻度が 40%以上の有害事象（タラゾパリブ 1 mg/日，0.5 mg/日投与の両群併合）は，貧血（73.7%），食欲減退および疲労（各 52.6%），悪心（47.4%）ならびに好中球数減少（42.1%）であった。Grade 3 以上の有害事象は 89.5%に認められた。発現頻度が 30%以上の治験薬と関連がある有害事象（両群併合）は，貧血（73.7%），好中球減少症（42.1%），悪心および疲労（各 36.8%）ならびに白血球減少症（31.6%）であった（総括報告書 Table 14.3.1.3.5.a）。治験薬と関連がある Grade 3 以上の有害事象は 84.6%に認められた。

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

2.1.3.2.2. C3441021 試験（パート 2）

有害事象（タラゾパリブ＋エンザルタミド群で発現頻度 10%以上）の一覧を Table 30 に示す。

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

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

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

タラゾパリブ＋エンザルタミド群の 89.7%，プラセボ＋エンザルタミド群の 69.6%に，少なくとも 1 件の治験薬と関連があると判断された有害事象が発現した（総括報告書 Table 14.3.1.3.1）。これらの有害事象の発現傾向は，タラゾパリブおよびエンザルタミドの既知の安全性プロファイルと一致していた。

血液学的毒性は必要に応じて行ったタラゾパリブの用量調節（休薬もしくは減量）または標準的な支持療法により管理可能であった。致死的な貧血は認められなかった。

また，日本人集団での有害事象（タラゾパリブ＋エンザルタミド群で発現頻度 10%以上）の一覧を Table 31 に示す。

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

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

Table 30. Summary of TEAEs by PT and CTCAE Grade (All Grade and Grade 3 or greater) Experienced by >=10% of Participants - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number of Participants Evaluable for AEs	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)			PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)		
Number (%) of Participants: by Preferred Term	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Total n (%)	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Total n (%)
With Any Adverse Event	373 (93.7)	261 (65.6)	373 (93.7)	329 (82.0)	81 (20.2)	329 (82.0)
Anaemia	262 (65.8)	185 (46.5)	262 (65.8)	70 (17.5)	17 (4.2)	70 (17.5)
Neutrophil count decreased	142 (35.7)	73 (18.3)	142 (35.7)	28 (7.0)	6 (1.5)	28 (7.0)
Fatigue	134 (33.7)	16 (4.0)	134 (33.7)	118 (29.4)	8 (2.0)	118 (29.4)
Platelet count decreased	98 (24.6)	29 (7.3)	98 (24.6)	14 (3.5)	4 (1.0)	14 (3.5)
Back pain	88 (22.1)	10 (2.5)	88 (22.1)	72 (18.0)	4 (1.0)	72 (18.0)
White blood cell count decreased	88 (22.1)	25 (6.3)	88 (22.1)	18 (4.5)	0	18 (4.5)
Decreased appetite	86 (21.6)	5 (1.3)	86 (21.6)	63 (15.7)	4 (1.0)	63 (15.7)
Nausea	82 (20.6)	2 (0.5)	82 (20.6)	50 (12.5)	3 (0.7)	50 (12.5)
Constipation	72 (18.1)	1 (0.3)	72 (18.1)	68 (17.0)	2 (0.5)	68 (17.0)
Fall	71 (17.8)	9 (2.3)	71 (17.8)	59 (14.7)	8 (2.0)	59 (14.7)
Arthralgia	58 (14.6)	2 (0.5)	58 (14.6)	79 (19.7)	2 (0.5)	79 (19.7)

Table 30. Summary of TEAEs by PT and CTCAE Grade (All Grade and Grade 3 or greater) Experienced by >=10% of Participants - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number of Participants Evaluable for AEs	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)			PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)		
Number (%) of Participants: by Preferred Term	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Total n (%)	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Total n (%)
Asthenia	57 (14.3)	11 (2.8)	57 (14.3)	38 (9.5)	3 (0.7)	38 (9.5)
Diarrhoea	57 (14.3)	1 (0.3)	57 (14.3)	55 (13.7)	0	55 (13.7)
Hypertension	55 (13.8)	21 (5.3)	55 (13.8)	62 (15.5)	30 (7.5)	62 (15.5)
Dizziness	48 (12.1)	4 (1.0)	48 (12.1)	23 (5.7)	2 (0.5)	24 (6.0)
Hot flush	47 (11.8)	0	47 (11.8)	53 (13.2)	0	54 (13.5)
Lymphocyte count decreased	45 (11.3)	20 (5.0)	45 (11.3)	20 (5.0)	4 (1.0)	20 (5.0)
Oedema peripheral	42 (10.6)	0	42 (10.6)	23 (5.7)	0	24 (6.0)
Dyspnoea	41 (10.3)	2 (0.5)	41 (10.3)	25 (6.2)	1 (0.2)	25 (6.2)
Weight decreased	40 (10.1)	2 (0.5)	40 (10.1)	33 (8.2)	3 (0.7)	33 (8.2)

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

Table 31. Summary of TEAEs by PT and CTCAE Grade (All Grade and Grade 3 or greater) Experienced by >=10% of Participants (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

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

Table 31. Summary of TEAEs by PT and CTCAE Grade (All Grade and Grade 3 or greater) Experienced by >=10% of Participants (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

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

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

2.1.3.2.3. C3441006 試験

有害事象（発現頻度 10%以上）の一覧を Table 32 に示す。

Grade 3 の有害事象は 44.9%に認められ，主な事象（発現頻度 5%以上）は貧血（30.7%），好中球数減少（7.9%）および血小板数減少（5.5%）であった。

治験薬と関連がある有害事象は 78.7%に認められ，主な事象（発現頻度 20%以上）は貧血（42.5%）および悪心（22.8%）であった（総括報告書 Table 28）。Grade 3 の治験薬と関連がある有害事象は 36.2%に認められ，主な事象（発現頻度）は貧血（28.3%）および好中球数減少（7.1%）であった（総括報告書 Table 29）。

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

Table 32. Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term and Max CTC Grade (All Causalities) Experienced by >= 10% of Subjects - Safety Population Protocol C3441006

Number of Subjects Evaluable for AEs	TALAZOPARIB (N=127)							
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade3-Grade5	Missing or Unknown	Total
Number (%) of Subjects: By Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With Any Adverse Event	14 (11.0)	36 (28.3)	57 (44.9)	4 (3.1)	10 (7.9)	71 (55.9)	0	121 (95.3)
Anaemia	8 (6.3)	15 (11.8)	39 (30.7)	0	0	39 (30.7)	0	62 (48.8)
Nausea	29 (22.8)	10 (7.9)	3 (2.4)	0	0	3 (2.4)	0	42 (33.1)
Decreased appetite	18 (14.2)	14 (11.0)	4 (3.1)	0	0	4 (3.1)	0	36 (28.3)
Asthenia	17 (13.4)	8 (6.3)	5 (3.9)	0	0	5 (3.9)	0	30 (23.6)
Fatigue	13 (10.2)	10 (7.9)	2 (1.6)	0	0	2 (1.6)	0	25 (19.7)
Platelet count decreased	5 (3.9)	8 (6.3)	7 (5.5)	4 (3.1)	0	11 (8.7)	0	24 (18.9)
Constipation	13 (10.2)	9 (7.1)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	23 (18.1)
Diarrhoea	17 (13.4)	4 (3.1)	0	0	0	0	0	21 (16.5)
Neutrophil count decreased	5 (3.9)	6 (4.7)	10 (7.9)	0	0	10 (7.9)	0	21 (16.5)
Oedema peripheral	11 (8.7)	9 (7.1)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	21 (16.5)
Back pain	7 (5.5)	9 (7.1)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	17 (13.4)
Dyspnoea	9 (7.1)	6 (4.7)	2 (1.6)	0	0	2 (1.6)	0	17 (13.4)
Vomiting	10 (7.9)	5 (3.9)	2 (1.6)	0	0	2 (1.6)	0	17 (13.4)
Dizziness	14 (11.0)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	15 (11.8)
White blood cell count decreased	4 (3.1)	8 (6.3)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	13 (10.2)

Table 32. Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term and Max CTC Grade (All Causalities) Experienced by >= 10% of Subjects - Safety Population Protocol C3441006

Number of Subjects Evaluable for AEs	TALAZOPARIB (N=127)							
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade3-Grade5	Missing or Unknown	Total
Number (%) of Subjects: By Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

Includes data up to 28 days after the last dose of study treatment, or before new systemic (i.e. not including surgery or radiotherapy) antineoplastic therapy, whichever occurs first.
(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06OCT2020 (10:42) Source Data: adae Table Generation: 05NOV2020 (10:56)
(Cutoff date : 04SEP2020 Snapshot date : 06OCT2020) Output File: ./nda1/C3441006_CSR1/adae_s063
Table 14.3.1.12 Talazoparib is for Pfizer internal use.

2.1.4. 死亡

2.1.4.1. 転移乳癌

死亡例の要約（タラゾパリブ 1 mg/日集団）および死亡に至った有害事象（タラゾパリブ 1 mg/日集団）の一覧を Table 33 および Table 34 に示す。死亡例は各試験のデータカットオフ日時点での CRF の情報に基づく。

Table 33. Summary of Deaths (Integrated Safety Population)

Number of patients	-------Randomized Study------- ----------673-301---------- TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	------Open-Label Uncontrolled Studies-------- 673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	Open-Label Ext.[1] MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	All Studies Total[2] TLZ 1mg/day (N=525)
Total number of deaths	220 (76.9%)	100 (79.4%)	68 (81.9%)	6 (7.8%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	8 (14.0%)	303 (57.7%)
Cause of death								
Progressive disease	202 (70.6%)	94 (74.6%)	64 (77.1%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	268 (51.0%)
Other	18 (6.3%)	6 (4.8%)	4 (4.8%)	5 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (14.0%)	35 (6.7%)
Acute myeloblastic leukemia	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Attempted suicide with medicine	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Cardiac and respiratory arrest	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Cardiac arrest	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Cardiac decompensation on pulmonary infection	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Cardiopulmonary failure	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Cardiorespiratory arrest due to a pulmonary infection	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Cerebral hemorrhage	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Cerebral ischemia	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Circulatory-respiratory failure	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Clinical progressive disease	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Death occurred due to sepsis	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dyspnoea	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Lung infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Massive stroke	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Metastases to lung	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
New cancer diagnosis of progressive metastatic melanoma	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

Number of patients	-------Randomized Study------- ----------673-301---------- TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	------Open-Label Uncontrolled Studies-------- 673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	Open-Label Ext.[1] MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	All Studies Total[2] TLZ 1mg/day (N=525)
Not known, day of death unknown,exact date cannot be obtained	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Not stated	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (14.0%)	9 (1.7%)
Pancreatic carcinoma	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Patient died at home, no further information available	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Patient died at home-no further information available	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Patient was diagnosed with acute myeloid leukemia	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Respiratory failure	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Suspected vod of the liver	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Tachypnea, tachycardia, delirium (exact cause unknown)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Unknown	1 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Unknown cause of death	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Unknown per obituary	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Unknown- obtained from medical records	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Worsening neurological symptoms	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Deaths within 30 days after the first dose date of study drug	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	2 (0.4%)
Cause of death								
Other	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	2 (0.4%)
Death occurred due to sepsis	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Not stated	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.2%)
Respiratory failure	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

Number of patients	-------Randomized Study------- ----------673-301---------- TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	------Open-Label Uncontrolled Studies-------- 673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	Open-Label Ext.[1] MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	All Studies Total[2] TLZ 1mg/day (N=525)
Deaths within 30 days after the last dose date of study drug	10 (3.5%)	5 (4.0%)	5 (6.0%)	5 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (14.0%)	28 (5.3%)
Cause of death								
Progressive disease	7 (2.4%)	4 (3.2%)	5 (6.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	13 (2.5%)
Other	3 (1.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	4 (5.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (14.0%)	15 (2.9%)
Cerebral hemorrhage	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Death occurred due to sepsis	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dyspnoea	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Lung infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Metastases to lung	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Not stated	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (14.0%)	8 (1.5%)
Respiratory failure	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Suspected vod of the liver	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Worsening neurological symptoms	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 8.3
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.
For MDV3800-13 study, the death information is collected from AE CRF, as there was no Death CRF designed for the study.

Table 34. TEAEs Associated With Death by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population)

Preferred Term	-------Randomized Study------- -------673-301------- TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	-----Open-Label Uncontrolled Studies----- 673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	Open-Label Ext.[1] MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	All Studies Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Number of patients with at least 1 TEAE that resulted in death	6 (2.1%)	4 (3.2%)	4 (4.8%)	6 (7.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (12.3%)	23 (4.4%)
Ovarian Cancer	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (5.3%)	3 (0.6%)

Preferred Term	-------Randomized Study------- -------673-301------- TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	-----Open-Label Uncontrolled Studies----- 673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	Open-Label Ext.[1] MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	All Studies Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Breast Cancer	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	2 (0.4%)
Dyspnoea	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
General Physical Health Deterioration	2 (0.7%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Neoplasm Progression	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Pneumonia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Breast Cancer Metastatic	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Cerebral Haemorrhage	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Disease Progression	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Endocarditis Bacterial	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.2%)
Failure To Thrive	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.2%)
Liver Disorder	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Metastases To Lung	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Neurological Symptom	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Pancreatic Carcinoma	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Respiratory Failure	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Venoocclusive Liver Disease	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Nervous System Disorder	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Sepsis	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 8.2
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.
Patients with multiple events for a given preferred term are counted once only for each preferred term.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term in the All Studies column.
TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event. TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.
MedDRA Version: 25.0

2.1.4.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

525 例のうち 303 例（57.7%）が死亡した（治験薬の初回投与後 30 日以内，最終投与後 30 日超のものも含む）（Table 33）。疾患進行による死亡は 268 例（51.0%）であり，その他の原因による死亡は 35 例（6.7%）であった。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は 28 例（5.3%）であり，死亡原因は疾患進行 13 例（2.5%），脳出血，呼吸困難，肺感染症，肺転移，呼吸不全，VOD 疑い（2.1.7.1.1.1.3 項）および神経学的症状悪化（各 1 例，0.2%）であった。8 例（1.5%）では原因が報告されておらず，いずれも移行した C3441010 試験の CRF にて死亡情報は収集されなかった。

治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡と関連がある有害事象は 23 例（4.4%）に認められた（Table 34）。これらの有害事象の主な器官別大分類は「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（10 例，1.9%）および「一般・全身障害および投与部位の状態」（3 例，0.6%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 8.1）。またその他の器官別大分類に含まれる死亡と関連がある有害事象（基本語）は，呼吸困難および肺炎（各 2 例），肝障害，細菌性心内膜炎，発育不全，脳出血，神経学的症状，呼吸不全および VOD（各 1 例）であり，VOD は治験担当医師により治験薬と関連があると判断された。

2.1.4.1.2. C3441009 試験

タラゾパリブ群 286 例のうち 220 例（76.9%），PCT 群 126 例のうち 100 例（79.4%）が死亡した（治験薬の初回投与後 30 日以内，最終投与後 30 日超のものも含む）（Table 33）。疾患進行による死亡はタラゾパリブ群で 202 例（70.6%），PCT 群で 94 例（74.6%）であった。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡はタラゾパリブ群で 10 例（3.5%），PCT 群で 5 例（4.0%）であり，死亡原因はタラゾパリブ群では疾患進行（7 例），脳出血，VOD 疑い（2.1.7.1.1.1.3 項）および神経学的症状悪化（各 1 例），PCT 群では疾患進行（4 例）および敗血症（1 例）であった。PCT 群では治験薬の初回投与から 30 日以内に 1 例（0.8%）が敗血症で死亡した。

治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡と関連がある有害事象は，タラゾパリブ群で 6 例（2.1%），PCT 群で 4 例（3.2%）に認められた（Table 34）。タラゾパリブ群では全身健康状態悪化（2 例，0.7%），脳出血，肝障害，神経学的症状および VOD（各 1 例，0.3%）が認められ，VOD は治験担当医師により治験薬と関連があると判断された。PCT 群では全身健康状態悪化（2 例，1.6%），神経系障害および敗血症（各 1 例，0.8%）が認められ，敗血症（カペシタビン投与）は治験担当医師により治験薬と関連があると判断された（Table 35）。

Table 35. All-Causality and Treatment-Related TEAEs Associated With Death in Study C3441009, by Descending Frequency of PT (Safety Population)

	Talazoparib N=286		PCT N=126	
PT	All-Causality	Treatment-Related	All-Causality	Treatment-Related
Patients with at least 1 TEAE associated with death	6 (2.1%)	1 (0.3%)	4 (3.2%)	1 (0.8%)
General physical health deterioration	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)
Cerebral haemorrhage	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Liver disorder	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Neurological symptom	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Venoocclusive liver disease	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorder	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Sepsis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)

Source: Study 673-301 sCSR Table 14.3.2.1.2 and Study 673-301 sCSR Table 14.3.1.4.1
PCT=physician's choice therapy; PT=preferred term; TEAE=treatment-emergent adverse event.

2.1.4.1.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

安全性報告期間終了後の疾患進行による死亡例が 1 例報告され，タラゾパリブとの因果関係は否定された（Table 33）。

拡大パート（19 例）

安全性報告期間終了後の死亡例が 2 例報告された。いずれもタラゾパリブとの因果関係は否定された。死亡例 2 例のうち 1 例（タラゾパリブ 1 mg 投与症例のうちの疾患進行による死亡例 1 例と同一症例）は第 345 日に疾患進行により死亡し，もう 1 例は第 194 日に死亡した（死因不明）（総括報告書 12.3.1.1 項）。

2.1.4.2. 去勢抵抗性前立腺癌

2.1.4.2.1. C3441021 試験（パート 1）

19 例のうち 7 例が死亡し，そのうち 2 例は治験薬の最終投与から最終投与後 28 日以内に死亡した。この 2 例はいずれもタラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群であり，疾患進行および治験薬の毒性による死亡であった（総括報告書 Table 16.2.7.11.a）。

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

2.1.4.2.2. C3441021 試験（パート 2）

死亡例の要約を Table 36 に示す。805 例のうち 252 例（31.3%）が死亡した。大部分（215 例，26.7%）が治験薬の最終投与から 28 日超の死亡であり，治験薬の最終投与から最終投与後 28 日以内の死亡は 34 例（4.2%）であった。死亡の発現頻度はタラゾパリブ＋エンザルタミド群

（30.6%）とプラセボ＋エンザルタミド群（32.0%）で同程度であった。各投与群で最も多かった死亡原因は疾患進行であった。1 例は原因不明の治験薬の毒性による死亡と報告された。

日本人集団 116 例のうち 32 例（27.6%）が死亡した。大部分（29 例，25.0%）が治験薬の最終投与から 28 日超の死亡であった。治験薬投与期間中の死亡は 2 例（1.7%）で，1 例は心不全，もう 1 例は疾患進行による死亡であった（Table 37，Japan Subpopulation Analysis Table 14.3.1.2.2.j）。

Table 36. Summary of Deaths - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403) n (%)	Total (N=805) n (%)
Deaths during reporting period	123 (30.6)	129 (32.0)	252 (31.3)
Cause of Death[1]			
Disease Progression	92 (22.9)	91 (22.6)	183 (22.7)
Study Treatment Toxicity	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Adverse Event Not Related to Study Treatment	8 (2.0)	7 (1.7)	15 (1.9)
Other	2 (0.5)	8 (2.0)	10 (1.2)
Unknown	21 (5.2)	22 (5.5)	43 (5.3)
Deaths within 5 weeks after first dose of treatment	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Cause of Death[1]			
Disease Progression	0	0	0
Study Treatment Toxicity	0	0	0
Adverse Event Not Related to Study Treatment	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Other	0	0	0
Unknown	0	0	0
Deaths Within 28 Days After Last Dose of Study Treatment	14 (3.5)	20 (5.0)	34 (4.2)
Cause of Death[1]			
Disease Progression	4 (1.0)	7 (1.7)	11 (1.4)
Study Treatment Toxicity	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Adverse Event Not Related to Study Treatment	7 (1.7)	7 (1.7)	14 (1.7)
Other	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Unknown	3 (0.7)	4 (1.0)	7 (0.9)

Table 36. Summary of Deaths - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403) n (%)	Total (N=805) n (%)
Deaths Beyond 28 Days After Last Dose of Study Treatment	107 (26.6)	108 (26.8)	215 (26.7)
Cause of Death[1]			
Disease Progression	87 (21.6)	83 (20.6)	170 (21.1)
Study Treatment Toxicity	0	0	0
Adverse Event Not Related to Study Treatment	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Other	2 (0.5)	7 (1.7)	9 (1.1)
Unknown	17 (4.2)	18 (4.5)	35 (4.3)

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

Table 37. Disposition Events Summary (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number (%) of Participants	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)
Disposition Phase: Talazoparib/Placebo - for participants treated with both Talazoparib/Placebo and Enzalutamide			

Table 37. Disposition Events Summary (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number (%) of Participants	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)
Participants Entered:	60 (100.0)	55 (98.2)	115 (99.1)
Discontinued from Talazoparib/Placebo	38 (63.3)	35 (62.5)	73 (62.9)
Adverse Event	15 (25.0)	5 (8.9)	20 (17.2)
Death	1 (1.7)	0	1 (0.9)
Lost to Follow-Up	0	0	0
Non-Compliance With Study Drug	0	0	0
Progressive Disease	11 (18.3)	15 (26.8)	26 (22.4)
Protocol Deviation	0	0	0
Study Terminated By Sponsor	0	0	0
Withdrawal By Subject	3 (5.0)	6 (10.7)	9 (7.8)
Medication Error Without Associated Adverse Event	0	0	0
No Longer Meets Eligibility Criteria	0	0	0
Global Deterioration Of Health Status	7 (11.7)	7 (12.5)	14 (12.1)
No Longer Clinically Benefitting	0	0	0
Other	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (2.6)
Ongoing	22 (36.7)	20 (35.7)	42 (36.2)
Disposition Phase: Enzalutamide - for participants treated with both Talazoparib/Placebo and Enzalutamide			
Participants Entered:	60 (100.0)	55 (98.2)	115 (99.1)
Discontinued from Enzalutamide	31 (51.7)	33 (58.9)	64 (55.2)
Adverse Event	4 (6.7)	3 (5.4)	7 (6.0)
Death	1 (1.7)	0	1 (0.9)
Lost to Follow-Up	0	0	0
Non-Compliance With Study Drug	0	0	0
Progressive Disease	13 (21.7)	15 (26.8)	28 (24.1)
Protocol Deviation	0	0	0
Study Terminated By Sponsor	0	0	0

Table 37. Disposition Events Summary (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number (%) of Participants	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)
Withdrawal By Subject	3 (5.0)	6 (10.7)	9 (7.8)
Medication Error Without Associated Adverse Event	0	0	0
No Longer Meets Eligibility Criteria	0	0	0
Global Deterioration Of Health Status	9 (15.0)	7 (12.5)	16 (13.8)
No Longer Clinically Benefitting	0	0	0
Other	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (2.6)
Ongoing	29 (48.3)	22 (39.3)	51 (44.0)
Disposition Phase: FOLLOW-UP			
Participants Entered:	27 (45.0)	33 (58.9)	60 (51.7)
Discontinued	1 (1.7)	0	1 (0.9)
Death	1 (1.7)	0	1 (0.9)
Lost to Follow-Up	0	0	0
Study Terminated By Sponsor	0	0	0
Withdrawal By Subject	0	0	0
Other	0	0	0
Completed	26 (43.3)	33 (58.9)	59 (50.9)
Ongoing	0	0	0
Disposition Phase: LONG-TERM FOLLOW-UP			
Participants Entered:	16 (26.7)	15 (26.8)	31 (26.7)
Discontinued	16 (26.7)	15 (26.8)	31 (26.7)
Death	16 (26.7)	13 (23.2)	29 (25.0)
Lost to Follow-Up	0	0	0
Study Terminated By Sponsor	0	0	0
Withdrawal By Subject	0	2 (3.6)	2 (1.7)
Other	0	0	0
Completed	0	0	0
Ongoing	0	0	0

Table 37. Disposition Events Summary (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number (%) of Participants	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)

There was 1 participant who received Enzalutamide but not Talazoparib/Placebo. That participant was excluded in this table.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27SEP2022 (07:30) Source Data: adds Table Generation: 26OCT2022 (17:04)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adds_s001
Table 14.1.1.2.1.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

2.1.4.2.3. C3441006 試験

127 例のうち 69 例（54.3%）が死亡した。11 例（8.7%）は治験薬の最終投与から 28 日以内に死亡し，9 例（7.1%）は疾患進行により死亡した（総括報告書 12.3 項）。

2.1.5. 重篤な有害事象

2.1.5.1. 転移乳癌

重篤な有害事象（タラゾパリブ 1 mg/日集団，タラゾパリブ 1 mg/日集団で発現頻度 1%以上）の一覧を Table 38（治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象）および Table 39（治験薬と関連がある重篤な有害事象）に示す。

Table 38. SAEs in ≥1% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population)

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

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 7.2
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.
Patients with multiple events for a given preferred term are counted once only for each preferred term.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term in the All Studies column.
TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event. TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.
MedDRA Version: 25.0

Table 39. Treatment-Related SAEs in ≥1% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population)

	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies
Preferred Term	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Number of patients with at least 1 study drug-related serious TEAE	31 (10.8%)	11 (8.7%)	11 (13.3%)	3 (3.9%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	3 (5.3%)	49 (9.3%)
Anaemia	16 (5.6%)	0 (0.0%)	5 (6.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	24 (4.6%)
Platelet Count Decreased	3 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	6 (1.1%)
Thrombocytopenia	2 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (3.6%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (1.1%)

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 7.5
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.
Related TEAEs were rated by the investigators as possibly, probably, definitely related to study drug, or missing.
Patients with multiple events for a given preferred term are counted once only for each preferred term.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term in the All Studies column.
TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event. TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.
MedDRA Version: 25.0

2.1.5.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

重篤な有害事象は 173/525 例（33.0%）に認められ（Table 38），発現頻度が 2%以上の重篤な有害事象は，貧血（27 例，5.1%），呼吸困難および胸水（各 11 例，2.1%）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は 49 例（9.3%）に認められた（Table 39）。

2.1.5.1.2. C3441009 試験

重篤な有害事象はタラゾパリブ群で 103/286 例（36.0%），PCT 群で 39/126 例（31.0%）に認められた（Table 38）。発現頻度が 2%以上の重篤な有害事象は，タラゾパリブ群では貧血（18 例，6.3%），発熱（8 例，2.8%）および肺塞栓症（6 例，2.1%），PCT 群では胸水（7 例，5.6%），好中球減少症（4 例，3.2%）および下痢（3 例，2.4%）であった（Table 40）。タラゾパリブ群の方が PCT 群よりも発現頻度が 2%以上高い重篤な有害事象は貧血（6.3%，0.0%）および肺塞栓症（2.1%，0.0%）であり，一方で PCT 群の方がタラゾパリブ群より発現頻度が 2%以上高い重篤な有害事象は胸水（5.6%，1.4%），好中球減少症（3.2%，1.0%）および下痢（2.4%，0.0%）であった。

タラゾパリブ群で認められた貧血 18 例のうち 16 例は，治験薬と関連があると判断された（Table 39）。両群で認められた好中球減少症はすべて（タラゾパリブ群 3 例，PCT 群 4 例），治験薬と関連があると判断された。胸水のうち，PCT 群で認められた 7 例はいずれも治験薬との因果関係が否定され，タラゾパリブ群で認められた 4 例中 1 例は治験薬と関連があると判断された（Table 40）。

Table 40. All-Causality and Treatment-Related SAEs in ≥2% of Patients in Either Treatment Arm in Study C3441009, by Descending Frequency of PT (Safety Population)

	Talazoparib N=286		PCT N=126	
PT	All-Causality	Treatment-Related	All-Causality	Treatment-Related
Patients with at least 1 serious TEAE	103 (36.0%)	31 (10.8%)	39 (31.0%)	11 (8.7%)
Anaemia	18 (6.3%)	16 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pyrexia	8 (2.8%)	2 (0.7%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)
Pulmonary embolism	6 (2.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pleural effusion	4 (1.4%)	1 (0.3%)	7 (5.6%)	0 (0.0%)
Neutropenia	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)
Diarrhoea	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.4%)	1 (0.8%)

Source: Study 673-301 sCSR Table 14.3.2.2.2t and ISS BC J-NDA 2022 Table 7.5
PCT=physician's choice therapy, PT=preferred term; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.

2.1.5.1.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例），拡大パート（19 例）

重篤な有害事象として 1 例に胆石症が認められ，治験薬との因果関係は否定された。（Table 38，Table 39，総括報告書 12.3.3 項）

2.1.5.2. 去勢抵抗性前立腺癌

2.1.5.2.1. C3441021 試験（パート 1）

重篤な有害事象は 9/19 例（47.4%）に認められ，そのうち 3 例（タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群 2 例，タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群 1 例）が治験薬と関連があると判断された。2 例以上に認められた重篤な有害事象は貧血のみであった（総括報告書 Table 46）。タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群の 1 例に Grade 5 の壊死性肺炎が認められ，治験薬と関連があると判断された。

2.1.5.2.2. C3441021 試験（パート 2）

重篤な有害事象（発現頻度 2%以上）の一覧を（Table 41）に示す。重篤な有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 68/398 例（17.1%），プラセボ＋エンザルタミド群で 8/401 例（2.0%）に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象（発現頻度 2%以上）は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群では貧血（12.6%）のみが認められ，プラセボ＋エンザルタミド群では認められなかった（総括報告書 Table 14.3.2.2.7）。

日本人集団での重篤な有害事象（発現頻度 2%以上）の一覧を Japan Subpopulation Analysis Table 14.3.2.2.8.j に示した。重篤な有害事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 8/60 例（13.3%），プラセボ＋エンザルタミド群で 2/56 例（3.6%）に認められた。

Table 41. Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by Preferred Term and Max CTCAE Grade (All Causalities) Experienced by >= 2% of Participants - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

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

Table 41. Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by Preferred Term and Max CTCAE Grade (All Causalities) Experienced by >= 2% of Participants - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number of Participants Evaluable for AEs	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)			PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)		
	All Grade	Grade >= 3	Total	All Grade	Grade >= 3	Total
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

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

Grade 5 の有害事象の一覧を Table 42 に示す。治験薬と関連がある Grade 5 の有害事象として，プラセボ＋エンザルタミド群の 2 例で原因不明の死亡および COVID-19 が報告された（総括報告書 Table 16.2.7.1）。

Table 42. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Descending Preferred Term and Max CTCAE Grade Equal to 5 (All Causalities) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number of Participants Evaluable for AEs	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)	Total (N=799)
	Grade 5	Grade 5	Grade 5
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	13 (3.3)	18 (4.5)	31 (3.9)
Disease progression	4 (1.0)	5 (1.2)	9 (1.1)
Death	3 (0.8)	3 (0.7)	6 (0.8)
SARS-CoV-2 test positive	1 (0.3)	3 (0.7)	4 (0.5)
Cardiac failure	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
Pneumonia	2 (0.5)	0	2 (0.3)
Acute pulmonary oedema	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Brain contusion	0	1 (0.2)	1 (0.1)
COVID INFECTION WITH COMPLICATIONS@@	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Cardiac arrest	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Cerebral haematoma	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Craniocerebral injury	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Disseminated intravascular coagulation	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Lung neoplasm malignant	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Prostate cancer	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Renal failure	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Table 42. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Descending Preferred Term and Max CTCAE Grade Equal to 5 (All Causalities) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number of Participants Evaluable for AEs	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)	Total (N=799)
	Grade 5	Grade 5	Grade 5
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)

MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the safety analysis set within each treatment group.
Participants reporting more than one adverse event (AE) within a preferred term are counted only once in that preferred term.
For participants reporting more than one AE within a preferred term, the AE with maximum grade is included in the table.
The treatment emergent period is from first dose through 28 days after the last dose of study treatment, or before new systemic (i.e. not including surgery or radiotherapy) antineoplastic therapy, whichever occurs first.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:45) Source Data: adae Table Generation: 06OCT2022 (17:08)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adae_pt_ctcae_gr5_s062
Table 14.3.1.2.10 Talazoparib is for Pfizer internal use.

2.1.5.2.3. C3441006 試験

重篤な有害事象は 43/127 例（33.9%）に認められ，発現頻度が 2%以上の重篤な有害事象は，肺塞栓症（6.3%），貧血（3.9%），疾患進行（3.1%），肺炎（2.4%）および尿路感染（2.4%）であった（総括報告書 Table 30）。治験薬と関連がある重篤な有害事象は 8.7%に認められ，主な事象は貧血（3.9%）および血小板数減少（1.6%）であった（総括報告書 Table 31）。

Grade 5 の有害事象は 10 例（7.9%）に認められ，治験薬と関連がある Grade 5 の有害事象の発現はなかった（総括報告書 Table 16.2.7.5)。

2.1.6. その他の重要な有害事象

2.1.6.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.6.1.1. 転移乳癌

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を Table 43 に示す。

Table 43. TEAEs That Were the Primary Reason for Permanent Study Drug Discontinuation, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population)

	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies
Preferred Term	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Number of patients with at least 1 TEAE as primary reason for treatment discontinuation	15 (5.2%)	7 (5.6%)	3 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (10.5%)	24 (4.6%)
Anaemia	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	4 (0.8%)
Alanine Aminotransferase Increased	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Cerebrovascular Accident	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	2 (0.4%)
Accidental Overdose	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Aspartate Aminotransferase Increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Bradycardia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.2%)
Breast Cancer Metastatic	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Cerebral Haemorrhage	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Dyspnoea	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Endocarditis Bacterial	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.2%)
Fatigue	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.2%)
Glioblastoma Multiforme	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Headache	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Metastases To Meninges	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Neutropenia	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Obstructive Airways Disorder	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Thrombocytopenia	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Transient Ischaemic Attack	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Vomiting	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
General Physical Health Deterioration	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mucosal Inflammation	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Preferred Term	-------Randomized Study------- -------673-301------- TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	-----Open-Label Uncontrolled Studies----- 673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	Open-Label Ext.[1] MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	All Studies Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Oedema Peripheral	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rash	0 (0.0%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 5.2
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.
Patients with multiple events for a given preferred term are counted once only for each preferred term.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term in the All Studies column.
TEAEs with action taken of permanent discontinuation are taken from treatment discontinuation CRF.
TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event. TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy. CRF=Case Report Form.
MedDRA Version: 25.0

2.1.6.1.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

治験薬の投与中止に至った有害事象は 24/525 例（4.6%）に認められた（Table 43）。その内訳は貧血（4 例，0.8%），ALT 増加および脳血管発作（各 2 例，0.4%），偶発的過量投与（5.6 項），AST 増加，徐脈，遠隔転移を伴う乳癌，脳出血，呼吸困難，細菌性心内膜炎，疲労，多形性神経膠芽細胞腫，頭痛，髄膜転移，好中球減少症，閉塞性気道障害，血小板減少症，一過性脳虚血発作および嘔吐（各 1 例，0.2%）であった。

2.1.6.1.1.2. C3441009 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象はタラゾパリブ群で 15/286 例（5.2%），PCT 群で 7/126 例（5.6%）に認められた［Table 43，総括報告書補遺（治験終了）Table 14.3.2.4.2］。その内訳は，タラゾパリブ群では貧血（3 例，1.0%），好中球減少症，血小板減少症，嘔吐，偶発的過量投与，ALT 増加，多形性神経膠芽細胞腫，髄膜転移，脳出血，頭痛，一過性脳虚血発作，呼吸困難および閉塞性気道障害（各 1 例，0.3%），PCT 群では好中球減少症，疲労，全身健康状態悪化，粘膜の炎症，末梢性浮腫，発疹および全身性皮疹（各 1 例，0.8%）であった。好中球減少症により両群で 1 例ずつが治験薬の投与中止に至ったが，その他に両群で共通に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなく，投与群による傾向は認められなかった。

2.1.6.1.1.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例），拡大パート（19 例）

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（Table 43，総括報告書 12.2.4.1 項）。

2.1.6.1.2. 去勢抵抗性前立腺癌

2.1.6.1.2.1. C3441021 試験（パート 1）

治験薬投与開始から 66 日間

タラゾパリブの投与中止に至った有害事象は 4/19 例（21.1%）に認められ，内訳は貧血 3 例および白血球数減少 1 例であった（総括報告書 Table 14.3.1.1.14.a）。

治験薬投与期間全体

タラゾパリブの投与中止に至った有害事象は 9/19 例（47.4%）に認められ，内訳は貧血 6 例，好中球数減少，血小板数減少，肺塞栓症および白血球数減少各 1 例であった（総括報告書 Table 14.3.1.1.8.a）。

2.1.6.1.2.2. C3441021 試験（パート 2）

タラゾパリブ／プラセボ

タラゾパリブの投与中止に至った有害事象は 39/398 例（9.8%）に認められ，主な事象（発現頻度 3%以上）は貧血（21 例，5.3%），好中球数減少（12 例，3.0%）であった。プラセボの投与中止に至った有害事象は 8/401 例（2.0%）に認められ，最も多く認められた事象は貧血（5 例，1.2%）であった（総括報告書 Table 14.3.1.1.8）。

エンザルタミド

タラゾパリブ＋エンザルタミド群でエンザルタミドの投与中止に至った有害事象は 6/398 例（1.5%）に認められ，プラセボ＋エンザルタミド群でエンザルタミドの投与中止に至った有害事象は 3/401 例（0.7%）に認められた（総括報告書 Table 14.3.1.1.9）。

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

2.1.6.1.2.3. C3441006 試験

タラゾパリブの投与中止に至った有害事象は 15/127 例（11.8%）に認められ，2 例以上に認められた事象は背部痛および血小板数減少（各 1.6%）であった（総括報告書 Table 36）。

2.1.6.2. 治験薬の用量調節に至った有害事象

2.1.6.2.1. 転移乳癌

治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った有害事象の一覧（タラゾパリブ 1 mg/日集団，タラゾパリブ 1 mg/日集団で発現頻度 1%以上）を Table 44，治験薬の休薬に至った有害事象の一覧（タラゾパリブ 1 mg/日集団，タラゾパリブ 1 mg/日集団で発現頻度 1%以上）を Table 45 に示す。

Table 44. TEAEs Associated With Dose Modification in ≥1% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population)

	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies Total [2]
Preferred Term	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	TLZ 1mg/day (N=525)
Number of patients with at least 1 TEAE leading to dose modification	197 (68.9%)	76 (60.3%)	55 (66.3%)	46 (59.7%)	4 (10.8%)	11 (47.8%)	25 (43.9%)	335 (63.8%)
Anaemia	111 (38.8%)	3 (2.4%)	28 (33.7%)	18 (23.4%)	0 (0.0%)	8 (34.8%)	10 (17.5%)	175 (33.3%)
Neutropenia	56 (19.6%)	18 (14.3%)	14 (16.9%)	9 (11.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	79 (15.0%)
Thrombocytopenia	33 (11.5%)	1 (0.8%)	20 (24.1%)	14 (18.2%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	69 (13.1%)
Platelet Count Decreased	19 (6.6%)	1 (0.8%)	7 (8.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	4 (7.0%)	32 (6.1%)
Neutrophil Count Decreased	15 (5.2%)	12 (9.5%)	6 (7.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (21.7%)	0 (0.0%)	26 (5.0%)
Fatigue	10 (3.5%)	6 (4.8%)	6 (7.2%)	4 (5.2%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	23 (4.4%)
White Blood Cell Count Decreased	15 (5.2%)	3 (2.4%)	3 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	18 (3.4%)
Leukopenia	11 (3.8%)	3 (2.4%)	6 (7.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17 (3.2%)
Vomiting	13 (4.5%)	6 (4.8%)	2 (2.4%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	17 (3.2%)
Nausea	7 (2.4%)	12 (9.5%)	2 (2.4%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	11 (2.1%)
Pyrexia	9 (3.1%)	4 (3.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	11 (2.1%)
Lymphocyte Count Decreased	7 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	9 (1.7%)
Lymphopenia	7 (2.4%)	1 (0.8%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (1.7%)
Dyspnoea	5 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (1.8%)	8 (1.5%)
Asthenia	5 (1.7%)	4 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	6 (1.1%)
Diarrhoea	3 (1.0%)	10 (7.9%)	2 (2.4%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (1.1%)
Headache	4 (1.4%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	6 (1.1%)
Haemoglobin Decreased	4 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)
Pulmonary Embolism	4 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)

Preferred Term	-------Randomized Study------- -------673-301------- TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	-----Open-Label Uncontrolled Studies----- 673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	Open-Label Ext.[1] MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	All Studies Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 6.5								
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.								
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.								
Patients with multiple events for a given preferred term are counted once only for each preferred term.								
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term in the All Studies column.								
TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event. TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.								
MedDRA Version: 25.0								

Table 45. TEAEs Associated With Dosing Interruption in ≥1% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population)

Preferred Term	-------Randomized Study------- -------673-301------- TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	-----Open-Label Uncontrolled Studies----- 673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	Open-Label Ext.[1] MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	All Studies Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Number of patients with at least 1 TEAE leading to dose interruption	192 (67.1%)	65 (51.6%)	52 (62.7%)	41 (53.2%)	4 (10.8%)	9 (39.1%)	24 (42.1%)	319 (60.8%)
Anaemia	105 (36.7%)	2 (1.6%)	26 (31.3%)	17 (22.1%)	0 (0.0%)	5 (21.7%)	10 (17.5%)	163 (31.0%)
Neutropenia	53 (18.5%)	16 (12.7%)	12 (14.5%)	6 (7.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	71 (13.5%)
Thrombocytopenia	29 (10.1%)	1 (0.8%)	17 (20.5%)	13 (16.9%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	61 (11.6%)
Platelet Count Decreased	19 (6.6%)	1 (0.8%)	7 (8.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	4 (7.0%)	31 (5.9%)
Neutrophil Count Decreased	15 (5.2%)	11 (8.7%)	5 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (13.0%)	0 (0.0%)	23 (4.4%)
Fatigue	8 (2.8%)	5 (4.0%)	5 (6.0%)	4 (5.2%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	20 (3.8%)
White Blood Cell Count Decreased	15 (5.2%)	3 (2.4%)	3 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	18 (3.4%)
Leukopenia	10 (3.5%)	3 (2.4%)	5 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	15 (2.9%)
Vomiting	11 (3.8%)	3 (2.4%)	2 (2.4%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	15 (2.9%)
Pyrexia	9 (3.1%)	4 (3.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	11 (2.1%)

	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies
Preferred Term	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Lymphocyte Count Decreased	7 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	9 (1.7%)
Lymphopenia	7 (2.4%)	1 (0.8%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (1.7%)
Nausea	6 (2.1%)	8 (6.3%)	1 (1.2%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (1.7%)
Dyspnoea	5 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (1.8%)	8 (1.5%)
Asthenia	5 (1.7%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	6 (1.1%)
Diarrhoea	3 (1.0%)	7 (5.6%)	2 (2.4%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (1.1%)
Headache	4 (1.4%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	6 (1.1%)
Haemoglobin Decreased	4 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)
Pulmonary Embolism	4 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 6.2
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.
Patients with multiple events for a given preferred term are counted once only for each preferred term.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term in the All Studies column.
TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event. TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.
MedDRA Version: 25.0

2.1.6.2.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った有害事象は 335/525 例（63.8%）に認められた（Table 44）。治験薬の用量調節に至った主な有害事象の器官別大分類は「血液およびリンパ系障害」（250 例，47.6%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 6.4）。発現頻度が 5%以上の治験薬の用量調節に至った有害事象は，貧血（175 例，33.3%），好中球減少症（79 例，15.0%），血小板減少症（69 例，13.1%），血小板数減少（32 例，6.1%）および好中球数減少（26 例，5.0%）であった。

休薬に至った有害事象は 319 例（60.8%）に認められた（Table 45）。発現頻度が 5%以上の休薬に至った有害事象は，貧血（163 例，31.0%），好中球減少症（71 例，13.5%），血小板減少症（61 例，11.6%）および血小板数減少（31 例，5.9%）であった。

タラゾパリブ 1 mg/日集団では試験間でデータ収集方法が異なっており，減量に至った有害事象について要約しなかった（2.1.1.1 項）。

2.1.6.2.1.2. C3441009 試験

治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った有害事象はタラゾパリブ群で 197/286 例（68.9%），PCT 群で 76/126 例（60.3%）に認められた（Table 46）。発現頻度が 5%以上の治験薬の用量調節に至った有害事象は，タラゾパリブ群では貧血（111 例，38.8%），好中球減少症（56 例，19.6%），血小板減少症（33 例，11.5%），血小板数減少（19 例，6.6%），好中球数減少および白血球数減少（各 15 例，5.2%），PCT 群では好中球減少症（18 例，14.3%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（17 例，13.5%），好中球数減少および悪心（各 12 例，9.5%），下痢（10 例，7.9%）であった。手掌・足底発赤知覚不全症候群はカペシタビン投与例のみに認められた事象であった［総括報告書補遺（治験終了）Table 14.3.2.3.8］。

タラゾパリブ群の方が PCT 群よりも発現頻度が 5%以上高い事象は貧血（38.8%，2.4%），好中球減少症（19.6%，14.3%），血小板減少症（11.5%，0.8%）および血小板数減少（6.6%，0.8%）であり，一方で PCT 群の方がタラゾパリブ群より発現頻度が 5%以上高い事象は悪心（9.5%，2.4%），下痢（7.9%，1.0%）および手掌・足底発赤知覚不全症候群（13.5%，0.0%）であった。

Table 46. TEAEs Associated With Dose Modification in ≥5% of Patients in Either Treatment Arm in Study C3441009, by Descending Frequency of PT (Safety Population)

Preferred Term	Talazoparib (N=286)	Overall PCT (N=126)
Number of patients with at least 1 TEAE leading to dose modification [1]	**197 (68.9%)**	**76 (60.3%)**
Anaemia	111 (38.8%)	3 (2.4%)
Neutropenia	56 (19.6%)	18 (14.3%)
Thrombocytopenia	33 (11.5%)	1 (0.8%)
Platelet count decreased	19 (6.6%)	1 (0.8%)
Neutrophil count decreased	15 (5.2%)	12 (9.5%)
White blood cell count decreased	15 (5.2%)	3 (2.4%)
Nausea	7 (2.4%)	12 (9.5%)
Diarrhoea	3 (1.0%)	10 (7.9%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0 (0.0%)	17 (13.5%)

Source: 総括報告書補遺（治験終了）Table 17

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

C3441009 試験での有害事象による治験薬の休薬の定義は，経口投与薬（タラゾパリブおよびカペシタビン）と静脈内投与薬（エリブリン，ゲムシタビンおよびビノレルビン）の場合で異なっていたため（1.2.2.2 項），休薬に至った有害事象の比較は，経口投与薬についてのみ示す。

休薬に至った有害事象はタラゾパリブ群で 192/286 例（67.1%），PCT 群のカペシタビン投与例で 32/55 例（58.2%）に認められた（Table 47）。発現頻度が 5%以上の休薬に至った有害事象は，タラゾパリブ群では貧血（105 例，36.7%），好中球減少症（53 例，18.5%），血小板減少症（29 例，10.1%），血小板数減少（19 例，6.6%），好中球数減少および白血球数減少（各 15 例，5.2%），PCT 群のカペシタビン投与例では手掌・足底発赤知覚不全症候群（11 例，20.0%），下痢（6 例，10.9%），悪心（5 例，9.1%），腹痛（4 例，7.3%），嘔吐，発熱および疲労（各 3 例，5.5%）であった。タラゾパリブ群の方が PCT 群のカペシタビン投与例よりも発現頻度が 5%以上高い事象は貧血（36.7%，0.0%），好中球減少症（18.5%，3.6%），血小板減少症（10.1%，0.0%），血小板数減少（6.6%，0.0%）および白血球数減少（5.2%，0.0%）であり，一方で PCT 群のカペシタビン投与例の方がタラゾパリブ群より発現頻度が 5%以上高い事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群（20.0%，0.0%），下痢（10.9%，1.0%），悪心（9.1%，2.1%）および腹痛（7.3%，0.3%）であった。

Table 47. TEAEs Associated With Dose Interruption in ≥ 5% of Patients in Either Treatment Arm by Decreasing Frequency of Preferred Term (Safety Population)

Preferred Term	Talazoparib (N=286)	Capecitabine (N=55)
Number of patients with at least 1 TEAE leading to dose interruption	**192 (67.1%)**	**32 (58.2%)**
Anaemia	105 (36.7%)	0 (0.0%)
Neutropenia	53 (18.5%)	2 (3.6%)
Thrombocytopenia	29 (10.1%)	0 (0.0%)
Platelet count decreased	19 (6.6%)	0 (0.0%)
Neutrophil count decreased	15 (5.2%)	2 (3.6%)
White blood cell count decreased	15 (5.2%)	0 (0.0%)
Vomiting	11 (3.8%)	3 (5.5%)
Pyrexia	9 (3.1%)	3 (5.5%)
Fatigue	8 (2.8%)	3 (5.5%)
Nausea	6 (2.1%)	5 (9.1%)
Diarrhoea	3 (1.0%)	6 (10.9%)
Abdominal pain	1 (0.3%)	4 (7.3%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0 (0.0%)	11 (20.0%)

Source: 総括報告書補遺（治験終了）Table 19

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

減量に至った有害事象はタラゾパリブ群で 58/286 例（20.3%），PCT 群で 30/126 例（23.8%）に認められた（Table 48）。発現頻度が 2%以上の減量に至った有害事象は，タラゾパリブ群では貧血（33 例，11.5%），好中球減少症および血小板減少症（各 8 例，2.8%），PCT 群では手掌・足底発赤知覚不全症候群（10 例，7.9%），下痢および悪心（各 4 例，3.2%），好中球減少症，嘔吐および ALT 上昇（各 3 例，2.4%）であった。PCT 群の手掌・足底発赤知覚不全症候群および下痢は，カペシタビン投与例のみに認められた［総括報告書補遺（治験終了）Table 14.3.2.3.2］。

Table 48. TEAEs Associated With Dose Reduction in ≥ 2% of Patients in Either Treatment Arm by Decreasing Frequency of Preferred Term (Safety Population)

Preferred Term	Talazoparib (N=286)	Overall PCT (N=126)
Number of patients with at least 1 TEAE leading to dose reduction [1]	**58 (20.3%)**	**30 (23.8%)**
Anaemia	33 (11.5%)	1 (0.8%)
Neutropenia	8 (2.8%)	3 (2.4%)
Thrombocytopenia	8 (2.8%)	0 (0.0%)
Vomiting	2 (0.7%)	3 (2.4%)
Nausea	1 (0.3%)	4 (3.2%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0 (0.0%)	10 (7.9%)
Diarrhoea	0 (0.0%)	4 (3.2%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0%)	3 (2.4%)

Source: 総括報告書補遺（治験終了）Table 18

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

2.1.6.2.1.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った有害事象は 11 例（47.8%）で，貧血（8 例，34.8%），好中球数減少（5 例，21.7%），血小板数減少（2 例，8.7%），呼吸困難および頭痛（各 1 例，4.3%）が認められた（Table 44）。

休薬に至った有害事象は 9 例（39.1%）で，貧血（5 例，21.7%），好中球数減少（3 例，13.0%），血小板数減少，呼吸困難および頭痛（各 1 例，4.3%）が認められた（Table 45）。

減量に至った有害事象は，タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）では要約していない。

拡大パート（19 例）

休薬に至った有害事象は 8 例（42.1%）で，貧血（6 例，31.6%），好中球数減少（2 例，10.5%），呼吸困難および頭痛（各 1 例，5.3%）が認められた［総括報告書 12.2.4.2.2 項，Table 14.3.1.2.5.B］。

減量に至った有害事象は 9 例（47.4%）で，貧血（8 例，42.1%），好中球数減少（4 例，21.1%），血小板数減少（1 例，5.3%）が認められた［総括報告書 12.2.4.2.1 項，Table 14.3.1.2.6.B］。

2.1.6.2.2. 去勢抵抗性前立腺癌

2.1.6.2.2.1. C3441021 試験（パート 1）

治験薬投与開始から 66 日間

タラゾパリブの休薬に至った有害事象は 7/19 例（36.8%）に認められ，内訳は貧血 7 例，好中球数減少 3 例，血小板数減少 2 例および白血球数減少 1 例であった（総括報告書 Table 14.3.1.1.12.a）。

タラゾパリブの減量に至った有害事象は 5 例（26.3%）に認められ，内訳は疲労 2 例，貧血，頭痛，悪心，好中球数減少および血小板数減少各 1 例であった（総括報告書 Table 14.3.1.1.13.a）。

治験薬投与期間全体

タラゾパリブの休薬に至った有害事象は 14/19 例（73.7%）に認められ，内訳は貧血 13 例，好中球数減少 3 例，血小板数減少 3 例および白血球数減少 1 例であった（総括報告書 Table 14.3.1.1.2.a）。

タラゾパリブの減量に至った有害事象は 10 例（52.6%）に認められ，内訳は貧血 6 例，疲労 2 例，好中球数減少 2 例，血小板数減少 2 例，呼吸困難，頭痛，嗜眠および悪心各 1 例であった（総括報告書 Table 14.3.1.1.5.a）。

2.1.6.2.2.2. C3441021 試験（パート 2）

タラゾパリブ／プラセボ

タラゾパリブの休薬に至った有害事象は 169/398 例（42.5%）に認められ，主な事象（発現頻度 5%以上）は貧血（134 例，33.7%），好中球数減少（41 例，10.3%），血小板数減少（23 例，5.8%）であった。プラセボの休薬に至った有害事象は 25/401 例（6.2%）に認められ，最も多く認められた事象は貧血（7 例，1.7%）であった（総括報告書 Table 14.3.1.1.2）。

タラゾパリブの減量に至った有害事象は 201/398 例（50.5%）に認められ，主な事象（発現頻度 5%以上）は貧血（166 例，41.7%），好中球数減少 59 例（14.8%）および血小板数減少（22 例，5.5%）であった。プラセボの減量に至った有害事象は 21/401 例（5.2%）に認められ，最も多く認められた事象は貧血 5 例（1.2%）であった（総括報告書 Table 14.3.1.1.5）。

エンザルタミド

タラゾパリブ＋エンザルタミド群でエンザルタミドの休薬に至った有害事象は 65/398 例（16.3%）に認められ，最も多く認められた事象は貧血（33 例，8.3%）であった。プラセボ＋エンザルタミド群でエンザルタミドの休薬に至った有害事象は 16/401 例（4.0%）に認められた（総括報告書 Table 14.3.1.1.3）。

タラゾパリブ＋エンザルタミド群でエンザルタミドの減量に至った有害事象は 44/398 例（11.1%）に認められ，最も多く認められた事象は疲労および貧血（各 12 例，3.0%）であった。プラセボ＋エンザルタミド群でエンザルタミドの減量に至った有害事象は 24/401 例

（6.0%）に認められ，最も多く認められた事象は疲労（7 例，1.7%）であり，貧血は認められなかった（総括報告書 Table 14.3.1.1.6）。

なお，日本人集団でタラゾパリブ／プラセボまたはエンザルタミドの休薬または減量に至った有害事象については，Japan Subpopulation Analysis Table 14.3.1.1.2.j，Table 14.3.1.1.3.j，Table 14.3.1.1.5.j，Table 14.3.1.1.6.j に示した。

2.1.6.2.2.3. C3441006 試験

タラゾパリブの休薬に至った有害事象は 47/127 例（37.0%）に認められ，主な事象（発現頻度 10%以上）は貧血（18.9%）および血小板数減少（11.0%）であった（総括報告書 Table 37）。

タラゾパリブの減量に至った有害事象は 33/127 例（26.0%）に認められ，主な事象（発現頻度 5%以上）は貧血（22.0%）であった（総括報告書 Table 38）。

2.1.7. 器官別または症候群別有害事象の解析

CIOMS VI ガイドラインに則り既存の PARP 阻害薬のクラス化合物で得られている安全性データを考慮して，タラゾパリブの重要な潜在的リスクとして下記の有害事象を評価した。

<u>転移乳癌</u>

特に注目すべき有害事象：肝毒性および MDS/AML に関する有害事象

器官別または症候群別のその他の重要な有害事象：骨髄抑制，肺臓炎および第 2 原発性悪性疾患に関する有害事象

<u>去勢抵抗性前立腺癌</u>

特に注目すべき有害事象：VTE，肺臓炎，MDS/AML および第 2 原発性悪性疾患に関する有害事象

器官別または症候群別のその他の重要な有害事象：骨髄抑制に関する有害事象

エンザルタミド特有の特に注目すべき有害事象（C3441021 試験のみ）：好中球減少症，好中球数減少，転倒，骨折，高血圧，認知および記憶障害，非黒色腫皮膚癌を除く第 2 原発性悪性疾患，意識消失，虚血性心疾患，痙攣（痙攣発作），重症皮膚副作用

2.1.7.1. 転移乳癌

2.1.7.1.1. 特に注目すべき有害事象（転移乳癌）

2.1.7.1.1.1. 肝毒性

2.1.7.1.1.1.1. 肝毒性に関する有害事象

Modified SMQ「薬剤に関連する肝障害–包括的検索」を用いて肝毒性に関する有害事象を解析した。肝毒性に関する有害事象（タラゾパリブ 1 mg/日集団）の一覧を Table 49 に示す。なお C3441030 試験では，拡大パート（19 例）での modified SMQ「薬剤に関連する肝障害–包括的検

索」を用いた解析は実施していないため，タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）についての結果のみ示す。

Table 49. Hepatotoxicity-Related TEAEs Assessed by the Modified SMQ of 'Drug-Related Hepatic Disorders – Comprehensive Search', by Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population)

	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies
Preferred Term	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Number of patients with at least 1 TEAE of SMQ of 'Drug Related Hepatic Disorders'	33 (11.5%)	27 (21.4%)	13 (15.7%)	10 (13.0%)	0 (0.0%)	3 (13.0%)	3 (5.3%)	62 (11.8%)
Aspartate Aminotransferase Increased	16 (5.6%)	15 (11.9%)	6 (7.2%)	5 (6.5%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (1.8%)	29 (5.5%)
Alanine Aminotransferase Increased	12 (4.2%)	15 (11.9%)	4 (4.8%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	1 (1.8%)	22 (4.2%)
Blood Alkaline Phosphatase Increased	8 (2.8%)	4 (3.2%)	3 (3.6%)	4 (5.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	15 (2.9%)
Hypoalbuminaemia	6 (2.1%)	2 (1.6%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	9 (1.7%)
Ascites	2 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (2.4%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (1.8%)	7 (1.3%)
Blood Bilirubin Increased	6 (2.1%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (1.3%)
Hepatic Pain	2 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (0.8%)
Gamma-Glutamyltransferase Increased	1 (0.3%)	3 (2.4%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.6%)
Hepatic Cytolysis	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Hepatic Enzyme Increased	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Hyperbilirubinaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Bilirubin Conjugated Increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Hepatic Steatosis	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Hepatitis	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Hypertransaminasaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Jaundice	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Liver Disorder	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Transaminases Increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
International Normalised Ratio Increased	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Liver Function Test Abnormal	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

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

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 9.4
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.
Patients with multiple events for a given preferred term are counted once only for each preferred term.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term in the All Studies column.
TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event. TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy. SMQ=Standardized MedDRA Query.
MedDRA Version: 25.0

タラゾパリブ 1 mg/日集団

肝毒性に関する有害事象は 62/525 例（11.8%）に認められた。発現頻度が 1%以上の肝毒性に関する有害事象は，AST 増加（29 例，5.5%），ALT 増加（22 例，4.2%），血中 ALP 増加（15 例，2.9%），低アルブミン血症（9 例，1.7%），腹水および血中ビリルビン増加（各 7 例，1.3%）であり，このうち治験薬と関連がある事象は，AST 増加および ALT 増加（各 11 例，2.1%），血中 ALP 増加および血中ビリルビン増加（各 3 例，0.6%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 4.1）。Grade 3 または Grade 4 の事象は AST 増加（7 例，1.3%），ALT 増加（6 例，1.1%），血中 ALP 増加および腹水（各 4 例，0.8%），低アルブミン血症および血中ビリルビン増加（各 1 例，0.2%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 3.1）。肝機能検査値および eDISH プロットの要約を 3.1.3 項に示す。

C3441009 試験

肝毒性に関する有害事象はタラゾパリブ群で 33/286 例（11.5%），PCT 群で 27/126 例（21.4%）に認められた（Table 49）。PCT 群の方がタラゾパリブ群よりも発現頻度が 5%以上高い事象は AST 増加（11.9%，5.6%）および ALT 増加（11.9%，4.2%）であり，これらの事象について，PCT 群では多くが治験薬と関連があると判断され（AST 増加 8/15 例，ALT 増加 10/15 例），タラゾパリブ群では 30%超～半数が治験薬と関連があると判断された（AST 増加 5/16 例，ALT 増加 6/12 例）（ISS BC J-NDA 2022 Table 4.1）。多くの事象が Grade 1 または Grade 2 であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 3.1）。

C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

肝毒性に関する有害事象は 3 例（13.0%）で，ALT 増加（2 例，8.7%），AST 増加および腹水（各 1 例，4.3%）が認められた（Table 49）。このうち ALT 増加 1 例は治験薬と関連があると判断された（ISS BC J-NDA 2022 Table 4.1）。Grade 3 または Grade 4 の事象は認められなかった（ISS BC J-NDA 2022 Table 3.1）。

2.1.7.1.1.1.2. 肝毒性に関する重篤な有害事象

タラゾパリブ 1 mg/日集団

肝毒性に関する重篤な有害事象は 7/525 例（1.3%）で，ALT 増加，AST 増加，腹水，肝酵素上昇，高ビリルビン血症，肝障害およびトランスアミナーゼ上昇（各 1 例，0.2%）が認められた（Table 49，ISS BC J-NDA 2022 Table 7.2）。

C3441009 試験

肝毒性に関する重篤な有害事象は，タラゾパリブ群では AST 増加，ALT 増加，腹水，肝酵素上昇および肝障害（各 1 例，0.3%），PCT 群では INR 増加（1 例，0.8%）が認められた（Table 49，ISS BC J-NDA 2022 Table 7.2）。

C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

肝毒性に関する重篤な有害事象は認められなかった（Table 49，ISS BC J-NDA 2022 Table 7.2）。

2.1.7.1.1.1.3. 肝毒性に関する有害事象に関連する死亡

C3441009 試験のタラゾパリブ群で死亡と関連する肝障害（患者 ID 1299-0002）および VOD（患者 ID 1436-0001）が認められた（VOD は modified SMQ「薬剤に関連する肝障害–包括的検索」ではなく，PT の VOD にてコード化）（ISS BC J-NDA 2022 Table 8.2）。肝障害は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。VOD は治験担当医師によりタラゾパリブと関連があると判断されたが，治験依頼者は得られた情報とともに症例を検証した肝臓専門医師 2 名の判断に基づき VOD が死因である可能性は低いと判断した［総括報告書（主要評価）14.3.3 項］。

2.1.7.1.1.1.4. 治験薬の投与中止および用量調節に至った肝毒性に関する有害事象

治験薬の投与中止に至った肝毒性に関する有害事象

タラゾパリブ 1 mg/日集団

治験薬の投与中止に至った肝毒性に関する有害事象は，ALT 増加（2/525 例，0.4%）および AST 増加（1 例，0.2%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 5.2）。

C3441009 試験

治験薬の投与中止に至った肝毒性に関する有害事象はタラゾパリブ群で認められた ALT 増加（1/286 例，0.3%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 5.2）。

C3441030 試験（タラゾパリブ 1 mg 投与症例 23 例）

治験薬の投与中止に至った肝毒性に関する有害事象は認められなかった（ISS BC J-NDA 2022 Table 5.2，総括報告書 12.2.4.1 項）。

治験薬の用量調節に至った肝毒性に関する有害事象

タラゾパリブ 1 mg/日集団

治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った肝毒性に関する有害事象は，ALT 増加（4 例，0.8%），AST 増加（3 例，0.6%），血中 ALP 増加および高ビリルビン血症（各 2 例，0.4%），γ－GTP 増加，血中ビリルビン増加および高トランスアミナーゼ血症（各 1 例，0.2%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 6.5）。

C3441009 試験

治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った肝毒性に関する有害事象は，タラゾパリブ群では ALT 増加および AST 増加（各 3/286 例，1.0%），血中 ALP 増加および血中ビリルビン増加（各 1 例，0.3%），PCT 群では ALT 増加（4/126 例，3.2%），AST 増加，血中 ALP 増加，INR 増加および肝機能検査異常（各 1 例，0.8%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 6.5）。

C3441030 試験（タラゾパリブ 1 mg 投与症例 23 例）

治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った肝毒性に関する有害事象は認められなかった（ISS BC J-NDA 2022 Table 6.5）。

2.1.7.1.1.1.5. 肝毒性に関する有害事象のまとめ

肝毒性に関する有害事象は全体として軽度（Grade 1）～中等度（Grade 2）が多く，C3441009 試験ではタラゾパリブ群（33/286 例，11.5%）よりも PCT 群（27/126 例，21.4%）の方で発現頻度が高かった（Table 49）。C3441009 試験では肝毒性に関する重篤な有害事象，投与中止または用量調節に至った有害事象の発現頻度および重症度について，投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。タラゾパリブ 1 mg/日集団（C3441009 試験のタラゾパリブ群）の 2 例で肝毒性に関する有害事象に関連する死亡が認められた（2.1.7.1.1.1.3 項）。C3441030 試験では肝毒性に関する有害事象のうち，ALT 増加 1 例が治験薬と関連があると判断された。

2.1.7.1.1.2. MDS/AML

MDS および AML（死亡の転帰を含む）は，乳癌または卵巣癌患者で他の PARP 阻害薬の投与を受けた患者の 2%未満で報告されている[5,6,7,8]。

MDS

タラゾパリブ 1 mg/日集団では，SMQ「骨髄異形成症候群」（広域）に該当する有害事象が 3/525 例（0.6%）に 4 件認められた（ISS BC J-NDA 2022 Table 9.2）。いずれも C3441009 試験のタラゾパリブ群で認められた汎血球減少症（患者 ID 1217-0004，1378-0012，1379-0013）および骨髄異形成症候群（患者 ID 1379-0013）であった。

AML

タラゾパリブ 1 mg/日集団では AML の可能性がある有害事象は認められず，C3441009 試験の PCT 群で 1/126 例（0.8%）に急性前骨髄球性白血病が認められた（ISS BC J-NDA 2022 Table 9.3）。

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

2.1.7.1.2. 器官別または症候群別のその他の重要な有害事象（転移乳癌）

2.1.7.1.2.1. 骨髄抑制

2.1.7.1.2.1.1. 骨髄抑制に関する有害事象

骨髄抑制に関する有害事象は modified SMQ「造血障害による血球減少症」を用いて解析した（1.1.2.3 項）。骨髄抑制に関する有害事象（タラゾパリブ 1 mg/日集団）を Table 50 に示す。なお C3441030 試験では，拡大パート（19 例）での modified SMQ「造血障害による血球減少症」を用いた解析は実施していないため，タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）についての結果のみ示す。

Table 50. TEAEs Assessed by the Modified SMQ of 'Haematopoietic Cytopenias', by Descending Frequency of PT in the Talazoparib 1 mg/day Population (Integrated Safety Population)

	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies
Preferred Term	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Number of patients with at least 1 TEAE of SMQ of 'Cytopenia'	201 (70.3%)	64 (50.8%)	59 (71.1%)	46 (59.7%)	8 (21.6%)	18 (78.3%)	27 (47.4%)	355 (67.6%)
Anaemia	155 (54.2%)	24 (19.0%)	43 (51.8%)	32 (41.6%)	4 (10.8%)	13 (56.5%)	21 (36.8%)	267 (50.9%)
Neutropenia	78 (27.3%)	38 (30.2%)	22 (26.5%)	14 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (10.5%)	119 (22.7%)
Thrombocytopenia	50 (17.5%)	7 (5.6%)	27 (32.5%)	17 (22.1%)	3 (8.1%)	0 (0.0%)	6 (10.5%)	103 (19.6%)
Platelet Count Decreased	36 (12.6%)	4 (3.2%)	12 (14.5%)	0 (0.0%)	3 (8.1%)	8 (34.8%)	10 (17.5%)	67 (12.8%)
Neutrophil Count Decreased	30 (10.5%)	18 (14.3%)	10 (12.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)	12 (52.2%)	5 (8.8%)	57 (10.9%)
White Blood Cell Count Decreased	32 (11.2%)	5 (4.0%)	8 (9.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (34.8%)	5 (8.8%)	53 (10.1%)
Leukopenia	24 (8.4%)	12 (9.5%)	13 (15.7%)	4 (5.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	43 (8.2%)
Lymphopenia	13 (4.5%)	2 (1.6%)	6 (7.2%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20 (3.8%)
Lymphocyte Count Decreased	13 (4.5%)	2 (1.6%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	17 (3.2%)
Haemoglobin Decreased	5 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (1.1%)
Haematocrit Decreased	5 (1.7%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)
Red Blood Cell Count Decreased	5 (1.7%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)
Pancytopenia	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.6%)
Febrile Neutropenia	1 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Neutropenic Sepsis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Monocyte Count Decreased	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 2.12
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.
Patients with multiple events for a given preferred term are counted once only for each preferred term.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term in the All Studies column.
TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event. TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy. SMQ=Standardized MedDRA Query.
MedDRA Version: 25.0

2.1.7.1.2.1.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

骨髄抑制に関する有害事象は 355/525 例（67.6%）に認められた（Table 50）。発現頻度が 10%以上の骨髄抑制に関する有害事象は，貧血（267 例，50.9%），好中球減少症（119 例，22.7%），血小板減少症（103 例，19.6%），血小板数減少（67 例，12.8%），好中球数減少（57 例，10.9%）および白血球数減少（53 例，10.1%）であった。Grade 3 または Grade 4 の事象は貧血（Grade 3：35.4%，Grade 4：0.6%，以下同順），好中球減少症（12.4%，1.9%），血小板減少症（8.4%，2.3%），血小板数減少（3.8%，1.7%），好中球数減少（4.6%，0.2%）および白血球数減少（3.2%，0.0%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 2.4）。発熱性好中球減少症 2 例（0.4%）および好中球減少性敗血症 1 例（0.2%）は，治験担当医師によりタラゾパリブと関連があると判断された（ISS BC J-NDA 2022 Table 4.1）。

2.1.7.1.2.1.1.2. C3441009 試験

骨髄抑制に関する有害事象はタラゾパリブ群で 201/286 例（70.3%），PCT 群で 64/126 例（50.8%）に認められた（Table 50）。タラゾパリブ群の方が PCT 群よりも発現頻度が 5%以上高い事象は貧血（54.2%，19.0%），血小板減少症（17.5%，5.6%），血小板数減少（12.6%，3.2%）および白血球数減少（11.2%，4.0%）であった。PCT 群の方がタラゾパリブ群よりも発現頻度が高い事象は好中球減少症（30.2%，27.3%），好中球数減少（14.3%，10.5%），白血球減少症（9.5%，8.4%），発熱性好中球減少症（0.8%，0.3%）および単球数減少（0.8%，0.0%）であった。好中球減少性敗血症は認められなかった。タラゾパリブ群の方が PCT 群よりも発現頻度が 5%以上高い Grade 3 または Grade 4 の事象は，貧血（40.2%，4.8%），血小板減少症（8.0%，1.6%）および血小板数減少（6.6%，0.0%）であった。一方で PCT 群の方がタラゾパリブ群よりも発現頻度が高い Grade 3 または Grade 4 の事象は，好中球減少症（24.6%，18.9%），好中球数減少（10.3%，4.5%），白血球減少症（5.6%，3.5%）および発熱性好中球減少症（0.8%，0.3%）であった［総括報告書補遺（治験終了）Table 14.3.1.3.2.2］。

成長因子製剤の投与が必要であった患者は，タラゾパリブ群で 25 例（8.7%），PCT 群で 22 例（17.5%）［総括報告書補遺（治験終了）10.4 項，Table 14.1.6.1］，血小板輸血が必要であった患者は，タラゾパリブ群で 10 例（3.5%），PCT 群ではいなかった。また赤血球輸血が必要であった患者は，タラゾパリブ群で 112 例（39.2%），PCT 群で 7 例（5.6%）であった［総括報告書補遺（治験終了）Table 14.1.6.2］。

なお C3441009 試験の治験実施計画書初版では，選択基準にてヘモグロビン値 9 g/dL 以上を組み入れ可能としていたが，タラゾパリブ休薬後の投与再開前はヘモグロビン値 10 g/dL 以上（Grade 0 または Grade 1）への回復を規定していた。このため多くの患者がタラゾパリブの投与再開のために輸血を受けた［総括報告書（主要評価）Table 14.1.6.3］。

2.1.7.1.2.1.1.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

骨髄抑制に関する有害事象は 18 例（78.3%）で，貧血（13 例，56.5%），好中球数減少（12 例，52.2%），血小板数減少および白血球数減少（各 8 例，34.8%）が認められ（Table 50），貧血 13 例のうち 12 例（52.2%），好中球数減少，血小板数減少および白血球数減少はすべて治験薬と関連があると判断された（ISS BC J-NDA 2022 Table 4.1）。Grade 3 または Grade 4 の事象は

貧血（9 例，39.1%），好中球数減少（5 例，21.7%）および白血球数減少（3 例，13.0%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 3.1）。

2.1.7.1.2.1.2. 骨髄抑制に関する重篤な有害事象

2.1.7.1.2.1.2.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

骨髄抑制に関する重篤な有害事象は，貧血（27/525 例，5.1%），血小板数減少および血小板減少症（各 7 例，1.3%），好中球減少症（3 例，0.6%），汎血球減少症（2 例，0.4%），白血球減少症，発熱性好中球減少症，好中球数減少および好中球減少性敗血症（各 1 例，0.2%）が認められた（ISS BC J-NDA 2022 Table 7.2）。

2.1.7.1.2.1.2.2. C3441009 試験

骨髄抑制に関する重篤な有害事象は，タラゾパリブ群では貧血（18/286 例，6.3%），血小板数減少（4 例，1.4%），好中球減少症（3 例，1.0%），血小板減少症および汎血球減少症（各 2 例，0.7%），発熱性好中球減少症，白血球減少症および好中球数減少（各 1 例，0.3%），PCT 群では好中球減少症（4 例，3.2%），好中球数減少（2 例，1.6%）および発熱性好中球減少症（1 例，0.8%）が認められた（ISS BC J-NDA 2022 Table 7.2）。

2.1.7.1.2.1.2.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

骨髄抑制に関する重篤な有害事象は認められなかった（Table 50，ISS BC J-NDA 2022 Table 7.2）。

2.1.7.1.2.1.3. 骨髄抑制に関する有害事象に関連する死亡

タラゾパリブ 1 mg/日集団，C3441009 試験および C3441030 試験のいずれにおいても，骨髄抑制に関する有害事象に関連する死亡は認められなかった（ISS BC J-NDA 2022 Table 8.2）。

2.1.7.1.2.1.4. 治験薬の投与中止および用量変更に至った骨髄抑制に関する有害事象

治験薬の投与中止に至った骨髄抑制に関する有害事象

タラゾパリブ 1 mg/日集団

治験薬の投与中止に至った骨髄抑制に関する有害事象は，貧血（4/525 例，0.8%），好中球減少症および血小板減少症（各 1 例，0.2%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 5.2）。

C3441009 試験

治験薬の投与中止に至った骨髄抑制に関する有害事象は，タラゾパリブ群では貧血（3 例，1.0%），好中球減少症および血小板減少症（各 1 例，0.3%），PCT 群では好中球減少症（1 例，0.8%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 5.2）。

C3441030 試験（タラゾパリブ 1 mg 投与症例 23 例）

治験薬の投与中止に至った骨髄抑制に関する有害事象は認められなかった（ISS BC J-NDA 2022 Table 5.2）。

治験薬の用量調節に至った骨髄抑制に関する有害事象

タラゾパリブ 1 mg/日集団

治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った骨髄抑制に関する有害事象は，貧血（175/525 例，33.3%），好中球減少症（79 例，15.0%），血小板減少症（69 例，13.1%），血小板数減少（32 例，6.1%），好中球数減少（26 例，5.0%），白血球数減少（18 例，3.4%），白血球減少症（17 例，3.2%），リンパ球数減少およびリンパ球減少症（各 9 例，1.7%），ヘモグロビン減少（5 例，1.0%），発熱性好中球減少症（2 例，0.4%），ヘマトクリット減少および好中球減少性敗血症（各 1 例，0.2%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 6.5）。

C3441009 試験

治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った骨髄抑制に関する有害事象は，タラゾパリブ群では貧血（111/286 例，38.8%），好中球減少症（56 例，19.6%），血小板減少症（33 例，11.5%），血小板数減少（19 例，6.6%），好中球数減少および白血球数減少（各 15 例，5.2%），白血球減少症（11 例，3.8%），リンパ球数減少およびリンパ球減少症（各 7 例，2.4%），ヘモグロビン減少（4 例，1.4%），発熱性好中球減少症およびヘマトクリット減少（各 1 例，0.3%），PCT 群では好中球減少症（18/126 例，14.3%），好中球数減少（12 例，9.5%），白血球数減少，貧血および白血球減少症（各 3 例，2.4%），血小板減少症，血小板数減少，リンパ球減少症および発熱性好中球減少症（各 1 例，0.8%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 6.5）。

C3441030 試験（タラゾパリブ 1 mg 投与症例 23 例）

治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った骨髄抑制に関する有害事象は，貧血（8 例，34.8%），好中球数減少（5 例，21.7%）および血小板数減少（2 例，8.7%）であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 6.5）。

2.1.7.1.2.1.5. 骨髄抑制に関する有害事象のまとめ

治験薬の用量調節（休薬または減量）に至った骨髄抑制に関する有害事象は，タラゾパリブ 1 mg/日集団，C3441009 試験および C3441030 試験のいずれも 30%超の患者で認められたが，治験薬の投与中止に至った骨髄抑制に関する有害事象はいずれも 1%未満であった。

治験薬の投与中止に至った骨髄抑制に関する有害事象の発現頻度が低いことを考慮すると，血液学的毒性は必要に応じタラゾパリブの用量調節（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った。

2.1.7.1.2.2. 肺臓炎

肺臓炎は他の PARP 阻害薬の投与を受けた患者で報告されている[5,6,7,8]。タラゾパリブ 1 mg/日集団では C3441008 試験の 1 例（患者 ID 1458-2006）に肺臓炎が認められ（ISS BC J-NDA 2022 Table 2.2），治験担当医師により治験薬と関連があると判断された。

2.1.7.1.2.3. 第 2 原発性悪性疾患

タラゾパリブは，主要な薬理作用によるゲノム不安定性により，in vitro 染色体異常試験および in vivo 小核試験において染色体構造異常誘発性を示し，ヒトにおける遺伝毒性の可能性が示唆された（M2.4 項）。第 2 原発性悪性疾患は，modified SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ 狭域）」を用いて解析した（1.1.2.3 項）。

タラゾパリブ 1 mg/日集団では第 2 原発性悪性疾患に関する有害事象が 8 例に 9 件認められた（ISS BC J-NDA 2022 Table 9.11）。認められた事象は，基底細胞癌（C3441009 試験：患者 ID 1217-0001，1361-0006）および皮膚有棘細胞癌（C3441009 試験：患者 ID 1318-0003，C3441007 試験：患者 ID 0127-1035），多形性神経膠芽細胞腫（C3441009 試験：患者 ID 1335-0002），乳管内増殖性病変（C3441010 試験：患者 ID PRP-0216-0903[e]），新生物（C3441010 試験：患者 ID PRP-0127-1011），皮膚の新生物（C3441007 試験：患者 ID 0216-0903[e]）および卵巣新生物（C3441007 試験：患者 ID 1217-1073）であった。このうち C3441009 試験のタラゾパリブ群では 4 例に 4 件の第 2 原発性悪性疾患が認められた。なお C3441009 試験の PCT 群では 1 例に 2 件の重篤な第 2 原発性悪性疾患（悪性黒色腫および第 2 原発性悪性疾患）が認められた。

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

2.1.7.2. 去勢抵抗性前立腺癌

2.1.7.2.1. 特に注目すべき有害事象（去勢抵抗性前立腺癌）

C3441021 試験で認められた特に注目すべき有害事象および器官別または症候群別のその他の重要な有害事象を Table 51 に示す。

Table 51. Summary of AESIs and OAEIs Specific to Talazoparib – Study 1021

	Any Grade, n (%)			
	Study 1021 Part 1		Study 1021 Part 2	
	1.0 mg TALA + ENZA (N=13)	0.5 mg TALA + ENZA (N=6)	TALA + ENZA (N=398)	PLAC + ENZA (N=401)
Adverse Event of Special Interest[1]				
VTE	2 (15.4)	2 (33.3)	16 (4.0)	3 (0.7)
Pneumonitis	0	0	1 (0.3)	0
AML and MDS	1 (7.7)	0	1 (0.3)[2]	0
Second Primary Malignancies	1 (7.7)	1 (16.7)	12 (3.0)	20 (5.0)

1. Aggregate term
2. AML was reported in 1 participant during the follow-up period (1021 CSR Section 5.2.2.7.1.3).
Note: AESIs included here occurred during the reporting period.
Source: 1021 CSR Table 47, CSR Table 14.3.1.2.3.a, CSR Table 60

e C3441010 試験：患者 ID PRP-0216-0903 と C3441007 試験：患者 ID 0216-0903 は同一患者

2.1.7.2.1.1. VTE

C3441021 試験（パート 1）

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

肺塞栓症

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

タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群：2 例（Grade 3 および Grade 4）に認められ，1 例は治験薬の投与中止および用量調節には至らず後遺症を伴って回復し，もう 1 例は治験薬の投与中止に至り回復しなかった。いずれも治験薬と関連なしと判断された。

深部静脈血栓症

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

静脈塞栓症

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

C3441021 試験（パート 2）

VTE に関する有害事象は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 16/398 例（4.0%），プラセボ＋エンザルタミド群で 3/401 例（0.7%）に認められた（総括報告書 Table 60）。治験薬の投与期間を考慮して調整した場合，100 人年あたりの VTE の発現頻度はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 2.4，プラセボ＋エンザルタミド群で 0.5 であった（総括報告書 Table 61）。治験薬と関連がある VTE はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 4 例（1.0%），プラセボ＋エンザルタミド群で 1 例（0.2%）に認められた（総括報告書 Table 62）。Grade 3 以上の VTE はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 2.3%，プラセボ＋エンザルタミド群で 0.7%に認められた。肺塞栓症および頚静脈血栓症により，それぞれタラゾパリブおよびエンザルタミドの投与中止に至った（総括報告書 Table 14.3.1.1.8，14.3.1.1.9）。

C3441006 試験

VTE に関する有害事象は 12/127 例（9.4%）に認められた。最も多く認められた VTE に関する有害事象は肺塞栓症（8 例，6.3%）であった（総括報告書 Table 32）。1 例に認められた肺塞栓症以外の VTE に関する有害事象は，治験薬と関連なしと判断された（総括報告書 Table 33）。その他の VTE に関する有害事象（深部静脈血栓症，頚静脈血栓症，静脈塞栓症，骨盤静脈血栓症，表在性血栓性静脈炎）は各 1 例で認められた。

2.1.7.2.1.2. 肺臓炎

C3441021 試験（パート 1）

肺臓炎は認められなかった。

C3441021 試験（パート 2）

肺臓炎は 1 例に 2 件（Grade 2 および Grade 3）認められ，治験薬の休薬に至り，いずれも治験薬と関連なしと判断された（総括報告書 Table 16.2.7.1）。

C3441006 試験

肺臓炎は 2 例に認められた。1 例で主要疾患と関連がある両側肺臓炎（Grade 2）が認められ，併用薬により回復した。もう 1 例では治験薬と関連がある無症候性の肺臓炎（Grade 1）が認められ，治験終了時に継続中であった（総括報告書 Table 32，33）。

2.1.7.2.1.3. MDS/AML

C3441021 試験（パート 1）

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

C3441021 試験（パート 2）

タラゾパリブ＋エンザルタミド群の 1 例に Grade 3 の MDS が認められ，タラゾパリブのみの投与中止に至り回復せず，治験薬（タラゾパリブ）と関連があると判断された（総括報告書 Table 16.2.7.1）。また，追跡調査期間中に 1 件の AML が認められた（総括報告書 5.2.2.7.1.3 項）。

C3441006 試験

MDS/AML は認められなかった。

2.1.7.2.1.4. 第 2 原発性悪性疾患

C3441021 試験（パート 1）

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

肺腺癌

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

結腸癌

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

C3441021 試験（パート 2）

第 2 原発性悪性疾患に関する有害事象の発現頻度は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 12/398 例（3.0%），プラセボ＋エンザルタミド群で 20/401 例（5.0%）に認められ，いずれも治験薬と関連なしと判断された（総括報告書 Table 60，61）。Grade 3 以上の事象はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 2.3%，プラセボ＋エンザルタミド群で 3.7%に認められた。プラセボ＋エンザルタミド群では，1 例に Grade5 の肺の悪性新生物が認められた（Table 42）。

C3441006 試験

第 2 原発性悪性疾患に関する有害事象は，3/127 例（2.4%）に認められ，いずれも治験薬と関連なしと判断された（総括報告書 Table 32）。なお，1 例で認められた癌性リンパ管症は誤って第 2 原発性悪性疾患として記録されたが，治験責任医師は疾患進行に起因すると判断した。

2.1.7.2.1.5. エンザルタミド特有の特に注目すべき有害事象

C3441021 試験では，エンザルタミド特有の特に注目すべき有害事象の評価に基づく新たな安全性シグナルは認められなかった（総括報告書 5.2.2.7.2 項）。エンザルタミド特有の特に注目すべき有害事象は，多くが両群で同程度の発現頻度であったが，タラゾパリブ＋エンザルタミド群の方がプラセボ＋エンザルタミド群よりも 5%以上発現頻度が高かった事象は，好中球減少症／好中球数減少（タラゾパリブ＋エンザルタミド群 35.7%，プラセボ＋エンザルタミド群 7.0%，以下同順）および骨折（19.8%，12.0%）であった。

2.1.7.2.2. 器官別または症候群別のその他の重要な有害事象（去勢抵抗性前立腺癌）

2.1.7.2.2.1. 骨髄抑制

2.1.7.2.2.1.1. 骨髄抑制に関する有害事象

2.1.7.2.2.1.1.1. C3441021 試験（パート 1）

骨髄抑制に関する有害事象はタラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群で 11/13 例（84.6%），タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群で 4/6 例（66.7%）に認められた。タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群で多く認められた事象（5 例以上）は，貧血（10 例），好中球減少症（8 例）および白血球減少症（6 例）であり，タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群で認められた事象はいずれも Grade 3 または Grade 4 の貧血であった。骨髄抑制に関する有害事象はすべて治験薬と関連があると判断された（総括報告書 Table 14.3.1.2.3.a，14.3.1.3.6.a）。

2.1.7.2.2.1.1.2. C3441021 試験（パート 2）

骨髄抑制に関する有害事象を Table 52（タラゾパリブ＋エンザルタミド群）および Table 53（プラセボ＋エンザルタミド群）に示す。

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

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

タラゾパリブ＋エンザルタミド群で認められた骨髄抑制に関する有害事象のうち 50.8%が Grade 3，6.5%が Grade 4 であり，主な事象（発現頻度 30%以上）は貧血（65.8%）および好中球減少症（35.7%）であった。プラセボ＋エンザルタミド群で認められた骨髄抑制に関する有害事象の多くは Grade 1 または Grade 2 であった。貧血は，両群のいずれにおいても治験薬の投与中止に至った有害事象のうち最も頻度が高かった（総括報告書 Table 14.3.1.1.8，14.3.1.1.9 および 14.3.1.1.10）。Grade 3 以上の骨髄抑制が発現するまでの期間の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群およびプラセボ＋エンザルタミド群で以下のとおりであった（タラゾパリブ＋エンザルタミド群，プラセボ＋エンザルタミド群の順）（SCS Tables 14.3.1.3.8.5～14.3.1.3.8.7）。

貧血：3.3ヵ月（範囲：0.49～31.38ヵ月），4.6ヵ月（範囲：0.99～31.31ヵ月）
好中球減少症：2.3ヵ月（範囲：0.76～26.71ヵ月），1.2ヵ月（範囲：0.43～2.5ヵ月）
血小板減少症：2.3 ヵ月（範囲：0.53～22.11 ヵ月），17.0 ヵ月（範囲：6.5～29.0 ヵ月）

Table 52. Clustered Treatment-Emergent Cytopenias by Preferred Term and Max CTCAE Grade (All Causalities) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number of Participants Evaluable for AEs	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)							
Number (%) of Participants:	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade3-Grade5 n (%)	Missing or Unknown n (%)	Total n (%)
With Any Adverse Event	20 (5.0)	43 (10.8)	202 (50.8)	26 (6.5)	0	228 (57.3)	0	291 (73.1)
ANEMIA	24 (6.0)	52 (13.1)	173 (43.5)	13 (3.3)	0	186 (46.7)	0	262 (65.8)
NEUTROPENIA	12 (3.0)	57 (14.3)	68 (17.1)	5 (1.3)	0	73 (18.3)	0	142 (35.7)
THROMBOCYTOPENIA	42 (10.6)	28 (7.0)	20 (5.0)	9 (2.3)	0	29 (7.3)	0	99 (24.9)
LEUKOPENIA	19 (4.8)	45 (11.3)	25 (6.3)	0	0	25 (6.3)	0	89 (22.4)
LYMPHOPENIA	7 (1.8)	18 (4.5)	18 (4.5)	2 (0.5)	0	20 (5.0)	0	45 (11.3)

Table 52. Clustered Treatment-Emergent Cytopenias by Preferred Term and Max CTCAE Grade (All Causalities) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number of Participants Evaluable for AEs	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=398)							
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade3-Grade5	Missing or Unknown	Total
Number (%) of Participants:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

The treatment emergent period is from first dose through 28 days after the last dose of study treatment, or before new systemic (i.e. not including surgery or radiotherapy)
antineoplastic therapy, whichever occurs first.
The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the safety analysis set within each treatment group.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied. Preferred terms for the cluster terms are as follows:
LYMPHOPENIA: Lymphopenia, Lymphocyte count decreased
LEUKOPENIA: Leukopenia, White blood cell count decreased
THROMBOCYTOPENIA: Thrombocytopenia, Platelet count decreased
NEUTROPENIA: Neutropenia, Neutrophil count decreased
ANEMIA: Anemia, Hematocrit decreased, Hemoglobin decreased, Red blood cell count decreased
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:45) Source Data: adae Table Generation: 26SEP2022 (20:27)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021 part02 csr1/adae s063
Table 14.3.1.2.3 Talazoparib is for Pfizer internal use.

Table 53. Clustered Treatment-Emergent Cytopenias by Preferred Term and Max CTCAE Grade (All Causalities) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number of Participants Evaluable for AEs	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)							
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade3-Grade5	Missing or Unknown	Total
Number (%) of Participants:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	45 (11.2)	40 (10.0)	24 (6.0)	5 (1.2)	0	29 (7.2)	0	114 (28.4)
ANEMIA	38 (9.5)	16 (4.0)	17 (4.2)	0	0	17 (4.2)	0	71 (17.7)
NEUTROPENIA	7 (1.7)	15 (3.7)	4 (1.0)	2 (0.5)	0	6 (1.5)	0	28 (7.0)
LYMPHOPENIA	5 (1.2)	14 (3.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	4 (1.0)	0	23 (5.7)
LEUKOPENIA	11 (2.7)	8 (2.0)	0	0	0	0	0	19 (4.7)
THROMBOCYTOPENIA	9 (2.2)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	4 (1.0)	0	14 (3.5)

Table 53. Clustered Treatment-Emergent Cytopenias by Preferred Term and Max CTCAE Grade (All Causalities) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number of Participants Evaluable for AEs	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=401)							
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade3-Grade5	Missing or Unknown	Total
Number (%) of Participants:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

The treatment emergent period is from first dose through 28 days after the last dose of study treatment, or before new systemic (i.e. not including surgery or radiotherapy)
antineoplastic therapy, whichever occurs first.
The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the safety analysis set within each treatment group.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied. Preferred terms for the cluster terms are as follows:
LYMPHOPENIA: Lymphopenia, Lymphocyte count decreased
LEUKOPENIA: Leukopenia, White blood cell count decreased
THROMBOCYTOPENIA: Thrombocytopenia, Platelet count decreased
NEUTROPENIA: Neutropenia, Neutrophil count decreased
ANEMIA: Anemia, Hematocrit decreased, Hemoglobin decreased, Red blood cell count decreased
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:45) Source Data: adae Table Generation: 26SEP2022 (20:27)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021 part02 csr1/adae s063
Table 14.3.1.2.3 Talazoparib is for Pfizer internal use.

2.1.7.2.2.1.1.3. C3441006 試験

骨髄抑制に関する有害事象は 68/127 例（53.5%）に認められ，64 例（50.4%）が治験薬と関連があると判断された。最も多く認められた骨髄抑制に関する有害事象は貧血（48.8%）であった。Grade 3 の事象は 41 例（32.3%），Grade 4 の事象は 5 例（3.9%）（血小板減少症およびリンパ球減少症）に認められ，Grade 5 の事象は認められなかった（総括報告書 Table 34，35）。

2.1.7.2.2.1.2. 骨髄抑制に関する有害事象のまとめ

C3441021 試験ではタラゾパリブ＋エンザルタミド群での貧血の発現頻度が高く，タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与時の骨髄抑制に関する有害事象の発現頻度は，プラセボとエンザルタミドの併用投与時よりも高かった。これらの貧血のリスクは，タラゾパリブの既知の安全性プロファイルと一致していた。治験薬の投与中止に至った骨髄抑制に関する有害事象の発現頻度は低く，Grade 5 の事象は認められなかった。

2.1.8. COVID-19 に関連する有害事象（去勢抵抗性前立腺癌）

COVID-19 パンデミックによる安全性評価への重大な影響はなかった。感染拡大期間中，治験実施施設への来院を選択しなかった患者を対象としたオンライン診療により，治験実施可能な状態が維持された。

C3441021 試験（パート 1）

1 例で COVID-19 が認められたが，死亡は認められなかった。

C3441021 試験（パート 2）

タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 4.5%，プラセボ＋エンザルタミド群で 3%に COVID-19 が認められ，そのうち 4 例で COVID-19 に関連する死亡が認められた（総括報告書 3.7.4.2 項，Table 14.3.1.2.2）。

C3441006 試験

1 例で COVID-19 が認められ，治験薬を休薬した。その後は回復が認められ，治験薬投与を継続した（総括報告書 12.3.1 項，Appendix 16.2.7，Listing 16.2.7.6）。

2.2. 個別有害事象の叙述による説明

個別有害事象の叙述は，以下の基準のいずれかに合致した事象について作成した[f]。

- 死亡（疾患進行以外）
- その他の重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 特に注目すべき有害事象
  - AML
  - MDS
  - 肝毒性
  - 肝機能検査値異常
    - AST または ALT が ULN の 5 倍超
    - AST または ALT が ULN の 3 倍超，かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上，かつ ALP が ULN の 2 倍未満
  - VTE
  - 第 2 原発性悪性疾患
  - 肺臓炎

f タラゾパリブ 1 mg/日集団に含まれる試験のうち C3441009 試験，C3441008 試験，C3441007 試験，C3441005 試験および C3441010 試験では，米国申請データ（2017 年カットオフ）以降，一部作成していないものもある。

叙述は各試験総括報告書（補遺を含む）の 14.3.3 項に示した。

3. 臨床検査値の評価

3.1. 転移乳癌

3.1.1. 血液学的検査

ベースラインから Grade が 2 以上増加した血液学的検査値異常（タラゾパリブ 1 mg/日集団）の要約を Table 54 に示す。またベースライン後に認められた Grade 3 または Grade 4 の血液学的検査値異常（タラゾパリブ 1 mg/日集団）の要約を Table 55 に示す。

Table 54. Summary of ≥2 Toxicity Grade Increases From Baseline in Hematology Laboratory Parameters (Integrated Safety Population)

	Number of Patients with Toxicity Grade Increase of 2 or more [3]							
	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies
Parameter (Unit) [Direction of Criteria]	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Hemoglobin (g/L) [Low]	133 (46.5%)	13 (10.3%)	35 (42.2%)	29 (37.7%)	2 (5.4%)	0 (0.0%)	16 (28.1%)	217 (41.3%)
Leukocytes (10^6/L) [Low]	146 (51.0%)	59 (46.8%)	31 (37.3%)	29 (37.7%)	2 (5.4%)	11 (47.8%)	11 (19.3%)	230 (43.8%)
Lymphocytes (10^6/L) [Low]	80 (28.0%)	21 (16.7%)	19 (22.9%)	22 (28.6%)	4 (10.8%)	0 (0.0%)	6 (10.5%)	133 (25.3%)
Neutrophils (10^6/L) [Low]	150 (52.4%)	74 (58.7%)	37 (44.6%)	33 (42.9%)	3 (8.1%)	10 (43.5%)	8 (14.0%)	239 (45.5%)
Platelets (10^9/L) [Low]	74 (25.9%)	5 (4.0%)	31 (37.3%)	17 (22.1%)	4 (10.8%)	2 (8.7%)	6 (10.5%)	137 (26.1%)

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 10.3
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.
[3] Based on all test results collected in the treatment emergent period. For each parameter, patients are counted once only. However, for parameters with criteria available for both low and high values, patients are counted once only for each criterion (low or high). The same patient can be counted for both criteria if the patient has laboratory values meeting each criterion.
Toxicity grades are evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).
TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.

Table 55. Summary of Postbaseline Hematology Laboratory Parameters by Toxicity Grade (3 or 4) (Integrated Safety Population)

	Number of Patients with Grade 3/4 Postbaseline Laboratory Toxicity [3]							
	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies
Parameter (Unit) [Direction of Criteria]	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Hemoglobin (g/L) [Low]	115 (40.2%)	8 (6.3%)	27 (32.5%)	21 (27.3%)	2 (5.4%)	0 (0.0%)	17 (29.8%)	182 (34.7%)
Leukocytes (10^6/L) [Low]	43 (15.0%)	31 (24.6%)	9 (10.8%)	4 (5.2%)	2 (5.4%)	3 (13.0%)	2 (3.5%)	63 (12.0%)
Lymphocytes (10^6/L) [Low]	54 (18.9%)	11 (8.7%)	17 (20.5%)	19 (24.7%)	5 (13.5%)	0 (0.0%)	8 (14.0%)	101 (19.2%)
Neutrophils (10^6/L) [Low]	65 (22.7%)	48 (38.1%)	15 (18.1%)	11 (14.3%)	1 (2.7%)	5 (21.7%)	6 (10.5%)	102 (19.4%)
Platelets (10^9/L) [Low]	44 (15.4%)	2 (1.6%)	21 (25.3%)	14 (18.2%)	3 (8.1%)	0 (0.0%)	6 (10.5%)	87 (16.6%)

	Number of Patients with Grade 3/4 Postbaseline Laboratory Toxicity [3]							
	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies
Parameter (Unit) [Direction of Criteria]	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)

ISS BC J-NDA 2022 Table 10.2

[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.

[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.

[3] Based on all test results collected in the treatment emergent period. For each parameter, patients are counted once only. However, for parameters with criteria available for both low and high values, patients are counted once only for each criterion (low or high). The same patient can be counted for both criteria if the patient has laboratory values meeting each criterion.

Toxicity grades are evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).

TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.

3.1.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

ベースラインから Grade が 2 以上増加した血液学的検査値異常は，好中球数低値（45.5%），白血球数低値（43.8%），ヘモグロビン低値（41.3%），血小板数低値（26.1%）およびリンパ球数低値（25.3%）であった（Table 54）。ベースライン後に認められた Grade 3 または Grade 4 の血液学的検査値異常は，ヘモグロビン低値（34.7%），好中球数低値（19.4%），リンパ球数低値（19.2%），血小板数低値（16.6%）および白血球数低値（12.0%）であった（Table 55）。血液学的検査値の要約を項目ごとに ISS BC J-NDA 2022 Table 10.1.1～10.1.5 に示す。

3.1.1.2. C3441009 試験

ベースラインから Grade が 2 以上増加した血液学的検査値異常は，好中球数低値（タラゾパリブ群 52.4%，PCT 群 58.7%，以下同順），白血球数低値（51.0%，46.8%），ヘモグロビン低値（46.5%，10.3%），リンパ球数低値（28.0%，16.7%）および血小板数低値（25.9%，4.0%）であった（Table 54）。PCT 群での投与薬剤別の要約は総括報告書補遺（治験終了）Table 14.3.4.2.2 に示した。ベースライン後に認められた Grade 3 または Grade 4 の血液学的検査値異常は，ヘモグロビン低値（タラゾパリブ群 40.2%，PCT 群 6.3%，以下同順），好中球数低値（22.7%，38.1%），リンパ球数低値（18.9%，8.7%），血小板数低値（15.4%，1.6%）および白血球数低値（15.0%，24.6%）であった（Table 55）。いずれの投与群でも Grade 4 のヘモグロビン低値は認められなかった。Grade 3 または Grade 4 の血液学的検査値異常のうち，タラゾパリブ群の方が PCT 群よりも発現頻度が 5%以上高い事象は，ヘモグロビン低値，リンパ球数低値および血小板数低値であり，一方で PCT 群の方がタラゾパリブ群よりも発現頻度が 5%以上高い事象は，白血球数低値および好中球数低値であった。血液学的検査値の要約を項目ごとに ISS BC J-NDA 2022 Table 10.1.1～10.1.5 に示す。

3.1.1.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

ベースラインから Grade が 2 以上増加した血液学的検査値異常は，白血球数低値（47.8%），好中球数低値（43.5%）および血小板数低値（8.7%）であった（Table 54）。ベースライン後に認められた Grade 3 または Grade 4 の血液学的検査値異常は，好中球数低値（21.7%）および白血球数低値（13.0%）であった（Table 55）。血液学的検査値の要約を項目ごとに ISS BC J-NDA 2022 Table 10.1.1～10.1.5 に示す。

拡大パート（19 例）

ベースラインから Grade が 2 以上増加した血液学的検査値異常は，白血球数低値（57.9%），好中球数低値（52.6%），ヘモグロビン低値（47.4%），リンパ球数低値（10.5%）および血小板数低値（5.3%）であった。ベースライン後に認められた Grade 3 または Grade 4 の血液学的検査値異常は，ヘモグロビン低値（47.4%），好中球数低値（21.1%），白血球数低値およびリンパ球数低値（各 10.5%）であった（総括報告書 12.4.2.1 項，Table 14.3.4.1.3.B）。

3.1.2. 生化学検査

ベースラインから Grade が 2 以上増加した血液生化学検査値異常（タラゾパリブ 1 mg/日集団）の要約を Table 56 に示す。またベースライン後に認められた Grade 3 または Grade 4 の血液生化学検査値異常（タラゾパリブ 1 mg/日集団）の要約を Table 57 に示す。

Table 56. Summary of ≥2 Toxicity Grade Increases From Baseline in Chemistry Laboratory Parameters (Integrated Safety Population)

	Number of Patients with Toxicity Grade Increase of 2 or more [3]							
	-------Randomized Study------ -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies
Parameter (Unit) [Direction of Criteria]	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Alanine Aminotransferase (U/L) [High]	8 (2.8%)	5 (4.0%)	5 (6.0%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	16 (3.0%)
Alkaline Phosphatase (U/L) [High]	8 (2.8%)	0 (0.0%)	2 (2.4%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	13 (2.5%)
Aspartate Aminotransferase (U/L) [High]	8 (2.8%)	5 (4.0%)	3 (3.6%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	13 (2.5%)
Bilirubin (umol/L) [High]	7 (2.4%)	3 (2.4%)	2 (2.4%)	8 (10.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17 (3.2%)
Creatinine (umol/L) [High]	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	5 (1.0%)

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 10.6
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.
[3] Based on all test results collected in the treatment emergent period. For each parameter, patients are counted once only. However, for parameters with criteria available for both low and high values, patients are counted once only for each criterion (low or high). The same patient can be counted for both criteria if the patient has laboratory values meeting each criterion.
Toxicity grades are evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).
TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.

Table 57. Summary of Postbaseline Chemistry Laboratory Parameters by Toxicity Grade (3 or 4) (Integrated Safety Population)

	Number of Patients with Grade 3/4 Postbaseline Laboratory Toxicity [3]							
	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies
Parameter (Unit) [Direction of Criteria]	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Alanine Aminotransferase (U/L) [High]	5 (1.7%)	3 (2.4%)	2 (2.4%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (1.9%)
Alkaline Phosphatase (U/L) [High]	6 (2.1%)	2 (1.6%)	2 (2.4%)	4 (5.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	14 (2.7%)

Parameter (Unit) [Direction of Criteria]	Number of Patients with Grade 3/4 Postbaseline Laboratory Toxicity [3]							
	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies
	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Aspartate Aminotransferase (U/L) [High]	7 (2.4%)	4 (3.2%)	3 (3.6%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	11 (2.1%)
Bilirubin (umol/L) [High]	4 (1.4%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	4 (5.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (1.5%)
Creatinine (umol/L) [High]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 10.5

[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.

[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.

[3] Based on all test results collected in the treatment emergent period. For each parameter, patients are counted once only. However, for parameters with criteria available for both low and high values, patients are counted once only for each criterion (low or high). The same patient can be counted for both criteria if the patient has laboratory values meeting each criterion.

Toxicity grades are evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).

TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.

3.1.2.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

ベースラインから Grade が 2 以上増加した血液生化学検査値異常は，ビリルビン高値（3.2%），ALT 高値（3.0%），ALP 高値および AST 高値（各 2.5%），クレアチニン高値（1.0%）であった（Table 56）。ベースライン後に認められた Grade 3 または Grade 4 の血液生化学検査値異常は，ALP 高値（2.7%），AST 高値（2.1%），ALT 高値（1.9%），ビリルビン高値（1.5%）およびクレアチニン高値（0.2%）であった（Table 57）。血液生化学検査値の要約を項目ごとに ISS BC J-NDA 2022 Table 10.4.1～10.4.5 に示す。

3.1.2.2. C3441009 試験

ベースラインから Grade が 2 以上増加した血液生化学検査値異常は，ALT 高値（タラゾパリブ群 2.8%，PCT 群 4.0%，以下同順），ALP 高値（2.8%，0.0%），AST 高値（2.8%，4.0%），ビリルビン高値（2.4%，2.4%）およびクレアチニン高値（0.3%，0.0%）であった（Table 56）。PCT 群での投与薬剤別の要約は総括報告書補遺（治験終了）Table 14.3.4.5.2 に示した。ベースライン後に認められた Grade 3 または Grade 4 の血液生化学検査値異常は，ALT 高値（タラゾパリブ群 1.7%，PCT 群 2.4%，以下同順），ALP 高値（2.1%，1.6%），AST 高値（2.4%，3.2%），ビリルビン高値（1.4%，0.8%）であった（Table 57）。血液生化学検査値の要約を項目ごとに ISS BC J-NDA 2022 Table 10.4.1～10.4.5 に示す。

3.1.2.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

ベースラインから Grade が 2 以上増加した血液生化学検査値異常は ALT 高値（4.3%）であった（Table 56）。ベースライン後に認められた Grade 3 または Grade 4 の血液生化学検査値異常はなかった（Table 57）。血液生化学検査値の要約を項目ごとに ISS BC J-NDA 2022 Table 10.4.1～10.4.5 に示す。

拡大パート（19 例）

ベースラインから Grade が 2 以上増加した血液生化学検査値異常は低リン血症（10.5%）および ALT 増加（5.3%）であった。ベースライン後に認められた Grade 3 または Grade 4 の血液生化学検査値異常はなかった。（総括報告書 12.4.2.2 項，Table 14.3.4.1.4.B）。

3.1.3. 肝機能検査値異常

肝機能検査値異常（タラゾパリブ 1 mg/日集団）の要約を Table 58 に示す。また最大 ALT 値に対する最大総ビリルビン値を対数変換プロットした eDISH プロットを Figure 1 示す。

Table 58. Summary of Liver Laboratory Tests (Integrated Safety Population)

	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies
Selected Liver Function Test	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Baseline								
No. patients with baseline result[3]	286 (100%)	126 (100%)	83 (100%)	77 (100%)	37 (100%)	23 (100%)	57 (100%)	525 (100%)
ALT or AST >= 3xULN	9 (3.1%)	5 (4.0%)	4 (4.8%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	14 (2.7%)
TBL > 2xULN	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Postbaseline								
No. patients with post-baseline result[4]	283 (99.0%)	118 (93.7%)	83 (100%)	76 (98.7%)	36 (97.3%)	23 (100%)	55 (96.5%)	519 (98.9%)
Postbaseline								
ALT or AST >= 3xULN	20 (7.0%)	13 (10.3%)	14 (16.9%)	7 (9.1%)	1 (2.7%)	1 (4.3%)	2 (3.5%)	44 (8.4%)
ALT or AST > 5xULN	8 (2.8%)	5 (4.0%)	4 (4.8%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	15 (2.9%)
ALT or AST > 10xULN	5 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (1.3%)
ALT or AST > 20xULN	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
TBL > 2xULN	5 (1.7%)	3 (2.4%)	1 (1.2%)	6 (7.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (2.3%)
ALT or AST >= 3xULN and TBL > 2xULN (any visit date)	5 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (1.2%)	4 (5.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (1.9%)
ALT or AST >= 3xULN and TBL > 2xULN and ALP < 2xULN (any visit date)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (1.5%)
Postbaseline								
ALT or AST >= 3xULN and TBL > 2xULN (concurrent or within 14 days)	5 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (1.2%)	4 (5.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (1.9%)
ALT or AST >= 3xULN and TBL > 2xULN and ALP <2xULN (concurrent or within 14 days)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.6%)

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 10.7

[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.

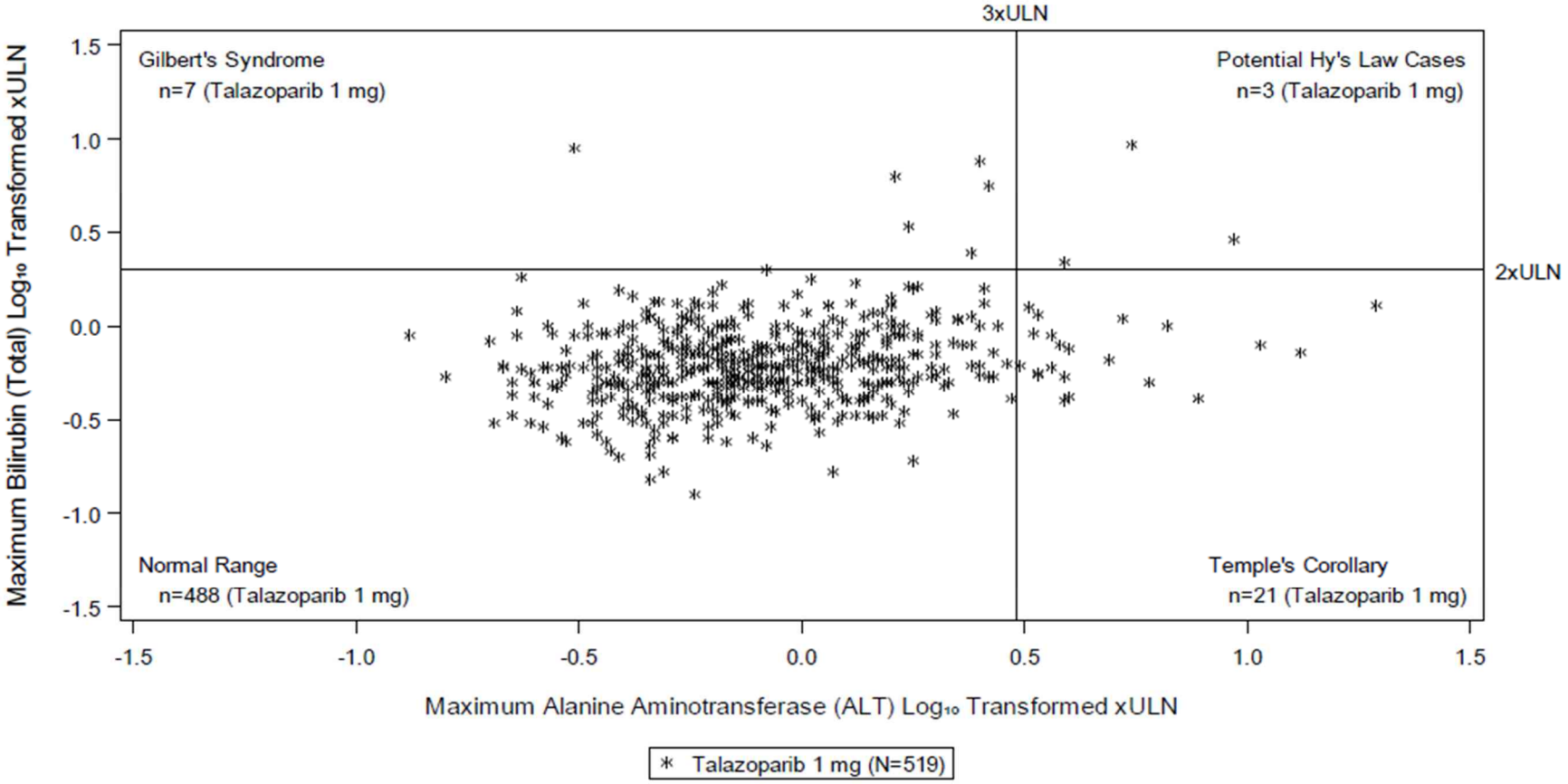
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.

[3] Patients with baseline result of any parameter of ALT, AST, TBL or ALP.

[4] Patients with postbaseline result of any parameter of ALT, AST, TBL or ALP.

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; TBL = total bilirubin; ALP = alkaline phosphatase; TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.

Figure 1. eDISH Plot of Liver Safety Data for All Patients Receiving Talazoparib 1 mg/day (Integrated Safety Population)



Source: ISS BC J-NDA 2022 Figure 10.10
eDISH = evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity.
Lab values are plotted on a log-log scale. Only patients with at least one postbaseline ALT and TBL will be included in the plot.

タラゾパリブ 1 mg/日集団では，ベースライン時の AST または ALT が ULN の 3 倍以上の患者が 14/525 例（2.7%）に認められ，このうち 9 例は C3441009 試験のタラゾパリブ群の患者であった（同試験 PCT 群では，5 例に認められた）（ISS BC J-NDA 2022 Listing 10.9）。

タラゾパリブ 1 mg/日集団では，一連の 14 日以内における AST または ALT が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超の患者が 10 例（1.9%）（C3441009 試験：患者 ID 1299-0002，1380-0003，1421-0007，1439-0009，1473-0003，C3441008 試験：患者 ID 1425-2001，C3441007 試験：患者 ID 0127-1066，0127-1069，0216-1052，1299-1068）に認められた。上記 10 例のうち 8 例では AST または ALT が ULN の 3 倍以上，総ビリルビンが ULN の 2 倍超，ALP が ULN の 2 倍未満での増加が各来院時に認められた（C3441009 試験のタラゾパリブ群 4 例，C3441008 試験 1 例および C3441007 試験 3 例）。そのうち C3441007 試験の 3 例では一連の 14 日以内における AST または ALT が ULN の 3 倍以上，総ビリルビンが ULN の 2 倍超，ALP が ULN の 2 倍未満での増加が認められたが，肝機能検査値異常に関しては別の要因があり Hy's Law の基準を満たした患者はいなかった。

3.2. 去勢抵抗性前立腺癌

3.2.1. C3441021 試験（パート 1）

いずれの投与群も，血液学的パラメータまたは血液生化学検査パラメータのベースライン後の Grade 4 への変動は認められなかった（総括報告書 Table 49，50）。タラゾパリブ 1 mg/日群での血液学的パラメータ（貧血，リンパ球数減少，好中球数減少，血小板数減少および白血球数減少）において，ベースライン後に Grade 3 への変動が認められた。Hy's Law の基準を満たした患者はいなかった（総括報告書 Table 16.2.8.1.2.a）。

3.2.2. C3441021 試験（パート 2）

<u>血液学的検査</u>

ベースラインでは Grade 2 以下で，ベースライン後に Grade 3 または Grade 4 へ変動した血液学的検査値異常の要約を Table 59 に示す。この変動は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群の方がプラセボ＋エンザルタミド群よりも多く認められており，このことは，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で認められた血液学的有害事象の結果とも一致していた（2.1.2.2 項）。

Table 59. Shift Summary Results of Labs from Grade <=2 at Baseline to Grade 3 or 4 Postbaseline (Hematology) Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE N=398			PLACEBO + ENZALUTAMIDE N=401		
Participants with Shift from Grade <= 2 at Baseline to Grade 3 or 4:	**N***	**Grade 3 n(%)**	**Grade 4 n(%)**	**N***	**Grade 3 n(%)**	**Grade 4 n(%)**
Anemia	395	185 (46.8)	0	399	18 (4.5)	0
Hemoglobin increased	395	1 (0.3)	0	399	0	0
Leukocytosis	395	0	0	399	1 (0.3)	0
Lymphocyte count decreased	395	49 (12.4)	4 (1.0)	399	28 (7.0)	1 (0.3)
Lymphocyte count increased	395	0	0	399	1 (0.3)	0
Neutrophil count decreased	395	73 (18.5)	5 (1.3)	399	5 (1.3)	3 (0.8)
Platelet count decreased	395	30 (7.6)	10 (2.5)	399	4 (1.0)	1 (0.3)
White blood cell decreased	395	39 (9.9)	0	399	0	0

Includes unplanned laboratory test results.
CTCAE version 4.03 criteria have been used.
N* = The number of participants with at least one post baseline value on-treatment.
n = The number of participants whose lab results met the criteria of CTCAE v4.03
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:45) Source Data: adlb Table Generation: 26SEP2022 (20:56)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adlb_ns1
Table 14.3.4.1.6 Talazoparib is for Pfizer internal use.

<u>生化学検査</u>

生化学検査にて，ベースラインでは Grade 2 以下で，ベースライン後に Grade 3 または Grade 4 へ変動した患者の割合は，両群ともに同程度であった（総括報告書 Table 65）。

<u>肝機能検査値異常</u>

AST または ALT が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超，かつ ALP が ULN の 2 倍未満の増加が認められた患者はいなかった（総括報告書 Figure 14.4.4.1，14.4.4.2）。また，Hy’s Law の基準を満たした患者はいなかった（総括報告書 Figure 14.4.4.1）。

3.2.3. C3441006 試験

ベースラインでは Grade 2 以下でベースライン後に Grade 3 または Grade 4 に変動した主な臨床検査値異常（発現頻度 10%以上）は，貧血 19.4%，リンパ球数減少 16.1%であった。Hy's Law の基準を満たした患者はいなかった（総括報告書 Table 14.3.4.5）。

4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

治験担当医師は，臨床的に意味があると考えられベースラインから変化した所見または異常を有害事象として報告した。

4.1. 転移乳癌

臨床的に意味があると考えられるバイタルサインの異常変動および体重変動（タラゾパリブ 1 mg/日集団）の要約を Table 60 に示す。

Table 60. Summary of Vital Sign Abnormalities and Weight Changes (Integrated Safety Population)

	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies Total [2]
	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	TLZ 1mg/day (N=525)
Systolic blood pressure:								
Number of patients with baseline result	286 (100%)	126 (100%)	83 (100%)	77 (100%)	37 (100%)	23 (100%)	57 (100%)	525 (100%)
Absolute results >180 mmHg and increase from baseline >=40 mmHg	3 (1.0%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.6%)
Absolute results <90 mmHg and decrease from baseline >30 mmHg	8 (2.8%)	2 (1.6%)	1 (1.2%)	6 (7.8%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16 (3.0%)
Diastolic blood pressure:								
Number of patients with baseline result	286 (100%)	126 (100%)	83 (100%)	77 (100%)	37 (100%)	23 (100%)	57 (100%)	525 (100%)
Absolute results >110 mmHg and >=30 mmHg increase from baseline	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Absolute results <50 mmHg and >20 mmHg decrease from baseline	15 (5.2%)	7 (5.6%)	6 (7.2%)	7 (9.1%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	29 (5.5%)
>=20 mmHg increase from baseline	39 (13.6%)	13 (10.3%)	13 (15.7%)	15 (19.5%)	7 (18.9%)	0 (0.0%)	7 (12.3%)	76 (14.5%)
Any of the above abnormalities in systolic blood pressure or diastolic blood pressure	57 (19.9%)	21 (16.7%)	20 (24.1%)	24 (31.2%)	8 (21.6%)	0 (0.0%)	7 (12.3%)	111 (21.1%)
Heart rate:								
Number of patients with baseline result	286 (100%)	126 (100%)	83 (100%)	77 (100%)	37 (100%)	0 (0.0%)	57 (100%)	502 (95.6%)
Absolute results >120 bpm and >30 bpm increase from baseline	6 (2.1%)	2 (1.6%)	2 (2.4%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (1.7%)
Absolute results <50 bpm and >20 bpm decrease from baseline	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)
Any of the above abnormalities	8 (2.8%)	2 (1.6%)	2 (2.4%)	4 (5.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14 (2.7%)
Weight:								

	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies
	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	Total [2] TLZ 1mg/day (N=525)
Number of patients with baseline result	286 (100%)	125 (99.2%)	83 (100%)	75 (97.4%)	37 (100%)	23 (100%)	56 (98.2%)	523 (99.6%)
>10% decrease from baseline	23 (8.0%)	13 (10.3%)	6 (7.2%)	6 (7.8%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	37 (7.0%)

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 11

[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.

[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.

Study Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the first dose date of study drug. All data collected in the treatment emergent period are used to do the summary. Patients are counted only once at each level of summarization.

TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.

4.1.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

バイタルサイン異常は，収縮期血圧上昇（0.6%），収縮期血圧低下（3.0%），拡張期血圧低下（5.5%），拡張期血圧の 20 mmHg 以上の上昇（14.5%），心拍数異常（2.7%，上昇 1.7%，低下 1.0%）が認められた。収縮期血圧または拡張期血圧の異常は 21.1%に認められた。10%超の体重減少は 7.0%に認められた（Table 60）。

4.1.2. C3441009 試験

バイタルサイン異常の発現頻度は投与群間で同程度であり，収縮期血圧上昇（タラゾパリブ群 0.6%，PCT 群 1.6%，以下同順），収縮期血圧低下（2.8%，1.6%），拡張期血圧低下（5.2%，5.6%），拡張期血圧の 20 mmHg 以上の上昇（13.6%，10.3%），心拍数異常（2.8%，1.6%，上昇：2.1%，1.6%，低下：0.7%，0.0%）が認められた。10%超の体重減少の発現頻度も投与群間で同程度であり，タラゾパリブ群で 8.0%，PCT 群で 10.3%であった（Table 60）。

4.1.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

臨床的に意味のあるバイタルサインの異常変動および体重変動は認められなかった（Table 60）。

拡大パート（19 例）

臨床的に意味のあるバイタルサインの異常変動および体重変動は認められなかった（総括報告書 12.5.1 項）。

心電図

心電図所見の臨床的意義は，各治験実施施設の治験担当医師により確認された。C3441008 試験および C3441009 試験では限定的に心電図データを入手した。

C3441007 試験では，ベースライン，パート 1（用量漸増パート）の Day 1 および Day 35 の投与 3～4 時間後，パート 2（拡大パート）の Cycle 1 および Cycle 2 の Day 1，ならびに投与終了時（臨床的に必要な場合）に，12 誘導心電図を記録しデータをレトロスペクティブに収集した。臨床的に意味のある心電図異常は認められず，心拍数，PR 間隔または QRS 持続期間の平均値に臨床的に意味のある変化は認められなかった（総括報告書 12.5.2 項）。Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）のベースラインからの平均変化は Cycle 1 Day 1 でわずかに認められ，Cycle 1 Day 35 および Cycle 2 Day 1 ではほぼ認められなかった。ベースラインおよびベースライン後の心電図記録を有する 96 例のうち，1 例でベースライン後の QTcF が 500 msec 超，1 例でベースライン後の QTcF が 480 msec 超 500 msec 以下（ベースラインで 500 msec 超），9 例（9.4%）でベースライン後の QTcF が 450 msec 超 480 msec 以下（うち 5 例はベースラインで 400 msec 超 450 msec 以下，3 例はベースラインで 450 msec 超 480 msec 以下），1 例でベースラインからの QTcF 延長が 60 msec，6 例（6.3%）でベースラインからの QTcF 延長が 30 msec 超 60 msec 以下であった。Bazett 法による補正 QC 間隔（QTcB）でも同様の結果が得られた。これらの結果から心臓の再分極に対する明らかな影響は認められなかった。

C3441005 試験では，中央検査機関で QTc を評価した結果，ベースライン後の QTcF または QTcB の絶対平均最大値で 500 msec 超を示した症例は認められず，ベースライン後の QTcF 延長または QTcB 延長が 60 msec 超を示した症例も認められなかった。PK-心電図データを用いた曝露量–反応解析では，タラゾパリブの推奨用量 1 mg/日にて，心拍数，QTcF および QTcB に濃度依存的な影響は認められなかった（総括報告書 13.2 項）。

4.2. 去勢抵抗性前立腺癌

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

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

5.1.1. 転移乳癌

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

5.1.1.1. 年齢

5.1.1.1.1. 小児

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

5.1.1.1.2. 成人／高齢者

年齢群別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象（タラゾパリブ 1 mg/日集団，タラゾパリブ 1 mg/日集団で発現頻度 10%以上）の一覧を Table 61 に示す。

Table 61. TEAEs by Age Group in ≥10% of Patients in the Talazoparib 1 mg/day Population, by Overall Descending Frequency of PT (Integrated Safety Population)

Preferred Term	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies Total [2]
	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	673-201 TLZ 1mg/day (N=83)	PRP-001 TLZ 1mg/day (N=77)	MDV3800-14 TLZ 1mg/day (N=37)	C3441030 TLZ 1mg/day (N=23)	MDV3800-13 TLZ 1mg/day (N=57)	TLZ 1mg/day (N=525)
Age Category:								
< 65 Years	259 (90.6%)	118 (93.7%)	69 (83.1%)	55 (71.4%)	19 (51.4%)	16 (69.6%)	30 (52.6%)	426 (81.1%)
>= 65 Years	27 (9.4%)	8 (6.3%)	14 (16.9%)	22 (28.6%)	18 (48.6%)	7 (30.4%)	27 (47.4%)	99 (18.9%)
No. of Patients with at Least 1 TEAE								
< 65 Years	256 (98.8%)	115 (97.5%)	67 (97.1%)	55 (100%)	15 (78.9%)	16 (100%)	28 (93.3%)	421 (98.8%)
>= 65 Years	26 (96.3%)	8 (100%)	14 (100%)	20 (90.9%)	13 (72.2%)	7 (100%)	24 (88.9%)	95 (96.0%)
Anaemia								
< 65 Years	138 (53.3%)	24 (20.3%)	35 (50.7%)	20 (36.4%)	1 (5.3%)	10 (62.5%)	10 (33.3%)	214 (50.2%)
>= 65 Years	17 (63.0%)	0 (0.0%)	8 (57.1%)	12 (54.5%)	3 (16.7%)	3 (42.9%)	11 (40.7%)	53 (53.5%)
Fatigue								
< 65 Years	132 (51.0%)	51 (43.2%)	32 (46.4%)	28 (50.9%)	4 (21.1%)	2 (12.5%)	2 (6.7%)	200 (46.9%)
>= 65 Years	15 (55.6%)	3 (37.5%)	5 (35.7%)	11 (50.0%)	5 (27.8%)	1 (14.3%)	10 (37.0%)	46 (46.5%)
Nausea								
< 65 Years	128 (49.4%)	56 (47.5%)	29 (42.0%)	25 (45.5%)	4 (21.1%)	5 (31.3%)	8 (26.7%)	196 (46.0%)
>= 65 Years	14 (51.9%)	4 (50.0%)	6 (42.9%)	8 (36.4%)	4 (22.2%)	1 (14.3%)	4 (14.8%)	37 (37.4%)
Headache								
< 65 Years	89 (34.4%)	27 (22.9%)	18 (26.1%)	16 (29.1%)	1 (5.3%)	4 (25.0%)	0 (0.0%)	128 (30.0%)
>= 65 Years	8 (29.6%)	2 (25.0%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	13 (13.1%)
Alopecia								
< 65 Years	64 (24.7%)	33 (28.0%)	15 (21.7%)	13 (23.6%)	0 (0.0%)	4 (25.0%)	3 (10.0%)	99 (23.2%)
>= 65 Years	14 (51.9%)	2 (25.0%)	2 (14.3%)	4 (18.2%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	3 (11.1%)	24 (24.2%)
Diarrhoea								
< 65 Years	60 (23.2%)	30 (25.4%)	24 (34.8%)	11 (20.0%)	3 (15.8%)	1 (6.3%)	2 (6.7%)	101 (23.7%)
>= 65 Years	8 (29.6%)	4 (50.0%)	4 (28.6%)	2 (9.1%)	2 (11.1%)	1 (14.3%)	1 (3.7%)	18 (18.2%)
Neutropenia								
< 65 Years	75 (29.0%)	35 (29.7%)	16 (23.2%)	11 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)	103 (24.2%)
>= 65 Years	3 (11.1%)	3 (37.5%)	6 (42.9%)	3 (13.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (14.8%)	16 (16.2%)
Vomiting								
< 65 Years	68 (26.3%)	28 (23.7%)	16 (23.2%)	12 (21.8%)	3 (15.8%)	1 (6.3%)	4 (13.3%)	103 (24.2%)
>= 65 Years	8 (29.6%)	2 (25.0%)	2 (14.3%)	3 (13.6%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	2 (7.4%)	16 (16.2%)
Constipation								
< 65 Years	60 (23.2%)	27 (22.9%)	15 (21.7%)	14 (25.5%)	3 (15.8%)	2 (12.5%)	2 (6.7%)	95 (22.3%)
>= 65 Years	7 (25.9%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	6 (27.3%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	14 (14.1%)
Decreased Appetite								

Preferred Term	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies
			673-201	PRP-001	MDV3800-14	C3441030	MDV3800-13	Total [2]
	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	TLZ 1mg/day (N=83)	TLZ 1mg/day (N=77)	TLZ 1mg/day (N=37)	TLZ 1mg/day (N=23)	TLZ 1mg/day (N=57)	TLZ 1mg/day (N=525)
< 65 Years	54 (20.8%)	25 (21.2%)	19 (27.5%)	8 (14.5%)	2 (10.5%)	1 (6.3%)	2 (6.7%)	86 (20.2%)
>= 65 Years	8 (29.6%)	3 (37.5%)	3 (21.4%)	3 (13.6%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	5 (18.5%)	20 (20.2%)
Cough								
< 65 Years	57 (22.0%)	18 (15.3%)	11 (15.9%)	12 (21.8%)	2 (10.5%)	0 (0.0%)	4 (13.3%)	86 (20.2%)
>= 65 Years	8 (29.6%)	2 (25.0%)	5 (35.7%)	2 (9.1%)	1 (5.6%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	17 (17.2%)
Thrombocytopenia								
< 65 Years	46 (17.8%)	7 (5.9%)	21 (30.4%)	10 (18.2%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)	80 (18.8%)
>= 65 Years	4 (14.8%)	0 (0.0%)	6 (42.9%)	7 (31.8%)	2 (11.1%)	0 (0.0%)	4 (14.8%)	23 (23.2%)
Back Pain								
< 65 Years	58 (22.4%)	20 (16.9%)	14 (20.3%)	10 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)	84 (19.7%)
>= 65 Years	10 (37.0%)	0 (0.0%)	5 (35.7%)	3 (13.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	18 (18.2%)
Arthralgia								
< 65 Years	55 (21.2%)	20 (16.9%)	14 (20.3%)	9 (16.4%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)	3 (10.0%)	81 (19.0%)
>= 65 Years	9 (33.3%)	0 (0.0%)	5 (35.7%)	2 (9.1%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	18 (18.2%)
Dyspnoea								
< 65 Years	47 (18.1%)	19 (16.1%)	16 (23.2%)	4 (7.3%)	0 (0.0%)	2 (12.5%)	5 (16.7%)	74 (17.4%)
>= 65 Years	7 (25.9%)	0 (0.0%)	4 (28.6%)	2 (9.1%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	3 (11.1%)	17 (17.2%)
Dizziness								
< 65 Years	47 (18.1%)	8 (6.8%)	6 (8.7%)	10 (18.2%)	0 (0.0%)	3 (18.8%)	1 (3.3%)	67 (15.7%)
>= 65 Years	6 (22.2%)	5 (62.5%)	2 (14.3%)	2 (9.1%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	11 (11.1%)
Abdominal Pain								
< 65 Years	35 (13.5%)	19 (16.1%)	12 (17.4%)	10 (18.2%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)	3 (10.0%)	61 (14.3%)
>= 65 Years	3 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (14.3%)	5 (22.7%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	2 (7.4%)	13 (13.1%)
Asthenia								
< 65 Years	41 (15.8%)	10 (8.5%)	9 (13.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)	53 (12.4%)
>= 65 Years	4 (14.8%)	2 (25.0%)	4 (28.6%)	1 (4.5%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	4 (14.8%)	14 (14.1%)
Platelet Count Decreased								
< 65 Years	31 (12.0%)	4 (3.4%)	10 (14.5%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	3 (18.8%)	3 (10.0%)	48 (11.3%)
>= 65 Years	5 (18.5%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (11.1%)	5 (71.4%)	7 (25.9%)	19 (19.2%)
Pain In Extremity								
< 65 Years	38 (14.7%)	14 (11.9%)	5 (7.2%)	6 (10.9%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)	2 (6.7%)	52 (12.2%)
>= 65 Years	7 (25.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (13.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	11 (11.1%)
Insomnia								
< 65 Years	36 (13.9%)	10 (8.5%)	8 (11.6%)	10 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	54 (12.7%)
>= 65 Years	2 (7.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (22.7%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (8.1%)
Nasopharyngitis								
< 65 Years	30 (11.6%)	9 (7.6%)	12 (17.4%)	6 (10.9%)	0 (0.0%)	2 (12.5%)	0 (0.0%)	50 (11.7%)

Preferred Term	-------Randomized Study------- -------673-301-------		-----Open-Label Uncontrolled Studies-----				Open-Label Ext.[1]	All Studies Total [2]
			673-201	PRP-001	MDV3800-14	C3441030	MDV3800-13	
	TLZ 1mg/day (N=286)	PCT (N=126)	TLZ 1mg/day (N=83)	TLZ 1mg/day (N=77)	TLZ 1mg/day (N=37)	TLZ 1mg/day (N=23)	TLZ 1mg/day (N=57)	TLZ 1mg/day (N=525)
>= 65 Years	7 (25.9%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	12 (12.1%)
Upper Respiratory Tract Infection								
< 65 Years	37 (14.3%)	13 (11.0%)	6 (8.7%)	6 (10.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (10.0%)	51 (12.0%)
>= 65 Years	4 (14.8%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	9 (9.1%)
Neutrophil Count Decreased								
< 65 Years	26 (10.0%)	18 (15.3%)	10 (14.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (50.0%)	1 (3.3%)	45 (10.6%)
>= 65 Years	4 (14.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	4 (57.1%)	4 (14.8%)	12 (12.1%)
Pyrexia								
< 65 Years	32 (12.4%)	21 (17.8%)	5 (7.2%)	9 (16.4%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	47 (11.0%)
>= 65 Years	3 (11.1%)	1 (12.5%)	1 (7.1%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	7 (7.1%)
White Blood Cell Count Decreased								
< 65 Years	28 (10.8%)	5 (4.2%)	5 (7.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (37.5%)	3 (10.0%)	42 (9.9%)
>= 65 Years	4 (14.8%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (7.4%)	11 (11.1%)

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 2.5.1.
[1] Includes all patients who completed studies PRP-001, MDV3800-03, MDV3800-04, MDV3800-14 and 673-201, subsequently enrolled in the open-label extension study MDV3800-13 and initiated treatment with talazoparib at 1mg/day in either the originating or extension study.
[2] Does not include the PCT arm of 673-301. Patients who started Studies PRP-001, MDV3800-14 or 673-201 at talazoparib 1 mg/day and continued in the extension study (MDV3800-13) are counted only once in total number of patients for 'All Studies'.
Patients with multiple events for a given preferred term are counted once only for each preferred term.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term in the All Studies column.
TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event. TLZ=Talazoparib. PCT=Physician's Choice Therapy.
MedDRA Version: 25.0

5.1.1.1.2.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

年齢の内訳は，65 歳未満が 426/525 例（81.1%），65 歳以上が 99/525 例（18.9%）であった。少なくとも 1 件の有害事象が発現した患者の割合は年齢群間で同程度であった（65 歳未満 98.8%，65 歳以上 96.0%）（Table 61）。

65 歳未満で発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血，疲労，悪心，頭痛，脱毛症，下痢，好中球減少症，嘔吐，便秘，食欲減退および咳嗽であった。65 歳以上においても 65 歳未満とおおむね同様であったが，頭痛，下痢，好中球減少症，嘔吐，便秘および咳嗽の発現頻度は 20%未満であり，血小板減少症の発現頻度は 20%以上であった。

5.1.1.1.2.2. C3441009 試験

年齢の内訳は，タラゾパリブ群では 65 歳未満が 259/286 例（90.6%），65 歳以上が 27/286 例（9.4%）であり，PCT 群では 65 歳未満が 118/126 例（93.7%），65 歳以上が 8/126 例（6.3%）であった。少なくとも 1 件の有害事象が発現した患者の割合は，両群ともに年齢群間で同程度であった（タラゾパリブ群：65 歳未満 98.8%，65 歳以上 96.3%，PCT 群：65 歳未満 97.5%，65 歳以上 100%）（Table 61）。

脱毛症は，タラゾパリブ群の 65 歳未満で 24.7%（64 例），65 歳以上で 51.9%（14 例）に認められ，65 歳未満では PCT 群（65 歳未満 28.0%，65 歳以上 25.0%）と同程度であった。一方でタラゾパリブ 1 mg/日集団では，脱毛症の発現頻度は年齢群間（65 歳未満 23.2%，65 歳以上 24.2%）で同程度であった。末梢性浮腫は，タラゾパリブ 1 mg/日集団および C3441009 試験のタラゾパリブ群のいずれも 65 歳以上の方が 65 歳未満よりも 5%以上高かった。C3441009 試験の PCT 群の 65 歳以上においても，味覚不全および末梢性浮腫の発現頻度は高かった（ISS BC J-NDA 2022 Table 2.5.1）。

5.1.1.1.2.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

年齢の内訳は，65 歳未満が 16 例（69.6%），65 歳以上が 7 例（30.4%）であった。すべての患者に少なくとも 1 件の有害事象が認められた（Table 61）。

65 歳未満で発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血，悪心，頭痛，脱毛症，好中球数減少，白血球数減少，口内炎および倦怠感であった。65 歳以上においても 65 歳未満とおおむね同様であったが，悪心，頭痛および倦怠感の発現頻度は 20%未満であり，血小板数減少および斑状丘疹状皮疹の発現頻度は 20%以上であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 2.5.1）。

拡大パート（19 例）

年齢群別の有害事象についての解析は実施していない。

PPK 解析の結果，年齢がタラゾパリブの曝露量に及ぼす臨床上意味のある影響は認められず（PMAR-EQDD-C344a-DP4-840），65 歳未満および 65 歳以上の患者での有害事象の発現頻度もおおむね同程度であった。年齢がタラゾパリブの曝露量に及ぼす臨床上意味のある影響はなかった。

上記の結果を総合すると，年齢とタラゾパリブ投与による有害事象のリスク上昇との間に明確な関連は認められなかった。

5.1.1.2. 人種

人口統計学的特性およびベースライン特性（タラゾパリブ 1 mg/日集団）を Table 10 に示した。人種別の有害事象（タラゾパリブ 1 mg/日集団）の一覧を ISS BC J-NDA 2022 Table 2.11.1 に示す。

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

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

PPK 解析の結果，人種がタラゾパリブの曝露量に及ぼす臨床的に意味のある影響はなかった（PMAR-EQDD-C344a-DP4-840）。

上記の結果を総合すると，安全性に及ぼす人種の影響はほとんどないと考えられる。

5.1.1.3. BMI

BMI 別（18 kg/m^2 以下，18～30 kg/m^2，30 kg/m^2 超）の有害事象（タラゾパリブ 1 mg/日集団）の一覧を ISS BC J-NDA 2022 Table 2.10.1 に示す。

5.1.1.3.1. タラゾパリブ 1 mg/日集団

BMI 18～30 kg/m^2 の患者で発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血，疲労，悪心，頭痛，脱毛症，下痢，好中球減少症，嘔吐，便秘および食欲減退であった。BMI 30 kg/m^2 超の患者で発現頻度が 20%以上の有害事象は BMI 18～30 kg/m^2 の患者とおおむね同様であったが，頭痛および便秘の発現頻度は 20%未満であり，咳嗽，背部痛，関節痛および呼吸困難の発現頻度は 20%以上であった。BMI 18 kg/m^2 以下の患者は 2.7%であり他の BMI 範囲の患者との比較はできなかった（ISS BC J-NDA 2022 Table 2.10.1）。

5.1.1.3.2. C3441009 試験

タラゾパリブ群では BMI 30 kg/m^2 超の患者の方が BMI 18～30 kg/m^2 の患者よりも発現頻度が 10%以上高い有害事象は疲労のみであった（ISS BC J-NDA 2022 Table 2.10.1，2.10.2）。PCT 群でも疲労の発現頻度は，BMI 30 kg/m^2 超の患者の方が BMI 18～30 kg/m^2 の患者よりも約 10%高かった。タラゾパリブ 1 mg/日集団または C3441009 試験のタラゾパリブ群での BMI 30 kg/m^2 超の患者で発現頻度が高い有害事象は，PCT 群で BMI 30 kg/m^2 超の患者でもおおむね発現頻度が高かった。

5.1.1.3.3. C3441030 試験

タラゾパリブ 1 mg 投与症例（23 例）

BMI 18～30 kg/m^2 の患者で発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血，悪心，頭痛，脱毛症，血小板数減少，好中球数減少，白血球数減少および口内炎であった。BMI 30 kg/m^2 超および 18 kg/m^2 以下の患者はそれぞれ 1 例（4.3%）および 4 例（17.4%）のみであり，BMI 範囲別での比較はできなかった（ISS BC J-NDA 2022 Table 2.10.1）。

拡大パート（19 例）

BMI 別の有害事象についての解析は実施していない。

PPK 解析の結果，体重がタラゾパリブの曝露量に及ぼす臨床的に意味のある影響はなかった（PMAR-EQDD-C344a-DP4-840）。

上記の結果を総合すると，BMI 値上昇とタラゾパリブ投与による有害事象のリスク上昇との間に明確な関連は認められなかった。

5.1.1.4. 性別

性別の有害事象（タラゾパリブ 1 mg/日集団）の一覧を ISS BC J-NDA 2022 Table 2.6 に示す。

タラゾパリブ 1 mg/日集団での性別の内訳は，女性が 469/525 例（89.3%），男性が 56/525 例（10.7%）であった。発現頻度が 10%以上の有害事象のうち，女性の方が男性よりも発現頻度が 10%以上高い有害事象は，貧血，悪心，頭痛，脱毛症，下痢，好中球減少症，嘔吐，咳嗽，背部痛，関節痛および四肢痛であった。一方で男性の方が女性よりも発現頻度が 10%以上高い有害事象は認められなかった（ISS BC J-NDA 2022 Table 2.6）。性別による有害事象の発現頻度の差は，タラゾパリブの安全性プロファイルに起因するものではなく，患者例数の不均衡によるものと示唆された。

C3441009 試験および C3441030 試験での男性患者はそれぞれ 6 例および 3 例のみであったため，性別での有害事象についての解析は実施しておらず，性別による有害事象については十分に評価することはできなかった。

なお，PPK 解析の結果から，性別がタラゾパリブの曝露量に及ぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった（PMAR-EQDD-C344a-DP4-840）。

5.1.1.5. 腎機能障害

軽度腎機能障害はクレアチニンクリアランス 60～89 mL/min，中等度腎機能障害はクレアチニンクリアランス 30～59 mL/min，重度腎機能障害はクレアチニンクリアランス 29 mL/min 以下と定義した。C3441001 試験では様々な程度の腎機能障害患者を対象として，固形癌患者におけるタラゾパリブの PK および安全性に及ぼす影響を検討した（総括報告書 11 項，12 項）。

タラゾパリブ 1 mg/日集団でのベースライン時の腎機能は，59.6%が正常，33.1%が軽度腎機能障害，7.0%が中等度腎機能障害，0.2%が重度腎機能障害であった。腎機能正常患者で発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血，疲労，悪心，頭痛，脱毛症，下痢，好中球減少症，嘔吐，背部痛，関節痛および便秘であった。軽度腎機能障害患者で発現頻度が 20%以上の有害事象は腎機能正常患者とおおむね同様であったが，食欲減退，咳嗽の発現頻度は 20%以上であり，頭痛，嘔吐，便秘，背部痛および関節痛の発現頻度は 20%未満であった。中等度腎機能障害患者で発現頻度が 20%以上の有害事象も腎機能正常患者とおおむね同様であったが，血小板減少症および血小板数減少の発現頻度は 20%以上であり，頭痛，下痢，背部痛および関節痛の発現頻度は 20%未満であった。重度腎機能障害患者は 1 例のみであり，他の程度の腎機能障害を有する患者群との比較はできなかった（ISS BC J-NDA 2022 Table 2.9.3，2.9.4）。

C3441009 試験およびタラゾパリブ 1 mg/日集団では，中等度腎機能障害患者での貧血，嘔吐，血小板減少症および血小板数減少の発現頻度は，腎機能正常患者よりも 10%以上高く，貧血の発現頻度の差は最も大きかった［C3441009 試験タラゾパリブ群：腎機能正常患者 52.3%，中等度腎機能障害患者 83.3%（以下同順），タラゾパリブ 1 mg/日集団：50.8%，73.0%］。C3441009

試験の PCT 群では，貧血の発現頻度は腎機能正常患者と軽度腎機能障害患者で同程度であった。また中等度腎機能障害患者で有害事象が認められた患者は 6 例のみであり，貧血は認められなかった（ISS BC J-NDA 2022 Table 2.9.3，2.9.4）。

また，C3441001 試験において，軽度，中等度，重度腎機能障害を有する患者（それぞれ 7 例，8 例，7 例）に本剤 0.5 mg を反復投与したとき，正常な腎機能の患者（6 例）と比較して，タラゾパリブの定常状態時の AUC_{24} はそれぞれ 12%，43%，163%増加し，C_{max} はそれぞれ 11%，32%，89%増加した。

PPK 解析の結果から，腎機能正常患者 324 例，軽度腎機能障害患者 132 例および中等度腎機能障害患者 33 例での比較を実施した。軽度および中等度腎機能障害患者では，腎機能正常患者と比較してタラゾパリブの見かけの経口クリアランス（CL/F）がそれぞれ 14.4%および 37.1%低下した（PMAR-EQDD-C344a-DP4-840）。

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

5.1.1.6. 肝機能障害

肝機能障害の定義はベースライン時の総ビリルビンまたは AST が ULN 超とした。タラゾパリブ 1 mg/日集団では，ベースライン時の総ビリルビンが ULN の 1.5 倍（Gilbert 症候群患者では 3 倍），ベースライン時の AST または ALT が ULN の 2.5 倍（肝転移の場合は 5 倍）までの患者を組み入れた。

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

タラゾパリブ 1 mg/日集団では，ベースライン時に肝機能障害患者は 24.8%で認められ，一方で肝機能正常患者は 75.2%であった。肝機能正常患者で発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血，疲労，悪心，頭痛，下痢，好中球減少症，嘔吐，便秘，食欲減退，脱毛症，咳嗽および背部痛であった。肝機能障害患者で発現頻度が 20%以上の有害事象は肝機能正常患者とおおむね同様であったが，血小板減少症の発現頻度は 20%以上であり，脱毛症，咳嗽および背部痛の発現頻度は 20%未満であった（ISS BC J-NDA 2022 Table 2.8.1）。

C3441009 試験のタラゾパリブ群で発現した血小板減少症の発現頻度は，肝機能障害患者の方が肝機能正常患者よりも 10%以上高かった（肝機能障害患者 27.8%，肝機能正常患者 14.0%）。また PCT 群で発現した血小板減少症の発現頻度も，肝機能障害患者の方が肝機能正常患者より 10%近く高かった（11.1%，3.3%）。なおタラゾパリブ 1 mg/日集団で発現した脱毛症の発現頻度は，肝機能正常患者の方が肝機能障害患者よりも 10%以上高かった（肝機能障害患者 15.4%，肝機能正常患者 26.1%）。

PPK 解析の結果，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。（PMAR-EQDD-C344a-DP4-840）。

また，C3441002 試験で正常な肝機能を有する患者 7 例，軽度肝機能障害を有する患者 9 例，中等度肝機能障害を有する患者 5 例，または重度肝機能障害を有する患者 16 例に本剤 0.5 mg を反復投与し，得られたデータを用いてポピュレーション PK 解析した。その結果，軽度，中等度，または重度肝機能障害はタラゾパリブの PK に有意な影響を及ぼさないことが示された。

5.1.2. 去勢抵抗性前立腺癌

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

5.1.2.1. 年齢

年齢群別の有害事象について解析を実施した C3441021 試験パート 2 での結果を示す。

65 歳未満，65 歳以上

年齢の内訳は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群では 65 歳未満が 78/398 例（19.6%），65 歳以上が 320/398 例（80.4%）であり，プラセボ＋エンザルタミド群では 65 歳未満が 94/401 例（23.4%），65 歳以上が 307/401 例（76.6%）であった。

タラゾパリブの投与期間の中央値は，65 歳未満（102.6 週）の方が 65 歳以上（79.6 週）よりも長かった。プラセボの投与期間の中央値は両年齢群で同程度であった（65 歳未満：66.6 週，65 歳以上：71.6 週）（SCS Table 14.4.1.1.2）。

エンザルタミドの投与期間の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群（65 歳未満：102.6 週，65 歳以上：93.6 週）およびプラセボ＋エンザルタミド群（65 歳未満：66.6 週，65 歳以上：72.1 週）ともに両年齢群間で同程度であった（SCS Table 14.4.1.2.2）。

両群ともにタラゾパリブ／プラセボの有害事象の発現頻度は，65 歳以上の方が 65 歳未満よりもおおむね高かった（SCS Table 14.3.1.1.1.2，14.3.1.2.2.2）。また，有害事象発現までの期間に両年齢群間で意味のある差は認められなかった（SCS Table 14.3.1.3.8.2）。以下に有害事象の要約を示す。

タラゾパリブ＋エンザルタミド群（65 歳未満，65 歳以上）

重篤な有害事象：25.6%，42.8%
Grade 3またはGrade 4の有害事象：53.8%，76.3%
Grade 5の有害事象：2.6%，3.4%
主な有害事象（いずれかの年齢群で発現頻度20%以上）
貧血：46.2%，70.6%
疲労：39.7%，32.2%
背部痛：29.5%，20.3%
悪心：20.5%，20.6%
好中球数減少：16.7%，40.3%
白血球数減少：17.9%，23.1%
食欲減退：11.5%，24.1%
血小板数減少：12.8%，27.5%
転倒：5.1%，20.9%

プラセボ＋エンザルタミド群（65 歳未満，65 歳以上）

重篤な有害事象：24.5%，27.4%
Grade 3またはGrade 4の有害事象：36.2%，42.0%
Grade 5の有害事象：2.1%，5.2%
主な有害事象（いずれかの年齢群で発現頻度20%以上）
疲労：29.8%，29.3%
関節痛：27.7%，17.3%

背部痛：22.3%，16.6%

75 歳未満，75 歳以上

年齢の内訳は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群では 75 歳未満が 264/398 例（66.3%），75 歳以上が 134/398 例（33.7%）であり，プラセボ＋エンザルタミド群では 75 歳未満が 268/401 例（66.8%），75 歳以上が 133/401 例（33.2%）であった。

タラゾパリブ，プラセボおよびエンザルタミド（タラゾパリブ＋エンザルタミド群およびプラセボ＋エンザルタミド群）の投与期間の中央値はいずれも，75 歳未満［タラゾパリブ，プラセボ，エンザルタミド（タラゾパリブ＋エンザルタミド群，プラセボ＋エンザルタミド群）の順：100.9 週，74.4 週，102.5 週，74.4 週］の方が 75 歳以上（60.1 週，60.1 週，74.6 週，60.1 週）よりも長かった。（SCS Table 14.4.1.1.3，14.4.1.2.3）。

両群ともにタラゾパリブ／プラセボの有害事象の発現頻度は，75 歳以上の方が 75 歳未満よりもおおむね高かった（SCS Table 14.3.1.1.1.3，14.3.1.2.2.3）。また，有害事象発現までの期間に両年齢群間で意味のある差は認められなかった（SCS Table 14.3.1.3.8.3）。以下に有害事象の要約を示す。

タラゾパリブ＋エンザルタミド群（75 歳未満，75 歳以上）

重篤な有害事象：35.6%，47.0%
Grade 3またはGrade 4の有害事象：66.3%，82.8%
Grade 5の有害事象：2.7%，4.5%
エンザルタミドの減量に至った有害事象：11.0%，27.6%
主な有害事象（いずれかの年齢群で発現頻度20%以上）
貧血：58.7%，79.9%
疲労：34.5%，32.1%
好中球数減少：31.4%，44.0%
背部痛：21.2%，23.9%
悪心：21.2%，19.4%
血小板数減少：20.5%，32.8%
白血球数減少：18.9%，28.4%
食欲減退：17.0%，30.6%
転倒：13.6%，26.1%

プラセボ＋エンザルタミド群（75 歳未満，75 歳以上）

重篤な有害事象：25.4%，29.3%
Grade 3またはGrade 4の有害事象：40.3%，41.4%
Grade 5の有害事象：2.2%，9.0%
主な有害事象（いずれかの年齢群で発現頻度20%以上）
疲労：26.1%，36.1%
背部痛：20.5%，12.8%
関節痛：20.5%，18.0%
貧血：14.6%，23.3%
食欲減退：13.1%，21.1%

5.1.2.2. 人種

アジア人，非アジア人での有害事象について解析を実施した C3441021 試験パート 2 での安全性データを示す。

タラゾパリブ＋エンザルタミド群では 126/398 例（31.7%）がアジア人，253/398 例（63.6%）が非アジア人であり，プラセボ＋エンザルタミド群では 120/401 例（29.9%）がアジア人，260/401 例（64.8%）が非アジア人であった（SCS Table 14.3.1.1.1.4）。投与期間の中央値（アジア人，非アジア人の順に記載）は，タラゾパリブで 87.6 週，86.7 週，プラセボで 72.0 週，69.9 週，エンザルタミド（タラゾパリブ＋エンザルタミド群）で 99.4 週，97.6 週，エンザルタミド（プラセボ＋エンザルタミド群）で 72.4 週，71.5 週であった（SCS Table 14.4.1.1.4，14.4.1.2.4）。両群ともにアジア人の方が非アジア人よりも減量および休薬の頻度が高かった（SCS Table 14.3.1.1.1.4）。

両群ともにタラゾパリブ／プラセボおよびエンザルタミドの有害事象の発現頻度は，事象によりアジア人と非アジア人でばらつきが認められた（SCS Table 14.3.1.1.1.4，14.3.1.2.2.4）。また，有害事象発現までの期間に両部分集団で意味のある差は認められなかった（SCS Table 14.3.1.3.8.4）。以下に有害事象の要約を示す。

タラゾパリブ＋エンザルタミド群（アジア人，非アジア人）

重篤な有害事象：31.0%，44.7%
Grade 3またはGrade 4の有害事象：79.4%，68.8%
Grade 5の有害事象：2.4%，3.2%
主な有害事象（いすれかの部分集団で発現頻度20%以上）
貧血：79.4%，60.1%
好中球数減少：55.6%，26.5%
血小板数減少：35.7%，20.2%
食欲減退：32.5%，15.8%
白血球数減少：32.5%，17.4%
便秘：23.8%，15.4%
疲労：21.4%，39.1%
背部痛：19.8%，21.3%
悪心：16.7%，20.9%

プラセボ＋エンザルタミド群（アジア人，非アジア人）

重篤な有害事象：22.5%，29.2%
Grade 3またはGrade 4の有害事象：40.8%，39.6%
Grade 5の有害事象：3.3%，5.4%
主な有害事象（いずれかの部分集団で発現頻度20%以上）
貧血：22.5%，15.0%
便秘：20.0%，15.4%
疲労：15.8%，34.6%
背部痛:10.0%，20.0%
関節痛：9.2%，23.1%

なお C3441021 試験（パート 2）の日本人集団（116 例）での安全性評価では，全体集団（799 例）と比較して特異的な傾向は認められず，おおむね同様の結果であった（2.1 項）。

5.1.2.3. 腎機能障害

C3441021 試験パート 2

タラゾパリブ＋エンザルタミド群では 340/398 例（85.4%）が腎機能正常患者／軽度腎機能障害患者，42 例（10.6%）が中等度腎機能障害患者であった。プラセボ＋エンザルタミド群では 346/401 例（86.3%）が腎機能正常患者／軽度腎機能障害患者，40 例（10.0%）が中等度腎機能障害患者であった（SCS Table 14.3.1.1.1.1）。重度腎機能障害患者は両群とも例数が少なく（4%未満），評価しなかった。

タラゾパリブ／プラセボの投与期間の中央値はいずれも，腎機能正常患者／軽度腎機能障害患者（タラゾパリブ＋エンザルタミド：91.8 週，プラセボ＋エンザルタミド：71.1 週，以下同順）の方が中等度腎機能障害患者（60.6 週，59.9 週）よりも長かった（SCS Table 14.4.1.1.1）。

両群ともにタラゾパリブ／プラセボの有害事象の発現頻度は，中等度腎機能障害患者の方が腎機能正常患者／軽度腎機能障害患者よりもやや高かった（SCS Table 14.3.1.1.1.1, 14.3.1.2.2.1）。また，有害事象発現までの期間に両部分集団で意味のある差は認められなかった（SCS Table 14.3.1.3.8.1）。以下に有害事象の要約を示す。

タラゾパリブ＋エンザルタミド群（腎機能正常患者／軽度腎機能障害患者，中等度腎機能障害患者）

重篤な有害事象：37.6%，47.6%
Grade 3またはGrade 4の有害事象：71.5%，71.4%
Grade 5の有害事象：2.9%，7.1%
主な有害事象（いずれかの部分集団で発現頻度20%以上）
貧血：66.5%，61.9%
好中球数減少：37.9%，23.8%
疲労：34.4%，23.8%
血小板数減少：24.4%，28.6%
白血球数減少：22.6%，16.7%
下痢：23.8%，13.5%
背部痛：22.1%，21.4%
食欲減退：21.5%，26.2%
悪心：20.3%，26.2%
転倒：16.5%，31.0%

プラセボ＋エンザルタミド群（腎機能正常患者／軽度腎機能障害患者，中等度腎機能障害患者）

重篤な有害事象：23.4%，50%
Grade 3またはGrade 4の有害事象：39.9%，50.0%
Grade 5の有害事象：2.3%，20.0%
主な有害事象（いずれかの部分集団で発現頻度20%以上）
疲労：27.2%，45.0%
関節痛：19.1%，20.0%
貧血：17.3%，22.5%
高血圧：14.2%，22.5%

食欲減退：13.9%，32.5%
転倒：13.0%，22.5%
下痢：12.1%，22.5%

C3441006 試験

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

5.2. 外因性要因

地理的地域がタラゾパリブの安全性に及ぼす影響および含量違いのカプセル製剤の類似性について示す。

5.2.1. 地理的地域

安全性データは 3 つの地域別（北米，欧州，その他の地域）に解析した。地域別の有害事象（タラゾパリブ 1 mg/日集団）の一覧を ISS BC J-NDA 2022 Table 2.7.1 に示し，タラゾパリブ 1 mg/日集団での結果を要約する。

地域別の患者の割合は，北米 41.3%，欧州 44.0%，その他の地域 14.7%であった。

北米の患者で発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血，疲労，悪心，頭痛，脱毛症，下痢，嘔吐，血小板減少症および関節痛であった。欧州の患者で発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血，疲労，悪心，頭痛，脱毛症，下痢，好中球減少症，嘔吐，便秘，食欲減退，咳嗽および無力症であった。その他の地域の患者で発現頻度が 20%以上の有害事象は，貧血，疲労，悪心，頭痛，脱毛症，好中球減少症，嘔吐，便秘，背部痛，血小板数減少，上気道感染および好中球数減少であった。

北米の患者で，欧州またはその他の地域の患者のいずれよりも発現頻度が 10%以上高い有害事象は疲労であった。欧州の患者で，北米またはその他の地域の患者のいずれよりも発現頻度が 10%以上高い有害事象は，貧血および無力症であった。その他の地域の患者で，北米または欧州の患者のいずれよりも発現頻度が 10%以上高い有害事象は，血小板数減少，好中球数減少および口内炎であった。

地理的地域は，タラゾパリブの安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

5.2.2. 含量違いのカプセル製剤の類似性

C3441009 試験および C3441008 試験の開始時に 0.25 mg タラゾパリブカプセル製剤が利用可能となり，両試験では 1 mg 用量として，1 mg カプセル製剤 1 個（両試験あわせて 271 例）もしくは 0.25 mg カプセル製剤 4 個（両試験あわせて 98 例）を投与した。

両試験で発現した骨髄抑制に関する有害事象をカプセル製剤ごとに示す（Table 62）。骨髄抑制に関する有害事象の発現頻度は 1 mg カプセル製剤 1 個投与の患者と 0.25 mg カプセル製剤 4 個投与の患者で同程度であり，Grade 3 以上の事象の発現頻度も同程度であった。Grade 3 以上の骨髄抑制に関する有害事象の発現頻度の 95% CI は重なっており，発現リスクは含量の異なるカプセル製剤間で差がないことが示唆された。

Table 62. Myelosuppression-Related AEs by Starting Capsule Strength in Studies 673-201 and 673-301

CLUSTER TERM	1 × 1 mg N=271		4 × 0.25 mg N=98	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
ANEMIA[a], n (%)	150 (55.4%)	108 (39.9%)	51 (52.0%)	38 (38.8%)
95% CI	49.3%, 61.3%	34.1%, 45.9%	41.8%, 61.8%	29.4%, 49.0%
NEUTROPENIA[b], n (%)	100 (36.9%)	60 (22.1%)	34 (34.7%)	18 (18.4%)
95% CI	31.3%, 42.8%	17.4%, 27.4%	25.8%, 44.8%	11.4%, 27.3%
THROMBOCYTOPENIA[c], n (%)	85 (31.4%)	44 (16.2%)	31 (31.6%)	20 (20.4%)
95% CI	25.9%, 37.2%	12.1%, 21.1%	22.7%, 41.8%	13.2%, 29.4%
LEUKOPENIA[d], n (%)	51 (18.8%)	18 (6.6%)	24 (24.5%)	7 (7.1%)
95% CI	14.5%, 23.9%	4.1%, 10.2%	16.5%, 34.0%	3.2%, 14.0%
LYMPHOPENIA[e], n (%)	23 (8.5%)	11 (4.1%)	7 (7.1%)	3 (3.1%)
95% CI	5.6%, 12.4%	2.1%, 7.1%	3.2%, 14.0%	0.8%, 8.3%

Source: ISS BC J-NDA 2022 Table 9.7, ISS BC J-NDA 2022 Table 9.8, ISS BC J-NDA 2022 Table 9.9, and ISS BC J-NDA 2022 Table 9.10
a. Includes preferred terms of anemia, haematocrit decreased, hemoglobin decreased or red blood cell count decreased.
b. Includes preferred terms of neutropenia or neutrophil count decreased.
c. Includes preferred terms of thrombocytopenia or platelet count decreased.
d. Includes preferred terms of leukopenia or white blood cell count decreased.
e. Includes preferred terms of lymphopenia or lymphocyte count decreased.

PPK 解析の結果から，カプセル製剤の含量の違いは，タラゾパリブの吸収速度に関する有意な共変量であるが，吸収量に影響を及ぼさないことが示された。構築した PPK モデルを用いたシミュレーションの結果，4×0.25 mg カプセル（試験製剤）と 1×1 mg カプセル（標準製剤）の幾何最小二乗平均値の比の 90%CI が，AUC および C_{max} ともに生物学的同等性の範囲内にあることが示された。また，曝露量-反応解析の結果から，カプセル製剤の含量の違いは，検討したいずれの安全性評価項目についても共変量として特定されなかった（PMAR-EQDD-C344a-DP4-841）。

さらに，安全性，PK および曝露量–反応データの解析から，4×0.25 mg カプセル（試験製剤）と 1×1 mg カプセル（標準製剤）は臨床的に類似していることが示された。

5.3. 薬物相互作用

薬物相互作用試験の結果を M2.7.2 項に要約した。

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。PPK 解析の結果，強い P-gp 阻害薬とタラゾパリブとの併用投与ではタラゾパリブの単独投与と比較して，タラゾパリブのバイオアベイラビリティが 44.7%増加した。タラゾパリブの PK に対する P-gp 誘導薬および BCRP 阻害薬の影響を検討する試験は，併用例が少なく PPK 解析とともに実施しなかった。

In vitro では，タラゾパリブは臨床濃度域で，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 または CYP3A4 を阻害せず，CYP1A2，CYP2B6 または CYP3A4/5 を誘導しなかった。また，主要な UGT（UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7 および UGT2B15），肝臓または腎トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 および MATE2-K）を阻害しなかった。

エンザルタミドがタラゾパリブ濃度に及ぼす影響

タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド 160 mg/日の併用投与で開始した C3441021 試験（パート 1）の安全性データ評価では，7/13 例で Grade 3 の血液学的有害事象（貧血，血小板減少症および好中球減少症）による休薬および減量が認められ，これは当初の予想を上回った。PK 結果から，タラゾパリブの定常状態の C_{trough} は，エンザルタミドとの併用投与ではタラゾパリブ単剤 1 mg/日投与（進行固形癌患者または転移乳癌患者）と比較して約 2 倍上昇することが示された。

これらの安全性および PK 結果に基づき，C3441021 試験（パート 1）でタラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド 160 mg/日の併用投与を受けている患者はすべて，タラゾパリブの用量を 1 mg/日から 0.5 mg/日に減量した。パート 2 でのタラゾパリブの用量は 0.5 mg/日とし，腎機能正常患者および軽度腎機能障害患者におけるタラゾパリブの用量は 0.5 mg/日を推奨する。中等度腎機能障害患者ではタラゾパリブのクリアランスが低下したことから，中等度腎機能障害患者にタラゾパリブをエンザルタミド 160 mg/日と併用する場合，タラゾパリブの推奨開始用量は 0.35 mg/日とした。

なお，エンザルタミド濃度はタラゾパリブの影響を受けなかった。

5.4. 曝露量－反応安全性解析

タラゾパリブの曝露量と Grade 3 以上の貧血，血小板減少症および好中球減少症の関連について，C3441009 試験および C3441008 試験のデータを併合して検討した。データセットとして，タラゾパリブ投与例のうち PK データが入手可能な 367 例（C3441009 試験 285 例，C3441008 試験 82 例）からのデータを用いた。

曝露量-安全性解析では，曝露量として $C_{avg,t}$ を用いた。$C_{avg,t}$ は 0 時間から各事象の発現までの時間とした。$C_{avg,t}$ と Grade 3 以上の貧血，血小板減少症および好中球減少症の発現確率の相関については Cox 比例ハザード法を用いて検討した。その他の因子についても，各事象の発現に対する共変量として用いた。

Grade 3 以上の貧血および血小板減少症について，Cox 比例ハザードモデルの最終結果をそれぞれ Table 63 および Table 64 に示す。タラゾパリブの曝露量が高いほど，Grade 3 以上の貧血または血小板減少症のリスクが高いことが示された。

Table 63. Final Cox Proportional Hazard Model for Anemia (Studies 673-301 and 673-201)

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
Baseline hemoglobin (g/L)	-0.0364	0.9642 (0.9505, 0.9782)	6.26 E-07

Source: Exposure-Response PMAR (PMAR-EQDD-C344a-DP4-841) ePharmacology Artifact ID = 14348445
Number of patients=367; ePharmacology Artifact ID=14379497.
Cavg,t=time-varying talazoparib concentration; CI=confidence interval.

Table 64. Final Cox Proportional Hazard Model for Thrombocytopenia (Studies 673-301 and 673-201)

Variable	Coefficient	Hazard Ratio (CI)	p-value
$C_{avg,t}$ (ng/mL)	0.1502	1.1621 (1.0074, 1.3406)	0.0394
Europe vs North America	-1.4538	0.2337 (0.1005, 0.5435)	0.0007
Rest of world vs North America	-1.8304	0.1604 (0.0426, 0.6041)	0.0068
Prior platinum therapy	0.9236	2.5183 (1.4855, 4.2691)	0.0006
Baseline hemoglobin (g/L)	-0.0705	0.9320 (0.9134, 0.9509)	6.91 E-12

Table 64. Final Cox Proportional Hazard Model for Thrombocytopenia (Studies 673-301 and 673-201)

Variable	Coefficient	Hazard Ratio (CI)	p-value
Europe: time interaction term	0.0174	1.0175 (1.0032, 1.0321)	0.0167
Rest of World: time interaction term	0.0198	1.0200 (1.0044, 1.0360)	0.0121

Source: Exposure-Response PMAR (PMAR-EQDD-C344a-DP4-841) ePharmacology Artifact ID = 14399807
Number of patients=367; ePharmacology Artifact ID=14379500.
$C_{avg,t}$=time-varying talazoparib concentration; CI=confidence interval.

Grade 3 以上の好中球減少症と $C_{avg,t}$ 高値との関連性に関して傾向が認められたが，統計的に有意ではなかった（$logC_{avg,t}$ の p 値=0.0633）。Grade 3 以上の好中球減少症の多変量解析の結果を Table 65 に示す。

Table 65. Multivariate Analysis of Cox Proportional Hazard Model for Neutropenia (Studies 673-301 and 673-201)

Variable	Coefficient	Hazard Ratio (CI)	p-value
$LogC_{avg,t}$ (ng/mL)	0.7966	2.2180 (0.9568, 5.1418)	0.0633
Baseline body weight (kg)	-0.0238	0.9765 (0.9604, 0.9928)	0.0049
Baseline lactate dehydrogenase (U/L)	0.0007	1.0007 (1.0002, 1.0011)	0.0029
Baseline lymphocyte count (10^6/mL)	-0.7838	0.4566 (0.2733, 0.7631)	0.0028
Baseline absolute neutrophil count (10^6/mL)	-0.3368	0.7140 (0.6122, 0.8328)	1.77 E-05
Baseline hemoglobin (g/L)	-0.0450	0.9560 (0.9394, 0.9728)	4.48 E-07

Source: Exposure-Response PMAR (PMAR-EQDD-C344a-DP4-841) ePharmacology Artifact ID =14402927
Number of patients=362; ePharmacology Artifact ID= 14379553.
$LogC_{avg,t}$=log transformed time-varying talazoparib concentration.

さらに，最終モデルでタラゾパリブの含有用量（1 mg 用量として，1 mg カプセル製剤 1 個および 0.25 mg カプセル製剤 4 個）の影響を検討したところ，含有用量の違いと Grade 3 以上の貧血，血小板減少症および好中球減少症との間に有意な相関は認められなかった。

曝露量-安全性解析の結果は，提案の用量調節基準［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」：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）］が有害事象の管理に有効であることを支持するものであり，カプセル製剤の含量の違いはタラゾパリブの安全性プロファイルに影響を及ぼさないことが示された。（PMAR-EQDD-C344a-DP4-841）。

5.5. 妊娠および授乳時の使用

5.5.1. 妊娠可能な女性／妊娠

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

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

5.5.2. 受胎能

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

5.5.3. 授乳

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

5.6. 過量投与

臨床試験で投与されたタラゾパリブの最大用量は 2 mg/日であり，1 mg/日を超える用量では好中球減少症および血小板減少症を含む DLT が発現した。C3441009 試験の患者 1 例が Day 1 に誤ってタラゾパリブ 31 mg を自己投与した（患者 ID 1662-0001）。本過量投与後 15 分以内に胃洗浄および経口活性炭投与が実施され，症状はなく 10 日間入院した。過量投与の 3 時間後および入院中の血液学的検査および生化学検査の結果は正常であった。PK 解析の結果，治験薬曝露量は 1 mg 投与後の予測値の 10 倍であった。Day 5 での C_{max} および C_{min} は，1 mg/日の定常状態で予測される値よりもそれぞれ 20 倍および 3 倍低かった。胃洗浄の臨床的影響は不明である［総括報告書（主要評価）14.3.3.1 項］。また，C3441006 試験の患者 1 例で過量投与による Grade 1 の重篤な有害事象が発現し，治験薬が休薬された。本事象は消失した（患者 ID 102766002）（総括報告書 Table 16.2.7.1）。

5.7. 薬物乱用

タラゾパリブが習慣性を有すること，または習慣化の原因となる可能性を示すエビデンスはない。

5.8. 離脱症状および反跳現象

タラゾパリブの離脱症状および反跳現象に関する試験は実施されていない。

5.9. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

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

6. 市販後データ

タラゾパリブは 2018 年 10 月 16 日に米国で最初に承認を取得し，2019 年 6 月 20 日に欧州連合で承認を取得した。2023 年 1 月現在，75 ヵ国で承認を取得し 40 ヵ国で販売されている。なお，去勢抵抗性前立腺癌に対する適応症はいずれの国・地域においても承認されていない。

販売承認取得後のタラゾパリブ曝露の推定累計患者数は米国で 1088 例，米国以外で 1090 例である。全世界の市販後データは，各国・地域の保健当局へ新薬申請書類，年間報告書，PADER（米国 FDA）および PSUR（EMA）として提出している。

最新版の欧州の RMP（1.0 版：2019 年 12 月 5 日）では，タラゾパリブの重要な特定されたリスクはなく，重要な潜在的リスクは MDS/AML，第 2 原発性悪性疾患および生殖発生毒性であった。市販後データからはこれらに関連する事象は特定されておらず，不足情報はない。得られた安全性および有効性データに基づき，タラゾパリブのベネフィット・リスクプロファイルは引き続き良好であると判断された。

7. 付録

7.1. SCS TABLES, FIGURES, AND LISTINGS

・ISS BC J-NDA 2022（M5.3.5.3.2.BC）

・POST TEXT_SCS_2022（M5.3.5.1.3.CRPC）

・C3441021 Japan Subpopulation Analysis（M5.3.5.1.4.CRPC）

7.2. AESI 抽出条件（転移乳癌）

7.2.1. Preferred Terms Included in Hepatotoxicity

5'nucleotidase increased
AST to platelet ratio index increased
AST/ALT ratio abnormal
Acquired antithrombin III deficiency
Acquired factor IX deficiency
Acquired factor V deficiency
Acquired factor VIII deficiency
Acquired factor XI deficiency
Acquired hepatocerebral degeneration
Acquired protein S deficiency
Acute graft versus host disease in liver
Acute hepatic failure
Acute on chronic liver failure
Acute yellow liver atrophy
Alanine aminotransferase abnormal
Alanine aminotransferase increased
Allergic hepatitis
Alloimmune hepatitis
Ammonia abnormal
Ammonia increased
Anorectal varices
Anorectal varices haemorrhage
Anti factor X activity abnormal
Anti factor X activity decreased
Anti factor X activity increased
Anti-liver cytosol antibody type 1 positive
Antithrombin III decreased
Ascites
Aspartate aminotransferase abnormal
Aspartate aminotransferase increased
Asterixis
Autoimmune hepatitis
Bacterascites
Bile output abnormal
Bile output decreased
Biliary ascites
Biliary cirrhosis
Biliary fibrosis
Bilirubin conjugated abnormal
Bilirubin conjugated increased
Bilirubin excretion disorder
Bilirubin urine present
Biopsy liver abnormal
Blood alkaline phosphatase abnormal
Blood alkaline phosphatase increased
Blood bilirubin abnormal
Blood bilirubin increased
Blood bilirubin unconjugated increased
Blood cholinesterase abnormal
Blood cholinesterase decreased
Blood fibrinogen abnormal
Blood fibrinogen decreased
Blood thrombin abnormal
Blood thrombin decreased
Blood thromboplastin abnormal
Blood thromboplastin decreased
Bromosulphthalein test abnormal
Cardiohepatic syndrome
Child-Pugh-Turcotte score abnormal
Child-Pugh-Turcotte score increased
Cholaemia
Cholestasis
Cholestatic liver injury
Cholestatic pruritus
Chronic graft versus host disease in liver
Chronic hepatic failure
Chronic hepatitis
Coagulation factor IX level abnormal
Coagulation factor IX level decreased
Coagulation factor V level abnormal
Coagulation factor V level decreased
Coagulation factor VII level abnormal
Coagulation factor VII level decreased
Coagulation factor X level abnormal
Coagulation factor X level decreased
Coagulation factor decreased
Coma hepatic
Complications of transplanted liver
Computerised tomogram liver abnormal
Congestive hepatopathy
Cryptogenic cirrhosis
Cytokeratin 18 increased
Deficiency of bile secretion
Diabetic hepatopathy
Drug-induced liver injury
Duodenal varices
Flood syndrome
Foetor hepaticus
Galactose elimination capacity test abnormal
Galactose elimination capacity test decreased
Gallbladder varices
Gamma-glutamyltransferase abnormal
Gamma-glutamyltransferase increased
Gastric variceal injection
Gastric variceal ligation
Gastric varices
Gastric varices haemorrhage
Gastrooesophageal variceal haemorrhage prophylaxis
Glutamate dehydrogenase increased
Glycocholic acid increased
Graft versus host disease in liver
Granulomatous liver disease
Guanase increased
Haemorrhagic ascites
Hepaplastin abnormal
Hepaplastin decreased
Hepatectomy
Hepatic artery flow decreased

Hepatic atrophy
Hepatic calcification
Hepatic cirrhosis
Hepatic cytolysis
Hepatic encephalopathy
Hepatic encephalopathy prophylaxis
Hepatic enzyme abnormal
Hepatic enzyme decreased
Hepatic enzyme increased
Hepatic failure
Hepatic fibrosis
Hepatic fibrosis marker abnormal
Hepatic fibrosis marker increased
Hepatic function abnormal
Hepatic hydrothorax
Hepatic hypertrophy
Hepatic hypoperfusion
Hepatic infiltration eosinophilic
Hepatic lesion
Hepatic lymphocytic infiltration
Hepatic mass
Hepatic necrosis
Hepatic pain
Hepatic perfusion disorder
Hepatic sequestration
Hepatic steato-fibrosis
Hepatic steatosis
Hepatic vascular resistance increased
Hepatic venous pressure gradient abnormal
Hepatic venous pressure gradient increased
Hepatitis
Hepatitis A immunity confirmed
Hepatitis B immunity confirmed
Hepatitis E immunity confirmed
Hepatitis acute
Hepatitis cholestatic
Hepatitis chronic active
Hepatitis chronic persistent
Hepatitis fulminant
Hepatitis toxic
Hepatobiliary disease
Hepatobiliary scan abnormal
Hepatocellular foamy cell syndrome
Hepatocellular injury
Hepatomegaly
Hepatopulmonary syndrome
Hepatorenal failure
Hepatorenal syndrome
Hepatosplenomegaly
Hepatotoxicity
Hyperammonaemia
Hyperbilirubinaemia
Hypercholia
Hyperfibrinolysis
Hypertransaminasaemia
Hypoalbuminaemia
Hypocoagulable state
Hypofibrinogenaemia
Hypoprothrombinaemia
Hypothrombinaemia
Hypothromboplastinaemia
Icterus index increased
Immune-mediated cholangitis
Immune-mediated hepatic disorder
Immune-mediated hepatitis
Increased liver stiffness
International normalised ratio abnormal
International normalised ratio increased
Intestinal varices
Intestinal varices haemorrhage
Intrahepatic portal hepatic venous fistula
Ischaemic hepatitis
Jaundice
Jaundice cholestatic
Jaundice hepatocellular
Kayser-Fleischer ring
Leucine aminopeptidase increased
Liver and pancreas transplant rejection
Liver dialysis
Liver disorder
Liver function test abnormal
Liver function test decreased
Liver function test increased
Liver induration
Liver injury
Liver iron concentration abnormal
Liver iron concentration increased
Liver opacity
Liver operation
Liver palpable
Liver sarcoidosis
Liver scan abnormal
Liver tenderness
Liver transplant
Liver transplant failure
Liver transplant rejection
Liver-kidney microsomal antibody positive
Lupoid hepatic cirrhosis
Lupus hepatitis
Magnetic resonance imaging hepatobiliary abnormal
Magnetic resonance proton density fat fraction measurement
Mitochondrial aspartate aminotransferase increased
Mixed liver injury
Model for end stage liver disease score abnormal
Model for end stage liver disease score increased
Molar ratio of total branched-chain amino acid to tyrosine
Multivisceral transplantation
Nodular regenerative hyperplasia
Non-alcoholic fatty liver
Non-alcoholic steatohepatitis
Non-cirrhotic portal hypertension
Ocular icterus
Oedema due to hepatic disease
Oesophageal varices haemorrhage
Omental oedema
Osteopontin increased
Parenteral nutrition associated liver disease
Perihepatic discomfort
Peripancreatic varices
Periportal oedema
Peritoneal fluid protein abnormal
Peritoneal fluid protein decreased
Peritoneal fluid protein increased

Peritoneovenous shunt
Pneumobilia
Portal fibrosis
Portal hypertension
Portal hypertensive colopathy
Portal hypertensive enteropathy
Portal hypertensive gastropathy
Portal shunt
Portal shunt procedure
Portal tract inflammation
Portal vein cavernous transformation
Portal vein dilatation
Portal vein flow decreased
Portal vein pressure increased
Portopulmonary hypertension
Primary biliary cholangitis
Protein C decreased
Protein S abnormal
Protein S decreased
Prothrombin level abnormal
Prothrombin level decreased
Prothrombin time abnormal
Prothrombin time prolonged
Prothrombin time ratio abnormal
Prothrombin time ratio increased
Radiation hepatitis
Regenerative siderotic hepatic nodule
Renal and liver transplant
Retinol binding protein decreased
Retrograde portal vein flow
Reye's syndrome
Reynold's syndrome
Small-for-size liver syndrome
Spider naevus
Splenic artery embolisation
Splenic varices
Splenic varices haemorrhage
Splenorenal shunt
Splenorenal shunt procedure
Spontaneous bacterial peritonitis
Spontaneous intrahepatic portosystemic venous shunt
Steatohepatitis
Stomal varices
Subacute hepatic failure
Sugiura procedure
Thrombin time abnormal
Thrombin time prolonged
Total bile acids increased
Transaminases abnormal
Transaminases increased
Ultrasound liver abnormal
Urine bilirubin increased
Urobilinogen urine decreased
Urobilinogen urine increased
Varices oesophageal
Varicose veins of abdominal wall
White nipple sign
X-ray hepatobiliary abnormal
Yellow skin

7.2.2. Preferred Terms Included in Myelodysplastic Syndrome

5q minus syndrome
Allogenic bone marrow transplantation therapy
Aplastic anaemia
Bicytopenia
Blast cell count increased
Blast cell proliferation
Blast cells present
Bone marrow disorder
Bone marrow failure
Bone marrow infiltration
Bone marrow metamyelocyte count increased
Bone marrow myelogram abnormal
Bone marrow reticulin fibrosis
Bone marrow transplant
Chronic myelomonocytic leukaemia
Chronic myelomonocytic leukaemia (in remission)
Chronic myelomonocytic leukaemia with N-ras gene mutation
Cytopenia
Differential white blood cell count abnormal
Erythroblast count increased
Erythroblast morphology abnormal
Erythroid dysplasia
Erythropoiesis abnormal
Granulocytes maturation arrest
Hypoplastic anaemia
Immature granulocyte percentage increased
Leukoerythroblastic anaemia
Leukoerythroblastosis
Marrow hyperplasia
Mean platelet volume abnormal
Mean platelet volume decreased
Megakaryocytes abnormal
Megaloblasts increased
Metamyelocyte count increased
Metamyelocyte percentage increased
Mismatched donor bone marrow transplantation therapy
Monoblast count increased
Mononuclear cell count abnormal
Myeloblast count increased
Myeloblast percentage increased
Myeloblast present
Myelocyte count increased
Myelocyte percentage increased
Myelocytosis
Myelodysplastic syndrome
Myelodysplastic syndrome transformation
Myelodysplastic syndrome unclassifiable
Myeloid maturation arrest
Myeloid metaplasia
Myelosuppression
PSTPIP1-associated myeloid-related proteinaemia inflammatory syndrome
Pancytopenia
Panmyelopathy
Platelet maturation arrest
Platelet production decreased
Proerythroblast count increased

Promyelocyte count increased
Red blood cell morphology abnormal
Red blood cell siderocytes present
Red cell distribution width abnormal
Refractory anaemia with an excess of blasts
Refractory anaemia with ringed sideroblasts
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia
Refractory cytopenia with unilineage dysplasia
Sideroblastic anaemia
Unrelated donor bone marrow transplantation therapy
White blood cell analysis abnormal

7.2.3. Preferred Terms Included in Acute Myeloid Leukemia

Acute bilineal leukaemia
Acute erythroid leukaemia
Acute leukaemia
Acute leukaemia in remission
Acute megakaryocytic leukaemia
Acute megakaryocytic leukaemia (in remission)
Acute monocytic leukaemia
Acute monocytic leukaemia (in remission)
Acute myeloid leukaemia
Acute myeloid leukaemia (in remission)
Acute myeloid leukaemia recurrent
Acute myeloid leukaemia refractory
Acute myelomonocytic leukaemia
Acute promyelocytic leukaemia
Acute undifferentiated leukaemia
Blast crisis in myelogenous leukaemia
Bone marrow leukaemic cell infiltration
Chronic myelomonocytic leukaemia with N-ras gene mutation
Leukaemia
Leukaemia basophilic
Leukaemia cutis
Leukaemia granulocytic
Leukaemia in remission
Leukaemia monocytic
Leukaemia recurrent
Leukaemic cardiac infiltration
Leukaemic infiltration
Leukaemic infiltration extramedullary
Leukaemic infiltration gingiva
Leukaemic infiltration hepatic
Leukaemic infiltration ovary
Leukaemic infiltration pulmonary
Leukaemic infiltration renal
Leukaemic lymphoma
Lineage switch leukaemia
Monocytic leukaemia in remission
Myeloid leukaemia
Myeloid leukaemia in remission
Philadelphia positive acute lymphocytic leukaemia
Philadelphia positive chronic myeloid leukaemia
Precursor T-lymphoblastic leukaemia acute

7.2.4. Preferred Terms Included in Myelosuppression-Related Adverse Events

Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia
Agranulocytosis
Anaemia
Anaemia macrocytic
Aplasia pure red cell
Aplastic anaemia
Aplastic anaemia
Autoimmune aplastic anaemia
B-lymphocyte count decreased
Band neutrophil count decreased
Band neutrophil percentage decreased
Basophil count decreased
Basophilopenia
Bicytopenia
Bone marrow failure
CD19 lymphocytes decreased
Cyclic neutropenia
Cytopenia
Eosinopenia
Eosinophil count decreased
Erythroblast count decreased
Erythroid maturation arrest
Erythropenia
Febrile bone marrow aplasia
Febrile neutropenia
Full blood count decreased
Gelatinous transformation of the bone marrow
Granulocyte count decreased
Granulocyte percentage decreased
Granulocytes maturation arrest
Granulocytopenia
Haematocrit decreased
Haemoglobin decreased
Hypoplastic anaemia
Idiopathic neutropenia
Immune-mediated cytopenia
Leukopenia
Lymphocyte count decreased
Lymphopenia
Megakaryocytes decreased
Metamyelocyte count decreased
Microcytic anaemia
Monoblast count decreased
Monocyte count decreased
Monocytopenia
Myeloblast count decreased
Myelocyte count decreased
Myelosuppression
Neutropenia
Neutropenic infection
Neutropenic sepsis
Neutrophil count decreased
Normochromic normocytic anaemia
Pancytopenia
Panmyelopathy
Platelet count decreased
Platelet maturation arrest
Platelet production decreased

Platelet toxicity
Proerythroblast count decreased
Promyelocyte count decreased
Pure white cell aplasia
Radiation leukopenia
Red blood cell count decreased
Reticulocyte count decreased
Reticulocytopenia
T-lymphocyte count decreased
Thrombocytopenia
White blood cell count decreased

7.2.5. Preferred Terms Included in Second Primary Malignancies

ACTH-producing pituitary tumour
APUDoma
Abdominal neoplasm
Abdominal wall neoplasm
Abdominal wall neoplasm malignant
Acinar cell carcinoma of pancreas
Acinic cell carcinoma of salivary gland
Acral lentiginous melanoma
Acral lentiginous melanoma stage I
Acral lentiginous melanoma stage II
Acral lentiginous melanoma stage III
Acral lentiginous melanoma stage IV
Acute biphenotypic leukaemia
Acute lymphocytic leukaemia
Acute lymphocytic leukaemia (in remission)
Acute lymphocytic leukaemia refractory
Adenocarcinoid tumour of the appendix
Adenocarcinoma
Adenocarcinoma gastric
Adenocarcinoma of appendix
Adenocarcinoma of colon
Adenocarcinoma of salivary gland
Adenocarcinoma of the cervix
Adenocarcinoma pancreas
Adenoid cystic carcinoma
Adenoid cystic carcinoma of salivary gland
Adenosquamous carcinoma of the cervix
Adenosquamous carcinoma of vagina
Adenosquamous cell carcinoma
Adenosquamous cell lung cancer
Adenosquamous cell lung cancer stage 0
Adenosquamous cell lung cancer stage I
Adenosquamous cell lung cancer stage II
Adenosquamous cell lung cancer stage III
Adenosquamous cell lung cancer stage IV
Adrenal gland cancer
Adrenal neoplasm
Adrenocortical carcinoma
Adult T-cell lymphoma/leukaemia
Adult T-cell lymphoma/leukaemia refractory
Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage I
Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage II
Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage III
Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage IV
Aesthesioneuroblastoma
Aleukaemic leukaemia
Alveolar rhabdomyosarcoma
Alveolar soft part sarcoma
Ameloblastic carcinoma
Anal cancer
Anal cancer stage 0
Anal cancer stage I
Anal cancer stage II
Anal cancer stage III
Anal cancer stage IV
Anal neoplasm
Anal squamous cell carcinoma
Anaplastic astrocytoma
Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types
Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types refractory
Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage I
Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage II
Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage III
Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage IV
Anaplastic large-cell lymphoma
Anaplastic meningioma
Anaplastic oligodendroglioma
Anaplastic thyroid cancer
Angiocentric glioma
Angiocentric lymphoma
Angiocentric lymphoma refractory
Angiocentric lymphoma stage I
Angiocentric lymphoma stage II
Angiocentric lymphoma stage III
Angiocentric lymphoma stage IV
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma refractory
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage I
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage II
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage III
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage IV
Angiosarcoma
Apocrine breast carcinoma
Appendix cancer
Astroblastoma
Astrocytoma
Astrocytoma malignant
Atypical fibroxanthoma
Atypical teratoid/rhabdoid tumour of CNS
B precursor type acute leukaemia
B-cell lymphoma
B-cell lymphoma refractory
B-cell lymphoma stage I
B-cell lymphoma stage II
B-cell lymphoma stage III
B-cell lymphoma stage IV
B-cell lymphoma unclassifiable
B-cell prolymphocytic leukaemia
B-cell small lymphocytic lymphoma
B-cell small lymphocytic lymphoma refractory
B-cell small lymphocytic lymphoma stage I

B-cell small lymphocytic lymphoma stage II
B-cell small lymphocytic lymphoma stage III
B-cell small lymphocytic lymphoma stage IV
B-cell type acute leukaemia
B-cell unclassifiable lymphoma high grade
B-cell unclassifiable lymphoma low grade
Basal cell carcinoma
Basosquamous carcinoma
Basosquamous carcinoma of skin
Bile duct adenocarcinoma
Bile duct adenosquamous carcinoma
Bile duct cancer
Bile duct cancer stage 0
Bile duct cancer stage I
Bile duct cancer stage II
Bile duct cancer stage III
Bile duct cancer stage IV
Bile duct squamous cell carcinoma
Biliary neoplasm
Biphasic mesothelioma
Bladder adenocarcinoma stage 0
Bladder adenocarcinoma stage I
Bladder adenocarcinoma stage II
Bladder adenocarcinoma stage III
Bladder adenocarcinoma stage IV
Bladder adenocarcinoma stage unspecified
Bladder cancer
Bladder cancer stage 0, with cancer in situ
Bladder cancer stage 0, without cancer in situ
Bladder cancer stage I, with cancer in situ
Bladder cancer stage I, without cancer in situ
Bladder cancer stage II
Bladder cancer stage III
Bladder cancer stage IV
Bladder neoplasm
Bladder squamous cell carcinoma stage 0
Bladder squamous cell carcinoma stage I
Bladder squamous cell carcinoma stage II
Bladder squamous cell carcinoma stage III
Bladder squamous cell carcinoma stage IV
Bladder squamous cell carcinoma stage unspecified
Bladder transitional cell carcinoma
Bladder transitional cell carcinoma stage 0
Bladder transitional cell carcinoma stage I
Bladder transitional cell carcinoma stage II
Bladder transitional cell carcinoma stage III
Bladder transitional cell carcinoma stage IV
Blast cell crisis
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia
Bone cancer
Bone giant cell tumour
Bone giant cell tumour malignant
Bone marrow tumour cell infiltration
Bone neoplasm
Bone sarcoma
Borderline mucinous tumour of ovary
Borderline ovarian tumour
Borderline serous tumour of ovary
Bowen's disease
Brain neoplasm
Brain neoplasm malignant
Brain sarcoma
Brain stem glioma
Brain teratoma
Breast angiosarcoma
Breast cancer
Breast cancer female
Breast cancer in situ
Breast cancer male
Breast cancer stage I
Breast cancer stage II
Breast cancer stage III
Breast cancer stage IV
Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma
Breast neoplasm
Breast sarcoma
Brenner tumour
Bronchial carcinoma
Bronchial neoplasm
Bronchioloalveolar carcinoma
Burkitt's leukaemia
Burkitt's lymphoma
Burkitt's lymphoma refractory
Burkitt's lymphoma stage I
Burkitt's lymphoma stage II
Burkitt's lymphoma stage III
Burkitt's lymphoma stage IV
Buschke-Lowenstein's tumour
CNS germinoma
Cancer in remission
Cancer with a high tumour mutational burden
Carcinoid tumour
Carcinoid tumour in the large intestine
Carcinoid tumour of the gastrointestinal tract
Carcinoid tumour of the liver
Carcinoid tumour of the mesentery
Carcinoid tumour of the ovary
Carcinoid tumour of the pancreas
Carcinoid tumour of the prostate
Carcinoid tumour of the small bowel
Carcinoid tumour of the stomach
Carcinoid tumour pulmonary
Carcinoma ex-pleomorphic adenoma
Carcinoma in situ
Carcinoma in situ of eye
Carcinoma in situ of penis
Carcinoma in situ of skin
Carcinoma in situ of trachea
Cardiac neoplasm malignant
Cardiac neoplasm unspecified
Cardiac teratoma
Cartilage neoplasm
Central nervous system leukaemia
Central nervous system lymphoma
Central nervous system melanoma
Central nervous system neoplasm
Central nervous system neuroblastoma
Cerebellar tumour
Cerebellopontine angle tumour
Cervix carcinoma
Cervix carcinoma stage 0
Cervix carcinoma stage I
Cervix carcinoma stage II
Cervix carcinoma stage III

Cervix carcinoma stage IV
Cervix neoplasm
Chest wall tumour
Chloroma
Chloroma (in remission)
Cholangiocarcinoma
Cholangiosarcoma
Chondrosarcoma
Chordoma
Choriocarcinoma
Choroid melanoma
Choroid neoplasm
Choroid plexus carcinoma
Chromophobe renal cell carcinoma
Chronic eosinophilic leukaemia
Chronic leukaemia
Chronic leukaemia in remission
Chronic lymphocytic leukaemia
Chronic lymphocytic leukaemia (in remission)
Chronic lymphocytic leukaemia refractory
Chronic lymphocytic leukaemia stage 0
Chronic lymphocytic leukaemia stage 1
Chronic lymphocytic leukaemia stage 2
Chronic lymphocytic leukaemia stage 3
Chronic lymphocytic leukaemia stage 4
Chronic lymphocytic leukaemia transformation
Chronic myeloid leukaemia
Chronic myeloid leukaemia (in remission)
Chronic myeloid leukaemia transformation
Ciliary body melanoma
Clear cell carcinoma of cervix
Clear cell endometrial carcinoma
Clear cell papillary renal cell carcinoma
Clear cell renal cell carcinoma
Clear cell sarcoma of soft tissue
Clear cell sarcoma of the kidney
Colon cancer
Colon cancer stage 0
Colon cancer stage I
Colon cancer stage II
Colon cancer stage III
Colon cancer stage IV
Colon neoplasm
Colorectal adenocarcinoma
Colorectal cancer
Colorectal cancer stage I
Colorectal cancer stage II
Colorectal cancer stage III
Colorectal cancer stage IV
Colorectal carcinoma stage 0
Composite lymphoma
Congenital fibrosarcoma
Congenital malignant neoplasm
Congenital neoplasm
Congenital retinoblastoma
Congenital teratoma
Conjunctival melanoma
Conjunctival neoplasm
Conjunctival primary acquired melanosis
Connective tissue neoplasm
Cranial nerve neoplasm
Craniopharyngioma malignant
Cutaneous B-cell lymphoma
Cutaneous T-cell lymphoma
Cutaneous T-cell lymphoma refractory
Cutaneous T-cell lymphoma stage I
Cutaneous T-cell lymphoma stage II
Cutaneous T-cell lymphoma stage III
Cutaneous T-cell lymphoma stage IV
Cutaneous lymphoma
Cystadenocarcinoma ovary
Cystadenocarcinoma pancreas
Dedifferentiated liposarcoma
Dermatofibrosarcoma protuberans
Desmoplastic melanoma
Desmoplastic mesothelioma
Desmoplastic small round cell tumour
Diaphragm neoplasm
Diffuse large B-cell lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma refractory
Diffuse large B-cell lymphoma stage I
Diffuse large B-cell lymphoma stage II
Diffuse large B-cell lymphoma stage III
Diffuse large B-cell lymphoma stage IV
Disseminated large cell lymphoma
Double hit lymphoma
Ductal adenocarcinoma of pancreas
Duodenal neoplasm
Dysplastic naevus syndrome
Ear neoplasm
Ear neoplasm malignant
Eccrine carcinoma
Embryonal rhabdomyosarcoma
Endocrine neoplasm
Endocrine neoplasm malignant
Endometrial adenocarcinoma
Endometrial cancer
Endometrial cancer stage 0
Endometrial cancer stage I
Endometrial cancer stage II
Endometrial cancer stage III
Endometrial cancer stage IV
Endometrial neoplasm
Endometrial sarcoma
Endometrial stromal sarcoma
Endotheliomatosis
Enteropathy-associated T-cell lymphoma
Eosinophilic leukaemia
Ependymoma
Ependymoma malignant
Epididymal cancer
Epididymal neoplasm
Epiglottic cancer
Epiglottic neoplasm
Epithelioid mesothelioma
Epithelioid sarcoma
Epstein Barr virus positive mucocutaneous ulcer
Epstein-Barr virus associated lymphoma
Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorder
Erythraemic myelosis (in remission)
Ewing's sarcoma
Ewing-like sarcoma
External ear neoplasm malignant
Extra-osseous Ewing's sarcoma

Extradural neoplasm
Extragonadal primary embryonal carcinoma
Extragonadal primary germ cell tumour
Extragonadal primary germ cell tumour mixed
Extragonadal primary germ cell tumour mixed stage I
Extragonadal primary germ cell tumour mixed stage II
Extragonadal primary germ cell tumour mixed stage III
Extragonadal primary malignant teratoma
Extragonadal primary non-seminoma
Extragonadal primary non-seminoma stage I
Extragonadal primary non-seminoma stage II
Extragonadal primary non-seminoma stage III
Extragonadal primary non-seminoma stage IV
Extragonadal primary seminoma (pure)
Extragonadal primary seminoma (pure) stage I
Extragonadal primary seminoma (pure) stage II
Extragonadal primary seminoma (pure) stage III
Extragonadal primary seminoma (pure) stage IV
Extramammary Paget's disease
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (BALT type)
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type)
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) refractory
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage I
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage II
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage III
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage IV
Extraocular retinoblastoma
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma
Extraskeletal osteosarcoma
Eyelid tumour
Fallopian tube cancer
Fallopian tube cancer stage I
Fallopian tube cancer stage II
Fallopian tube cancer stage III
Fallopian tube cancer stage IV
Fallopian tube neoplasm
Familial medullary thyroid cancer
Female reproductive neoplasm
Female reproductive tract carcinoma in situ
Fibrosarcoma
Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma
Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma refractory
Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage I
Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage II
Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage III
Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage IV
Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III
Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III refractory
Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage I
Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage II
Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage III
Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage IV
Follicular dendritic cell sarcoma
Follicular lymphoma
Follicular lymphoma stage I
Follicular lymphoma stage II
Follicular lymphoma stage III
Follicular lymphoma stage IV
Follicular thyroid cancer
Gallbladder adenocarcinoma
Gallbladder adenosquamous carcinoma
Gallbladder cancer
Gallbladder cancer stage 0
Gallbladder cancer stage I
Gallbladder cancer stage II
Gallbladder cancer stage III
Gallbladder cancer stage IV
Gallbladder neoplasm
Gallbladder squamous cell carcinoma
Ganglioglioma
Ganglioneuroblastoma
Gastric cancer
Gastric cancer stage 0
Gastric cancer stage I
Gastric cancer stage II
Gastric cancer stage III
Gastric cancer stage IV
Gastric neoplasm
Gastric neuroendocrine carcinoma
Gastric sarcoma
Gastrinoma
Gastrinoma malignant
Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour disease
Gastrointestinal adenocarcinoma
Gastrointestinal carcinoma
Gastrointestinal carcinoma in situ
Gastrointestinal lymphoma
Gastrointestinal melanoma
Gastrointestinal neoplasm
Gastrointestinal neuroendocrine carcinoma
Gastrointestinal stromal tumour
Gastrointestinal submucosal tumour
Gastrooesophageal cancer
Genital cancer male
Genital cancer male in situ
Genital neoplasm malignant female
Genitourinary melanoma
Genitourinary tract neoplasm
Germ cell cancer
Germ cell neoplasm
Gestational trophoblastic tumour
Gingival cancer
Glioblastoma
Glioblastoma multiforme
Glioma
Gliomatosis cerebri
Glioneuronal tumour
Gliosarcoma
Glomangiopericytoma
Glottis carcinoma
Glucagonoma
Good syndrome
Granular cell tumour

Granulosa cell tumour of the testis
Grey zone lymphoma
Growing teratoma syndrome
Growth hormone-producing pituitary tumour
HER2 mutant non-small cell lung cancer
HER2 negative breast cancer
HER2 positive breast cancer
HER2 positive gastric cancer
HER2 positive salivary gland cancer
Haemangiopericytoma
Haemangiopericytoma of meninges
Haematological malignancy
Haematological neoplasm
Haematopoietic neoplasm
Hairy cell leukaemia
Head and neck cancer
Head and neck cancer stage I
Head and neck cancer stage II
Head and neck cancer stage III
Head and neck cancer stage IV
Hepatic angiosarcoma
Hepatic cancer
Hepatic cancer stage I
Hepatic cancer stage II
Hepatic cancer stage III
Hepatic cancer stage IV
Hepatic neoplasm
Hepatic neuroendocrine tumour
Hepatic sarcoma
Hepatobiliary cancer
Hepatobiliary cancer in situ
Hepatobiliary neoplasm
Hepatoblastoma
Hepatocellular carcinoma
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma
Hereditary papillary renal carcinoma
Hidradenocarcinoma
High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma
High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma refractory
High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage I
High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage II
High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage III
High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage IV
High-grade B-cell lymphoma
Histiocytic medullary reticulosis
Histiocytic sarcoma
Hodgkin's disease
Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage I site unspecified
Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage I subdiaphragm
Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage I supradiaphragm
Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage II site unspecified
Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage II subdiaphragm
Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage II supradiaphragm
Hodgkin's disease lymphocyte depletion type refractory
Hodgkin's disease lymphocyte depletion type stage III
Hodgkin's disease lymphocyte depletion type stage IV
Hodgkin's disease lymphocyte depletion type stage unspecified
Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage I site unspec
Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage I subdiaphragm
Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage I supradiaphragm
Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage II site unspec
Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage II subdiaphragm
Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage II supradiaphragm
Hodgkin's disease lymphocyte predominance type refractory
Hodgkin's disease lymphocyte predominance type stage III
Hodgkin's disease lymphocyte predominance type stage IV
Hodgkin's disease lymphocyte predominance type stage unspecified
Hodgkin's disease mixed cellularity refractory
Hodgkin's disease mixed cellularity stage I site unspecified
Hodgkin's disease mixed cellularity stage I subdiaphragmatic
Hodgkin's disease mixed cellularity stage I supradiaphragmatic
Hodgkin's disease mixed cellularity stage II subdiaphragmatic
Hodgkin's disease mixed cellularity stage II supradiaphragmatic
Hodgkin's disease mixed cellularity stage III
Hodgkin's disease mixed cellularity stage IV
Hodgkin's disease mixed cellularity stage unspecified
Hodgkin's disease nodular sclerosis
Hodgkin's disease nodular sclerosis refractory
Hodgkin's disease nodular sclerosis stage I
Hodgkin's disease nodular sclerosis stage II
Hodgkin's disease nodular sclerosis stage III
Hodgkin's disease nodular sclerosis stage IV
Hodgkin's disease refractory
Hodgkin's disease stage I
Hodgkin's disease stage II
Hodgkin's disease stage III
Hodgkin's disease stage IV
Hodgkin's disease unclassifiable
Homologous recombination deficiency positive advanced ovarian cancer
Hormone receptor negative HER2 positive breast cancer
Hormone receptor positive HER2 negative breast cancer
Hormone receptor positive breast cancer
Hormone refractory breast cancer
Hormone-dependent prostate cancer
Hormone-refractory prostate cancer
Hormone-secreting ovarian tumour
Huerthle cell carcinoma

Hypopharyngeal cancer
Hypopharyngeal cancer stage 0
Hypopharyngeal cancer stage I
Hypopharyngeal cancer stage II
Hypopharyngeal cancer stage III
Hypopharyngeal cancer stage IV
Hypopharyngeal neoplasm
Immune reconstitution inflammatory syndrome associated Kaposi's sarcoma
Immunoblastic lymphoma
Inflammatory carcinoma of breast stage III
Inflammatory carcinoma of breast stage IV
Inflammatory carcinoma of the breast
Inflammatory malignant fibrous histiocytoma
Inflammatory myofibroblastic tumour
Insulinoma
Intestinal T-cell lymphoma refractory
Intestinal T-cell lymphoma stage I
Intestinal T-cell lymphoma stage II
Intestinal T-cell lymphoma stage III
Intestinal T-cell lymphoma stage IV
Intestinal adenocarcinoma
Intracranial germ cell tumour
Intracranial meningioma malignant
Intraductal papillary breast neoplasm
Intraductal papillary-mucinous carcinoma of pancreas
Intraductal proliferative breast lesion
Invasive breast carcinoma
Invasive ductal breast carcinoma
Invasive lobular breast carcinoma
Invasive papillary breast carcinoma
Iris melanoma
Iris neoplasm
Joint neoplasm
Juvenile chronic myelomonocytic leukaemia
Kaposi's sarcoma
Kaposi's sarcoma AIDS related
Kaposi's sarcoma classical type
Keratinising squamous cell carcinoma of nasopharynx
Keratoacanthoma
Lacrimal duct neoplasm
Lacrimal gland neoplasm
Langerhans cell sarcoma
Langerhans' cell histiocytosis
Large cell lung cancer
Large cell lung cancer stage 0
Large cell lung cancer stage I
Large cell lung cancer stage II
Large cell lung cancer stage III
Large cell lung cancer stage IV
Large granular lymphocytosis
Laryngeal cancer
Laryngeal cancer stage 0
Laryngeal cancer stage I
Laryngeal cancer stage II
Laryngeal cancer stage III
Laryngeal cancer stage IV
Laryngeal neoplasm
Laryngeal squamous cell carcinoma
Leiomyosarcoma
Lentigo maligna
Lentigo maligna stage I
Lentigo maligna stage II
Lentigo maligna stage III
Lentigo maligna stage IV
Leptomeningeal myelomatosis
Leukaemic retinopathy
Leydig cell tumour of the testis
Linitis plastica
Lip and/or oral cavity cancer
Lip and/or oral cavity cancer stage 0
Lip and/or oral cavity cancer stage I
Lip and/or oral cavity cancer stage II
Lip and/or oral cavity cancer stage III
Lip and/or oral cavity cancer stage IV
Lip neoplasm
Lip neoplasm malignant stage unspecified
Lip squamous cell carcinoma
Liposarcoma
Liposclerosing myxofibrous tumour
Lobular breast carcinoma in situ
Lung adenocarcinoma
Lung adenocarcinoma stage 0
Lung adenocarcinoma stage I
Lung adenocarcinoma stage II
Lung adenocarcinoma stage III
Lung adenocarcinoma stage IV
Lung carcinoma cell type unspecified stage 0
Lung carcinoma cell type unspecified stage I
Lung carcinoma cell type unspecified stage II
Lung carcinoma cell type unspecified stage III
Lung carcinoma cell type unspecified stage IV
Lung infiltration malignant
Lung neoplasm
Lung neoplasm malignant
Lung squamous cell carcinoma stage 0
Lung squamous cell carcinoma stage I
Lung squamous cell carcinoma stage II
Lung squamous cell carcinoma stage III
Lung squamous cell carcinoma stage IV
Lymphangiosarcoma
Lymphangiosis carcinomatosa
Lymphatic system neoplasm
Lymphocytic leukaemia
Lymphocytic lymphoma
Lymphoid leukaemia (in remission)
Lymphoma
Lymphoma AIDS related
Lymphoma transformation
Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma
Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma refractory
Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage I
Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage II
Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage III
Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage IV
Lymphoproliferative disorder
Lymphoproliferative disorder in remission
Male reproductive tract neoplasm
Malignant anorectal neoplasm
Malignant blue naevus
Malignant central nervous system neoplasm
Malignant connective tissue neoplasm
Malignant cranial nerve neoplasm

Malignant fibrous histiocytoma
Malignant fibrous histiocytoma of bone
Malignant gastric ulcer
Malignant genitourinary tract neoplasm
Malignant giant cell fibrous histiocytoma
Malignant glioma
Malignant haemangiopericytoma
Malignant histiocytosis
Malignant hydatidiform mole
Malignant joint neoplasm
Malignant lymphoid neoplasm
Malignant lymphoma unclassifiable high grade
Malignant lymphoma unclassifiable low grade
Malignant mast cell neoplasm
Malignant mediastinal neoplasm
Malignant melanoma
Malignant melanoma in situ
Malignant melanoma of eyelid
Malignant melanoma of sites other than skin
Malignant melanoma stage I
Malignant melanoma stage II
Malignant melanoma stage III
Malignant melanoma stage IV
Malignant mesenchymoma
Malignant mesenteric neoplasm
Malignant middle ear neoplasm
Malignant muscle neoplasm
Malignant neoplasm of ampulla of Vater
Malignant neoplasm of choroid
Malignant neoplasm of conjunctiva
Malignant neoplasm of cornea
Malignant neoplasm of eye
Malignant neoplasm of eyelid
Malignant neoplasm of islets of Langerhans
Malignant neoplasm of lacrimal duct
Malignant neoplasm of lacrimal gland
Malignant neoplasm of orbit
Malignant neoplasm of paraurethral glands
Malignant neoplasm of placenta
Malignant neoplasm of pleura
Malignant neoplasm of renal pelvis
Malignant neoplasm of retina
Malignant neoplasm of seminal vesicle
Malignant neoplasm of spermatic cord
Malignant neoplasm of spinal cord
Malignant neoplasm of thorax
Malignant neoplasm of thymus
Malignant neoplasm of unknown primary site
Malignant neoplasm of uterine adnexa
Malignant neoplasm papilla of Vater
Malignant nervous system neoplasm
Malignant nipple neoplasm
Malignant nipple neoplasm female
Malignant nipple neoplasm male
Malignant oligodendroglioma
Malignant ovarian cyst
Malignant palate neoplasm
Malignant pericardial neoplasm
Malignant peritoneal neoplasm
Malignant pituitary tumour
Malignant polyp
Malignant respiratory tract neoplasm
Malignant splenic neoplasm
Malignant sweat gland neoplasm
Malignant transformation
Malignant unclassifiable lymphoma
Malignant urinary tract neoplasm
Mantle cell lymphoma
Mantle cell lymphoma refractory
Mantle cell lymphoma stage I
Mantle cell lymphoma stage II
Mantle cell lymphoma stage III
Mantle cell lymphoma stage IV
Marginal zone lymphoma
Marginal zone lymphoma refractory
Marginal zone lymphoma stage I
Marginal zone lymphoma stage II
Marginal zone lymphoma stage III
Marginal zone lymphoma stage IV
Marjolin's ulcer
Mastocytic leukaemia
Maternal cancer in pregnancy
Mature B-cell type acute leukaemia
Maxillofacial sinus neoplasm
Meckel's cave tumour
Mediastinum neoplasm
Medullary carcinoma of breast
Medullary thyroid cancer
Medulloblastoma
Meningeal neoplasm
Meningioma malignant
Mesenteric neoplasm
Mesothelioma
Mesothelioma malignant
Metaplastic breast carcinoma
Microsatellite instability cancer
Minimal residual disease
Mismatch repair cancer syndrome
Mixed adenoneuroendocrine carcinoma
Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma
Mixed-type liposarcoma
Mucinous adenocarcinoma of appendix
Mucinous breast carcinoma
Mucinous cystadenocarcinoma ovary
Mucinous endometrial carcinoma
Mucoepidermoid carcinoma
Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland
Mueller's mixed tumour
Muscle neoplasm
Musculoskeletal cancer
Myeloblastoma
Myeloproliferative neoplasm
Myxofibrosarcoma
Myxoid liposarcoma
NUT midline carcinoma
Naevoid melanoma
Nasal cavity cancer
Nasal neoplasm
Nasal sinus cancer
Nasopharyngeal cancer
Nasopharyngeal cancer stage 0
Nasopharyngeal cancer stage I
Nasopharyngeal cancer stage II
Nasopharyngeal cancer stage III

Nasopharyngeal cancer stage IV
Nasopharyngeal tumour
Natural killer-cell leukaemia
Natural killer-cell lymphoblastic lymphoma
Neonatal leukaemia
Neonatal neuroblastoma
Neoplasm
Neoplasm malignant
Neoplasm of appendix
Neoplasm of cornea unspecified malignancy
Neoplasm of orbit
Neoplasm of thymus
Neoplasm prostate
Neoplasm skin
Nephroblastoma
Nervous system neoplasm
Neuroblastoma
Neuroectodermal neoplasm
Neuroendocrine breast tumour
Neuroendocrine carcinoma
Neuroendocrine carcinoma of prostate
Neuroendocrine carcinoma of the bladder
Neuroendocrine carcinoma of the cervix
Neuroendocrine carcinoma of the oesophagus
Neuroendocrine carcinoma of the skin
Neuroendocrine tumour
Neuroendocrine tumour of the lung
Neuroendocrine tumour of the rectum
Neurofibrosarcoma
Neurogenic tumour
Neurotensinoma
Nipple neoplasm
Nodal marginal zone B-cell lymphoma
Nodal marginal zone B-cell lymphoma refractory
Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage I
Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage II
Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage III
Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage IV
Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
Nodular melanoma
Non-Hodgkin's lymphoma
Non-Hodgkin's lymphoma refractory
Non-Hodgkin's lymphoma stage I
Non-Hodgkin's lymphoma stage II
Non-Hodgkin's lymphoma stage III
Non-Hodgkin's lymphoma stage IV
Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive
Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive refractory
Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage I
Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage II
Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage III
Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage IV
Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent
Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage I
Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage II
Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage III
Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage IV
Non-renal cell carcinoma of kidney
Non-secretory adenoma of pituitary
Non-small cell lung cancer
Non-small cell lung cancer stage 0
Non-small cell lung cancer stage I
Non-small cell lung cancer stage II
Non-small cell lung cancer stage III
Non-small cell lung cancer stage IIIA
Non-small cell lung cancer stage IIIB
Non-small cell lung cancer stage IV
Nongerminomatous germ cell tumour of the CNS
Nonkeratinising carcinoma of nasopharynx
Ocular haemangiopericytoma
Ocular lymphoma
Ocular melanoma
Ocular neoplasm
Oesophageal adenocarcinoma
Oesophageal adenocarcinoma stage 0
Oesophageal adenocarcinoma stage I
Oesophageal adenocarcinoma stage II
Oesophageal adenocarcinoma stage III
Oesophageal adenocarcinoma stage IV
Oesophageal adenosquamous carcinoma
Oesophageal carcinoma
Oesophageal carcinoma stage 0
Oesophageal neoplasm
Oesophageal squamous cell carcinoma
Oesophageal squamous cell carcinoma stage 0
Oesophageal squamous cell carcinoma stage I
Oesophageal squamous cell carcinoma stage II
Oesophageal squamous cell carcinoma stage III
Oesophageal squamous cell carcinoma stage IV
Oligoastrocytoma
Oligodendroglioma
Optic glioma
Optic nerve neoplasm
Oral neoplasm
Oropharyngeal cancer
Oropharyngeal cancer stage 0
Oropharyngeal cancer stage I
Oropharyngeal cancer stage II
Oropharyngeal cancer stage III
Oropharyngeal cancer stage IV
Oropharyngeal lymphoepithelioma
Oropharyngeal neoplasm
Oropharyngeal squamous cell carcinoma
Osteosarcoma
Ovarian Sertoli-Leydig cell tumour
Ovarian cancer
Ovarian cancer stage I
Ovarian cancer stage II
Ovarian cancer stage III
Ovarian cancer stage IV
Ovarian clear cell carcinoma
Ovarian dysgerminoma stage I
Ovarian dysgerminoma stage II

Ovarian dysgerminoma stage III
Ovarian dysgerminoma stage IV
Ovarian dysgerminoma stage unspecified
Ovarian embryonal carcinoma
Ovarian endometrioid carcinoma
Ovarian epithelial cancer
Ovarian epithelial cancer stage I
Ovarian epithelial cancer stage II
Ovarian epithelial cancer stage III
Ovarian epithelial cancer stage IV
Ovarian germ cell cancer
Ovarian germ cell cancer stage I
Ovarian germ cell cancer stage II
Ovarian germ cell cancer stage III
Ovarian germ cell cancer stage IV
Ovarian germ cell choriocarcinoma
Ovarian germ cell choriocarcinoma stage I
Ovarian germ cell choriocarcinoma stage II
Ovarian germ cell choriocarcinoma stage III
Ovarian germ cell choriocarcinoma stage IV
Ovarian germ cell embryonal carcinoma stage I
Ovarian germ cell embryonal carcinoma stage II
Ovarian germ cell embryonal carcinoma stage III
Ovarian germ cell embryonal carcinoma stage IV
Ovarian germ cell endodermal sinus tumour
Ovarian germ cell endodermal sinus tumour stage I
Ovarian germ cell endodermal sinus tumour stage II
Ovarian germ cell endodermal sinus tumour stage III
Ovarian germ cell endodermal sinus tumour stage IV
Ovarian germ cell polyembryoma
Ovarian germ cell polyembryoma stage I
Ovarian germ cell polyembryoma stage II
Ovarian germ cell polyembryoma stage III
Ovarian germ cell polyembryoma stage IV
Ovarian germ cell teratoma
Ovarian germ cell teratoma stage I
Ovarian germ cell teratoma stage II
Ovarian germ cell teratoma stage III
Ovarian germ cell teratoma stage IV
Ovarian germ cell tumour
Ovarian germ cell tumour mixed
Ovarian granulosa cell tumour
Ovarian granulosa-theca cell tumour
Ovarian low malignant potential tumour
Ovarian melanoma
Ovarian neoplasm
Ovarian stromal cancer
Ovarian theca cell tumour
Paget's disease of nipple
Paget's disease of penis
Paget's disease of the vulva
Pancoast's tumour
Pancreatic carcinoma
Pancreatic carcinoma stage 0
Pancreatic carcinoma stage I
Pancreatic carcinoma stage II
Pancreatic carcinoma stage III
Pancreatic carcinoma stage IV
Pancreatic neoplasm
Pancreatic neuroendocrine tumour
Pancreatic sarcoma
Pancreatoblastoma
Papillary renal cell carcinoma
Papillary serous endometrial carcinoma
Papillary thyroid cancer
Paraganglion neoplasm
Paraganglion neoplasm malignant
Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm
Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage 0
Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage I
Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage II
Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage III
Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage IV
Paranasal sinus neoplasm
Parathyroid tumour
Parathyroid tumour malignant
Pelvic neoplasm
Penile cancer
Penile neoplasm
Penile squamous cell carcinoma
Penis carcinoma stage I
Penis carcinoma stage II
Penis carcinoma stage III
Penis carcinoma stage IV
Pericardial mesothelioma malignant
Pericardial neoplasm
Peripheral T-cell lymphoma unspecified
Peripheral T-cell lymphoma unspecified refractory
Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage I
Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage II
Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage III
Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage IV
Peripheral nervous system neoplasm
Peripheral neuroepithelioma of bone
Peripheral neuroepithelioma of soft tissue
Peripheral primitive neuroectodermal bone tumour
Peripheral primitive neuroectodermal tumour of soft tissue
Peritoneal mesothelioma malignant
Peritoneal neoplasm
Peritoneal sarcoma
Perivascular epithelioid cell tumour
Phaeochromocytoma
Phaeochromocytoma malignant
Pharyngeal cancer
Pharyngeal cancer stage 0
Pharyngeal cancer stage I
Pharyngeal cancer stage II
Pharyngeal cancer stage III
Pharyngeal cancer stage IV
Pharyngeal neoplasm
Phyllodes tumour
Pigmented epithelioid melanocytoma
Pilomatrix carcinoma
Pineal germinoma
Pineal neoplasm
Pineal parenchymal neoplasm malignant
Pinealoblastoma
Pinealoma
Pituitary tumour

Placental neoplasm
Plasma cell leukaemia
Plasma cell leukaemia in remission
Plasma cell myeloma
Plasma cell myeloma in remission
Plasma cell myeloma refractory
Plasmablastic lymphoma
Plasmacytoma
Pleomorphic adenoma
Pleomorphic leiomyosarcoma
Pleomorphic liposarcoma
Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma
Pleural mesothelioma
Pleural mesothelioma malignant
Pleural neoplasm
Pleural sarcoma
Pleuropulmonary blastoma
Poorly differentiated thyroid carcinoma
Porocarcinoma
Post transplant lymphoproliferative disorder
Postcricoid cancer
Precursor B-lymphoblastic lymphoma
Precursor B-lymphoblastic lymphoma refractory
Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage I
Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage II
Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage III
Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage IV
Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia
Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia refractory
Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage I
Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage II
Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage III
Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage IV
Primary breast lymphoma
Primary cardiac lymphoma
Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma
Primary effusion lymphoma
Primary gastrointestinal follicular lymphoma
Primary mediastinal large B-cell lymphoma
Primary mediastinal large B-cell lymphoma refractory
Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage I
Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage II
Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage III
Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage IV
Primary pulmonary melanoma
Primitive neuroectodermal tumour
Prolactin-producing pituitary tumour
Prolymphocytic leukaemia
Prostate cancer
Prostate cancer stage 0
Prostate cancer stage I
Prostate cancer stage II
Prostate cancer stage III
Prostate cancer stage IV
Pseudosarcoma
Queyrat erythroplasia
Rectal adenocarcinoma
Rectal cancer
Rectal cancer stage 0
Rectal cancer stage I
Rectal cancer stage II
Rectal cancer stage III
Rectal cancer stage IV
Rectal neoplasm
Rectosigmoid cancer
Rectosigmoid cancer stage 0
Rectosigmoid cancer stage I
Rectosigmoid cancer stage II
Rectosigmoid cancer stage III
Rectosigmoid cancer stage IV
Refractory cancer
Renal cancer
Renal cancer stage I
Renal cancer stage II
Renal cancer stage III
Renal cancer stage IV
Renal cell carcinoma
Renal cell carcinoma stage I
Renal cell carcinoma stage II
Renal cell carcinoma stage III
Renal cell carcinoma stage IV
Renal neoplasm
Respiratory tract carcinoma in situ
Respiratory tract neoplasm
Retinal melanoma
Retinal neoplasm
Retinoblastoma
Retro-orbital neoplasm
Retroperitoneal cancer
Retroperitoneal neoplasm
Rhabdoid tumour
Rhabdoid tumour of the kidney
Rhabdomyosarcoma
Richter's syndrome
Round cell liposarcoma
Salivary gland cancer
Salivary gland cancer stage 0
Salivary gland cancer stage I
Salivary gland cancer stage II
Salivary gland cancer stage III
Salivary gland cancer stage IV
Salivary gland neoplasm
Sarcoma
Sarcoma of skin
Sarcoma uterus
Sarcomatoid carcinoma
Sarcomatoid carcinoma of the lung
Sarcomatoid mesothelioma
Sarcomatosis
Scrotal cancer
Sebaceous carcinoma
Second primary malignancy
Secretory adenoma of pituitary
Seminoma
Serous cystadenocarcinoma ovary
Sertoli cell testicular tumour
Signet-ring cell carcinoma
Skin angiosarcoma
Skin cancer
Skin neoplasm bleeding
Skull base tumour
Small cell carcinoma
Small cell carcinoma of the cervix
Small cell lung cancer

Small cell lung cancer extensive stage
Small cell lung cancer limited stage
Small intestine adenocarcinoma
Small intestine carcinoma
Small intestine carcinoma stage 0
Small intestine carcinoma stage I
Small intestine carcinoma stage II
Small intestine carcinoma stage III
Small intestine carcinoma stage IV
Small intestine leiomyosarcoma
Small intestine neuroendocrine tumour
Smooth muscle cell neoplasm
Soft tissue neoplasm
Soft tissue sarcoma
Solid pseudopapillary tumour of the pancreas
Solitary fibrous tumour
Somatostatinoma
Spermatocytic seminoma
Spinal cord neoplasm
Spinal meningioma malignant
Spindle cell sarcoma
Splenic marginal zone lymphoma
Splenic marginal zone lymphoma refractory
Splenic marginal zone lymphoma stage I
Splenic marginal zone lymphoma stage II
Splenic marginal zone lymphoma stage III
Splenic marginal zone lymphoma stage IV
Splenic neoplasm malignancy unspecified
Squamoproliferative lesion
Squamous cell breast carcinoma
Squamous cell carcinoma
Squamous cell carcinoma of head and neck
Squamous cell carcinoma of lung
Squamous cell carcinoma of pharynx
Squamous cell carcinoma of skin
Squamous cell carcinoma of the cervix
Squamous cell carcinoma of the hypopharynx
Squamous cell carcinoma of the oral cavity
Squamous cell carcinoma of the parotid gland
Squamous cell carcinoma of the tongue
Squamous cell carcinoma of the vagina
Squamous cell carcinoma of the vulva
Squamous endometrial carcinoma
Stewart-Treves syndrome
Superficial spreading melanoma stage I
Superficial spreading melanoma stage II
Superficial spreading melanoma stage III
Superficial spreading melanoma stage IV
Superficial spreading melanoma stage unspecified
Synovial sarcoma
Systemic mastocytosis
T-cell chronic lymphocytic leukaemia
T-cell lymphoma
T-cell lymphoma refractory
T-cell lymphoma stage I
T-cell lymphoma stage II
T-cell lymphoma stage III
T-cell lymphoma stage IV
T-cell lymphoma unclassifiable
T-cell prolymphocytic leukaemia
T-cell type acute leukaemia
T-cell unclassifiable lymphoma high grade
T-cell unclassifiable lymphoma low grade
Tendon neoplasm
Teratoma
Testicular choriocarcinoma
Testicular choriocarcinoma stage I
Testicular choriocarcinoma stage II
Testicular choriocarcinoma stage III
Testicular embryonal carcinoma
Testicular embryonal carcinoma stage I
Testicular embryonal carcinoma stage II
Testicular embryonal carcinoma stage III
Testicular germ cell cancer
Testicular germ cell tumour
Testicular germ cell tumour mixed
Testicular germ cell tumour mixed stage I
Testicular germ cell tumour mixed stage II
Testicular germ cell tumour mixed stage III
Testicular leiomyosarcoma
Testicular malignant teratoma
Testicular malignant teratoma stage I
Testicular malignant teratoma stage II
Testicular malignant teratoma stage III
Testicular neoplasm
Testicular seminoma (pure)
Testicular seminoma (pure) stage I
Testicular seminoma (pure) stage II
Testicular seminoma (pure) stage III
Testicular yolk sac tumour
Testicular yolk sac tumour stage I
Testicular yolk sac tumour stage II
Testicular yolk sac tumour stage III
Testis cancer
Throat cancer
Thymic carcinoma
Thymoma
Thymoma malignant
Thyroid B-cell lymphoma
Thyroid cancer
Thyroid cancer stage 0
Thyroid cancer stage I
Thyroid cancer stage II
Thyroid cancer stage III
Thyroid cancer stage IV
Thyroid neoplasm
Thyroid stimulating hormone-producing pituitary tumour
Tongue carcinoma stage 0
Tongue carcinoma stage I
Tongue carcinoma stage II
Tongue carcinoma stage III
Tongue carcinoma stage IV
Tongue neoplasm
Tongue neoplasm malignant stage unspecified
Tonsil cancer
Tonsillar neoplasm
Tracheal cancer
Tracheal neoplasm
Transdifferentiation of neoplasm
Transformation to acute myeloid leukaemia
Transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter
Transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter localised

Transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter
regional
Transitional cell carcinoma
Transitional cell carcinoma urethra
Trichoblastic carcinoma
Triple hit lymphoma
Triple negative breast cancer
Triple positive breast cancer
Tubular breast carcinoma
Tumour budding
Tumour of ampulla of Vater
Undifferentiated carcinoma of colon
Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma
Undifferentiated sarcoma
Ureteral neoplasm
Ureteric cancer
Ureteric cancer local
Ureteric cancer regional
Urethral cancer
Urethral neoplasm
Urinary bladder sarcoma
Urinary tract carcinoma in situ
Urinary tract neoplasm
Uterine cancer
Uterine carcinoma in situ
Uterine leiomyosarcoma
Uterine neoplasm
Uveal melanoma
Vaginal adenocarcinoma
Vaginal cancer
Vaginal cancer stage 0
Vaginal cancer stage I
Vaginal cancer stage II
Vaginal cancer stage III
Vaginal cancer stage IVA
Vaginal cancer stage IVB
Vaginal neoplasm
Vascular neoplasm
Vipoma
Vulval cancer
Vulval cancer stage 0
Vulval cancer stage I
Vulval cancer stage II
Vulval cancer stage III
Vulval cancer stage IV
Vulval neoplasm
Vulvar adenocarcinoma
Vulvar basal cell carcinoma
Waldenstrom's macroglobulinaemia
Waldenstrom's macroglobulinaemia refractory
Waldenstrom's macroglobulinaemia stage I
Waldenstrom's macroglobulinaemia stage II
Waldenstrom's macroglobulinaemia stage III
Waldenstrom's macroglobulinaemia stage IV
Yolk sac tumour site unspecified

7.3. AESI/OESI 抽出条件（去勢抵抗性前立腺癌）

Adverse Events of Special Interest

AESIs specific to talazoparib were assessed in both studies and consist of the following:

- VTE (embolic and thrombotic events [venous])
- Pneumonitis
- AML and MDS
- Second primary malignancies (other than AML/MDS)

AESIs Specific to Enzalutamide

Safety topics specific to enzalutamide that were assessed in Study 1021 include the following cluster terms: NEUTROPENIA/NEUTROPHIL COUNT DECREASED, FALL, FRACTURE, HYPERTENSION, COGNITIVE AND MEMORY IMPAIRMENT, SECOND PRIMARY MALIGNANCIES EXCLUDING NONMELANOMA SKIN CANCER, LOSS OF CONSCIOUSNESS, ISCHEMIC HEART DISEASE, CONVULSIONS (SEIZURE), SEVERE CUTANEOUS ADVERSE REACTIONS.

Other Events of Special Interest Specific to Talazoparib

OESIs specific to talazoparib that were assessed include events related to myelosuppression (ie, cytopenias), using the following cluster terms:

- ANEMIA: anaemia, decreased hemoglobin, decreased hematocrit, red blood cell count decreased
- NEUTROPENIA: neutropenia and decreased neutrophil count
- THROMBOCYTOPENIA: thrombocytopenia and platelet count decreased
- LEUKOPENIA: leukopenia or white blood cell count decreased
- LYMPHOPENIA: lymphopenia or lymphocyte count decreased

7.4. 日本人集団の結果 Table（本文参照なし）

Table 66. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term and Max CTCAE Grade (Treatment Related) Experienced by >= 10% of Participants (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

Number of Participants Evaluable for AEs	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)			PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)		
	All Grade	Grade >= 3	Total	All Grade	Grade >= 3	Total
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	56 (93.3)	44 (73.3)	56 (93.3)	26 (46.4)	8 (14.3)	26 (46.4)
Anaemia	43 (71.7)	29 (48.3)	43 (71.7)	4 (7.1)	2 (3.6)	4 (7.1)
Neutrophil count decreased	35 (58.3)	23 (38.3)	35 (58.3)	3 (5.4)	1 (1.8)	3 (5.4)
Malaise	19 (31.7)	0	19 (31.7)	7 (12.5)	0	7 (12.5)
Decreased appetite	15 (25.0)	1 (1.7)	15 (25.0)	6 (10.7)	0	6 (10.7)
White blood cell count decreased	19 (31.7)	7 (11.7)	19 (31.7)	2 (3.6)	0	2 (3.6)
Platelet count decreased	17 (28.3)	3 (5.0)	17 (28.3)	2 (3.6)	0	2 (3.6)
Lymphocyte count decreased	11 (18.3)	3 (5.0)	11 (18.3)	4 (7.1)	1 (1.8)	4 (7.1)
Nausea	10 (16.7)	0	10 (16.7)	2 (3.6)	0	2 (3.6)
Hypertension	4 (6.7)	2 (3.3)	4 (6.7)	7 (12.5)	4 (7.1)	7 (12.5)
Fatigue	6 (10.0)	1 (1.7)	6 (10.0)	4 (7.1)	0	4 (7.1)
Alopecia	8 (13.3)	0	8 (13.3)	0	0	0
Oedema peripheral	6 (10.0)	0	6 (10.0)	1 (1.8)	0	1 (1.8)
Weight decreased	6 (10.0)	0	6 (10.0)	0	0	0

Table 66. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term and Max CTCAE Grade (Treatment Related) Experienced by >= 10% of Participants (Japanese) - Safety Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

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

The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the safety analysis set within each treatment group.
Participants reporting more than one adverse event (AE) within a preferred term are counted only once in that preferred term.
For participants reporting more than one AE within a system organ class or preferred term, the AE with maximum grade is included in the table.
The treatment emergent period is from first dose through 28 days after the last dose of study treatment, or before new systemic (i.e. not including surgery or radiotherapy) antineoplastic therapy, whichever occurs first.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (21:45) Source Data: adae Table Generation: 26OCT2022 (17:04)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adae_trtrel_ctc_s062_10pct
Table 14.3.1.3.10.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

8. 死亡例および重篤な有害事象の一覧

治験実施計画書番号	死亡例一覧	重篤な有害事象の一覧
C3441023	該当症例なし	該当症例なし
C3441003	該当症例なし	該当症例なし
C3441001	総括報告書 Table 14.3.2	総括報告書 Table 14.3.2
C3441002	総括報告書 Listing 16.2.7.1	総括報告書 Listing 16.2.7.2
C3441004	総括報告書 Table 14.3.2	総括報告書 Table 14.3.2
C3441005	該当症例なし	総括報告書 Listing 16.2.7.2
C3441009	総括報告書補遺（治験終了） Listing 16.2.7.3	総括報告書補遺（治験終了） Listing 16.2.7.1（SAE 欄 Yes の症例）
C3441030	総括報告書 Table 14.3.2.2.1.A 総括報告書 Table 14.3.2.2.1.B	総括報告書 Table 14.3.2.2.2.A 総括報告書 Table 14.3.2.2.2.B
C3441008	総括報告書補遺 Listing 16.3.5.1（ITT 集団）	総括報告書補遺 Listing 16.3.3.1
C3441007	総括報告書 Listing 16.2.7.1.8	総括報告書 Listing 16.2.7.1.3

治験実施計画書番号	死亡例一覧	重篤な有害事象の一覧
C3441010	総括報告書 Listing 16.2.7.5	総括報告書 Listing 16.2.7.1（SAE 欄 Yes の症例）
C3441022	総括報告書 Listing 16.2.7.1.2	総括報告書 Listing 16.2.7.1.3
C3441021	パート 1： 総括報告書 Table 16.2.7.11.a パート 2： 総括報告書 Table 16.2.7.2	パート 1： 総括報告書 Table 16.2.7.1.a（SAE 欄 Yes の症例） パート 2： 総括報告書 Table 16.2.7.3
C3441006	総括報告書 Listing 16.2.7.7	総括報告書 Listing 16.2.7.5
C3441020	総括報告書 Table 14.3.2.2.1	総括報告書 Table 14.3.2.2.2

9. 参考文献

1 Lynparza (olaparib) package insert. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2022.

2 Rubraca (rucaparib) package insert. Boulder, CO: Clovis Oncology, Inc.; 2022.

3 Xeloda (capecitabine) package insert. San Francisco, CA: Genentech, Inc.; 2021.

4 Zejula (niraparib) package insert. Waltham, MA: Tesaro, Inc.; 2022.

TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献 2
2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献 2
3. 2.7.3 臨床的有効性の文献 2
4. 2.7.4 臨床的安全性の文献 2

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献

参考文献なし

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

2.7.2 参考文献の項参照

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

2.7.3（乳癌）参考文献の項参照

2.7.3（去勢抵抗性前立腺癌）参考文献の項参照

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

2.7.4 参考文献の項参照

臨床試験一覧表

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	参加者数（投与例数）	参加者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第 1 相試験（参考資料）	673-103 (C3441023) （米国）	相対バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響，安全性，忍容性	2 投与期，2 投与順序，クロスオーバー	投与 A： タラゾパリブ 0.5 mg，空腹時経口投与 投与 B： タラゾパリブ 0.5 mg，食後経口投与	18 例（18 例）	健康者	単回投与	完了 完全な報告書 (M5.3.1.1.1)
第 1 相試験（参考資料）	MDV3800-03 (C3441003) （ハンガリー）	主要消失経路の検討，代謝物の同定	非盲検	^{14}C–タラゾパリブ含有タラゾパリブ 1 mg，経口投与	6 例（6 例）	進行固形癌患者	単回投与	完了 完全な報告書 (M5.3.3.2.1)
第 1 相試験（参考資料）	MDV3800-01 (C3441001) （米国，カナダ）	腎機能障害を有する患者におけるタラゾパリブの薬物動態，安全性，忍容性	非盲検，非無作為化，多施設共同 4 群 A：正常腎機能 B：軽度腎機能障害 C：中等度腎機能障害 D：重度腎機能障害	タラゾパリブ 0.5 mg/日，経口投与	34 例（34 例）	進行固形癌患者	22 日間	完了 完全な報告書 (M5.3.3.3.1)
第 1 相試験（参考資料）	MDV3800-02 (C3441002) （米国）	肝機能障害を有する患者におけるタラゾパリブの薬物動態，安全性，忍容性	非盲検，非無作為化，多施設共同 4 群 A：正常肝機能 B：軽度肝機能障害 C：中等度肝機能障害 D：重度肝機能障害	タラゾパリブ 0.5 mg/日，経口投与	38 例（38 例）	進行固形癌患者	22 日間	完了 完全な報告書 (M5.3.3.3.2)

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬投与方法投与経路	参加者数（投与例数）	参加者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況報告書の種類報告書添付場所
第 1 相試験（参考資料）	MDV3800-04 (C3441004) （ロシア，ハンガリー，ポーランド，モルドバ）	P-gp 阻害薬（イトラコナゾール）および P-gp 誘導薬（リファンピシン）との薬物相互作用，安全性，忍容性	非盲検，2 群，固定順序	A 群： 第 1 期（Day 1） タラゾパリブ 0.5 mg，空腹時経口投与 第 2 期（Day 16-22） イトラコナゾール 100 mg 1 日 2 回，食後経口投与 第 2 期（Day 23） （午前）イトラコナゾール 100 mg および タラゾパリブ 0.5 mg，空腹時経口投与 （午後）イトラコナゾール 100 mg，食後経口投与 第 2 期（Day 24-36） イトラコナゾール 100 mg 1 日 2 回，食後経口投与 B 群： 第 1 期（Day 1） タラゾパリブ 1 mg，空腹時経口投与 第 2 期（Day 16-24） リファンピシン 600 mg 1 日 1 回，空腹時経口投与 第 2 期（Day 25） リファンピシン 600 mg および タラゾパリブ 1 mg，空腹時経口投与 第 2 期（Day 26-38） リファンピシン 600 mg 1 日 1 回，空腹時経口投与	A 群：19 例（19 例） B 群：17 例（17 例）	進行固形癌患者	タラゾパリブ単回投与 2 回	完了 完全な報告書 (M5.3.3.4.1)

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬投与方法投与経路	参加者数（投与例数）	参加者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況報告書の種類報告書添付場所
第 1 相試験（参考資料）	MDV3800-14 (C3441005) （米国）	心再分極に及ぼす影響	非盲検	タラゾパリブ 1 mg/日，経口投与	38 例（37 例）	進行固形癌患者	22 日間	完了 完全な報告書 (M5.3.4.2.1)
第 3 相試験（評価資料）	673-301 (C3441009, EMBRACA) （16 ヵ国 [a]）	有効性， 安全性， 薬物動態， PRO	非盲検，無作為化，並行群間，2 群，多施設共同 対照：PCT（カペシタビン，エリブリン，ゲムシタビン，ビノレルビンのいずれか単剤）	タラゾパリブ群 タラゾパリブ 1 mg/日，経口投与	タラゾパリブ群：287 例（286 例） PCT 群：144 例（126 例）	gBRCA 変異陽性進行乳癌患者	反復投与 1 サイクル 21 日間	完了 完全な報告書 (M5.3.5.1.1.BC)
第 1 相試験（評価資料）	PRP-001 (C3441007) （米国，英国）	MTD， 第 2 相臨床推奨用量， 安全性， 忍容性， 薬物動態， 薬力学， 予備的有効性	単群，非盲検 3 パート [c] ・用量漸増パート ・拡大パート ・継続投与パート	用量漸増パート タラゾパリブ 0.025～1.1 mg/日（9 用量） 経口投与 拡大パート タラゾパリブ 1.0 mg/日 経口投与	用量漸増パート 39 例（39 例） 拡大パート 74 例（71 例）	進行または再発固形癌患者	反復投与 1 サイクル 28 日間	完了 完全な報告書 (M5.3.5.2.1.BC)
第 2 相試験（評価資料）	673-201 (C3441008, ABRAZO) （5 ヵ国 [b]）	有効性， 安全性， 薬物動態， PRO， バイオマーカー	非盲検，2 ステージ，2 コホート	タラゾパリブ 1 mg/日，経口投与	コホート 1：49 例（48 例） コホート 2：35 例（35 例）	gBRCA 変異陽性進行乳癌患者	反復投与 1 サイクル 21 日間	中止 完全な報告書 (M5.3.5.2.2.BC)
第 2 相試験（参考資料）	C3441020 （米国）	有効性， 安全性， 薬物動態， PRO， バイオマーカー	単群，非盲検，多施設共同	タラゾパリブ 1 mg/日 術前補助療法 経口投与	61 例（61 例）	gBRCA1/2 変異陽性 HER2 陰性早期乳癌患者	24 週間	完了 完全な報告書 (M5.3.5.2.3.BC)

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬投与方法投与経路	参加者数（投与例数）	参加者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況報告書の種類報告書添付場所
第 1 相試験（評価資料）	C3441030 （日本）	用量漸増パート 安全性， 忍容性， 第 2 相臨床推奨用量， 薬物動態 拡大パート 抗腫瘍効果， 安全性， 薬物動態	用量漸増パート 逐次的コホート， 非盲検 拡大パート 非盲検	用量漸増パート タラゾパリブ 0.75 mg/日，1.0 mg/日 経口投与 拡大パート タラゾパリブ 1.0 mg/日 経口投与	用量漸増パート：9 例（9 例） 拡大パート：19 例（19 例）	用量漸増パート：進行固形癌患者 拡大パート：gBRCA 変異陽性進行乳癌患者	反復投与 1 サイクル 28 日間	完了 完全な報告書 (M5.3.5.2.4.BC)
第 2 相試験（参考資料）	MDV3800-13 (C3441010) （9 ヵ国 [d]）	安全性	単群，非盲検， 継続投与	タラゾパリブ 最大 1.0 mg/日 経口投与	120 例（118 例） 開始用量 1 mg/日未満：66 例 1 mg/日：52 例	タラゾパリブの他の臨床試験で，タラゾパリブを単剤または他剤と併用で投与され，継続投与でベネフィットが期待される進行固形癌患者	反復投与	完了 完全な報告書 (M5.3.5.4.1.BC)
第 1 相試験（参考資料）	PRP-002 (C3441022) （米国，英国）	MTD， 安全性， 忍容性， 薬物動態， 第 2 相臨床推奨用量， 薬力学， 予備的有効性	2 アーム，非盲検 アーム 1：AML，MDS アーム 2：CLL，MCL	アーム 1 タラゾパリブ 0.1, 0.2, 0.3, 0.45, 0.9, 1.35, 2.0 mg/日 経口投与 アーム 2 タラゾパリブ 0.1, 0.9 mg/日 経口投与	アーム 1：25 例（25 例） アーム 2：8 例（8 例）	進行血液学的悪性疾患患者	反復投与 1 サイクル 21 日間	完了 完全な報告書 (M5.3.5.4.2.BC)

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬投与方法投与経路	参加者数（投与例数）	参加者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況報告書の種類報告書添付場所
第 3 相試験（評価資料）	C3441021 (TALAPRO-2) （26 ヵ国 [e]）	有効性， 安全性， 忍容性， 薬物動態 薬力学， PRO， バイオマーカー	パート 1 非盲検，非無作為化 パート 2 二重盲検，無作為化 対照：プラセボ＋エンザルタミド	パート 1 タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド 160 mg/日，タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド 160 mg/日 経口投与 パート 2 タラゾパリブ（開始用量）0.5 mg/日＋エンザルタミド 160 mg/日 経口投与	パート 1： 19 例（19 例） パート 2： 1018 例 コホート 1： 750 例 コホート 2： 268 例	転移性去勢抵抗性前立腺癌患者	反復投与	パート 1 およびパート 2 コホート 1 完了 完全な報告書 パート 2 コホート 2 進行中 (M5.3.5.1.1.CRPC)
第 2 相試験（評価資料）	MDV3800-06 (C3441006, TALAPRO-1) （14 ヵ国 [f]）	有効性， 安全性， PRO， 薬物動態	非盲検，非対照	タラゾパリブ（開始用量）1 mg/日 経口投与	128 例 （127 例）	転移性去勢抵抗性前立腺癌患者	反復投与	完了 完全な報告書 (M5.3.5.2.1.CRPC)

AML：急性骨髄性白血病，BC：乳癌，CLL：慢性リンパ性白血病，CRPC：去勢抵抗性前立腺癌，gBRCA：生殖細胞系乳癌感受性遺伝子，MCL：マントル細胞リンパ腫，
MDS：骨髄異形成症候群，MTD：最大耐量，P-gp：P 糖蛋白，PCT：治験責任医師が選択した治療薬，PRO：患者報告アウトカム

a. 米国，ベルギー，フランス，ドイツ，アイルランド，イタリア，ポーランド，スペイン，英国，イスラエル，ロシア，ウクライナ，ブラジル，韓国，オーストラリア，台湾

b. フランス，ドイツ，スペイン，英国，米国

c. 用量漸増パートおよび拡大パートの結果を提示した。

d. カナダ，フランス，ドイツ，ハンガリー，モルドバ，ポーランド，ロシア，英国，米国

e. アルゼンチン，オーストラリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，チリ，中国，チェコ，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，日本，韓国，ニュージーランド，ノルウェー，ペルー，ポーランド，ポルトガル，南アフリカ，スペイン，スウェーデン，英国，米国

f. オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブラジル，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，韓国，オランダ，ポーランド，スペイン，英国，米国

1. 673-103（C3441023）試験（5.3.1.1.1，参考資料）

治験の標題：健康成人男性を対象にタラゾパリブ（治験成分記号：BMN673）の食事の影響を評価する第 1 相試験

1.1. 試験概要

治験実施施設：米国（1 施設）

治験期間：2013 年 2 月 14 日（最初の治験参加者の同意取得日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終治験参加者の治験完了日）

開発段階：第 1 相

1.1.1. 目的

主要目的

- 健康な男性治験参加者にタラゾパリブ 500 µg（250 µg 含有カプセル剤 2 個）を空腹時および食後に単回経口投与し，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する。

副次目的

- タラゾパリブ 500 µg（250 µg 含有カプセル剤 2 個）を空腹時および食後に単回経口投与し，安全性および忍容性を評価する。

1.1.2. 治験デザイン

本治験は，無作為化，2 投与期，2 投与順序クロスオーバー試験として実施した。各治験参加者には投与 A および投与 B として計 2 回，タラゾパリブを単回経口投与した。

- 投与 A：タラゾパリブ 500 µg（250 µg 含有カプセル剤 2 個）を空腹時に単回経口投与
- 投与 B：タラゾパリブ 500 µg（250 µg 含有カプセル剤 2 個）を食後に単回経口投与

治験参加者を 2 つの投与順序に割付比 1:1 で無作為に割り付けた。

- 投与順序 1：投与 A の次に投与 B
- 投与順序 2：投与 B の次に投与 A

2 回の投与期それぞれにおいて，治験参加者は Day 1 前日の午後から Day 3（投与後約 48 時間）まで治験実施施設（CRU）に入院し，Day 1 に治験薬の投与を受けた。退院後，治験参加者は Day 5，8，11 および 15 の朝に CRU に来院し，薬物動態（PK）用検体の採取および全般的な安全性評価を受けた。2 回目のタラゾパリブ投与 21 日±12 時間後には試験後評価を実施した。

1.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18 歳以上 55 歳以下の男性で，体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下，スクリーニング前の少なくとも 1 年間は喫煙しておらず，病歴調査，身体所見，12 誘導心電図（ECG，基準値内）および臨床検査の結果から健康であることが確認されている者を本治験に組み入れた。

1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬：タラゾパリブ 0.25 mg カプセル

ロット番号：L191012

1.1.4.2. 用法および用量

各治験参加者にタラゾパリブを計 2 回単回経口投与した。投与にはタラゾパリブ 250 µg 含有カプセル剤を用いた。投与 A では一晩絶食後（少なくとも 10 時間），カプセル剤 2 個を 240 mL の水とともに経口投与し，投与 B では一晩絶食後（少なくとも 10 時間），高脂肪高カロリーの朝食を開始し，その 30 分後にカプセル剤 2 個を 240 mL の水とともに経口投与した。食事は投与前 10 分以内に完了することとした。

1.1.4.3. 投与期間

各投与期の Day 1 にタラゾパリブを単回投与した。2 つの投与期の間には 21 日間の休薬期間を設けた。

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

ノンコンパートメント法を用いて，血漿中タラゾパリブ濃度–時間データの PK 解析を実施し，以下のパラメータの推定値を算出した。

- 投与から初回定量可能までの時間（T_{lag}）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）および最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）
- 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-t}）
- 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{0-inf}）
- 見かけの消失半減期（$t_{½}$）
- 見かけの経口クリアランス（CL/F）
- 見かけの分布容積（V_z/F）
- 0 時間から 12 時間までの尿中薬物排泄量（Ae_{0-12}），0 時間から 24 時間までの尿中薬物排泄量（Ae_{0-24}），0 時間から 48 時間までの尿中薬物排泄量（Ae_{0-48}）

- 0 時間から 12 時間までの尿中薬物排泄率（Fe_{0-12}），0 時間から 24 時間までの尿中薬物排泄率（Fe_{0-24}），0 時間から 48 時間までの尿中薬物排泄率（Fe_{0-48}）
- 0 時間から 12 時間までの平均腎クリアランス（ARC_{0-12}），0 時間から 24 時間までの平均腎クリアランス（ARC_{0-24}），0 時間から 48 時間までの平均腎クリアランス（ARC_{0-48}）

1.1.5.2. 有効性の評価項目

本治験は単回経口投与時の相対バイオアベイラビリティを評価する試験であり，有効性の評価項目は設定しなかった。

1.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，身体所見，バイタルサイン，併用薬の有無，臨床検査値，12 誘導 ECG 所見に基づいて評価した。

1.1.6. 統計解析方法

<u>薬物動態解析：</u>

PK 解析には，治験薬投与後，少なくとも 1 つの PK パラメータを算出できたすべての治験参加者を含めた。AUC_{0-inf}，AUC_{0-t}，C_{max}，T_{max}，$t_{½}$，T_{lag}，CL/F，V_z/F，Ae，Fe および ARC などの PK パラメータについて，投与条件別に（空腹時および食後），記述統計量（平均値，標準偏差，変動係数，中央値，最小値および最大値）を用いて集計した。また，AUC_{0-inf}，AUC_{0-t} および C_{max} については，幾何平均値も算出した。

AUC_{0-inf}，AUC_{0-t} および C_{max} は自然対数変換した。これらの各変数に対して混合効果モデルを当てはめた。本モデルでは，投与順序，期間および処置を固定効果とし，治験参加者を変量効果とした。母集団幾何平均値の空腹時投与に対する食後投与の比の 90%信頼区間は [redacted] を用いて算出した。空腹時投与を比較対照とした。両投与期を完了したすべての治験参加者のうち，評価可能な PK パラメータが得られた治験参加者を本比較に含めた。

<u>安全性解析：</u>

治験薬の投与を少なくとも 1 回受け，投与後に安全性評価を受けた治験参加者を安全性解析に含めた。ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて有害事象をコード化した。治験薬投与で発現した有害事象，バイタルサイン，臨床検査値，併用薬の有無および ECG 所見について，投与条件別（空腹時および食後）に記述統計量を用いて集計した。

1.2. 試験結果

1.2.1. 治験参加者の内訳および特性

18 例に 2 回，タラゾパリブを単回経口投与した。治験参加者 1 例あたりの総曝露量は 1000 µg であった。

1.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

血漿中タラゾパリブ（BMN673）の薬物動態：

タラゾパリブ 500 µg を食後および空腹時に単回経口投与したときの血漿中タラゾパリブの PK パラメータを Table 1-1 に要約した。

Table 1-1. Pharmacokinetic Parameters of BMN673 in Plasma After a Single Oral Dose of 500 µg Under Fed and Fasting Conditions

Treatment		T_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (pg-hr/mL)	AUC_{0-inf} (pg-hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
Fed	N	18	18	18	18	18	18	18
	Mean	3.65	1019	59155	62107	113.6	8.33	1343
	SD	1.07	212	10887	11570	31.9	1.63	368
	Min	0.75	620	41779	42662	84.9	5.96	926
	Median	4.00	1050	59021	63969	100.1	7.82	1272
	Max	5.00	1350	81527	83851	208.0	11.72	2257
	CV%	29.2	20.8	18.4	18.6	28.1	19.5	27.4
Fasting	N	18	18	18	18	18	18	18
	Mean	1.11	1982	60667	63518	116.7	8.11	1360
	SD	0.35	737	11450	11741	38.3	1.42	503
	Min	0.50	840	41025	43645	81.3	5.41	902
	Median	1.00	2055	59345	62842	101.1	7.96	1143
	Max	1.52	3890	87640	92349	199.2	11.46	2603
	CV%	31.2	37.2	18.9	18.5	32.9	17.5	37.0

タラゾパリブ 500 µg 単回経口投与時のタラゾパリブの主な PK パラメータについて，食後投与と空腹時投与で統計的に比較した結果を Table 1-2 に要約した。

Table 1-2. Summary of Statistical Comparison of BMN673 Pharmacokinetic Parameters Under Fed and Fasting Conditions

Parameter	GLSM		GLSM Ratio, %	90% CI
	Fed (test)	Fasting (reference)		
C_{max} (pg/mL)	996.3	1849	53.88	48.12 - 60.34
AUC_{0-t} (pg-hr/mL)	58215	59694	97.52	92.18 - 103.18
AUC_{0-inf} (pg-hr/mL)	61065	62551	97.62	92.48 - 103.05

Parameter	Median		Treatment Difference Median	90% CI
	Fed (test)	Fasting (reference)		
T_{max} (hr)	4	1	2.63	2.13 - 3.13

GLSM = geometric least squares mean; CI = confidence interval

T_{max} の中央値は食後投与で 4 時間，空腹時投与で 1 時間であった。C_{max} の平均値は食後投与で 1019 pg/mL，空腹時投与で 1982 pg/mL であった。AUC_{0-t}，AUC_{0-inf}，$t_{½}$，CL/F および V_z/F の平均値は食後投与と空腹時投与で同程度であった。

タラゾパリブの主な PK パラメータを統計的に比較した結果，食後投与では空腹時投与と比較して C_{max} が約 46%減少した。AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} は食後投与と空腹時投与で同程度であった。T_{max} は空腹時投与と比較して食後投与で遅延した。

尿中タラゾパリブ（BMN673）の薬物動態：

食後投与および空腹時投与時のタラゾパリブの尿中 PK パラメータを Table 1-3 に要約した。

Table 1-3. Pharmacokinetic Parameters of BMN673 in Urine After a Single Oral Dose of 500 µg Under Fed and Fasting Conditions

Treatment		Ae_{0-12} (µg)	Ae_{0-24} (µg)	Ae_{0-48} (µg)	Fe_{0-12}	Fe_{0-24}	Fe_{0-48}	ARC_{0-12} (L/hr)	ARC_{0-24} (L/hr)	ARC_{0-48} (L/hr)
Fed	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Mean	43.05	66.37	105.5	0.09	0.13	0.21	7.08	6.03	5.54
	SD	7.56	10.96	17.59	0.02	0.02	0.04	1.32	0.98	0.88
	Min	32.32	45.80	69.78	0.06	0.09	0.14	5.20	4.59	4.38
	Median	41.8	66.19	106.41	0.08	0.13	0.21	6.93	5.94	5.48
	Max	60.12	89.44	140.72	0.12	0.18	0.28	9.81	7.51	6.84
	CV%	17.6	16.5	16.7	17.6	16.5	16.7	18.7	16.3	15.9
Fasting	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Mean	47.19	70.02	106.33	0.09	0.14	0.21	6.75	5.92	5.36
	SD	9.46	14.59	19.06	0.02	0.03	0.04	2.35	1.93	1.43
	Min	29.11	46.39	77.70	0.06	0.09	0.16	3.36	3.06	3.42
	Median	46.12	69.03	105.98	0.09	0.14	0.21	6.31	5.65	5.25
	Max	63.69	103.93	141.87	0.13	0.21	0.28	11.62	9.94	7.73
	CV%	20	20.8	17.9	20	20.8	17.9	34.8	32.6	26.6

タラゾパリブ 500 µg を単回経口投与時のタラゾパリブの尿中排泄量および尿中排泄率の平均値は，食後投与と空腹時投与で同程度であった。ARC 平均値も食後投与と空腹時投与で同程度であった。

1.2.3. 有効性の結果

該当なし

1.2.4. 安全性の結果

1.2.4.1. 有害事象

本治験で男性治験参加者にタラゾパリブ 500 µg を食後および空腹時に単回経口投与したときの忍容性は良好であった。有害事象 1 件（頭痛，食後投与）が治験薬と関連があると判断された。タラゾパリブを食後および空腹時投与したときの有害事象の発現頻度（有害事象の発現例

数および発現件数の割合）は低かった。全体として，空腹時投与で 18 例中 3 例（16.7%）に 3 件，食後投与で 18 例中 4 例（22.2%）に 5 件の有害事象が認められた。Grade 2（中等度）の有害事象は 1 件（歯痛，食後投与）であり，治験薬との因果関係は否定された。有害事象はすべて治験完了前に回復した。

1.2.4.2. 死亡[a]

治験期間中に死亡例は認められなかった。

1.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象により治験を中止した治験参加者はいなかった。

1.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

治験期間中，バイタルサイン，臨床検査，ECG および身体所見に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

1.3. 結論

- PK 結果から，経口投与時のタラゾパリブの吸収は食事の摂取（高脂肪高カロリー食）によって遅延するが，全体的な吸収量には影響を及ぼさないことが示唆された。
- 本治験において，健康な男性治験参加者にタラゾパリブ 500 µg（250 µg 含有カプセル剤 2 個）を食後および空腹時に単回経口投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

1.4. 付録

1.4.1. 死亡例一覧

該当症例なし

1.4.2. 重篤な有害事象発現症例一覧

該当症例なし

[a] 総括報告書本文 12.3 項より補足

2. MDV3800-03（C3441003）試験（5.3.3.2.1，参考資料）

治験の標題：進行固形癌患者を対象とした ^{14}C 標識タラゾパリブの非盲検，第 1 相試験

2.1. 試験概要

治験実施施設：ハンガリー（1 施設）

治験期間：2016 年 9 月 ■ 日（初回スクリーニング日）～2017 年 6 月 ■ 日（最終追跡調査日）

開発段階：第 1 相

2.1.1. 目的

主要目的

- 100 μCi の ^{14}C 標識タラゾパリブを含有するタラゾパリブ 1 mg を単回経口投与したときの ^{14}C–放射能の尿中および糞中への排泄を経時的に検討する。
- ^{14}C–放射能の回収率（投与量に対する割合）を求める。
- タラゾパリブおよびその代謝物の血漿中薬物動態（PK）を検討する。
- 血漿中および全血中の ^{14}C 標識タラゾパリブの総放射能の PK［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（$AUC_{0\text{-}inf}$），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$），最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），消失半減期（$t_{½}$），見かけの経口クリアランス（CL/F）および見かけの分布容積（Vd/F）］を検討する。

副次目的

- 100 μCi の ^{14}C 標識タラゾパリブを含有するタラゾパリブ 1 mg を単回投与したときの安全性および忍容性を評価する。
- 赤血球中および全血中のタラゾパリブの ^{14}C–放射能の割合を経時的に測定する。
- 尿中および糞中のタラゾパリブの量を測定する。
- 血漿中，尿中および糞中のタラゾパリブの主な代謝物の量および構造を推定する。

2.1.2. 治験デザイン

本治験は，100 μCi（3.7 MBq）の ^{14}C 標識タラゾパリブを含有するタラゾパリブ 1 mg を単回投与したときのタラゾパリブのマスバランスを評価する，単一施設，非盲検，第 1 相試験として実施した。本治験に参加した患者は，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を可能とした。

本治験では，単一施設において 4 例以上の評価可能な患者のデータを得るため，6 例以上の患者を登録することとした。患者には一晩絶食（8 時間以上）後，Day 1 に約 100 μCi の ^{14}C 標識タ

ラゾパリブを含有するタラゾパリブ 1 mg（経口液剤）を単回投与した。投与後は少なくとも 2 時間の絶食を継続した。なお，この食事制限中，水の摂取は可能とした。

患者の入院期間は約 21 日間であったが，シンチレーション計数データが得られ，以下の基準のいずれかを満たした場合には，Day 22 前に個別に退院することができた。

- 糞尿中に回収された放射能量が投与放射能の 90%以上であった（該当する場合は，吐物中の放射能量を含む）。
- 糞尿中に回収された 1 日総放射能量が，2 日連続で投与放射能の 1%以下であった。毎日のクイックカウントのための検体発送は Day 10 から開始可能であった。

Day 22 の午前より前に患者が基準のいずれかを満たした場合，その日に予定されていた 24 時間での検体採取をすべて完了した後に血液，尿および糞の採取を中止することができた。血液，尿および糞の採取終了後，患者は規定の安全性手順を完了してから退院した。

上述の 2 つの基準を満たさなかった患者に対して，治験責任医師は治験依頼者と協議のうえ，24 時間の尿および糞の採取のために Day 28 に来院するよう患者に依頼することができた。Day 29 においても患者が基準を満たさなかった場合，さらに Day 35 に 24 時間の尿および糞の採取を行うかどうか，治験責任医師が治験依頼者と協議することとした。

個々の患者におけるスクリーニングから追跡調査来院までの期間は約 5〜8 週間であった。

本治験に参加し，臨床的に重大な毒性が認められなかった患者は，治験責任医師と協議し，治験依頼者の許可を得たうえで，別の継続投与試験でタラゾパリブの投与継続を可能とした。患者が非盲検試験で非標識（非放射性）タラゾパリブの投与を継続するかどうかは，患者に想定される全般的なベネフィット・リスクおよび非盲検継続投与試験の適格性基準に基づいて判断することとした。

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準

本治験には，同意が得られた 18 歳以上の特定の進行固形癌患者（プラチナ製剤抵抗性卵巣癌，子宮頚部腺癌，小細胞肺癌およびトリプルネガティブ乳癌）を組み入れた。患者は，Day 1 前の 7 日間または半減期の 5 倍の期間のいずれか長いほうの期間では，P 糖蛋白（P-gp）を介した相互作用の可能性がある処方薬，非処方薬またはサプリメントの使用を控えることとした。スクリーニング時およびベースライン時に Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式による推算糸球体濾過量（eGFR）が 50 mL/min/1.73 m^2 以下の患者，ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染，B 型肝炎または C 型肝炎を有する患者は試験から除外した。スクリーニング前の 8 週間に大手術を受けた患者または 4 週間に何らかの治験薬の投与を受けた患者も除外した。妊娠可能な女性患者および男性患者は，タラゾパリブの投与開始 21 日前から最終投与後それぞれ 45 日および 105 日まで，効果の高い避妊法を使用することに同意する必要があり，男性患者の妊娠可能な女性パートナーも避妊することとした。

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬：タラゾパリブ 1 mg 経口液剤

ロット番号：MVE010PC/[8-14C] MDV10721

2.1.4.2. 用法および用量，投与期間

約 100 μCi の ^{14}C 標識タラゾパリブを含有するタラゾパリブ 1 mg 経口液剤の単回投与。

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

血漿中タラゾパリブおよび総放射能（全血，血漿，尿，糞および該当する場合は吐物）の解析用に血液，尿および糞検体を，単回経口投与後 504 時間（21 日間）まで，規定の時点で経時的に採取した。この期間中，放射能のウォッシュアウトに関する基準を満たした場合を除き，患者は治験実施施設に入院することとした。血漿中および全血中の総放射能，タラゾパリブおよびその代謝物の PK 解析および血中濃度測定用の血液検体を，投与前，投与後 0.5，1，2，4，8，12，24，48，72，96，120，168，216，264，336，384，432 および 504 時間に採取した。総放射能の解析，タラゾパリブおよびその代謝物の解析用に尿および糞検体を採取した。尿検体は，Day 1 の投与前，投与後 0～8 時間および 8～24 時間に採取し，その後は Day 22 まで 24 時間間隔で採取した。糞検体は，投与前，投与後は Day 22 の朝まで 24 時間間隔で採取した。PK 解析用の追加の血液検体を，観察延長期，規定外来院時および追跡調査来院時に採取することも可能とし，これらの来院時には，総放射能解析のために全尿および全糞も採取した。

2.1.5.2. 有効性の評価項目

該当なし

2.1.5.3. 安全性の評価項目

タラゾパリブの安全性および忍容性を有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図（ECG）検査および身体所見の評価を通じてモニタリングした。

2.1.6. 統計解析方法

2.1.6.1. 症例数の設定根拠

本治験では，4 例以上の評価可能な患者のデータを得るため，6 例以上の患者を登録することとした。この症例数は，PK 評価のための第 1 相マスバランス試験の典型的な治験デザインの症例数と一致している。尿中および糞中から総薬物の 85%が回収される前に試験を中止した患者がいた場合は，治験責任医師と治験依頼者の合意の下で患者を補充し，置き換えることとした。

2.1.6.2. 統計解析

薬物動態解析：

尿中および糞中の放射能を測定し，間隔別に排泄された放射能の投与放射能に対する割合（%）ならびに尿中および糞中に排泄された総放射能の投与放射能に対する割合（%）を算出した。また，尿中および糞中のタラゾパリブおよび代謝物あるいはそのどちらかを定量した。

ノンコンパートメント解析により，血漿中および全血中の放射能濃度–時間データから PK パラメータを算出した。血漿中のタラゾパリブ未変化体および代謝物またはそのどちらかを測定し報告した。またノンコンパートメント解析により，血漿中および全血中の濃度–時間データから PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}last}$，C_{max}，T_{max}，$t_{½}$，CL/F および Vd/F）を算出した。さらに，尿中に排泄されたタラゾパリブ未変化体の量およびその投与量に対する割合（%）を算出した。腎クリアランスも算出した。

有効性解析：

本治験では有効性解析は計画しなかったが，患者が別の継続投与試験でタラゾパリブの継続投与を選択した場合には，ベースライン時に腫瘍評価を実施することとした。

安全性解析：

すべての安全性解析は安全性集団（タラゾパリブの投与を 1 回以上受けたすべての患者と定義）にて実施した。安全性は，有害事象，身体所見（および体重），バイタルサイン，ECG 検査および臨床検査値の要約を用いて評価した。

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて基本語および器官別大分類にコード化し，米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準第 4.0 版（NCI CTCAE v4.0）を用いてグレード別に集計した。有害事象が発現した患者の例数およびその割合を MedDRA 器官別大分類および基本語，治験薬との因果関係，グレード，重篤性および転帰（例：投与の早期中止に至った事象）別に示した。

治験治療下における安全性データは，Day 1（治験薬の初回かつ唯一の投与）からマスバランス期最終日の 14 日後まで収集することとし，Day 1 後少なくとも 30 日間，新たな細胞毒性化学療法の開始，新たな治験薬投与の開始もしくは継続投与試験の初日のいずれか早い時点まで収集した。

臨床検査値は CTCAE v4.0 を用いてグレード別に分類した。臨床検査値のベースラインからの変化量を一覧表にまとめ，図に要約した。

2.2. 試験結果

2.2.1. 治験参加者の内訳および特性

本治験には組み入れ基準を満たした 6 例の進行固形癌患者を登録した。全例が治験を完了したことから，全例を安全性集団および PK 解析集団に含めた。治験を早期に中止した患者および非盲検継続投与試験に移行した患者はいなかった（Table 2-1）。

Table 2-1. Patient Disposition

Population	Patients (N=6)
Safety Population	6 (100.0%)
PK Population	6 (100.0%)
PK Analysis Population	6 (100.0%)
Completed	6 (100.0%)
Early Termination	0 (0.0%)
Continued into Open-Label Extension Study	0 (0.0%)

人口統計学的特性

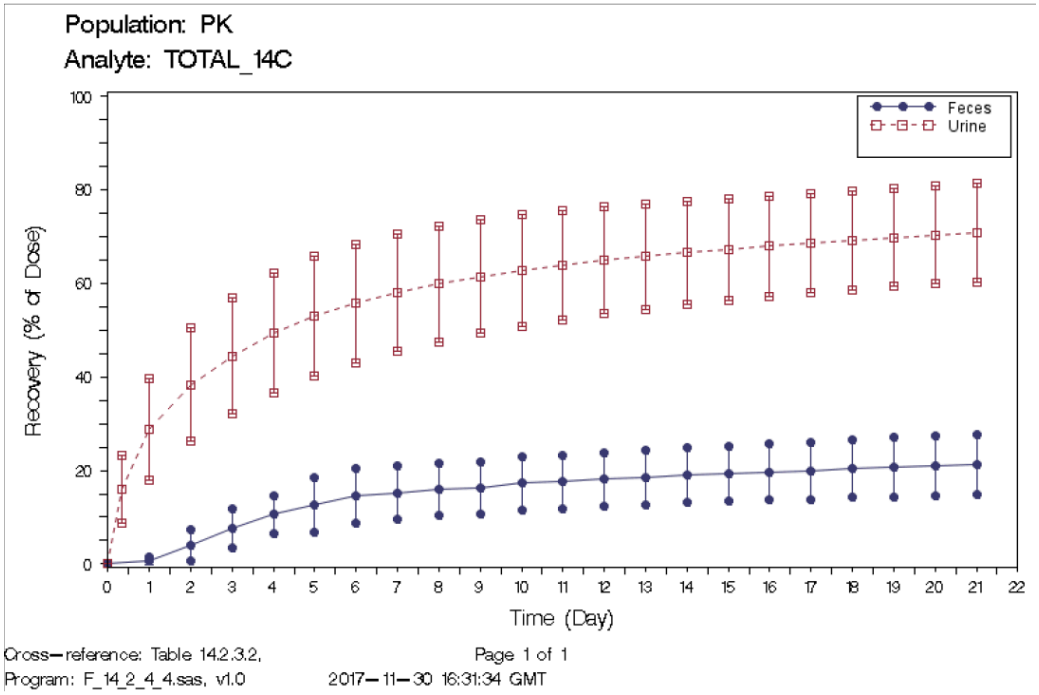
全例が非ヒスパニック系の白人であり，女性であった。人口統計学的特性はすべて適格性基準を満たしていた。

2.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

マスバランス

6 例全例で投与後少なくとも 312 時間まで排泄物（尿糞）検体を採取した。2 例では投与後 504 時間まで採取を継続した。6 例全例の ^{14}C–放射能の累積回収率（平均値）は，尿中で 68.6%［標準偏差（SD）8.59%］，糞中で 19.7%（SD 5.49%）であり，排泄物中の放射能の総累積回収率（平均値）は 88.3%（SD 12.7%）であった。各時点における 6 例全例の累積回収率の算術平均値（SD）を Figure 2-1 に図示した。

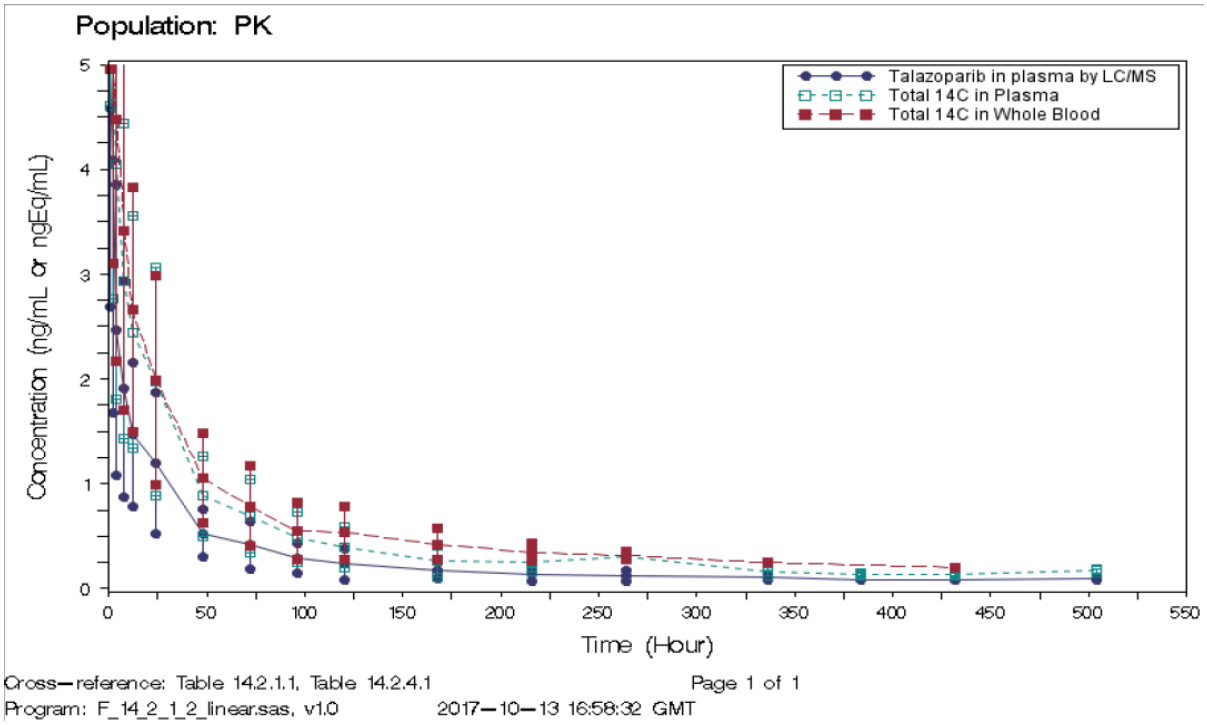
Figure 2-1. ^{14}C–Radioactivity – Cumulative Recovery in Urine and Feces (Arithmetic Mean ±SD)



タラゾパリブおよび総放射能の薬物動態

^{14}C 標識タラゾパリブ 100 µCi を含有するタラゾパリブ 1 mg 溶液を経口投与したとき，血漿中タラゾパリブ（未変化体）濃度，血漿中総 ^{14}C–放射能濃度および全血中総 ^{14}C–放射能濃度は速やかに上昇し，投与 30 分後の採血時点で平均最高濃度に達した。血漿中タラゾパリブ濃度と総 ^{14}C–放射能濃度（血漿中および全血中）はほぼ並行して推移し，その濃度は全血中総 ^{14}C–放射能濃度が最も高く，次いで血漿中総 ^{14}C–放射能濃度，血漿中タラゾパリブ濃度の順であった（Figure 2-2）。

Figure 2-2. Talazoparib and ^{14}C Plasma Concentrations (Arithmetic Mean ±SD, Linear Scale)



血漿中タラゾパリブ（未変化体），血漿中 ^{14}C–放射能および全血中 ^{14}C–放射能の C_{max} の平均値は，それぞれ 8.4 ng/mL，12.1 ng eq/mL および 12.5 ng eq/mL であり，いずれにおいても T_{max}（中央値）は 30 分であった。

プールした血漿検体中で検出可能な循環血中の放射能成分はタラゾパリブのみであった。血漿中タラゾパリブ（未変化体），血漿中 ^{14}C–放射能および全血中 ^{14}C–放射能の平均 $AUC_{0\text{-}inf}$ は，それぞれ 129.9 hr•ng/mL，222.9 hr•ng eq/mL および 234.1 hr•ng eq/mL であった。平均 $t_{½}$ は，それぞれ 89.8 時間，96.2 時間および 77.6 時間であった。見かけのクリアランス（CL/F）の平均値は，それぞれ 8.39 L/hr，5.35 L/hr および 5.21 L/hr であった。見かけの分布容積（Vd/F）の平均値は，それぞれ 923 L，656 L および 484 L であった。

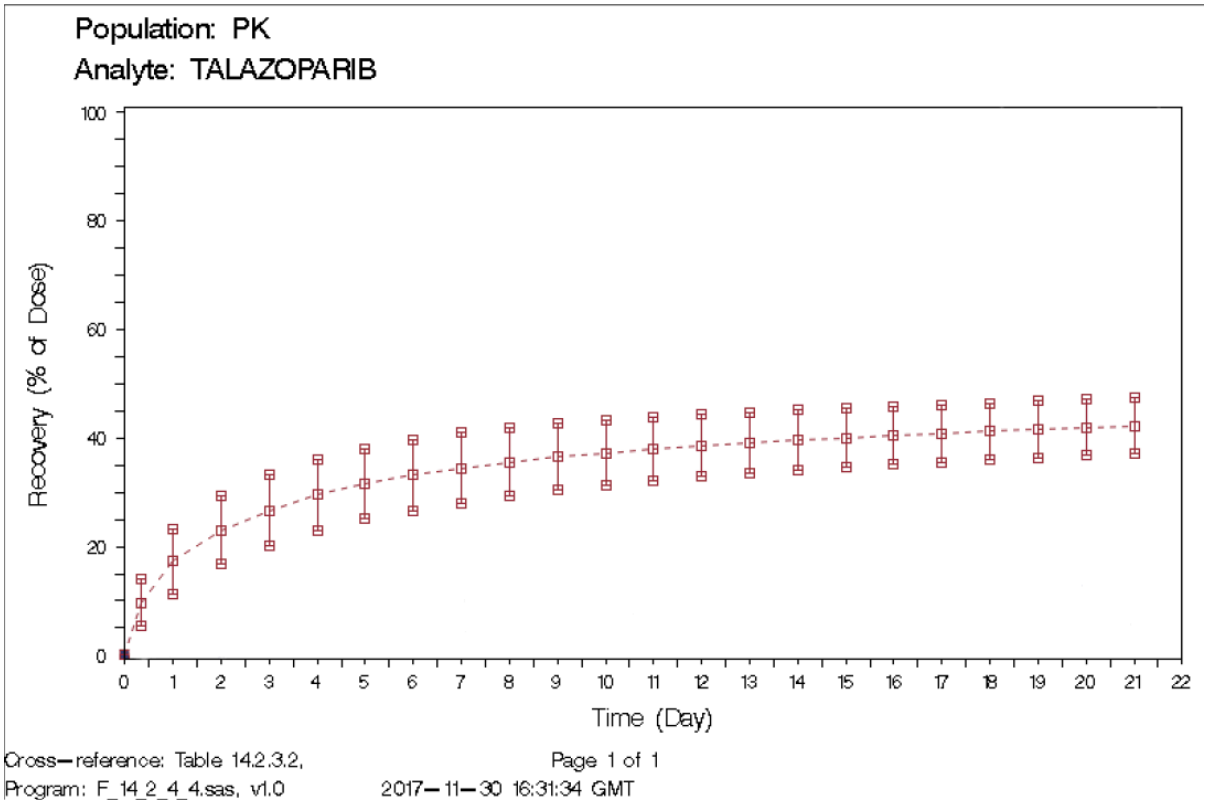
尿中および糞中のタラゾパリブ

タラゾパリブ未変化体の主要な排泄経路は尿中排泄であり，504 時間までの採取期間での平均尿中回収率（SD）は，代謝物プロファイリングデータからは投与量の 54.6%（6.7%）であり，液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）結果からは投与量の 40.9%（4.32%）であった。各時点における平均回収率を Figure 2-3 に図示した。

タラゾパリブの平均腎クリアランス（SD）は 3.81 L/h（1.98 L/h）であり，タラゾパリブの総クリアランスの 45.4%を占めていた。糞中へのタラゾパリブ未変化体の排泄は少なく，代謝物プロファイリングデータから得られた平均糞中回収率（SD）は投与量の 13.6%（4.2%）であった。

代謝物プロファイリングデータ結果から，尿中排泄（投与量の 8.1%）および糞中排泄（投与量の 4.2%）のいずれにおいても，代謝はマイナーな経路であった。ヒトにおいて特定されたタラゾパリブの代謝経路には，1）タラゾパリブのモノ酸化による M2 の生成，2）タラゾパリブの脱水素による M1 の生成および PF-07052386 としての確認，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 の生成，および 4）タラゾパリブのグルクロン酸抱合による M556/1 の生成があった。

Figure 2-3. Talazoparib – Cumulative Recovery in Urine (Arithmetic Mean ±SD)



全血中における赤血球への放射能の移行

全血中 ^{14}C–放射能に対する赤血球中 ^{14}C–放射能の割合（平均値）は 34.7%～60.4%であり，全評価期間を通じた割合（平均値）は 44.2%であった。これは平均ヘマトクリット測定値（34.4%～35.2%）と同程度であった。総放射能の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ および $AUC_{0\text{-}inf}$ の血液／血漿比は 1.04～1.05 であり，赤血球中と血漿中の放射性成分濃度は同程度であることが示された。

2.2.3. 有効性の結果

該当なし

2.2.4. 安全性の結果

2.2.4.1. 有害事象

本治験期間中に 4 例（66.7%）9 件の有害事象が報告された（Table 2-2）。Grade 1 の頻尿（1 件，Day 20 に発現）は追跡調査時点で未回復であり，治験責任医師はタラゾパリブと関連があるかもしれないと判断した。その他の有害事象はすべてタラゾパリブとの因果関係を否定された。Grade 2 の有害事象が 2 件（筋骨格痛および四肢痛）認められたが，それ以外は Grade 1 であった。重度の有害事象は認められなかった。

Table 2-2. Treatment-Emergent Adverse Events

System Organ Class - Preferred Term	Patients n (%) Events
Patients with at least one TEAE	4 (66.7%) 9
Gastrointestinal disorders	1 (16.7%) 3
Constipation	1 (16.7%) 3
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (16.7%) 2
Musculoskeletal pain	1 (16.7%) 1
Pain in extremity	1 (16.7%) 1
Nervous system disorders	2 (33.3%) 3
Dizziness	2 (33.3%) 2
Paraesthesia	1 (16.7%) 1
Renal and urinary disorders	1 (16.7%) 1
Pollakiuria	1 (16.7%) 1

n (%): number of patients per category and percent

2.2.4.2. 死亡

本治験では，死亡は認められなかった。

2.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では，重篤な有害事象は認められなかった。

2.2.4.4. 有害事象による投与中止

本治験では，投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床的に重要または治験薬と関連があると判断された臨床検査値（血液学的検査，凝固検査，血液生化学的検査および尿検査）はなかった。バイタルサイン，12 誘導 ECG および身体所見において，特記すべき所見はなかった。

2.3. 結論

薬物動態

- ^{14}C–放射能の平均回収率（SD）は，尿中で 68.6%（8.59%），糞中で 19.7%（5.49%）であった。排泄物中の放射能の総平均回収率（SD）は 88.3%（12.7%）であった。
- タラゾパリブ未変化体の主な消失経路は排泄であり，タラゾパリブ未変化体は，プールした尿検体では総 ^{14}C–放射能の 87.5%を，プールした糞便検体では総 ^{14}C–放射能の 76.4%を占めていた。
- 血漿中に対する全血中の ^{14}C–放射能の平均 C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ および $AUC_{0\text{-}inf}$ の比は約 1 であったことから，タラゾパリブは赤血球に選択的には分布しないことが示された。
- タラゾパリブ未変化体，血漿中総 ^{14}C–放射能および全血中総 ^{14}C–放射能の濃度–時間プロファイルは互いにほぼ同様であり，T_{max} の中央値（いずれも 30 分）および終末相 $t_{½}$の平均値（それぞれ 89.8 時間，96.2 時間，77.6 時間）は同程度であった。
- タラゾパリブの主要な排泄経路は尿中排泄であり，タラゾパリブ未変化体の平均回収率（SD）は，採取期間 504 時間にわたる代謝物プロファイリングデータからは投与量の 54.6%（6.70%），LC-MS/MS 分析結果からは投与量の 40.9%（4.32%）であった。タラゾパリブの腎クリアランスの平均値（SD）は 3.81 L/h（1.98 L/h）であり，タラゾパリブの総クリアランスの 45.4%を占めていた。
- 糞中へのタラゾパリブ未変化体の排泄は少なく，代謝物プロファイリングデータに基づく平均回収率（SD）は投与量の 13.6%（4.2%）であった。
- 血漿中に主要な循環代謝物は認められなかった。
- 尿および糞便のいずれにおいても，投与量の 10%を超える代謝物は回収されなかった。

安全性

- 進行固形癌患者を対象として，タラゾパリブの液剤［^{14}C–タラゾパリブ 100 µCi（3.7 MBq）を含有するタラゾパリブ 1 mg 溶液］を単回経口投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

2.4. 付録

2.4.1. 死亡例一覧

該当症例なし

2.4.2. 重篤な有害事象発現症例一覧

該当症例なし

3. MDV3800-01（C3441001）試験（5.3.3.3.1，参考資料）

治験の標題：正常な腎機能または様々な程度の腎機能障害を有する進行固形癌患者を対象としたタラゾパリブ（治験成分記号：MDV3800）の第 1 相，非盲検，薬物動態および安全性試験

3.1. 試験概要

治験実施施設：米国（6 施設），カナダ（3 施設）

治験期間：2017 年 2 月 21 日（最初の患者の初回来院日）～2019 年 1 月 30 日（最終患者の最終来院日）

開発段階：第 1 相

3.1.1. 目的

主要目的

- 進行固形癌患者を対象にタラゾパリブを 1 日 1 回（QD），22 日間経口投与したとき，軽度，中等度および重度腎機能障害がタラゾパリブの薬物動態（PK）に及ぼす影響を検討する。

副次目的

- 正常な腎機能，または軽度，中等度もしくは重度腎機能障害を有する進行固形癌患者を対象として，タラゾパリブの安全性および忍容性を評価する。

3.1.2. 治験デザイン

本治験は，腎機能障害を有する進行固形癌患者を対象として，タラゾパリブの PK および安全性を検討する第 1 相，非盲検，非無作為化，多施設共同試験として実施した。

本治験では，腎機能の程度が異なる患者を 24 例以上登録し，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登録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。

- 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

重度腎機能障害を有する患者群（D 群）において，許容できない毒性が認められ，登録を中止した場合には，A 群，B 群および C 群の各群に評価可能な患者をさらに 2 例ずつ追加することとした（各群の評価可能患者数を 8 例とする）。

本治験に適格で以下の条件を満たす患者を PK 評価可能患者とした：

- Day 1 から 22 日間にわたるタラゾパリブ投与を完了し（休薬の有無を問わない），タラゾパリブの投与を受けなかった連続回数が 5 回以下（5 連続休薬以下）の患者
- Day 22 の PK 用検体採取前に 10 日以上連続してタラゾパリブ 0.5 mg QD 投与を受け，その間に休薬がなかった患者
- PK 用血漿検体について全採取の 85%以上を完了した患者
- PK 用検体を採取する Day 1 および Day 22 でのタラゾパリブ投与時に嘔吐が認められなかった患者

Day 23 の評価完了前に治験を中止した患者または上記の条件を満たさなかった患者あるいはその両方に該当する患者がいた場合は，治験依頼者の判断に従い参加者を補充することとした。臨床的に重要な毒性が認められず，タラゾパリブの継続投与も禁忌ではなく，疾患進行も認められていない患者は，治験責任医師の評価を受け，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。

3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

組織学的または細胞学的に進行固形癌であることが確認された 18 歳以上の男性または女性患者のうち，治験責任医師によって標準的な治療選択肢がないと判断され，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータスが 2 以下で，かつ推定余命が 3 ヵ月以上の患者を本治験への参加に適格とした。

3.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

3.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬：タラゾパリブ 0.25 mg カプセル

ロット番号：17-003250，17-002133，M100003，M100074

3.1.4.2. 用法および用量，投与期間

タラゾパリブ 0.5 mg（0.25 mg カプセル剤 2 個）を 22 日間 QD にて経口投与した。カプセル剤はそのまま飲み込むこととし，飲み忘れた場合または吐き出した場合は，同日には再投与せず，特に指示がない限り，次の投与予定日に再開することとした。

Day 1，2，8，15 および 22 には治験実施施設でタラゾパリブを投与した。Day 1 および Day 22 は，投与前少なくとも 6 時間および投与後少なくとも 4 時間を絶食とした。Day 2，8 および 15 は食事の有無に関わらず服用してよいこととした。Day 1，2，8，15 および 22 以外の日は，毎朝ほぼ同じ時刻に，食事の有無に関わらず，タラゾパリブ 0.5 mg QD を患者自身で服用することとした。

3.1.5. 評価項目

3.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

血漿中タラゾパリブ濃度測定用血液検体は Day 1 および Day 22 の投与前，投与 0.5，1，2，4 および 6 時間後ならびに投与後 8～12 時間の間に採取し，さらに Day 2，8 および 15 の投与前にも採取した。PK 解析用尿検体は Day 1 の投与前の排尿 1 回，Day 1 および Day 22 のタラゾパリブ投与後 0～12 時間および 12～24 時間のすべての排尿を採取した。PK 解析用血漿検体および尿検体については，治験依頼者の標準業務手順書（SOP）に従い，バリデーション済みの高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法を用いて分析し，タラゾパリブ濃度を測定した。また，Day 1 および Day 22 の投与 2 時間後に血漿蛋白結合評価用血液検体を採取した。

ノンコンパートメント解析を用いて，濃度–時間データから各患者の単回投与後および反復投与後の PK パラメータを算出した（Table 3-1）。解析では，定量下限（BLQ）未満のデータは 0 とした。PK 解析には実際の検体採取時刻を使用した。

Table 3-1. Pharmacokinetic Parameters

PK Parameter	Definition	Method of Determination
Ae_{0-24}	Amount of drug excreted in urine from time 0 to 24 hours	$Ae_{0-24} = C_{ur0-12} \bullet V_{ur0-12} + C_{ur12-24} \bullet V_{ur12-24}$
$Ae_{0-24}\%$	Amount of drug excreted in urine from time 0 to 24 hours expressed as percentage of administered dose	$Ae_{0-24} = 100 \bullet Ae_{0-24}/Dose$
AUC_{0-24}	Area under the concentration time curve from time 0 to 24 hours	Linear trapezoidal/Linear interpolation rule
CL/F^1	Apparent clearance from plasma after oral administration	$CL/F = Dose/AUC_{0-24}$
CL_r^1	Renal clearance	$CL_r = Ae_{0-24}/AUC_{0-24}$
C_{max}	Maximum plasma concentration	Observed data
C_{trough}^1	Pre-dose plasma concentration	Observed data
R_{ac}^1	Accumulation ratio	AUC_{0-24} (Day 22)/ AUC_{0-24} (Day 1)
T_{max}	Time of C_{max}	Observed data
f_u	Fraction of unbound drug	Obtained from measurement of protein binding
AUC_{0-24u}	Unbound AUC_{0-24}	$AUC_{0-24u} = f_u \bullet AUC_{0-24}$
C_{maxu}	Unbound C_{max}	$C_{maxu} = f_u \bullet C_{max}$
CL_u/F^1	Unbound CL/F	$CL_u/F = Dose/ AUC_{0-24u}$

Pharmacokinetic parameter values were calculated using Phoenix WinNonLin (version 8.1, Certara USA, Princeton, NJ).
Abbreviations: C_{ur}=talazoparib concentration in urine; PK=pharmacokinetic; V_{ur}=volume of urine.
[1]Parameters calculated only after multiple dosing of Talazoparib. All other parameters were calculated after both single and multiple doses.

3.1.5.2. 有効性の評価項目

本治験では有効性の評価は行わなかった。

3.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性の評価は，有害事象および重篤な有害事象のモニタリング，臨床検査値，バイタルサイン，心電図（ECG）および身体所見により行った。また，特に注目すべき有害事象として，骨髄異形成症候群（MDS）および急性骨髄性白血病（AML）の診断，ならびに事前に規定した基準に合致する肝機能検査値異常について評価することとした。

3.1.6. 統計解析方法

<u>薬物動態解析：</u>

PK 集団はタラゾパリブ濃度が少なくとも 1 つ得られたすべての患者と定義した。PK 解析集団は，評価可能例のうち，主要評価項目として選択したタラゾパリブの PK パラメータが少なくとも 1 つ得られた患者と定義した。

登録時の eGRF に基づく各腎機能障害群（軽度，中等度または重度；試験群）を腎機能正常群（対照群）と比較するため，Day 1 および Day 22 の 0 時間から 24 時間までの濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$），最高血漿中濃度（C_{max}），非結合濃度に基づく $AUC_{0\text{-}24}$（$AUC_{0\text{-}24u}$）および非結合濃度に基づく C_{max}（C_{maxu}）を自然対数変換し，腎機能分類を固定効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。また，腎機能分類を固定効果，体重および年齢を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて追加解析を実施した（有意水準 0.05）。各比較では平均値の差（試験群－対照群）の推定値とその 90%信頼区間（CI）をモデルから算出した。平均値の差および差の 90% CI を逆対数変換し，対数未変換の幾何平均値の比（試験群／対照群）の推定値およびその比の 90% CI を求めた。

腎機能［体表面積（BSA）で補正した eGFR（mL/min/1.73 m^2），eGFR 絶対値（mL/min）およびクレアチニンクリアランス（CL_{cr}，mL/min）に基づく］と PK パラメータ［$AUC_{0\text{-}24}$，見かけのクリアランス（CL/F），$AUC_{0\text{-}24u}$ および非結合 CL/F（CL_u/F）］との関係を線形回帰モデルで評価した。線形回帰モデルに用いる腎機能評価は，単回投与時の PK パラメータに対しては登録時の腎機能評価を，反復投与時の PK パラメータに対しては登録時来院から Day 22 の PK 解析用検体採取来院までに実施したすべての評価の患者内平均（WPM）に基づく腎機能評価をそれぞれ用いた。線形回帰モデルから，傾きおよび切片の推定値，その精度（90% CI）および決定係数を求めた。線形回帰モデルから得られた回帰直線および 90% CI を示す図を作成し，個々の PK パラメータおよび腎機能測定値を含めた。プロットには腎機能分類のカットオフ値を示す縦線を示した。登録時に組み入れた腎機能分類群を表すために群別に異なる記号を使用した。

PK パラメータは登録時の eGFR で割り付けた腎機能分類群別に記述的に要約した。Day 1 および Day 22 における $AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}24u}$，C_{max}，C_{maxu} および非結合型分率（fu）の幾何平均値，中央値および個々の患者の値について腎機能分類別に箱ひげ図を作成した。濃度について一覧表を作成するとともに，予定された投与後時間，来院および腎機能分類群別に記述的に要約した。Day 1 および Day 22 それぞれの投与について，濃度–時間データのプロファイル（平均値および中央値）を腎機能分類群別にプロットした。また，Day 1 および Day 22 それぞれの投与に

ついて，個々の患者の濃度–時間プロファイルを重ねて示した。検体採取時刻別の要約統計量および要約プロットには予定された検体採取時刻を使用し，時刻別の個々の患者のプロットには実際の検体採取時刻を使用した。

安全性解析：

安全性集団は，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と定義した。すべての安全性解析は安全性集団を対象とした。タラゾパリブの安全性は，重篤および非重篤な有害事象の発現頻度，有害事象の重症度，有害事象による用量変更および投与中止の発現頻度，バイタルサイン，ECG および臨床検査において新たに認められた臨床的に重大な変化の発現頻度により評価した。

3.2. 試験結果

3.2.1. 治験参加者の内訳および特性

本治験に 34 例（腎機能正常 9 例，軽度腎機能障害 9 例，中等度腎機能障害 8 例，重度腎機能障害 8 例）を登録しタラゾパリブを投与した。タラゾパリブを投与した 34 例中 32 例（94.1%）が治験を完了し，28 例（82.4%）が別の非盲検継続投与試験［MDV3800-13（C3441010）試験］に移行し，タラゾパリブの投与を継続した。治験完了例のうち 4 例は PK 評価可能基準を満たしておらず PK 解析集団から除外された。有害事象によりタラゾパリブの投与を早期に中止した患者は 2 例で，1 例（腎機能正常）は Day 13 にタラゾパリブの最終投与を受け，Grade 4 の血小板減少症（タラゾパリブと関連があると判断された）のためにタラゾパリブの投与を中止した。別の 1 例（重度腎機能障害）は Day 21 にタラゾパリブの最終投与を受け，Grade 3 の脱水（重篤，タラゾパリブとの因果関係は否定された）のためにタラゾパリブの投与を中止した。これら 2 例はいずれも非盲検継続投与試験には移行しなかった。

患者の大多数は白人［29 例（85.3%）］および女性［22 例（64.7%）］であった。年齢の中央値は 63.0 歳（範囲：48～88 歳）で，体格指数（BMI）の中央値は 26.05 kg/m^2（範囲：15.3～42.3 kg/m^2）であった。

3.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

血漿中薬物動態：

タラゾパリブを単回経口投与および反復経口投与したときのタラゾパリブの血漿中 PK パラメータを Table 3-2 および Table 3-3 にそれぞれ記述的に要約した。

タラゾパリブ単回経口投与後，各腎機能分類群の T_{max} の中央値は 0.99～1.83 時間であり同程度であった。腎機能障害群における C_{max} および $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値は腎機能正常群よりも高かった。

タラゾパリブ反復経口投与後，各腎機能分類群の T_{max} の中央値は 1.49～3.88 時間であり同程度であった。全般的に，Day 22 の血漿中タラゾパリブ曝露量は腎機能の低下に伴い増加した。腎機能障害群における C_{max} および $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値は腎機能正常群よりも高かった。タラゾパリブの R_{ac} 中央値についても同様な傾向が認められ，中等度および重度腎機能障害群の R_{ac} は正常腎機能群または軽度腎機能障害群よりも高かった。同様に，タラゾパリブの CL/F も腎機能

の低下に伴い段階的に低下し，腎機能障害群における CL/F の幾何平均値は腎機能正常群よりも低かった。

Table 3-2. Descriptive Summary of Plasma Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following Administration of a Single Oral 0.5 mg Dose of Talazoparib by Renal Function Group

Parameter (Unit)	Parameter Summary Statistics[1] by Renal Function Group			
	Normal	Mild	Moderate	Severe
N, n	6, 6	7, 7	8, 8[2]	7, 7[3]
AUC_{0-24} (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_{0-24u} (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)

Source: Table 14.4.2.1
Pharmacokinetic parameters were defined in Table 3-1.
Abbreviations: CV=coefficient of variation; N=number of patients in each group; n=number of patients contributing to summary statistics.

[1] Geometric mean (geometric CV%) for all except median (range) for T_{max}.
[2] n=7 for AUC_{0-24} and AUC_{0-24u}.
[3] n=6 for f_u, AUC_{0-24u} and C_{maxu}.

Table 3-3. Descriptive Summary of Plasma Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following Administration of Multiple Oral 0.5 mg Doses of Talazoparib by Renal Function Group (Day 22)

Parameter (Unit)	Parameter Summary Statistics[1] by Renal Function Group			
	Normal	Mild	Moderate	Severe
N, n	6, 6	7, 7	8, 8[2]	7, 7
AUC_{0-24} (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_{0-24u} (ng•hr/mL)	28.33 (32)	33.59 (31)	39.47 (47)	81.17 (36)
C_{maxu} (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)

Source: Table 14.4.2.2
Pharmacokinetic parameters were defined in Table 3-1.
Abbreviations: CV=coefficient of variation; N=number of patients in each group; n=number of patients contributing to summary statistics.
For Patient CA0040-19, AUC_{0-24} and AUC_{0-24u} for Day 22 were calculated by using pre-dose value as the 24 hour value, assuming steady-state conditions.
[1] Geometric mean (geometric CV%) for all except median (range) for T_{max} and R_{ac}.
[2] n=7 for R_{ac}.

タラゾパリブ単回投与後および反復投与後のタラゾパリブの蛋白結合結果（fu で評価）と非結合型タラゾパリブに基づく PK パラメータを Table 3-2 および Table 3-3 にそれぞれ示した。全般的に血漿中タラゾパリブの fu の幾何平均値は Day 1 または Day 22 のいずれにおいても，腎機能分類群間で同程度であり，腎機能の低下に関連した傾向は認められなかった。タラゾパリブ単回投与後の fu の幾何平均値は，腎機能正常群で 31.7%，軽度腎機能障害群で 33.7%，中等度腎機能障害群で 28.8%，重度腎機能障害群で 33.9%であった。タラゾパリブ反復投与後の fu の幾何平均値は，腎機能正常群で 29.9%，軽度腎機能障害群で 31.5%，中等度腎機能障害群で 29.1%，重度腎機能障害群で 32.5%であった。腎機能はタラゾパリブの fu 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，総血漿中濃度に基づく PK パラメータと同様な傾向を示した。したがって，本治験から得られた結論は，タラゾパリブの総血漿中 PK パラメータの解析から得られた結果に基づいた結論とした。

タラゾパリブ 0.5 mg を単回投与または反復投与したときの AUC_{0-24} および C_{max} の ANOVA による統計的な比較結果を Table 3-4 に要約した。AUC_{0-24} の調整済み幾何平均値の比（腎機能障害群／腎機能正常群）から，タラゾパリブを軽度，中等度および重度の腎機能障害患者に反復投与したときのタラゾパリブの総曝露量は，正常な腎機能の患者と比較して，それぞれ約 12.2%,

43.0%および163.3%増加した。同様に，C_{max}の調整済み幾何平均値の比から，タラゾパリブを軽度，中等度および重度の腎機能障害患者に反復投与したときのタラゾパリブの最大曝露量は，正常な腎機能の患者と比較して，それぞれ11.1%，31.6%および89.3%増加した。

ANOVAに加え，腎機能を固定効果，年齢およびベースライン時の体重を共変量としたANCOVAを用いてPKパラメータを解析した。その結果，年齢およびベースライン時の体重に統計的な有意差は認められなかった（p=0.05）。

Table 3-4. Statistical Summary of Renal Function Group Comparisons of Talazoparib Total Plasma Pharmacokinetic Parameters Following Administration of Single and Multiple Oral 0.5 mg Doses of Talazoparib

Parameter (Unit)	Visit	Comparison (Test/Reference)	Geometric Means		Ratio of Geometric Means (%)	90% CI for Ratios (%)
			Test	Reference		
AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	Day 1	Mild/Normal	23.60	17.51	134.80	(90.86, 199.99)
		Moderate/Normal	21.96	17.51	125.43	(84.54, 186.08)
		Severe/Normal	29.98	17.51	171.22	(115.41, 254.01)
C_{max} (ng/mL)		Mild/Normal	2.422	2.133	113.55	(63.41, 203.35)
		Moderate/Normal	2.862	2.133	134.16	(76.21, 236.19)
		Severe/Normal	2.624	2.133	123.03	(68.70, 220.32)
AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	Day 22	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)

Source: Table 14.4.3.1
Pharmacokinetic parameters were defined in Table 3-1.
Abbreviations: CI=confidence interval; hr=hour(s).
For Patient CA0040-19, AUC_{0-24} for Day 22 was calculated by using pre-dose value as the 24-hour value, assuming steady-state conditions.

タラゾパリブを反復投与したときのAUC_{0-24}およびCL/Fを自然対数変換し，そのAUC_{0-24}およびCL/Fと腎機能評価法（BSA補正eGFR，eCFR絶対値およびCL_{cr}のWPM）との関連性を線形回帰分析で評価した結果，3つの腎機能評価のいずれにおいても，各PKパラメータの傾きおよび切片は同様であった。3つの線形回帰モデルそれぞれから推定したタラゾパリブの定常状態における曝露量（AUC_{0-24}）のシミュレーションでも，各腎機能分類群の腎機能の代表値と対照との比は同程度であった。腎機能分類群の比較において，3つの回帰モデルによる曝露量の推定比の値はいずれも同じであったが，調整済みの決定係数に基づき最もデータに適合していたことから，腎機能分類にCL_{cr}を用いた線形回帰を本文における考察に使用した。各腎機能分類群の中央値（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22.5 mL/min）を線形回帰モデル［$Ln[AUC_{0-24}]=5.69-0.01 \cdot CL_{cr}$（mL/min）］に挿入した場合，Day 22の各群のAUC_{0-24}の推定値は，軽度腎機能障害で139.8 ng•hr/mL（CL_{cr}=75.0 mL/min），中等度腎機能障害で188.7 ng•hr/mL（CL_{cr}=45.0 mL/min），重度腎機能障害で236.3 ng•hr/mL（CL_{cr}=22.5 mL/min）であった。これらのタラゾパリブのAUC_{0-24}の推定値は，正常な腎機能として選択した基準値（90 mL/min，120.3 ng•hr/mL）と比較し，軽度腎機能障害で16.2%，中等度

腎機能障害で 56.8%，重度腎機能障害で 96.4%のタラゾパリブの AUC_{0-24} の増加に相当する。自然対数変換した線形回帰モデルを用いて推定した軽度および中等度腎機能障害患者におけるタラゾパリブの曝露量の増加は，ANOVA の結果と類似しているが，重度腎機能障害患者で予測される増加は，線形回帰モデルを用いた場合の方がやや小さかった。

尿中薬物動態：

タラゾパリブ 0.5 mg を単回経口投与および反復経口投与したときのタラゾパリブの尿中 PK パラメータを，Table 3-5 に記述的に要約した。タラゾパリブを定常状態（Day 22）まで反復経口投与したとき，タラゾパリブの尿中排泄量は腎機能正常群では投与量の約半分（51.7%）に相当したが，腎機能障害群ではこれよりも少なかった。タラゾパリブの腎クリアランス（CLr）の幾何平均値は腎機能低下に伴い低下した。

Table 3-5. Descriptive Summary of Urine Talazoparib Pharmacokinetic Parameters Following Administration of Single and Multiple Oral 0.5 mg Doses of Talazoparib

		Parameter Summary Statistics[1] by Renal Function Group			
Parameter (Unit)	**Visit**	**Normal**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
N, n	Day 1	6, 6	7, 7	8, 8	7, 6
Ae_{0-24} (mg)		0.0545 (51)	0.0543 (38)	0.0277 (59)	0.0190 (78)
Ae_{0-24} (%)		10.91 (51)	10.85 (38)	5.53 (59)	3.80 (78)
N, n	Day 22	6, 5	7, 7	8, 7	7, 7[2]
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: Table 14.4.2.3 and Table 14.4.2.4.
Pharmacokinetic parameters were defined in Table 3-1.
Abbreviations: CV=coefficient of variation; N=number of patients in each group; n=number of patients contributing to summary statistics.
[1] Geometric mean (geometric CV%).
[2] n=5 for CL_r.

3.2.3. 有効性の結果

本治験で有効性は評価しなかった。疾患評価は各治験実施施設の標準手順に従い実施した。

3.2.4. 安全性の結果

3.2.4.1. 有害事象

試験全体で 34 例中 30 例（88.2%）に 1 件以上の有害事象が認められ，Grade 3 以上の有害事象は 5 例（14.7%）に認められた。重篤な有害事象は 3 例（8.8%）に認められ，有害事象によるタラゾパリブの投与中止が 2 例（5.9%）に認められた（Table 3-6）。

Table 3-6. Summary of All-Causality Treatment-Emergent Adverse Events by Renal Function Group (Safety Population)

Category	Normal Renal Function (N=9) n (%)	Mild Renal Impairment (N=9) n (%)	Moderate Renal Impairment (N=8) n (%)	Severe Renal Impairment (N=8) n (%)	All patients (N=34) n (%)
Patients with any TEAE	7 (77.8%)	8 (88.9%)	8 (100%)	7 (87.5%)	30 (88.2%)
Patients with any TEAE of grade 3 or Higher	2 (22.2%)	0	1 (12.5%)	2 (25%)	5 (14.7%)
Patients with any serious TEAE	1 (11.1%)	0	0	2 (25%)	3 (8.8%)
Patients with any TEAE leading to death	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.9%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	1 (11.1%)	0	0	1 (11.1%)	2 (5.9%)

Source: Table 14.3.1.1.
TEAE grades were evaluated per NCI CTCAE version 4.03.
Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; N=number of patients in each group; n=number of patients contributing to summary statistics; NCI=National Cancer Institute; TEAE=treatment-emergent adverse event.

因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 10%超）は，悪心 9 例（26.5%），疲労 8 例（23.5%），貧血 6 例（17.6%），呼吸困難 5 例（14.7%），便秘，咳嗽，食欲減退および下痢各 4 例（11.8%）であった（Table 3-7）。

Table 3-7. All-Causality Treatment-Emergent Adverse Events Occurred in >1 Patient by Preferred Term (Safety Population)

Number (%) of patients with TEAEs by Preferred Term	Normal Renal Function (N=9) n (%)	Mild Renal Impairment (N=9) n (%)	Moderate Renal Impairment (N=8) n (%)	Severe Renal Impairment (N=8) n (%)	All patients (N=34) n (%)
Number of patients with at least 1 TEAE	7 (77.8%)	8 (88.9%)	8 (100%)	7 (87.5%)	30 (88.2%)
Nausea	4 (44.4%)	-	3 (37.5%)	2 (25.0%)	9 (26.5%)
Fatigue	2 (22.2%)	4 (44.4%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	8 (23.5%)
Anaemia	2 (22.2%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	6 (17.6%)
Dyspnoea	3 (33.3%)	1 (11.1%)	-	1 (12.5%)	5 (14.7%)
Constipation	1 (11.1%)	3 (33.3%)	-	-	4 (11.8%)
Diarrhoea	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	4 (11.8%)
Decreased appetite	-	-	2 (25.0%)	2 (25.0%)	4 (11.8%)
Cough	2 (22.2%)	1 (11.1%)	-	1 (12.5%)	4 (11.8%)
Thrombocytopenia	1 (11.1%)	-	1 (12.5%)	1 (12.5%)	3 (8.8%)
Abdominal Pain	-	2 (22.2%)	1 (12.5%)	-	3 (8.8%)
Arthralgia	-	-	2 (25.0%)	1 (12.5%)	3 (8.8%)
Back Pain	2 (22.2%)	1 (11.1%)	-	-	3 (8.8%)
Dizziness	-	2 (22.2%)	-	1 (12.5%)	3 (8.8%)
Abdominal Pain Upper	-	-	2 (25.0%)	-	2 (5.9%)
Dry mouth	1 (11.1%)	-	1 (12.5%)	-	2 (5.9%)
Vomiting	1 (11.1%)	-	-	1 (12.5%)	2 (5.9%)
Pyrexia	1 (11.1%)	1 (11.1%)	-	-	2 (5.9%)
Aspartate Aminotransferase increased	-	-	-	2 (25.0%)	2 (5.9%)
Myalgia	-	1 (11.1%)	1 (12.5%)	-	2 (5.9%)
Somnolence	-	1 (11.1%)	-	1 (12.5%)	2 (5.9%)
Productive cough	1 (11.1%)	-	-	1 (12.5%)	2 (5.9%)

Source: Table 14.3.1.2
MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
Patients were counted once for each system organ class and once for each preferred term.
Preferred terms were sorted in descending frequency and then alphabetically.
Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of patients in each group; n=number of patients contributing to summary statistics.

治験薬と関連のある主な有害事象（発現頻度 5%以上）は，疲労 6 例（17.6%），貧血 5 例（14.7%），悪心 4 例（11.8%），下痢および血小板減少症各 3 例（8.8%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，食欲減退，浮動性めまいおよび嘔吐各 2 例（5.9%）であった（Table 3-8）。

Table 3-8. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events that Occurred in ≥5% of patients by Preferred Term (Safety Population)

Number (%) of Patients with Treatment-Related TEAEs by Preferred Term	Normal Renal Function (N=9) n (%)	Mild Renal Impairment (N=9) n (%)	Moderate Renal Impairment (N=8) n (%)	Severe Renal Impairment (N=8) n (%)	All Patients (N=34) n (%)
Fatigue	1 (11.1%)	3 (33.3%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	6 (17.6%)
Anaemia	2 (22.2%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	5 (14.7%)
Nausea	2 (22.2%)	-	2 (25%)	-	4 (11.8%)
Diarrhoea	1 (11.1%)	-	1 (12.5%)	1 (12.5%)	3 (8.8%)
Thrombocytopenia	1 (11.1%)	-	1 (12.5%)	1 (12.5%)	3 (8.8%)
Aspartate Aminotransferase Increased	-	-	-	2 (25%)	2 (5.9%)
Decreased Appetite	-	-	-	2 (25%)	2 (5.9%)
Dizziness	-	2 (22.2%)	-	-	2 (5.9%)
Vomiting	1 (11.1%)	-	-	1 (12.5%)	2 (5.9%)

Source: Table 14.3.1.4
MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
Patients were counted once for each system organ class and once for each preferred term.
Preferred terms were sorted in descending frequency and then alphabetically.
Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of patients in each group; n=number of patients contributing to summary statistics.

Grade 3 または Grade 4 の因果関係を問わない有害事象は，貧血および血小板減少症各 2 例（5.9%），脱水，呼吸困難，疲労，白血球増加症，代謝性アシドーシスおよび肺炎各 1 例（2.9%）であった。

Grade 3 または Grade 4 の治験薬と関連のある主な有害事象（発現頻度 2%以上）は，貧血および血小板減少症各 2 例（5.9%），疲労 1 例（2.9%）であった。

特に注目すべき有害事象として規定した肝機能検査値異常の発現が 1 例［[redacted]（重度腎機能障害群）］に疑われた。本患者には肝炎と一致する症状は認められなかったが，基準の一つである好酸球値が不明であったことから，特に注目すべき有害事象に合致する可能性を否定できなかった。アルカリホスファターゼはスクリーニング来院から安全性追跡調査来院までのすべての評価時で基準値上限（ULN）の 2 倍を超える増加が認められていたが，この期間中の総ビリルビン値が ULN の 2 倍を超えることはなかったため，このアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加は潜在的薬物誘発性肝障害（DILI）の指標である Hy's Law には該当しなかった。

3.2.4.2. 死亡

治験実施計画書に規定した安全性報告期間中に 1 例が有害事象により死亡した［[redacted]（腎機能正常群），有害事象名：状態悪化］。

3.2.4.3. 重篤な有害事象

因果関係を問わない重篤な有害事象は 4 例（11.8%）に 6 件認められ，このうち治験治療下で発現したのは 5 件で，いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された（Table 3-9）。

Table 3-9. All-causality Serious Adverse Events by SOC and PT (Safety Population)

Adverse event by MedDRA	Normal Renal Function (N=9) n (%)	Mild Renal Impairment (N=9) n (%)	Moderate Renal Impairment (N=8) n (%)	Severe Renal Impairment (N=8) n (%)	All Patients (N=34) n (%)
Condition Aggravated	1 (11.1%)	-	-	-	1 (2.9%)
Dehydration	-	-	-	1 (12.5%)	1 (2.9%)
Dyspnoea	-	-	-	1 (12.5%)	1 (2.9%)
Hyperkalemia*	-	-	-	1 (12.5%)*	1 (2.9%)
Metabolic Acidosis	-	-	-	1 (12.5%)	1 (2.9%)
Pneumonia	-	-	-	1 (12.5%)	1 (2.9%)

Source: Table 14.3.2
MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
Patients were counted once for each system organ class and once for each preferred term.
Preferred terms were sorted in descending frequency and then alphabetically.
Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of patients in each group; n=number of patients contributing to summary statistics; PT=preferred term; SOC=system organ class.
*The SAE of Hyperkalemia was reported for Patient US0816-01 on Study Day minus-7. All other reported SAEs were treatment-emergent.

3.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象によるタラゾパリブの投与中止，休薬または減量が 5 例に報告された。投与中止は 2 例［[redacted]（腎機能正常群）：Grade 4 の血小板減少症，[redacted]（重度腎機能障害群）：Grade 3 の脱水］に認められた。休薬は 3 例［CA0033-08（軽度腎機能障害群）：Grade 2 の疲労，[redacted]（腎機能正常群）：Grade 3 の貧血，[redacted]（重度腎機能障害群）：Grade 3 の呼吸困難］に認められた。減量は 1 例［[redacted]（軽度腎機能障害群）：Grade 2 の疲労のため Day 22 に 0.25 mg/日へ減量］に認められた。有害事象によりタラゾパリブの投与を中止，休薬または減量した患者のうち，1 例は PK 評価可能と判断された。

3.3. 結論

- タラゾパリブ 0.5 mg を定常状態まで反復経口投与し，事前に定義した腎機能分類群間で ANOVA により比較した結果，タラゾパリブの AUC_{0-24} は，正常な腎機能の患者と比較し，軽度，中等度および重度腎機能障害を有する患者ではそれぞれ 12.2%，43.0%および 163.3%増加し，C_{max} はそれぞれ 11.1%，31.6%および 89.3%増加した。

- 自然対数変換した定常状態における AUC_{0-24} と腎機能評価法（BSA 補正 eGFR，eGFR 絶対値および CL_{cr}）との関係を表すために検討した線形回帰モデルから，タラゾパリブの AUC_{0-24} は，正常な腎機能の患者と比較して，軽度，中等度，および重度腎機能障害を有する患者ではそれぞれ約 16.2%，56.8%，96.4%増加すると予測された。

- タラゾパリブの CL/F および CLr（幾何平均値）は腎機能低下に伴い低下した。

- タラゾパリブの fu（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。

- タラゾパリブ 0.5 mg を 1 日 1 回，22 日間投与したときの忍容性は概して良好であった。予測できない安全性所見は認められず，認められた有害事象は対象疾患またはタラゾパリブの既知の安全性プロファイルと一致すると考えられた。全体として，正常な腎機能の患者と軽度，中等度または重度腎機能障害を有する患者との間で有害事象プロファイルに顕著な差異は認められなかった。

3.4. 付録

3.4.1. 死亡例一覧

総括報告書 Table 14.3.2

3.4.2. 重篤な有害事象発現症例一覧

総括報告書 Table 14.3.2

4. MDV3800-02（C3441002）試験（5.3.3.3.2，参考資料）

治験の標題：正常な肝機能または様々な程度の肝機能障害を有する進行固形癌患者を対象としたタラゾパリブ（治験成分記号：MDV3800）の第 1 相，非盲検，薬物動態および安全性試験

4.1. 試験概要

治験実施施設：米国（5 施設）

治験期間：2016 年 9 月 30 日（最初の患者の初回来院日）～2020 年 2 月 12 日（最終患者の最終来院日）

開発段階：第 1 相

4.1.1. 目的

治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 4-1 に示す。

Table 4-1.　試験の目的および評価項目

種類	目的	評価項目
主要		
薬物動態	進行固形癌患者を対象にタラゾパリブを 1 日 1 回，22 日間経口投与したとき，軽度，中等度および重度肝機能障害がタラゾパリブの薬物動態（PK）に及ぼす影響を検討する。	血漿中タラゾパリブのパラメータ：定常状態（Day 22）での $AUC_{0\text{-}24}$, C_{max}, $AUC_{0\text{-}24u}$, C_{maxu}
副次		
薬物動態	進行固形癌患者を対象にタラゾパリブを 1 日 1 回，22 日間経口投与したとき，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。	・単回投与時の血漿中タラゾパリブのパラメータ：$AUC_{0\text{-}24}$, C_{max}, T_{max}, fu, $AUC_{0\text{-}24u}$, C_{maxu} ・反復投与時の血漿中タラゾパリブのパラメータ：C_{trough}, T_{max}, fu, R_{ac}, CL/F, CLu/F ・単回投与時の尿中タラゾパリブのパラメータ：$Ae_{0\text{-}24}$, $Ae_{0\text{-}24}$% ・反復投与時の尿中タラゾパリブのパラメータ：$Ae_{0\text{-}24}$, $Ae_{0\text{-}24}$%, CLr
安全性	正常な腎機能，または軽度，中等度もしくは重度肝機能障害を有する進行固形癌患者を対象として，タラゾパリブの安全性および忍容性を評価する。	有害事象，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータス

4.1.2. 治験デザイン

本治験は，肝機能障害を有する進行固形癌患者を対象として，タラゾパリブ 0.5 mg を 1 日 1 回（QD）22 日間投与したときの薬物動態（PK）および安全性を検討する第 1 相，非盲検，非無作為化，多施設共同試験として実施した。

本治験では，肝機能の程度が異なる患者を 24 例以上登録し，治験完了例として 1 群あたり 6 例（全 4 群）の PK 評価可能な患者を得ることとした。試験登録来院時（Day -1）に患者を肝機能により以下の 4 群のいずれかの群に割り付けた。各群の肝機能の基準には National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）の分類を用いた。

- A 群（対照，正常な肝機能）　：総ビリルビン（TB）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限（ULN）以下
- B 群（軽度肝機能障害）　：TB が ULN 以下で AST が ULN 超，または TB が ULN の 1.0 倍超～1.5 倍で AST は問わない
- C 群（中等度肝機能障害）　：TB が ULN の 1.5 倍超～3.0 倍で AST は問わない
- D 群（重度肝機能障害）　：TB が ULN の 3 倍超で AST は問わない

A，B，C および D 群の患者を並行して組み入れた。

本治験に適格で以下の条件を満たす患者を PK 評価可能例とした：

- Day 22 の来院を完了し，タラゾパリブの投与を受けなかった連続回数が 5 回以下（5 連続休薬以下）の患者
- Day 22 の PK 用検体採取前に 10 日以上連続してタラゾパリブ 0.5 mg の QD 投与を受け，その間に休薬がなかった患者
- PK 用血漿検体について全採取の 85%以上を完了した患者
- Day 1 および最終投与日のタラゾパリブ投与時に嘔吐を認めなかった患者

Day 23 の評価完了前に治験を中止した患者または上記の基準を満たさなかった患者あるいはその両方に該当する患者がいた場合は，治験依頼者の判断に従い参加者を補充することとした。臨床的に重要な毒性が認められず，タラゾパリブの継続投与も禁忌ではなく，疾患進行も認められていない患者は，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。

4.1.3. 診断および主な組み入れ基準

組織学的または細胞学的に進行固形癌であることが確認された 18 歳以上の男性または女性患者のうち，治験責任医師によって標準的な治療の選択肢がないと判断され，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータスが 2 以下で，かつ推定余命が 3 ヵ月以上の患者を本治験への参加に適格とした。

4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

4.1.4.1. 治験薬およびロット番号

Table 4-2. Investigational Product Description

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form Capsule
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	M100021	N/A	0.25 mg	Packaged bottle
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	M100074	N/A	0.25 mg	Packaged bottle
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1707898	17-003250	0.25 mg	Packaged bottle
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1807951	18-001966	0.25 mg	Packaged bottle

Source: Appendix 16.1.6

4.1.4.2. 用法および用量，投与期間

タラゾパリブ 0.5 mg（0.25 mg カプセル剤 2 個）QD を 22 日間（Day 1～Day 22）経口投与した。カプセル剤は，そのまま飲み込むこととし，飲み忘れた場合または吐き出した場合は，同日には再投与せず，特に指示がない限り，次の投与予定日に再開することとした。

Day 1，2，8，15 および 22 には治験実施施設でタラゾパリブを投与した。Day 1 および Day 22 は，投与前の少なくとも 6 時間および投与後少なくとも 4 時間を絶食とした。Day 2，8 および 15 は食事の有無に関わらず服用してよいこととした。それ以外の日は，毎朝ほぼ同じ時刻に，食事の有無に関わらず，タラゾパリブ 0.5 mg QD を患者自身で服用することとした。

4.1.5. 評価項目

4.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

血漿中タラゾパリブ濃度測定用血液検体は Day 1 および Day 22 の投与前，投与 0.5，1，2，4 および 6 時間後ならびに投与後 8～12 時間の間に採取し，さらに Day 2，8 および 15 の投与前にも採取した。PK 解析用尿検体は Day 1 の投与前の排尿 1 回，Day 1 および Day 22 のタラゾパリブ投与後 0～12 時間および 12～24 時間のすべての排尿を採取した。PK 解析用の血漿検体および尿検体については，治験依頼者の標準業務手順書（SOP）に従い，バリデーション済みの高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法を用いて分析し，タラゾパリブ濃度を測定した。また，Day 1 および Day 22 の投与 2 時間後に血漿蛋白結合評価用の血液検体を採取した。

ノンコンパートメント解析（NCA）を用いて，濃度–時間データから各患者の単回投与後および反復投与後の PK パラメータを算出した（Table 4-3）。解析では，定量下限（LLOQ）未満のデータは 0 とした。PK 解析には実際の検体採取時刻を使用した。

Table 4-3. Pharmacokinetic Parameters

Parameter	Description	Calculation	Single Dose	Multiple Dose
Ae_{0-24}	Amount of drug excreted in urine from time 0 to 24 hours	$Ae_{0-24}=C_{0-12ur}•V_{0-12ur} + C_{12-24ur}•V_{12-24ur}$	X	X
$Ae_{0-24}\%$	Amount of drug excreted in urine from time 0 to 24 hours expressed as percentage of administered dose	$Ae_{0-24}\%=100•Ae_{0-24}/Dose$	X	X
AUC_{0-24}	Area under the free concentration time curve from time 0 to 24 hours	By linear trapezoidal rule during the ascending phase and log trapezoidal rule during the descending phase	X	X
AUC_{0-24u}	Unbound AUC_{0-24}	$AUC_{0-24}=f_u•AUC_{0-24}$	X	X
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	Observed data	X	X
C_{maxu}	Unbound C_{max}	$C_{maxu}=f_u•C_{max}$	X	X
C_{trough}[a]	Predose plasma concentration that meet acceptance criteria[a]	Observed data		X
CL/F	Apparent clearance of the drug from plasma after oral administration	$CL/F=Dose/AUC_{0-24}$		X
CL_u/F	Unbound CL/F	$CL_u/F=Dose/AUC_{0-24u}$		X
CL_r	Renal clearance	$CL_r=Ae_{0-24}/AUC_{0-24}$		X
f_u	Fraction of unbound drug	Obtained from measurement of protein binding	X	X
R_{ac}	Accumulation ratio	$R_{ac}=AUC_{0-24}$ (Day 22)/ AUC_{0-24} (Day 1)		X
T_{max}	Time of C_{max}	Observed data	X	X

Abbreviations: C_{ur} = talazoparib concentration in urine, V_{ur} = volume of urine.
Pharmacokinetic parameter values were calculated using [redacted]

a. Acceptance criteria for C_{trough} on Day 15 and Day 22: received 10 consecutive days of dosing immediately before PK sampling day; Sample drawn within 24 ± 2 hrs of the previous dose, and not more than +10 min after the drug administration on the PK collection day. C_{trough} on Day 8: received 7 consecutive days of dosing immediately before PK sampling day; sample drawn within 24 ± 2 hrs of the previous dose, and not more than +10 min after the drug administration on the PK collection day.

4.1.5.2. 有効性の評価項目

本治験では有効性の評価は行わなかった。

4.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性の評価は，有害事象および重篤な有害事象のモニタリング，臨床検査値，バイタルサイン，心電図（ECG）および身体所見により行った。また，特に注目すべき有害事象として，骨髄異形成症候群（MDS）および急性骨髄性白血病（AML）の診断，ならびに事前に規定した基準に合致する肝機能検査値異常について評価することとした。

4.1.6. 統計解析方法

薬物動態解析：

PK 濃度／パラメータ解析集団は，組み入れられたすべての患者のうち，タラゾパリブの投与を少なくとも 1 回受け，タラゾパリブ濃度／PK パラメータが少なくとも 1 つ得られた患者と定義した。PK 解析集団は，PK 評価可能例のうち，Day 22 の来院時にタラゾパリブの主要な PK パラメータが少なくとも 1 つ得られたすべての患者と定義した。

各肝機能障害群（軽度，中等度または重度；試験群）を肝機能正常群（対照群）と比較するため，Day 1（PK パラメータ解析集団）および Day 22（PK 解析集団）の 0 時間から 24 時間までの濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$），最高血漿中濃度（C_{max}），非結合 $AUC_{0\text{-}24}$（$AUC_{0\text{-}24u}$）および非結合 C_{max}（C_{maxu}）を自然対数変換し，肝機能分類を固定効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。また，肝機能分類を固定効果，体重および年齢を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて追加解析を実施した（有意水準 0.05）。上述の PK パラメータについて，調整済み幾何平均値の差（試験群－対照群）の推定値とその 90%信頼区間（CI）をモデルから算出した。調整済み幾何平均値の差および差の 90% CI を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験群／対照群）の推定値およびその比の 90% CI を求めた。

PK パラメータは肝機能分類群別に記述的に要約した。Day 1 および Day 22 における $AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}24u}$，C_{max}，C_{maxu} および fu の幾何平均値，中央値および個々の患者の値について肝機能分類別に箱ひげ図を作成した。濃度について一覧表を作成するとともに，予定された投与後時間，来院および肝機能分類群別に記述的に要約した。Day 1 および Day 22 それぞれの投与について，濃度–時間データのプロファイル（平均値および中央値）を肝機能分類群別にプロットした。また，Day 1 および Day 22 それぞれの投与について，個々の患者の濃度–時間プロファイルを重ねて示した。検体採取時刻別の要約統計量および要約プロットには予定された検体採取時刻を使用し，時刻別の個々の患者のプロットには実際の検体採取時刻を使用した。

NCA に加え，軽度，中等度および重度肝機能障害がタラゾパリブの PK に及ぼす影響を評価するため，予定されていなかった PK 濃度解析集団を対象としたポピュレーション PK 解析を実施した。この結果は別途ポピュレーションモデル解析報告書（PMAR）に記載した。

安全性解析：

安全性集団は，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と定義した。すべての安全性解析は安全性集団を対象とした。タラゾパリブの安全性は，重篤および非重篤な有害事象の発現頻度，有害事象の重症度，有害事象による用量変更および投与中止の発現頻度，バイタルサイン，ECG および臨床検査値において新たに認められた臨床的に重大な変化の発現頻度により評価した。

解析の計画および実施における変更点：

2019 年 11 月 8 日時点で 34 例にタラゾパリブを投与したが，NCA における PK 評価可能例は 17 例（A 群 6 例，B 群 6 例，C 群 3 例，D 群 2 例）であった。2020 年 4 月 16 日に，治験依頼者は米国食品医薬品局（FDA）に面談を申し込み，肝機能障害を有する患者に対する適切な推奨用量をこれまでに収集した PK データを用いたポピュレーション PK 解析で決定することについ

て，助言を求めた。FDA は書面による回答で，肝機能障害を有する患者におけるタラゾパリブの曝露量を提案された方法で推定することは妥当であり，予定評価可能例数には満たないものの，本治験の目的を達成するには，これまでに収集したデータと NCA の結果を用いることで十分であるということに同意した。これに基づき，FDA は本治験の登録中止および試験終了の提案にも同意した。このため，本治験の結論は，別途 PMAR において報告したポピュレーション PK 解析の結果に基づいている。

4.2. 試験結果

4.2.1. 治験参加者の内訳および特性

本治験に 38 例を登録しタラゾパリブを投与した。38 例中 22 例（57.9%）が投与を完了し，16 例（42.1%）が投与を中止した。治験完了例のうち PK 評価可能例は 17 例（A 群 6 例，B 群 6 例，C 群 3 例，D 群 2 例）であった。過半数の患者［38 例中 21 例（55.3%）］が別の非盲検継続投与試験［MDV3800-13（C3441010）試験］に移行し，タラゾパリブの投与を継続した（Table 4-4）。

Table 4-4. Participant Disposition and Analysis Population

Participant Disposition	Normal Hepatic Function n (%)	Mild Hepatic Impairment n (%)	Moderate Hepatic Impairment n (%)	Severe Hepatic Impairment n (%)	All Participants n (%)
Number of Participants Enrolled	7	10	5	16	38
Assigned to Study Treatment					
Treated	7	10	5	16	38
Completed	6 (85.7)	8 (80.0)	3 (60.0)	5 (31.3)	22 (57.9)
Discontinued	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (40.0)	11 (68.8)	16 (42.1)
Primary Reason for Discontinuation					
Adverse Event	0	0	0	8 (50.0)	8 (21.1)
Progressive Disease	1 (14.3)	0	1 (20.0)	1 (6.3)	3 (7.9)
Death	0	0	1 (20.0)	1 (6.3)	2 (5.3)
Withdrawal by Participant	0	2 (20.0)	0	1 (6.3)	3 (7.9)
Analysis Population					
Safety Analysis Set	7 (100)	10 (100)	5 (100)	16 (100)	38 (100)
PK Concentration Analysis Set	7 (100)	9 (90.0)	5 (100)	16 (100)	37 (97.4)
PK Parameter Analysis Set	7 (100)	9 (90.0)	5 (100)	16 (100)	37 (97.4)
PK Evaluable Set	6 (85.7)	6 (60.0)	3 (60.0)	2 (12.5)	17 (44.7)
Continued to Open-label Extension Study	6 (85.7)	7 (70.0)	3 (60.0)	5 (31.3)	21 (55.3)

n (%) = number and percent of participants used in the calculation.

患者の大多数は白人［31 例（81.6%）］および女性［26 例（68.4%）］であった。年齢の中央値は 55 歳（範囲：33～84 歳）で，体格指数（BMI）の中央値は 24.72 kg/m^2（範囲：16.6～42.1 kg/m^2）であった。

4.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

血漿中薬物動態：

タラゾパリブ単回投与後（PK パラメータ解析集団）および反復投与後（PK 解析集団）のタラゾパリブ血漿中 PK パラメータを肝機能分類群別にそれぞれ Table 4-5 および Table 4-6 に記述的に要約した。本治験の主要評価項目では，PK 解析集団における Day 22 の PK パラメータ解析に焦点を置いている。完全性のため，Day 1 の PK パラメータおよび関連する解析を副次評価項目として含めている。

タラゾパリブ単回経口投与後，各肝機能分類群の T_{max} の中央値は 0.55～1.51 時間であり同程度であった。肝機能障害群における C_{max} および AUC_{0-24} の幾何平均値は肝機能正常群と同程度であった。

タラゾパリブ反復経口投与後，Day 22 の各肝機能分類群の T_{max} の中央値は 1.05～2.13 時間であり同程度であった。A，B および C 群では AUC_{0-24} および C_{max} の変動係数（CV%）が大きく，B 群で最大であった。全般的に，Day 22 では肝機能の低下に伴う曝露量の増加または見かけのクリアランス（CL/F）の低下について明らかな傾向は認められず，同様に，累積係数（R_{ac}）も群間で同程度であった。しかし，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，ばらつきが大きく，症例数が少なかった（PK 評価可能例は C 群 3 例，D 群 2 例）ことから，結論を導くことはできなかった。

タラゾパリブ単回投与後および反復投与後のタラゾパリブの蛋白結合の結果（fu で評価）と非結合型タラゾパリブに基づく PK パラメータを Table 4-5 および Table 4-6 にそれぞれ示した。全般的に，肝機能分類群間で同程度であり，Day 1 または Day 22 のいずれにおいても血漿中タラゾパリブの fu（幾何平均値）において，肝機能低下に関連する傾向は認められなかった。肝機能はタラゾパリブの fu 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，総血漿中濃度に基づく PK パラメータと同様な傾向を示した。したがって，本治験から得られる結論は，タラゾパリブの総血漿中 PK パラメータの解析から得られた結果に基づいた結論とした。

Table 4-5. 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[1] by Hepatic Function Group			
Parameter (unit)	**Normal**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
N, n	7, 7	9, 8[2]	5, 5	16, 15[3]
$AUC_{0\text{-}24}$ (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)
$AUC_{0\text{-}24u}$ (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)

N=number of participants in each group; n=number of participants contributing to summary statistics.
1. Geometric mean (geometric CV%) for all except median (range) for T_{max}.
2. n=9 for f_u.
3. n=13 for $AUC_{0\text{-}24}$ and C_{maxu}, n=11 for $AUC_{0\text{-}24u}$, n=14 for f_u.

Day 1 $AUC_{0\text{-}24}$ and $AUC_{0\text{-}24u}$ values from participants [redacted], [redacted] 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 participant [redacted] and $AUC_{0\text{-}24}$ values from participant [redacted] were excluded from summary statistics due to incomplete PK samples collection on Day 1.
Participant [redacted] 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 4-6. 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[1] by Hepatic Function Group			
Parameter (unit)	**Normal**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
N, n	6, 6	6, 6[2]	3, 3	2, 2[3]
$AUC_{0\text{-}24}$ (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}	5.070 (24)	5.134 (68)	4.771 (31)	NA (NA)
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)
$AUC_{0\text{-}24u}$ (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)

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.
1. Geometric mean (geometric CV%) for all except median (range) for T_{max}.
2. n=3 for C_{trough}, n=8 for f_u and n=5 for R_{ac};
3. n=5 for f_u and n=1 for R_{ac};

For participant [redacted] and [redacted], $AUC_{0\text{-}24}$ on Day22 was calculated by imputing pre-dose concentration value as 24 hrs value. f_u data from all participants including PK non-evaluable were included in the summary.
R_{ac} value from [redacted] was excluded from the summary statistics due to unreliable $AUC_{0\text{-}24}$ on Day 1. For C_{trough} to be included in this summary, the criteria defined in Table 4-3 footnote need to be met.

ANOVA に加え，肝機能を固定効果，年齢およびベースライン時の体重を共変量とした ANCOVA を用いて PK パラメータを解析した。最終的な統計モデル（単回投与時の PK は ANCOVA，反復投与時の PK は ANOVA）により，タラゾパリブ 0.5 mg を単回または反復投与したときの $AUC_{0\text{-}24}$ および C_{max} を統計的に比較した結果を Table 4-7 および Table 4-8 にそれぞれ要約した。

ANOVA の結果，Day 22 の AUC_{0-24} の幾何平均比（GMR）（肝機能障害群／正常群）は，B 群で 142.19%，C 群で 110.54%であった。いずれの比較においても比の 90% CI に 100%が含まれていたため，肝機能は AUC_{0-24} に対して統計的に有意な影響を有さないことが示された。D 群は症例数が少なかったため（N=2），ANOVA または ANCOVA には含めなかった。Day 22 の C_{max} の GMR（肝機能障害群／正常群）は，B 群で 109.76%，C 群で 131.67%であり，90% CI には 100%が含まれていた（Table 4-8）。肝機能分類群間で fu は同程度であることが認められていたことから予測されるとおり，ANOVA による AUC_{0-24u} および C_{maxu} の統計的な比較結果も，総血漿中濃度による比較と同様であった。

Table 4-7. Statistical Summary of Hepatic Function Group Comparisons of Talazoparib Total Plasma Pharmacokinetic Parameters Following Administration of a Single Oral 0.5 mg Dose of Talazoparib (Day 1): PK Parameter Analysis Set

Parameter (Unit)	Comparison (Test/Reference)	Geometric Means		Ratio of Geometric Means (%)	90% CI for Ratios (%)
		Test	Reference		
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	Mild/Normal	25.06	24.57	102.00	(69.87, 148.89)
	Moderate/Normal	26.54	24.57	108.00	(72.94, 159.89)
	Severe/Normal	20.96	24.57	85.28	(60.32, 120.55)
C_{max} (ng/mL)	Mild/Normal	2.599	3.669	70.83	(41.38, 121.24)
	Moderate/Normal	3.261	3.669	88.88	(50.84, 155.36)
	Severe/Normal	1.905	3.669	51.94	(32.13, 83.96)

The PK parameters were natural log-transformed and analyzed using ANCOVA model with hepatic function group as a fixed effect, baseline body weight and age as covariates.
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.
Participants [redacted], [redacted], [redacted] were excluded from the analysis of AUC_{0-24} parameters due to unreliable values.
Participant [redacted] and [redacted] were excluded from the analysis of C_{max} parameters due to unreliable values.

Table 4-8. 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

Parameter (Unit)	Comparison (Test/Reference)	Geometric Means		Ratio of Geometric Means (%)	90% CI for Ratios (%)
		Test	Reference		
AUC_{0-24} (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

NA=not available as the number of participants 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.

タラゾパリブ反復投与時の PK パラメータ（未変換の生データおよび自然対数変換値）と肝機能検査値（AST および TB）との関連性を評価するため線形回帰分析を実施した。AST および TB は肝機能分類 NCI-ODWG に使用されており，代表的な肝機能検査として選択した。タラゾパリブ反復投与時の AUC_{0-24}，C_{max}，AUC_{0-24u} または C_{maxu} について，傾きの p 値はすべて 0.0687 以上であり，いずれも統計的に有意な相関を示さなかった。

尿中薬物動態：

タラゾパリブ 0.5 mg 単回投与後（PK パラメータ解析集団）および反復投与後（PK 解析集団）のタラゾパリブ尿中 PK パラメータを肝機能分類群別に Table 4-9 および Table 4-10 にそれぞれ記述的に要約した。タラゾパリブを定常状態（Day 22）まで反復経口投与したとき，タラゾパリブの尿中排泄量は肝機能正常群では投与量のほぼ半分（44.58%）に相当した。肝機能の低下に伴って，投与後 0 時間から 24 時間の尿中薬物排泄量の割合（$Ae_{0\text{-}24}$%）または腎クリアランス（CLr）が低下する傾向は認められなかった。ばらつきが大きく（B 群の CLr の幾何 CV%は 92%），C 群および D 群の症例数が少なかったため，結論を導くことはできなかった。

Table 4-9. 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[1] 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)

N=number of participants in each group, n=number of participants contributing to summary statistics.
1. Geometric mean (geometric CV%).

Table 4-10. 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[1] 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)

N = number of PK-evaluable participants in each group, n = number of participants contributing to summary statistics, NA = not available as n is less than 3.
1. Geometric mean (geometric CV%).

4.2.3. 有効性の結果

本治験では有効性は評価しなかった。

4.2.4. 安全性の結果

4.2.4.1. 有害事象

試験全体で 38 例中 31 例（81.6%）に 1 件以上の有害事象が認められ，Grade 3 以上の有害事象は 19 例（50%）に認められた。死亡例は 8 例（21.1%），重篤な有害事象は 19 例（50%）に認められたが，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された死亡および重篤な有害事象はなかった（Table 4-11，Table 4-12）。

Table 4-11. Summary of All Causality TEAEs: Safety Analysis Set

Category	Normal Hepatic Function (N=7) n (%)	Mild Hepatic Impairment (N=10) n (%)	Moderate Hepatic Impairment (N=5) n (%)	Severe Hepatic Impairment (N=16) n (%)	All Participants (N=38) n (%)
Participants with any TEAE	6 (85.7)	8 (80.0)	3 (60.0)	14 (87.5)	31 (81.6)
Participants with any TEAE of Grade 3 or higher	1 (14.3)	4 (40.0)	2 (40.0)	12 (75.0)	19 (50.0)
Participants with any serious TEAE	1 (14.3)	3 (30.0)	2 (40.0)	13 (81.3)	19 (50.0)
Participants with temporary or permanent study drug discontinuation due to TEAE	0	2 (20.0)	2 (40.0)	12 (75.0)	16 (42.1)
Participants with TEAE resulting in death	0	0	1 (20.0)	7 (43.8)	8 (21.1)

n (%) = number and percent of participants used in the calculation; N = number of participants in the group.
TEAE grades are evaluated per NCI-CTCAE version 4.03.

Table 4-12. Summary of Treatment Related TEAEs: Safety Analysis Set

Category	Normal Hepatic Function (N=7) n (%)	Mild Hepatic Impairment (N=10) n (%)	Moderate Hepatic Impairment (N=5) n (%)	Severe Hepatic Impairment (N=16) n (%)	All Participants (N=38) n (%)
Participants with Any TEAE	4 (57.1)	3 (30.0)	0	2 (12.5)	9 (23.7)
Participants with any TEAE of Grade 3 or higher	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.6)
Participants with any serious TEAE	0	0	0	0	0
Participants with temporary or permanent study drug discontinuation due to TEAE	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.6)
Participants with TEAE resulting in death	0	0	0	0	0

n (%) = number and percent of participants used in the calculation; N = number of participants in the group.
TEAE grades are evaluated per NCI-CTCAE version 4.03.

因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 10%超）は，疲労 6 例（15.8%），高ビリルビン血症，低ナトリウム血症，悪心および血小板減少症各 5 例（13.2%），腹痛，下痢および疾患進行各 4 例（10.5%）であった（Table 4-13）。

Table 4-13. All Causality TEAEs that Occurred in >1 participant by Preferred Term: Safety Analysis Set

Preferred Term	Normal Hepatic Function (N=7) n (%)	Mild Hepatic Impairment (N=10) n (%)	Moderate Hepatic Impairment (N=5) n (%)	Severe Hepatic Impairment (N=16) n (%)	All Participants (N=38) n (%)
Participants with at least one TEAE	6 (85.7)	8 (80.0)	3 (60.0)	14 (87.5)	31 (81.6)
Fatigue	4 (57.1)	1 (10.0)	0	1 (6.3)	6 (15.8)
Hyperbilirubinaemia	0	0	1 (20.0)	4 (25.0)	5 (13.2)
Hyponatraemia	0	0	1 (20.0)	4 (25.0)	5 (13.2)
Nausea	2 (28.6)	1 (10.0)	0	2 (12.5)	5 (13.2)
Thrombocytopenia	0	2 (20.0)	0	3 (18.8)	5 (13.2)
Abdominal pain	0	1 (10.0)	0	3 (18.8)	4 (10.5)
Diarrhoea	2 (28.6)	1 (10.0)	0	1 (6.3)	4 (10.5)
Disease progression	0	0	0	4 (25.0)	4 (10.5)
Anaemia	0	1 (10.0)	0	2 (12.5)	3 (7.9)
Hepatic encephalopathy	0	0	0	3 (18.8)	3 (7.9)
Neoplasm progression	0	0	1 (20.0)	2 (12.5)	3 (7.9)
Vomiting	1 (14.3)	0	0	2 (12.5)	3 (7.9)
Ascites	0	0	0	2 (12.5)	2 (5.3)
Coagulopathy	0	0	0	2 (12.5)	2 (5.3)
Constipation	2 (28.6)	0	0	0	2 (5.3)
Headache	0	0	0	2 (12.5)	2 (5.3)
Hyperkalaemia	0	0	0	2 (12.5)	2 (5.3)
Oedema peripheral	0	0	0	2 (12.5)	2 (5.3)
Sepsis	0	0	0	2 (12.5)	2 (5.3)

n (%) = number and percent of participants used in the calculation; N = number of participants in the group.
MedDRA Version 23.0 is used to code adverse events.
Participants were counted once for each preferred term.
Preferred terms were sorted in descending frequency and then alphabetically.

治験薬と関連のある主な有害事象（発現頻度 10%以上）は，疲労 6 例（15.8%）および血小板減少症 4 例（10.5%）であった（Table 4-14）。

Table 4-14. Treatment Related TEAEs that Occurred in ≥5% of participants by Preferred Term: Safety Analysis Set

Preferred Term	Normal Hepatic Function (N=7) n (%))	Mild Hepatic Impairment (N=10) n (%)	Moderate Hepatic Impairment (N=5) n (%)	Severe Hepatic Impairment (N=16) n (%)	All Participants (N=38) n (%)
Participants with at least one Treatment Related TEAE	4 (57.1)	3 (30.0)	0	2 (12.5)	9 (23.7)
Fatigue	4 (57.1)	1 (10.0)	0	1 (6.3)	6 (15.8)
Thrombocytopenia	0	2 (20.0)	0	2 (12.5)	4 (10.5)
Constipation	2 (28.6)	0	0	0	2 (5.3)
Diarrhoea	2 (28.6)	0	0	0	2 (5.3)
Nausea	2 (28.6)	0	0	0	2 (5.3)

n (%) = number and percent of participants used in the calculation; N = number of participants in the group.
MedDRA Version 23.0 is used to code adverse events.
Participants were counted once for each preferred term.
Preferred terms were sorted in descending frequency and then alphabetically.

Grade 3 以上の因果関係を問わない主な有害事象は低ナトリウム血症および高ビリルビン血症各 5 例（13.2%）ならびに疾患進行 4 例（10.5%）であった。Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象は 1 例（2.6%）に認められ，血小板減少症であった。

特に注目すべき有害事象の基準に合致する肝機能検査値異常が 3 例（7.9%）に認められ，臨床的に重要であると判断された。3 例中 2 例はベースライン時にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）および AST の増加が認められておりベースライン後に悪化した。残り 1 例では安全性追跡調査時に国際標準比が 1.5 を超えた。

4.2.4.2. 死亡

死亡例は 8 例（21.1%）であった。いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

4.2.4.3. 重篤な有害事象

因果関係を問わない重篤な有害事象は 19 例（50%）に認められたが，いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。最も多く報告された因果関係を問わない重篤な有害事象は，疾患進行 4 例（10.5%）であった（Table 4-15）。

Table 4-15. All-Causality Serious Adverse Events by PT: Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	Normal Hepatic Function (N=7) n (%)	Mild Hepatic Impairment (N=10) n (%)	Moderate Hepatic Impairment (N=5) n (%)	Severe Hepatic Impairment (N=16) n (%)	All Participants (N=38) n (%)
Patients with at least one SAE	1 (14.3)	3 (30.0)	2 (40.0)	13 (81.3)	19 (50.0)
Disease progression	0	0	0	4 (25.0)	4 (10.5)
Abdominal pain	0	1 (10.0)	0	2 (12.5)	3 (7.9)
Hyperbilirubinaemia	0	0	1 (20.0)	2 (12.5)	3 (7.9)
Hyponatraemia	0	0	0	3 (18.8)	3 (7.9)
Neoplasm progression	0	0	1 (20.0)	2 (12.5)	3 (7.9)
Hepatic encephalopathy	0	0	0	2 (12.5)	2 (5.3)
Hyperkalaemia	0	0	0	2 (12.5)	2 (5.3)
Leukocytosis	0	1 (10.0)	0	1 (6.3)	2 (5.3)
Ascites	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.6)
Cardio-respiratory arrest	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.6)
Cholangitis	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.6)
Coronary artery occlusion	0	1 (10.0)	0	0	1 (2.6)
Facial paralysis	0	1 (10.0)	0	0	1 (2.6)
Hypercalcaemia	0	1 (10.0)	0	0	1 (2.6)
Intestinal obstruction	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.6)
Malignant pleural effusion	1 (14.3)	0	0	0	1 (2.6)
Mesenteric vein thrombosis	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.6)
Nausea	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.6)
Pyrexia	0	1 (10.0)	0	0	1 (2.6)

n (%) = number and percent of participants used in the calculation; N = number of participants in the group.
AE grades are evaluated per NCI-CTCAE version 4.03. MedDRA Version 23.0 is used to code adverse events.
Participants are counted once for each system organ class (SOC) and once for each preferred term (PT).
Preferred terms were sorted in descending frequency and then alphabetically

4.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象によるタラゾパリブの投与中止または休薬（その両者に該当する場合を含む），もしくは減量は 16 例に認められた。このうち重度肝機能障害群の 1 例に Grade 4 の血小板減少症が認められ，治験薬の投与中止に至った。本事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

4.3. 結論

- タラゾパリブ 0.5 mg を定常状態まで反復経口投与したとき，肝機能の低下に伴う血漿中タラゾパリブの総曝露量（AUC_{0-24}）および最大曝露量（C_{max}）の増加について明らかな傾向は認められなかった。しかし，ばらつきが大きく，肝機能障害群の PK 評価可能例数が少なかったため，現行の NCA に基づいて肝機能がタラゾパリブの 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。

- 定常状態における AUC_{0-24} および C_{max} と肝機能（AST および TB）の連続測定値との関係を線形回帰モデルを用いて評価した結果，タラゾパリブの曝露量と肝機能の連続測定値との間に相関は認められなかった。

- 肝機能の低下に伴いタラゾパリブの CLr が低下する明らかな傾向は認められなかった。

- タラゾパリブの fu の幾何平均値は正常な肝機能の患者と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 1 日 1 回，22 日間経口投与したときの忍容性は概して良好であった。予測できない安全性所見は認められず，認められた有害事象は対象疾患またはタラゾパリブの既知の安全性プロファイルと一致すると考えられた。試験全体として，いずれの肝機能分類においてもタラゾパリブの忍容性は概して良好であった。タラゾパリブと関連のある Grade 4 の血小板減少症により 1 例がタラゾパリブの投与を中止した。

4.4. 付録

4.4.1. 死亡例一覧

総括報告書 Listing 16.2.7.1

4.4.2. 重篤な有害事象発現症例一覧

総括報告書 Listing 16.2.7.2

5. MDV3800-04（C3441004）試験（5.3.3.4.1，参考資料）

治験の標題：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，非盲検，2 群，薬物相互作用試験

5.1. 試験概要

治験実施施設：ロシア（3 施設），ハンガリー（1 施設），ポーランド（1 施設），モルドバ（1 施設）

治験期間：2016 年 11 月 7 日（最初のスクリーニング）～2018 年 1 月 20 日（最後の追跡調査）

開発段階：第 1 相

5.1.1. 目的

主要目的

- 進行固形癌患者を対象として，P 糖蛋白（P-gp）阻害薬（イトラコナゾール）および P-gp 誘導薬（リファンピシン）がタラゾパリブ単回投与時の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。

副次目的

- 進行固形癌患者を対象として，イトラコナゾールまたはリファンピシンとの併用または非併用下におけるタラゾパリブ単回投与の安全性および忍容性を評価する。

5.1.2. 治験デザイン

本治験は，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，薬物相互作用（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。本治験では強力な 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することとした。治験期間を通じて全患者の有害事象をモニタリングした。本治験では，1 群あたり約 18 例（全 2 群で計 36 例）を登録することとした。

- A 群：第 1 期の Day 1 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）のウォッシュアウト期間を設けた。第 2 期では，まず 7 日間（Day 16～22），イトラコナゾール 100 mg を 1 日 2 回，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 1 日 2 回，食直後（朝食，夕食）の経口投与を継続した。

- B 群：第 1 期の Day 1 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）のウォッシュアウト期間を設けた。第 2 期では，まず 9 日間

（Day 16～24），リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回，朝食の 30 分以上前に経口投与した。Day 25 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 1 日 1 回，朝食の 30 分以上前の経口投与を継続した。

本治験に参加し，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。本治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。

5.1.3. 診断および主な組み入れ基準

同意が得られた 18 歳以上の進行固形癌患者を組み入れた。患者は Day 1 の前，7 日間または半減期の 5 倍の期間のいずれか長い期間，P-gp を介した相互作用の可能性がある処方薬，非処方薬またはサプリメントの使用を控えることとした。スクリーニング時および Day -1 に，Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）の式で算出した推算糸球体濾過量（eGFR）が 50 mL/min/1.73 m^2 以下である患者，ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染，B 型肝炎または C 型肝炎を有する患者は除外した。スクリーニング前 8 週間に大手術を受けた患者またはスクリーニング前 28 日に何らかの治験薬または抗癌剤の投与を受けた患者も除外することとした。妊娠可能な女性患者および生殖能力を有する男性患者は，治験薬初回投与の 21 日前から最終投与後それぞれ 45 日および 105 日まで，効果の高い避妊法を使用することについて同意を得ることとした。また，男性患者の妊娠可能な女性パートナーにも避妊を求めた。

5.1.4. 治験薬，用法および用量，投与期間

<u>タラゾパリブ</u>

- 剤形：経口投与用カプセル
- 含量：0.25 mg，1 mg
- A 群：1 回 0.5 mg（0.25 mg カプセル剤 2 個）を 2 回（単独およびイトラコナゾールとの併用）
- B 群：1 回 1 mg（1 mg カプセル剤 1 個）を 2 回（単独およびリファンピシンとの併用）

<u>イトラコナゾール（P-gp 阻害薬）</u>

- 剤形：経口投与用カプセル／錠
- 含量：100 mg
- 用量：イトラコナゾール 100 mg，1 日 2 回，21 日間投与

<u>リファンピシン（P-gp 誘導薬）</u>

- 剤形：経口投与用カプセル／錠
- 含量：600 mg
- 用量：リファンピシン 600 mg，1 日 1 回，23 日間投与

5.1.5. 評価項目

5.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

PK 解析用にタラゾパリブ投与後 336 時間（14 日間）まで規定の時点で一連の血液検体を採取した。PK 解析用血液検体は，両群とも各投与期中にタラゾパリブの投与前，投与後 0.5，1，2，4，8，12，24，48，72，96，120，168，216，264 および 336 時間後の時点で採取した。

第 1 期では，両群とも患者は Day -1～Day 3 のすべての治験関連評価が完了するまで入院した。患者は，評価スケジュールに従い，PK および安全性評価［身体所見（体重を含む），心電図（ECG）測定，バイタルサイン（血圧，心拍数，体温，呼吸数）］のために外来で来院した。評価を予定していない日には，有害事象および併用薬を患者日誌に記録することとした。

第 2 期では，A 群の患者は Day 22～Day 25 のすべての治験関連評価が完了するまで入院し，B 群の患者は Day 24～Day 27 のすべての治験関連評価が完了するまで入院した。

5.1.5.2. 有効性の評価項目

本治験では有効性の評価は行わなかった。

5.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性および忍容性は，有害事象，身体所見（体重を含む），バイタルサイン，12 誘導 ECG および臨床検査値により評価した。

5.1.6. 統計解析方法

5.1.6.1. 症例数の設定根拠

ポピュレーション PK 解析の結果に基づき，患者間変動の変動係数（CV%）は 42%と推定された。評価可能例を 15 例とすると，自然対数変換後の試験投与と対照投与の比較の精度または 90%信頼区間（CI）の半値幅は，認められた平均値の差に基づき 0.259 となる。この計算は投与の効果および投与順序内でネストした患者を分散分析（ANOVA）モデルに含めて実施した。真の比が 1 である場合，同等性の限界値は 0.77 および 1.30 となる。15%の患者が早期中止または追跡不能に至ると仮定し，各群に 18 例を登録することとした。両投与期の完了前に中止した患者がいた場合は，治験責任医師と治験依頼者との合意の下で患者を補完することとした。

5.1.6.2. 統計解析

<u>薬物動態解析：</u>

PK パラメータは，ノンコンパートメント解析（NCA）を用いてタラゾパリブの血漿中濃度から推定した。定常状態の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 PK に及ぼす影響を評価するため，タラゾパリブとイトラコナゾールまたはリファンピシンとの併用を試験投与，タラゾパリブの単独投与を対照投与として統計解析を実施した。投与群を固定因子，患者を変量効果とする線形混合効果モデルを，対数変換した PK パラメータ［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_{inf}），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC_{last}）および最高血漿中濃度（C_{max}）］に適用した。試験投与および対照投与の最小二乗平均値の差（試験投与－対照投与）の点推定値およびその 90% CI を算出した。こ

の値を逆対数変換し，対数未変換の PK パラメータの幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の点推定値およびその 90% CI を求めた。

有効性解析：

本治験では有効性の解析は計画しなかったが，適格な患者が別の継続投与試験におけるタラゾパリブの継続投与を選択した場合には，ベースライン時の腫瘍評価を実施した。疾患評価は各治験実施施設の標準手順に従い実施した。

安全性解析：

すべての安全性解析は安全性集団（タラゾパリブの投与を少なくとも 1 回受けたすべての患者で構成）を対象に実施した。

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 19.1 を用いて基本語および器官別大分類にコード化し，米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI CTCAE version 4.03）を用いて重症度を分類した。有害事象が発現した患者の例数および割合を，MedDRA の基本語および器官別大分類，治験薬との因果関係，重症度，重篤性および転帰（例：投与中止に至った事象）別に示した。

治験治療下の安全性データは治験薬の初回投与（Day 1）から追跡調査来院が完了するまで収集し，重篤な有害事象については同意説明文書への署名後から追跡調査来院が完了するまで収集した。

臨床検査値は CTCAE を用いて重症度別に分類した。臨床検査値のベースラインからその後の各来院までの変化量を適宜算出した。臨床検査値のベースラインからの変化を一覧表にまとめ，グラフで要約した。

5.2. 試験結果

5.2.1. 治験参加者の内訳および特性

組み入れ基準に従い計 36 例の進行固形癌患者を本治験に登録した。全患者が安全性集団，PK 集団および PK 解析集団に含まれた。有害事象により治験を早期に中止した患者は 7 例（A 群 5 例，B 群 2 例）で，このうち A 群の患者の有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定され，B 群では 1 例の有害事象が治験薬と関連があると判断された（Table 5-1）。

Table 5-1. Summary of Patient Disposition

	Arm A (N=19) n (%)	Arm B (N=17) n (%)
Patients assigned to Study Treatment	19 (100.0%)	17 (100.0%)
- Treated in Period 1*	19 (100.0%)	17 (100.0%)
- Completed Period 1	17 (89.5%)	17 (100.0%)
- Treated in Period 2*	15 (78.9%)	15 (88.2%)
- Completed Periods 1 and 2	14 (73.7%)	15 (88.2%)
- Discontinued	5 (26.3%)	2 (11.8%)
Safety Population	19 (100.0%)	17 (100.0%)
PK Population	19 (100.0%)	17 (100.0%)
PK Analysis Population	19 (100.0%)	17 (100.0%)
Completed	14 (73.7%)	15 (88.2%)
Early Treatment Discontinuation		
- Discontinuation due to AE	5 (26.3%)	2 (11.8%)
- Discontinuation due to AE related to Study Drug	0 (0.0%)	1 (5.9%)
- Discontinuation not related to Study Drug	5 (26.3%)	1 (5.9%)

N: total number of patients; n (%): number of patients per category and percent of total population; PK: pharmacokinetic; AE: adverse event
* Treated = received at least one talazoparib dose in the respective period.
Completed = received study treatment for the respective period and completed all protocol-planned study activities including all PK sampling.
Patients who completed Periods 1 and 2 completed all protocol-planned study activities including all PK sampling and follow up for both periods.

人口統計学的特性

すべての患者が白人であり，ヒスパニック系／ラテン系民族はいなかった。患者の大多数は女性であった（A 群 89.5%，B 群 76.5%）。年齢の中央値は A 群で 56 歳（範囲：20～63 歳），B 群では 69 歳（範囲：41～76 歳）であった。人口統計学的特性はすべて組み入れ基準を満たしていた（Table 5-2）。

Table 5-2. Summary of Demographics and Baseline Characteristics

	Category or Statistic	Arm A (N=19)	Arm B (N=17)
Gender - n (%)	Male	2 (10.5%)	4 (23.5%)
	Female	17 (89.5%)	13 (76.5%)
Race - n (%)	White	19 (100.0%)	17 (100.0%)
	Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ethnicity - n (%)	Hispanic or Latino	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	19 (100.0%)	17 (100.0%)
Age (years)	Mean	52.1	66.9
	SD	10.62	8.93
	Median	56.0	69.0
	Min, Max	20, 63	41, 76
Age Range - n (%)	18 to <40 years	1 (5.3%)	0 (0.0%)
	40 to <65 years	18 (94.7%)	4 (23.5%)
	≥65 year	0 (0.0%)	13 (76.5%)
Weight (kg)	Mean	69.19	67.95
	SD	12.451	14.562
	Median	69.00	67.20
	Min, Max	48, 89	46, 98
Height (cm)	Mean	162.5	162.2
	SD	6.46	9.36
	Median	162.0	163.0
	Min, Max	150, 174	144, 180
BMI (kg/m^2)	Mean	26.18	25.92
	SD	4.388	5.494
	Median	25.40	25.20
	Min, Max	19.2, 34.2	18.0, 39.0

N: total number of patients; n (%): number of patients per category and percent of total population;
SD: standard deviation; Min, Max: range from minimum to maximum; BMI: body mass index

5.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

薬物動態：

A 群

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 5-3 に要約した。タラゾパリブの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は，単独投与で 1 時間，イトラコナゾール併用で 1.02 時間であった。タラゾパリブの半減期（$t_{½}$）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 5-4 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 5-3）。

Table 5-3. 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 Dail

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 5-4. 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.

B 群

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 5-5 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 $t_{½}$の推定平均値は，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 5-6 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，リファンピシン併用と比較し，単独投与で約 37%増加した。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 5-5）。

Table 5-5. 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 5-6. 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.

5.2.3. 有効性の結果

本治験では有効性は評価しなかった。

5.2.4. 安全性の結果

タラゾパリブ初回投与後に発現した有害事象，臨床検査値およびバイタルサインを，以下のとおり患者が最後に受けた投与（すなわち発現時の投与）別に要約した。

A 群

1. タラゾパリブ単独：Day 1（投与後）～Day 15
2. イトラコナゾール：Day 16～Day 22
3. タラゾパリブとイトラコナゾールの併用：Day 23 から治験終了まで

B 群

1. タラゾパリブ単独：Day 1（投与後）～Day 15
2. リファンピシン：Day 16～Day 24
3. タラゾパリブとリファンピシンの併用：Day 25 から治験終了まで

5.2.4.1. 有害事象

A 群

- タラゾパリブ単独：19 例中 12 例（63.2%）に 26 件の有害事象が認められた。

- イトラコナゾール：16 例中 3 例（18.8%）に 4 件の有害事象が認められた。
- タラゾパリブとイトラコナゾールの併用：15 例中 5 例（33.3%）に 6 件の有害事象が認められた。

主な有害事象は器官別大分類の胃腸障害に分類される事象であり，タラゾパリブ単独投与期間に認められた。タラゾパリブ単独投与期間において胃腸障害に分類される有害事象は 8 例（42.1%）に 14 件認められ，発現頻度が高かった事象（基本語）は腹痛および便秘であった［各 3 例（15.8%）3 件］。次いで発現頻度が高かった器官別大分類は血液およびリンパ系障害であり，タラゾパリブ単独投与期間において 4 例（21.1%）に 4 件認められた。血液およびリンパ系障害において発現頻度が最も高かった事象は貧血であり，タラゾパリブ単独投与期間において 3 例（15.8%）に 3 件認められた。A 群においてその他の有害事象はすべて 1 例または 2 例のみで認められ，タラゾパリブ単独投与期間，イトラコナゾール投与期間およびタラゾパリブとイトラコナゾールの併用期間の 3 つの投与期間を通じて 1 件または 2 件であった。

A 群の有害事象の多くは治験薬との因果関係を否定された。治験薬と関連があるかもしれない（possible）と判断された事象は，白血球減少症（[redacted]：タラゾパリブ単独），第 1 度房室ブロック（[redacted]：イトラコナゾール），口腔内出血（[redacted]：タラゾパリブ単独）および鼻出血（[redacted]：タラゾパリブ単独）各 1 例であった。有害事象の重症度は多くが軽度または中等度であり，重度の事象は貧血 2 例 2 件（10.5%：いずれもタラゾパリブ単独），腹痛 1 例 1 件（5.3%：タラゾパリブ単独）および嘔吐 1 例 1 件（5.3%：タラゾパリブ単独）であった。

B 群

- タラゾパリブ単独：17 例中 6 例（35.3%）に 15 件の有害事象が認められた。
- リファンピシン：17 例中 9 例（52.9%）に 26 件の有害事象が認められた。
- タラゾパリブとリファンピシンの併用：15 例中 5 例（33.3%）に 8 件の有害事象が認められた。

主な有害事象は器官別大分類の胃腸障害に分類される事象であり，リファンピシン投与期間中に 5 例（29.4%）に 8 件認められた。発現頻度が高かった事象は，着色尿［4 例（23.5%）4 件］および頭痛［3 例（17.6%）3 件］であり，いずれもリファンピシン投与期間中に認められた。B 群においてその他の有害事象の発現例数はすべて 2 例以下であった。

B 群の有害事象の多くは治験薬との因果関係を否定された。治験薬とおそらく関連がある（probable）と判断された事象は，貧血（[redacted]：タラゾパリブ単独），鼓腸（[redacted]：リファンピシン），悪心（[redacted]：リファンピシン），嘔吐（[redacted]：タラゾパリブ単独，[redacted]：リファンピシン），疲労（[redacted] および [redacted]：リファンピシン），筋肉痛（[redacted]：リファンピシン），着色尿（[redacted]，[redacted]，[redacted] および [redacted]：リファンピシン）および多汗症（[redacted]：リファンピシン）であった。治験薬と関連があるかもしれない（possible）と判断された事象は，悪心（[redacted]：タラゾパリブ単独），好中球数減少（[redacted]：タラゾパリブとリファンピシンの併用），頭痛（[redacted]：タラゾパリブ単

独，[redacted]：リファンピシン）および咳嗽（[redacted]：タラゾパリブとリファンピシンの併用）であった。

有害事象の重症度は多くが軽度または中等度であった。重度の事象はリファンピシン投与期間中に発現した腹水 1 例（5.9%）1 件，疲労 1 例（5.9%）1 件，血中アルカリホスファターゼ増加 1 例（5.9%）1 件および胸水症 1 例（5.9%）1 件，タラゾパリブ単独投与期間中に発現した四肢痛 1 例（5.9%）1 件であった。

5.2.4.2. 死亡

A 群

死亡例が 2 例認められた。

- [redacted]：タラゾパリブ単独投与期間中に新生物進行のため入院し，死亡した。治験薬および治験手順との因果関係は否定された。
- [redacted]：タラゾパリブとイトラコナゾールの併用期間中に新生物進行のため入院し，死亡した。治験薬および治験手順との因果関係は否定された。

B 群

死亡例は認められなかった。

5.2.4.3. 重篤な有害事象

A 群

重篤な有害事象が 4 件認められ，このうち 2 件の新生物進行は死亡に至った（5.2.4.2 項）。その他の重篤な有害事象は口腔内出血（[redacted]：タラゾパリブ単独，入院）および新生物進行（[redacted]：タラゾパリブ単独，入院，Grade 2）であった。口腔内出血は治験薬と関連があるかもしれない（possible）と判断されたが，それ以外の重篤な有害事象は治験薬との因果関係を否定された。口腔内出血が認められた患者には舌癌の既往歴があり，血小板数増加および正常な凝固能（活性化部分トロンボプラスチン時間およびプロトロンビン時間）が認められていた。

B 群

重篤な有害事象が 2 件認められ，1 件は胸水症（[redacted]：リファンピシン，重度），もう 1 件は吻合部狭窄（[redacted]：リファンピシン，入院）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

5.2.4.4. 有害事象による投与中止

A 群

治験薬の投与中止に至った有害事象が 5 例（26.3%）に認められたが，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。有害事象による減量は認められなかった。

B 群

治験薬の投与中止に至った有害事象が 2 例（11.8%）に認められた。このうち 1 例（[redacted]）の事象は重篤な有害事象で治験薬との因果関係は否定された。もう 1 例（[redacted]）の 3 件の事象は治験薬とおそらく関連あり（probable）と判断された。

5.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

A 群

安全性に関する臨床検査値の要約からは治験薬投与との関連が疑われる傾向は全般的に認められなかった。しかしながら，臨床的に重要なヘマトクリット低値またはヘモグロビン低値が 3 件認められた。これらは貧血（Grade 2 または Grade 3）として有害事象報告され，治験薬との因果関係は否定された。また，臨床的に重要な白血球数低値が 1 件，タラゾパリブ単独投与期間中に認められた。これは白血球減少症（Grade 2）として有害事象報告され，治験薬と関連があるかもしれない（possible）と判断された。

バイタルサインについて治験責任医師により臨床的に重要または有害事象報告された所見は血圧上昇の 1 件のみであった。この血圧上昇はタラゾパリブとイトラコナゾールの併用期間中に認められ，高血圧（Grade 2）として有害事象報告されたが治験薬との因果関係は否定された。

12 誘導 ECG 所見（心拍数，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔および QTcF）の要約からも，いずれかの治験薬との関連が疑われる傾向は全般的に認められなかった。イトラコナゾール投与期間中に認められた PR 間隔延長 1 件は，第 1 度房室ブロック（Grade 1）として有害事象報告され，治験薬と関連があるかもしれない（possible）と判断された。身体所見について，治験薬の影響を示唆する傾向は認められなかった。

B 群

安全性に関する臨床検査値の要約からは治験薬投与との関連が疑われる傾向または異常値は全般的に認められなかった。しかしながら，有害事象と関連する単発の臨床検査値異常が認められた。タラゾパリブ単独投与期間中に 2 例 2 件の赤血球数低値またはヘモグロビン低値が貧血（Grade 2）として有害事象報告された。これらはそれぞれ治験薬とおそらく関連あり（probable）および関連なしと判断された。また，タラゾパリブとリファンピシンの併用期間中に発現した好中球数低値 1 件は，好中球数減少（Grade 2）として有害事象報告され，治験薬と関連があるかもしれない（possible）と判断された。リファンピシン投与期間中に発現したアルカリホスファターゼ増加 1 件は，血中アルカリホスファターゼ増加（Grade 3）として有害事象報告されたが，治験薬との因果関係は否定された。

バイタルサインに対する治験薬投与の影響は概して認められなかった。タラゾパリブとリファンピシンの併用期間中に発現した血圧低下 1 件が低血圧（Grade 2）として有害事象報告されたが，治験薬との因果関係は否定された。

12 誘導 ECG 所見の要約からも，いずれかの治験薬との関連が疑われる傾向は全般的に認められなかった。身体所見は本治験の対象集団に認められるものと一致しており，治験薬との関連は示唆されなかった。

5.3. 結論

薬物動態

A 群

- 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 1 日 2 回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。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。

B 群

- タラゾパリブ 1 mg の単回投与をリファンピシン 600 mg 1 日 1 回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%増加した。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。リファンピシン反復投与の併用（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。

安全性

A 群

- タラゾパリブをイトラコナゾール反復投与と併用したときの安全性プロファイルは，概して良好な忍容性を示し，その安全性プロファイルは全般的にタラゾパリブ単独投与時と一致していた。

- 進行固形癌患者にタラゾパリブ 0.5 mg の単回投与を 2 回行ったとき，概して良好な忍容性が認められた。新生物進行による死亡が 2 例報告され，いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例に認められ，内訳は新生物進行 2 例，貧血 2 例，嘔吐 1 例であった。

B 群

- タラゾパリブをリファンピシン反復投与と併用したときの安全性プロファイルは，概して良好な忍容性を示し，その安全性プロファイルは全般的にタラゾパリブ単独投与時と一致していた。

- 進行固形癌患者にタラゾパリブ 1 mg の単回投与を 2 回行ったとき，概して良好な忍容性が認められた。死亡例は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例に認められ，内訳は吻合部狭窄 1 例，疲労／悪心／嘔吐 1 例であった。

5.4. 付録

5.4.1. 死亡例一覧

総括報告書 Table 14.3.2

5.4.2. 重篤な有害事象発現症例一覧

総括報告書 Table 14.3.2