6. MDV3800-14（C3441005）試験（5.3.4.2.1，参考資料）

治験の標題：進行固形癌患者を対象にタラゾパリブの心再分極に及ぼす影響を評価する非盲検，第 1 相試験

6.1. 試験概要

治験実施施設：米国（7 施設）

治験期間：2016 年 10 月 13 日（最初の患者の初回来院日）～2017 年 5 月 30 日（主要評価完了日），2017 年 6 月 22 日（最終患者の最終来院日）

開発段階：第 1 相

6.1.1. 目的

主要目的

- 進行固形癌患者を対象に，タラゾパリブの心再分極に及ぼす影響を心拍数で補正した QT 間隔（QTc）に基づいて検討する。
- 血漿中タラゾパリブ濃度と QTc の関係を検討する。

副次目的

- タラゾパリブの安全性および忍容性を評価する。
- タラゾパリブの QT 間隔以外の心電図（ECG）パラメータ（心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅および ECG 波形）に及ぼす影響を検討する。
- タラゾパリブの薬物動態（PK）を検討する。

6.1.2. 治験デザイン

本治験は，標準的な治療選択肢がない進行固形癌患者少なくとも 30 例を対象として，様々な癌の治療薬として開発中であるタラゾパリブ［強力なポリ（アデノシン二リン酸–リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害薬］の心再分極に及ぼす影響を検討する，第 1 相，非盲検，安全性評価試験として実施した。ベースライン時（Day -1）に，適格と判断された患者に連続 12 誘導 ECG 検査を実施し，その後，Day 1，2 および 22 に時刻を一致させて PK 用検体採取と ECG 検査（連続測定）を実施した。

本治験は，スクリーニング期間，ベースライン期間，22 日間の投与期間および安全性追跡調査期間で構成された。安全性追跡調査は治験薬の最終投与から約 30 日後または新たな抗がん治療の開始前のいずれか早い時点で実施した。患者が引き続き治験薬の投与を受ける場合は，治験薬の最終投与後（本治験の終了または中止後）30 日以内に，別の非盲検継続投与試験［MDV3800-13（C3441010）試験］に登録することとした。この場合，安全性追跡調査は省略し，別の非盲検継続投与試験［MDV3800-13（C3441010）試験］登録時に ECG 検査を実施することとした。

6.1.3. 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 歳以上の患者で，治験責任医師が標準的な治療選択肢がないと判断し，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータス（PS）が 2 以下で，かつ推定余命が 3 ヵ月以上の患者を本治験の参加に適格とした。

6.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

6.1.4.1. 治験薬およびロット番号

Table 6-1. Investigational Product Description

Site	Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/ Potency	Dosage Form
US0002	Talazoparib, 1.0 mg capsules	1504022	NA	1 mg	Capsule
US0044	Talazoparib, 1.0 mg capsules	1504022	NA	1 mg	Capsule
US0057	Talazoparib, 1.0 mg capsules	1504022	NA	1 mg	Capsule
US0121	Talazoparib, 1.0 mg capsules	1504022	NA	1 mg	Capsule
US0210	Talazoparib, 1.0 mg capsules	1504022	NA	1 mg	Capsule
US0816	Talazoparib, 1.0 mg capsules	1504022	NA	1 mg	Capsule
US0230	Talazoparib, 1.0 mg capsules	1506062	NA	1 mg	Capsule

Abbreviation: NA=not applicable.

6.1.4.2. 用法および用量

タラゾパリブ 1 mg を 1 日 1 回（QD）経口投与した。Day 1，2 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，少なくとも投与前 6 時間から投与後 2 時間は絶食とし，投与 2 時間後の PK 用検体採取後から絶食を解除した。それら以外の日は食事の有無に関わらずタラゾパリブの服用を可能とした。Day 2 および Day 22 は，Day 1 の服用時刻とほぼ同じ時刻（0 時間の±1 時間以内）に服用することとした。Day 3 から Day 21 までは，毎朝ほぼ同じ時刻にタラゾパリブ 1 mg（QD）を患者自身が服用した。服用の際はカプセル剤を噛んだり，溶かしたり，開けたりせずに，コップ 1 杯の水とともにそのまま飲み込むこととした。飲み忘れた場合や吐き出してしまった場合は，同日には再服用せず，特に指示がない限り，次の予定日に服用を再開することとした。

6.1.4.3. 投与期間

22 日間

6.1.5. 評価項目

6.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

心電図の評価：ベースライン時（Day -1）ならびに Day 1，2 および 22 に，12 誘導 ECG を連続測定した。また，スクリーニング時および安全性追跡調査時に 1 回測定した。12 誘導 ECG 検査（連続測定）はホルター心電図計で行い，記録を独立中央判定に提出した。データの品質を評価した後，各規定時点における，5 分間の抽出ウィンドウ（各 PK 用検体採取時点の 15 分前から開始）内で 10 秒間の ECG 記録を 3 ヵ所抽出した。これらの記録を解析して RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅および QT 間隔を測定し，さらに波形を評価した。その後，心臓病専門医が測定値を確認し，波形を評価した。Bazett 法に基づく QTc（QTcB），Fridericia 法に基づく QTc

（QTcF）および心拍数は標準的な計算で算出した。標準手順に従い，必要に応じて追加の ECG 検査を実施した。治験薬の最終投与後 30 日以内に別の非盲検継続投与試験［MDV3800-13（C3441010）試験］を開始した患者については，継続投与試験への登録時に ECG 検査を実施した。

血漿中タラゾパリブ濃度：血漿中タラゾパリブ濃度測定用血液検体を Day 1 および Day 22 の投与前，投与 1，2，4 および 6 時間後ならびに Day 2 の投与前に採取した。採取した血液検体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，血漿中タラゾパリブ濃度を測定した。

ノンコンパートメント解析（NCA）を用い，Day 1 および Day 22 の濃度–時間データから各患者のタラゾパリブの PK パラメータ（Table 6-2）を算出した。

Table 6-2. Pharmacokinetic Parameters Determined

Parameter	Definition	Method of Determination
AUC_{24} [a,b]	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to 24 hours after dosing	Linear/Log trapezoidal method
C_{max}	Maximum plasma concentration	Observed directly from data
C_{trough} [c]	Predose concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
CL/F [a,c]	Apparent clearance after oral dose	Dose / AUC_{24}
R_{ac} [c]	Accumulation ratio	(AUC_{24}, Day 22) / (AUC_{24}, Day 1)

Pharmacokinetic parameter values were calculated using [redacted] with the exception of R_{ac} which was determined in [redacted].

a. If data permitted.
b. AUC_{24} was calculated for Day 22 by imputing the 24-hour concentration using the C_{trough} value.
c. Parameters were calculated only for Day 22.

6.1.5.2. 有効性の評価項目

該当なし

6.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，重篤な有害事象，臨床検査所見，身体所見，バイタルサインおよび ECG 所見に基づいて評価した。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該当する肝機能検査値異常について評価することとした。

6.1.6. 統計解析方法

心電図解析：

ECG 解析集団は，本治験に登録さ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，ベースライン時および投与開始後それぞれで，少なくとも 1 つの ECG データが得られた患者と定義した。

- QT 補正式：心拍数と QT 間隔は生理学的に逆相関しており，QT 間隔は心拍数を用いて「補正」すなわち「正規化」する調節が必要である。したがって，QTc を使用することで，広範囲の心拍数について QT 間隔の比較が可能となる。データが得られた場合には，各患者の QTcF および QTcB を算出した。

- 時刻を一致させた解析：患者毎に各投与日各時点でのベースラインからの変化量を算出した。ベースラインからの変化量の推定値は，全患者の平均値とし，その両側 90%信頼区間（CI）を求めた。投与開始後の平均変化量の両側 90% CI の上限値（すなわち，片側 95% CI）が閾値（20 msec）を超えるか否か判定した。両側 90% CI の上限値が 20 msec 未満であった場合，本臨床用量のタラゾパリブは QTc に臨床的に意味のある延長を生じさせないと結論することとした。

PK-薬力学（PD）解析：

PK-PD 解析集団は，ECG 解析集団の患者のうち，少なくとも 1 つの時点で血漿中濃度および ECG 測定値の両方が得られており，かつ以下に示す追加要件を満たした患者と定義した。

- 実際の ECG 検査時刻と，それに対応する PK 用検体採取時刻との差が 0.5 時間以下である（すなわち，ECG 検査時刻－PK 検体採取時刻の絶対値が 0.5 時間以下）。

- すべての PK 濃度記録に正確な日時が報告されている。

- 投与後の PK 濃度データについて，実際の検体採取時刻が記録されており，投与時刻以降に検体が採取されたことが確認できる。

- 投与前の PK 濃度データについて，実際の検体採取時刻が記録されており，投与時刻以前に検体が採取されたことが確認できる。

PK-PD 解析では，線形混合効果モデルを用いて，QTc（QTcF および QTcB）のベースラインからの変化量と血漿中タラゾパリブ濃度との関係を検討した。本モデルには，血漿中濃度，時間（カテゴリー変数）および治験薬投与を含め，血漿中濃度および切片に対する患者の効果を変量効果とした。本モデルを用いて，母集団の傾きおよび傾きの標準誤差を推定し，また QTc のベースラインからの変化量と血漿中タラゾパリブ濃度との関係を検討した。傾きに対する p 値が 0.05 未満である場合，線形関係を示すものとした。

- 中心傾向解析：以下の中心傾向解析を実施した。

    - Day 1，2，および 22 の投与後の各時点で時刻を一致させた統計解析を実施し，ECG の副次評価項目の両側 90% CI の上限が 20 msec を超えるか否かを検討した。

    - 主要評価項目および副次評価項目である ECG 間隔パラメータについて，投与後の全 ECG 測定値の平均値のベースラインからの変化量を各患者について算出した（従来の時間－平均変化量解析）。

- 心拍数，PR，QRS，QT，QTc（QTcF および QTcB）などの ECG 間隔パラメータについて，時刻を一致させた平均値および時間平均値に関する記述統計解析を表に示した。

- ECG 波形解析：中央 ECG 解析機関の心臓専門医が定義した ECG 波形の解釈に基づいて，波形解析を実施した。ベースラインからの変化量［各ベースライン ECG 記録（Day −1 および Day 1 の投与前）と投与期間中の各 ECG 記録の比較］を Day 22 の最終観察時点まで評価した。得られたすべての所見を ECG 一覧に示した。

- 外れ値解析：中心傾向解析を補足するため，外れ値解析を実施した。ECG 間隔に不自然な影響があったにも関わらず，ベースライン時の中心傾向解析ではその影響が平均変化量では反映されていなかった患者が存在するか否かを判定することとした。いずれの患者においても，全期間を通じて最も極端な値は外れ値とみなすことができる。データは，各タイプの外れ値を有する患者の頻度および割合（%）として示した。

薬物動態解析：

PK 集団は，タラゾパリブの投与を少なくとも 1 回受けた患者のうち，少なくとも 1 つの濃度データが得られた患者と定義した。PK 解析集団は，少なくとも 1 つの PK パラメータの算出に十分な濃度データが得られたすべての患者と定義した。

PK 解析集団について，タラゾパリブの PK パラメータを患者毎に一覧で示し，測定日別に記述的に要約した。Day 22 に PK パラメータが報告された患者のうち用量変更（休薬，減量など）があった患者について，要約統計量の計算からデータを除外するか否かを患者毎に判断した。用量変更がなかった患者の部分集団を設けた。最高血漿中濃度（C_{max}）到達時間（T_{max}）を除くすべての PK パラメータについて，記述統計量［例数（n），算術平均値，標準偏差（SD），変動係数（%CV），幾何平均値，幾何%CV，中央値，最小値および最大値］を示した。T_{max} については，n，中央値，最小値および最大値を示した。

血漿中濃度は表に示し，測定日別に記述的に要約した。予定採血時間別に，記述統計量として算術平均値，標準偏差，%CV，幾何平均値，幾何%CV，最小値，中央値，最大値および測定例数を算出した。平均（SD）濃度–時間曲線（線形および片対数の両方），個々の濃度–時間曲線（線形および片対数の両方）および個々の濃度–時間曲線を重ね合わせた Spaghetti plot などの血漿中濃度グラフを作成した。

安全性解析：

安全性集団は，投与量にかかわらずタラゾパリブの投与を受けたすべての患者で構成した。すべての安全性解析は安全性集団について実施したが，ECG および PK-PD 解析は，それぞれ ECG 解析集団および PK-PD 解析集団について実施した。タラゾパリブの安全性評価では，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，用量変更の頻度および有害事象による投与中止の頻度，ならびにバイタルサイン，ECG および臨床検査所見に新たに認められた臨床的に意味のある変化の頻度を解析した。

6.2. 試験結果

6.2.1. 治験参加者の内訳および特性

本治験には 38 例が登録された。38 例中 37 例にタラゾパリブを投与し，31 例（83.8%）が治験を完了した。治験に登録されたが Day 1 に虚弱により入院した 1 例にはタラゾパリブを投与しなかった。タラゾパリブの投与を受けた 37 例中，治験を完了せず，タラゾパリブの投与を中止した患者は 6 例（16.2%）で，その主な理由は，患者自身による中止（3 例），疾患進行（2 例）および有害事象（1 例）であった。有害事象による中止 1 例は様々な薬剤による毒性（Coumadin の毒性）および特発性出血などの重篤な有害事象によりタラゾパリブの投与を中止した（タラゾパリブ最終投与は Day 15）。これらの有害事象はいずれもタラゾパリブとの因果関係は否定された。本患者では休薬と判断されたが，本治験の投与期間内にタラゾパリブの投与は再開されなかった。重篤な有害事象が回復した時点で，本患者を別の非盲検継続投与試験［MDV3800-13（C3441010）試験］に登録し，タラゾパリブの投与を再開した。

患者の大多数は白人［31 例（83.8%）］および女性［23 例（62.2%）］であり，年齢の中央値は 62 歳（範囲：40～93 歳），体格指数（BMI）の中央値は 25.1 kg/m^2（範囲：16.0～46.7 kg/m^2）であった。

6.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

心電図：

- QT 間隔に対する心拍数補正係数の評価：2 つの補正法（QTcF および QTcB）と RR 間隔の関係をグラフで評価した。本 ECG 解析集団では RR 間隔に対して QTc（X）をプロットしたグラフと 2 つの補正法について得られた傾きから，QTcF は QT 間隔に及ぼす心拍数の影響をより良好に補正することが示され，その傾きはほぼ平坦であった。このことから，事前に規定した通り，QTcF を本治験の主要な QT 間隔補正法とすることの妥当性が確認された。

- 時刻を一致させたベースラインからの変化量の解析：投与後の各規定時点での ECG パラメータにおける時刻を一致させたベースラインからの平均変化の推定値を Table 6-3 に要約した。規定の各測定時点において，時刻を一致させたベースラインおよび投与後の ECG データが 25 組以上得られた。タラゾパリブを用量 1 mg（QD）にて投与後，QTcF の時刻を一致させたベースラインからの平均変化量は-3.5～6.9 msec であり，Day 22 の投与 1 時間後に最大であった。また，QTcB の時刻を一致させたベースラインからの平均変化量は-2.4～4.7 msec であり，Day 1 の投与 2 時間後に最大であった。QTcF および QTcB の時刻を一致させたベースラインからの平均変化量の片側 95%CI の上限は，規定したすべての ECG 測定時点で 12 msec 未満であった。ECG 解析集団において，PR 間隔，RR 間隔，QRS 幅または心拍数には，時刻を一致させたベースラインから臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Table 6-3. Mean Change from Time-Matched Baseline for ECG Parameters by Nominal ECG Collection Time Point – Central Tendency Analyses (ECG Analysis Population)

Time	n	Talazoparib 1 mg QD			
		Mean Change from Baseline[1]	90% CI of Mean Change from Baseline[2]	Mean Change from Baseline[1]	90% CI of Mean Change from Baseline[2]
		QTcF (msec)		QTcB (msec)	
Day 1, 1 hour	36	3.9	(-0.6, 8.4)	0.6	(-3.2, 4.4)
Day 1, 2 hours	33	3.5	(-0.7, 7.8)	4.7	(0.4, 9.0)
Day 1, 4 hours	35	1.6	(-1.3, 4.5)	2.9	(-0.6, 6.4)
Day 1, 6 hours	29	-0.3	(-4.0, 3.4)	-0.4	(-4.3, 3.5)
Day 2, 0 hour	32	-3.5	(-8.0, 1.1)	-1.7	(-6.2, 2.8)
Day 22, 0 hour	27	-1.3	(-6.1, 3.6)	-2.4	(-7.0, 2.3)
Day 22, 1 hour	30	6.9	(2.2, 11.5)	1.1	(-3.8, 6.0)
Day 22, 2 hours	28	4.7	(-0.2, 9.5)	2.2	(-3.0, 7.4)
Day 22, 4 hours	30	3.0	(-1.4, 7.3)	1.6	(-3.3, 6.6)
Day 22, 6 hours	25	0.5	(-4.1, 5.0)	0.0	(-4.7, 4.7)
		RR Interval (msec)		Heart Rate (bpm)	
Day 1, 1 hour	36	42.9	(10.7, 75.0)	-3.0	(-6.0, 0.1)
Day 1, 2 hours	33	-7.8	(-34.9, 19.3)	1.4	(-1.2, 4.0)
Day 1, 4 hours	35	-15.1	(-37.7, 7.6)	1.4	(-0.8, 3.7)
Day 1, 6 hours	29	2.1	(-16.4, 20.6)	0.1	(-1.5, 1.8)
Day 2, 0 hour	32	-17.9	(-47.4, 11.7)	2.3	(-0.3, 4.9)
Day 22, 0 hour	27	16.0	(-25.7, 57.8)	-1.1	(-5.1, 2.8)
Day 22, 1 hour	30	69.8	(29.3, 110.3)	-6.0	(-9.3, -2.6)
Day 22, 2 hours	28	30.5	(-4.3, 65.3)	-2.8	(-5.5, -0.1)
Day 22, 4 hours	30	15.6	(-16.2, 47.4)	-1.4	(-4.7, 1.8)
Day 22, 6 hours	25	4.1	(-30.9, 39.1)	-0.1	(-3.3, 3.0)
		PR Interval (msec)		QRS Interval (msec)	
Day 1, 1 hour	36	-2.3	(-4.3, -0.3)	2.9	(0.7, 5.2)
Day 1, 2 hours	33	-2.2	(-4.3, -0.2)	2.0	(-0.6, 4.6)
Day 1, 4 hours	35	-3.2	(-5.7, -0.7)	1.1	(-0.8, 3.1)
Day 1, 6 hours	29	-1.1	(-4.0, 1.8)	0.9	(-1.7, 3.6)
Day 2, 0 hour	32	-4.5	(-7.1, -1.9)	2.6	(0.3, 4.8)
Day 22, 0 hour	27	-1.0	(-4.6, 2.5)	0.7	(-2.4, 3.9)
Day 22, 1 hour	30	0.5	(-3.3, 4.3)	2.6	(-0.2, 5.4)
Day 22, 2 hours	28	-0.1	(-4.0, 3.9)	1.3	(-1.8, 4.4)
Day 22, 4 hours	30	-0.1	(-3.1, 3.0)	1.7	(-1.1, 4.4)
Day 22, 6 hours	25	-2.4	(-5.4, 0.6)	0.7	(-2.5, 3.9)

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

- PK-PD 解析：RR 間隔－濃度関係の傾き（95% CI）は 0.33（-4.22～4.88）msec/ng/mL であり，ベースラインとの差は統計的に有意ではなかった（p=0.88）。このことから，タラゾパリブは心拍数に濃度依存的な影響を及ぼさないことが示された（Table 6-4）。

Table 6-4. Change from Baseline in RR Interval versus the Talazoparib Plasma Concentration - Selected Estimates from the Linear Mixed Effects Model (PK-PD Analysis Population)

		Talazoparib 1 mg QD		
Interval	Model Parameter[1] (Unit)	Estimate (95% CI)	Standard Error	p-value
RR	Intercept term (msec)	-9.6 (-65.3, 46.0)	28.3	0.7334
RR	Concentration slope (msec/ng/mL)	0.33 (-4.22, 4.88)	2.3	0.8847

Abbreviations: CI=confidence interval; PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s); QD=once daily.
1. Linear mixed model was fit for change from baseline versus the plasma concentration (re-scaled to ng/mL), with a treatment-specific intercept, and fixed effects for the intercept, time and treatment dose and random effects for the intercept and plasma concentration.

PK-PD モデル解析結果を Table 6-5 に示した。これは血漿中タラゾパリブ濃度と QTc（QTcF および QTcB）との関係の傾きを示している。QTcF－濃度関係および QTcB－濃度関係の傾き（95% CI）は，それぞれ-0.14（-0.78～0.50）msec/ng/mL および-0.24（-0.88～0.41） msec/ng/mL であり，これらの傾きとベースラインとの差は統計的に有意ではなかったことから（QTcF および QTcB の p 値はそれぞれ 0.67 および 0.47），タラゾパリブは QTcF または QTcB に濃度依存的な影響を及ぼさないことが示された。定常状態でのタラゾパリブの平均 C_{max} における QTcB および QTcF のベースラインからの変化量を Table 6-6 に示した。定常状態でのタラゾパリブの平均 C_{max}（17.2 ng/mL）において，ベースラインからの平均変化量は，QTcF で 2.44 msec（片側 95% CI の上限 4.64 msec），QTcB では 2.09 msec（片側 95% CI の上限 4.59 msec）であった。

Table 6-5. Change from Baseline in Corrected QT Intervals versus the Talazoparib Plasma Concentration - Selected Estimates from the Linear Mixed Effects Models (PK-PD Analysis Population)

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

Abbreviations: CI=confidence interval; PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s); QD=once daily; QTc=QT interval corrected for heart rate; QTcB=QTc based on the Bazett's correction formula; QTcF=QTc based on the Fridericia's correction formula.
1. Linear mixed model was fit for change from baseline versus the plasma concentration (re-scaled to ng/mL), with a treatment-specific intercept, and fixed effects for the intercept, time and treatment dose and random effects for the intercept and plasma concentration.

Table 6-6. Change from Baseline in Corrected QT Intervals Predicted At Mean Steady State Talazoparib Maximum Plasma Concentration (C_{max}) (PK-PD Analysis Population)

QT Correction Method	Talazoparib 1 mg QD			
	Mean C_{max} (ng/mL)	Predicted Mean Effect at Mean C_{max}[1] (msec)	Lower CI[2] (msec)	Upper CI[2] (msec)
QTcF	17.2	2.437	0.093	4.637
QTcB	17.2	2.086	-0.420	4.591

Abbreviations: CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration; PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s); QD=once daily; QTc=QT interval corrected for heart rate; QTcB=QTc based on the Bazett's correction formula; QTcF=QTc based on the Fridericia's correction formula.

1. Based on bootstrap methodology using percentile CIs of 1000 replicates. Mean C_{max} was 17,200 pg/mL on Day 22 in subpopulation of patients without prior dose modifications.
2. Lower/Upper CI = lower/upper 2-sided 90% CI (equivalent to 1-sided upper 95% CI). Linear mixed effects models based confidence limit, based on bootstrap methods using percentile CIs with 1000 replicates.

- ベースラインからの時間－平均変化量解析：心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcF および QTcB のベースラインからの時間平均変化量は，それぞれ-0.7 bpm, 11.2 msec，-0.5 msec，1.6 msec，3.9 msec，2.3 msec および 1.5 msec であった。

- ECG 波形解析：本 ECG 解析集団では，新たな波形異常は認められなかった。ここでの「新たな」とは「ベースライン時の ECG では認められなかったが，投与期間中の ECG で認められたもの」と定義した。

- 外れ値解析：ECG 解析集団では，投与後に QTcF，QTcB または QT 間隔の最大値が 500 msec を超えた患者は認められず，QTcF または QTcB の時刻を一致させたベースラインからの増加の最大値が 60 msec を超えた患者も認められなかった。患者 1 例（3%）の QTcF および患者 2 例（5%）の QTcB が新たに 480 msec 以上 500 msec 以下となった。また，各 1 例（3%）で QRS および心拍数（増加）が外れ値となった。ここでの「新たに」とは「ベースライン時の ECG では認められなかったが，投与期間中の ECG で認められたもの」と定義した。

薬物動態：最大の PK 解析集団およびタラゾパリブの用量変更がなかった患者の部分集団におけるタラゾパリブの PK パラメータを来院日別に記述的に Table 6-7 に要約した。

血漿中タラゾパリブ濃度には，反復投与による累積が認められた。単回投与後および反復投与後（Day 1 および Day 22）のいずれにおいても，T_{max} の中央値は 2 時間で，ほぼ同じ時間で C_{max} に到達した。Day 1 の血漿中タラゾパリブの 0 時間から 24 時間までの血漿中タラゾパリブ濃度–時間曲線下面積（AUC_{24}）および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 54,200 pg·hr/mL および 4350 pg/mL であった。タラゾパリブの用量変更がなかった患者の部分集団では，Day 22 の AUC_{24}，C_{max}，投与前濃度（C_{trough}）の幾何平均値は，それぞれ 208,000 pg·hr/mL, 16,400 pg/mL，4950 pg/mL であった。用量変更がなかった患者の部分集団では，タラゾパリブの累積係数（R_{ac}）は 3.98，経口投与後のタラゾパリブの見かけのクリアランス（CL/F）の幾何平均値は 4.8 L/hr であった。

タラゾパリブの曝露量のばらつきは単回投与後よりも定常状態でわずかに小さく，AUC_{24} および C_{max} の幾何%CV は，Day 1 では PK 解析集団においてそれぞれ 42%および 47%，Day 22 では用量変更がなかった患者の部分集団においてそれぞれ 37%および 32%であった。

Table 6-7. Descriptive Summary of Plasma Talazoparib Pharmacokinetic Parameter Values

Parameters (Unit)	Parameter Summary Statistics[1] by Study Day		
	Talazoparib 1 mg QD		
	Day 1	Day 22	
	PK Analysis Population	PK analysis Population	Subpopulation Without Prior Dose Modification
N, n	37, 37	30, 30	27, 27
AUC_{24} (pg•hr/mL)	54200 (42)	209000 (36)	208000 (37)
C_{max} (pg/mL)	4350 (47)	16300 (32)	16400 (32)
T_{max} (hr)	2.00 (0.92-6.00)	2.00 (0.97-6.00)	2.00 (0.97-6.00)
C_{trough} (pg/mL)	1690 (44)[2]	4990 (53)	4950 (56)
CL/F (L/hr)	NA	4.8 (36)	4.8 (37)
R_{ac}	NA	3.96 (1.89-14.4)	3.98 (1.89-14.4)

PK parameters were defined in Table 6-2.
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; N=number of subjects contributing to the summary statistics; n=number of subjects where AUC_{24}, CL/F, and R_{ac} were determined; NA=not applicable; PK=pharmacokinetic(s); QD=once daily.
1. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max} and R_{ac}.
2. The concentration at 24 hours after the Day 1 dose was being reported as a Day 2 C_{trough} in the Day 1 column.

6.2.3. 有効性の結果

本治験では有効性の評価項目は設定しなかった。疾患評価は各治験実施施設の標準手順に従って実施した。

6.2.4. 安全性の結果

6.2.4.1. 有害事象

試験全体では 37 例中 28 例（75.7%）に 1 件以上の有害事象が発現し，そのうち 17 例（45.9%）に 1 件以上の治験薬と関連のある有害事象が発現した。因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 10%以上）は，疲労 9 例（24.3%），悪心 8 例（21.6%），下痢 5 例（13.5%），貧血および嘔吐各 4 例（10.8%）であり，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（16.2%），悪心 5 例（13.5%），下痢 4 例（10.8%），血小板数減少 3 例（8.1%），貧血，血小板減少症および嘔吐各 2 例（5.4%）であった。

Grade 3 の有害事象は 9 例（24.3%）に 16 件発現した。Grade 4 または Grade 5 の有害事象が発現した患者はいなかった。

器官別大分類の心臓障害に分類される有害事象が発現した患者はいなかった。本治験では，ECG 異常に関連した有害事象は認められなかった。

本治験では特に注目すべき有害事象は報告されなかった。

6.2.4.2. 死亡

本治験では死亡は報告されなかった。

6.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 3 例（8.1%）に 5 件発現した。貧血 1 件を除き，治験薬との因果関係は否定された。

6.2.4.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止は報告されなかった。

本治験では有害事象による減量は報告されなかった。4 例が有害事象により休薬した。

6.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

治験責任医師は，臨床的に重要な臨床検査値異常を有害事象として報告した。臨床的に意味のある臨床検査所見として，1 例に Grade 3 の貧血（治験薬と関連のある重篤な有害事象），Grade 3 の好中球数減少（治験薬と関連のある有害事象）および Grade 3 の血小板数減少（治験薬と関連のある有害事象），別の 1 例に Grade 3 の貧血（治験薬と因果関係なし），さらに別の 1 例に Grade 3 の血小板減少症（治験薬と関連のある有害事象）が発現した。

治験責任医師は，臨床的に重要なバイタルサイン異常を有害事象として報告した。臨床的に意味のあるバイタルサイン所見として，1 例に Grade 3 の血圧上昇が認められたが，タラゾパリブとの因果関係は否定された。

6.3. 結論

- 用量変更がなかった患者の部分集団では，定常状態におけるタラゾパリブの AUC_{24}，C_{max}，CL/F の幾何平均値および R_{ac} の中央値は，それぞれ 208,000 pg•hr/mL，16,400 pg/mL，4.8 L/hr および 3.98 であり，これは進行固形癌患者にタラゾパリブを用量 1 mg（QD）にて投与した過去の試験で報告された PK データと一致していた。

- ECG 解析集団では，投与後に QTcF または QTcB の最大平均値が 500 msec を超えた患者はおらず，QTcF または QTcB の時刻を一致させたベースラインからの増加の最大値が 60 msec を超えた患者もいなかった。本治験では，新たな ECG 波形異常は認められず，器官別大分類の心臓障害に分類される有害事象は報告されなかった。

- 時刻を一致させた PK–ECG データを用いた曝露量–反応解析から，RR 間隔–濃度関係の傾き（95% CI）は 0.33（-4.22～4.88）msec/ng/mL であり，タラゾパリブは心拍数に濃度依存的な影響を及ぼさないことが示された。

- ECG 解析集団では，QTcF および QTcB の時刻を一致させたベースラインからの平均変化量の片側 95%CI の上限は，すべての測定時点で 12 msec 未満であった。

- 上述同様，時刻を一致させた PK–ECG データを用いた曝露量–反応解析から，QTcF–濃度関係および QTcB–濃度関係の傾き（95% CI）はそれぞれ-0.14（-0.78～0.50）msec/ng/mL およ

び-0.24（-0.88～0.41）msec/ng/mL であり，タラゾパリブは QTcF および QTcB に対して濃度依存的な影響を及ぼさないことが示された。

- 定常状態でのタラゾパリブの平均 C_{max}（17.2 ng/mL）において，QTcF のベースラインからの平均変化量は 2.44 msec であり，片側 95% CI の上限は 4.64 msec であった。

- 以上の解析から，タラゾパリブは臨床用量である 1 mg（QD）において，QTc 延長に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

- 本治験で進行固形癌患者にタラゾパリブ 1 mg（QD）を 22 日間投与したときの忍容性はおおむね良好であった。本治験では，死亡，有害事象による投与中止，Grade 4 または Grade 5 の有害事象，特に注目すべき有害事象（MDS または AML の診断，事前に規定した基準に該当する肝機能検査値異常）は認められなかった。

6.4. 付録

6.4.1. 死亡例一覧

該当症例なし

6.4.2. 重篤な有害事象発現症例一覧

総括報告書 Listing 16.2.7.2

7. 673-301（C3441009）試験（5.3.5.1.1.BC，評価資料）

治験の標題：転移病変に対する化学療法歴を有し，生殖細胞系乳癌感受性遺伝子（BRCA）変異陽性の局所進行または転移乳癌患者を対象としてタラゾパリブ（治験成分記号：BMN673）と治験責任医師が選択した治療薬を比較する非盲検，無作為化，並行群間，2 群，多施設共同，第 3 相試験

7.1. 試験概要

治験実施施設：145 施設，米国 43 施設，欧州 74 施設（ベルギー，フランス，ドイツ，アイルランド，イタリア，ポーランド，スペイン，英国，ロシア，ウクライナおよびイスラエル），その他の国 28 施設（オーストラリア，ブラジル，韓国および台湾）

公表文献：

- Lee Kyung-Hun, Sohn Joohyuk, Goodwin Annabel, et al. Talazoparib Versus Chemotherapy in Patients with HER2-negative Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation Enrolled in Asian Countries: Exploratory Subgroup Analysis of the Phase III EMBRACA Trial. Cancer Research and Treatment (Korean Cancer Association) 2021.

- Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. Ann Oncol 2020;31(11)(11):1526-35.

- Elmeliegy Mohamed, Yu Yanke, Litton Jennifer K, et al. Exposure–Safety Analyses of Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations in the EMBRACA and ABRAZO Trials. Journal of Clinical Pharmacology 2020;60(10):1334-43.

- Yu Yanke, Elmeliegy Mohamed, Litton Jennifer K, et al. Talazoparib Exposure–Efficacy Analysis in Patients with Advanced Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations in the EMBRACA Trial. Journal of Clinical Pharmacology 2020;60(10):1324-33.

- Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, et al. Outcomes in clinically relevant patient subgroups from the EMBRACA study: talazoparib vs physician's choice standard-of-care chemotherapy. JNCI Cancer Spectrum 2020;4(1):pkz085.

- Yu Y, Durairaj C, Shi H, et al. Population pharmacokinetics of talazoparib in patients with advanced cancer. J Clin Pharmacol 2020;60(2)(Feb):218-28.

- Hurvitz SA, Goncalves A, Rugo HS, et al. Talazoparib in patients with a germline BRCA-mutated advanced breast cancer: detailed safety analyses from the phase 3 EMBRACA trial. Oncologist 2019;24:1-12.

- Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. N Engl J Med 2018;379(8)(08):753-63.

- Ettl J, Quek RGW, Lee KH, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. Ann Oncol 2018;29(9)(9):1939-47.

治験期間：2013 年 10 月 14 日（最初の患者の初回来院日）～2017 年 9 月 15 日（主要評価完了日），2019 年 9 月 30 日（OS 最終解析のデータカットオフ日），2021 年 3 月 5 日（最終患者の最終来院日）

本治験の総括報告書は 4 報作成されている。

- 総括報告書（主要評価）：2017 年 9 月 15 日（主要評価完了日，データカットオフ日）
- 総括報告書補遺（PRO）：2017 年 9 月 15 日（データカットオフ日），総括報告書（主要評価）には EORTC QLQ-C30 の 15 項目中 1 項目，EORTC QLQ-BR23 の 8 項目中 1 項目の結果を提示した。本補遺では他の項目の結果も含めて提示した。
- 総括報告書補遺（OS 最終解析）：2019 年 9 月 30 日（データカットオフ日）
- 総括報告書補遺（治験終了）：2021 年 3 月 5 日（最終患者の最終来院日），2021 年 3 月 [redacted] 日（データベース固定日）

開発段階：第 3 相

7.1.1. 目的

以下を指標として，タラゾパリブ単剤投与を治験責任医師が選択した治療薬（PCT）と比較する。

主要目的

- 無増悪生存期間（PFS）

副次目的

- 奏効率（ORR）
- 全生存期間（OS）
- 安全性
- タラゾパリブの薬物動態（PK）

探索的目的

- 奏効例の奏効期間（DOR）
- 組み入れたすべての患者の生活の質（QOL）［European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Cancer Questionnaire（EORTC QLQ-C30）/ European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Breast Cancer Module（EORTC QLQ-BR23）］
- 血液検体および腫瘍検体に関連した研究および調査（タラゾパリブに対する腫瘍の感受性および抵抗性の特性評価を含む）

7.1.2. 治験デザイン

本治験はタラゾパリブと PCT を比較する，非盲検，2 群，無作為割り付け，第 3 相試験として実施した。生殖細胞系 BRCA 変異陽性の局所進行または転移乳癌患者で細胞傷害性化学療法歴（3 レジメン以下）を有する患者を対象として，タラゾパリブの有効性（PFS，ORR および OS），安全性，患者報告アウトカム（PRO）および PK を評価することを目的とした。PCT は

治験実施計画書でカペシタビン，エリブリン，ゲムシタビンまたはビノレルビンの 4 剤いずれかを単剤投与する化学療法と規定し，どの薬剤を投与するかは治験責任医師が患者毎に無作為割り付け前に決定した。局所進行または転移乳癌患者で術後補助化学療法歴がなく，一次治療の対象となる患者は PCT の 4 剤いずれか 1 剤の投与が適応される場合に限り組み入れ可とした。

米国，欧州およびその他の国々の治験実施施設で最大 429 例を組み入れることとした。無作為割り付けは割付比 2:1 で中央登録システムにて実施し，層別因子として，局所進行または転移乳癌の前治療における細胞傷害性化学療法レジメン数（0 vs 1，2 または 3），直近の生検結果に基づくトリプルネガティブ乳癌（TNBC）［エストロゲン受容体（ER）陰性，プロゲステロン受容体（PgR）陰性およびヒト上皮増殖因子受容体 2 型（HER2）陰性］の状況（有 vs 無）および中枢神経系（CNS）転移歴（有 vs 無）を設定した。

無作為割り付け前 28 日以内にスクリーニングを実施した。タラゾパリブ（1 mg）を 1 サイクル 21 日間で 1 日 1 回（QD）経口投与し，サイクル間に休薬期間は設けなかった。毒性が認められた場合は，治験責任医師の判断で治験実施計画書のガイドラインに従って用量を調節した。PCT は 1 サイクル 21 日間で治験実施計画書または治験実施施設のガイドラインに従って投与し，各薬剤の添付文書および治験実施施設の手順に従って用量調節および減量を行った。

治験治療薬（タラゾパリブまたは PCT）の投与は独立画像中央判定機関（IRF）の画像評価［固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン第 1.1 版改変（mRECIST v1.1）に基づく］で疾患進行（PD）と判定されるまで継続した。治験治療薬の投与終了時の評価は最終投与後 30 日目に実施した。長期追跡調査期間中は，すべての患者に対し抗がん剤による後治療の有無および生存状況を調査した。画像評価は，画像評価で PD と判定され治験治療薬を中止した患者および新規の抗がん剤治療を開始し治験治療薬を中止した患者を除き，画像評価で PD が認められるまで，または同意が撤回されるまで継続した。生存調査は患者が死亡するまで継続した。

独立データモニタリング委員会（DMC）は集積された安全性データを定期的に評価し，治験の継続可否に関して治験依頼者に助言した。

7.1.3. 診断および主な組み入れ基準

7.1.3.1. 選択基準

18 歳以上で文書による同意が得られ，組織学的または細胞学的に，生殖細胞系 BRCA 1 もしくは BRCA 2 の病的変異を有するまたはその疑いがある病原性変異を有する乳癌と診断された患者で，局所進行または転移乳癌に対して細胞傷害性化学療法歴（3 レジメン以下）があり，根治的放射線療法または手術が適切な治療でない局所進行乳癌または単剤細胞傷害性化学療法が適切な治療となる転移乳癌を有する患者とした。また，術前または術後補助療法としてタキサンまたはアントラサイクリンの投与歴を有し，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータス（PS）は 2 以下とした。妊娠可能な女性患者はスクリーニング時に血清妊娠検査結果が陰性であり，治験治療薬最終投与後 45 日間の避妊に同意することとした。

7.1.3.2. 除外基準

HER2 陽性乳癌患者，CNS 転移（ベースラインのコンピュータ断層撮影または磁気共鳴画像法によって適切に治療されていることが確認された場合は除く）を有するまたは活動性軟膜疾患を有する患者，ポリ（アデノシン二リン酸–リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害薬（iniparib を除く）の投与歴を有する患者，プラチナ製剤による化学療法中に疾患進行が認められた患者は除外した。術後補助化学療法歴がなく，一次治療の対象となる局所進行または転移乳癌患者

については，治験責任医師が治験実施計画書に規定された化学療法を投与可能と判断した場合，組み入れ可とした。無作為割り付け前 14 日以内に細胞傷害性化学療法，放射線療法，抗ホルモン療法またはその他の標的抗癌治療を受けている患者は組み入れ不可とした。

7.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

7.1.4.1. 治験薬およびロット番号

タラゾパリブ 0.1 mg カプセル：	1409550，1309769，1409741
タラゾパリブ 0.25 mg カプセル：	1310173，1408059，1411233，1503883，1601456， 1306572，1408061，1408060，1411230，1310170， 1408052，1310180，1503884，1212325，1601455
タラゾパリブ 1 mg カプセル：	1408218，1504020，1601461，1504021，1601462

PCT はエリブリンを除き治験実施国の市販品を用いた（治験実施国のうち，数ヵ国はエリブリンを市販していない）。PCT はすべて地域の薬局から供給された（現地の規制により可能な場合）。PCT は各地域の規制および製造販売業者の解説書に従い，ラベルが貼付され，包装，保管された［総括報告書（主要評価）本文 9.4.1.2 項］。

7.1.4.2. 用法および用量

タラゾパリブ群では，タラゾパリブ 1 mg を 1 サイクル 21 日間で QD，患者自身が服用した。サイクル間に休薬期間は設けなかった。毒性が認められた場合は，治験責任医師の判断で治験実施計画書のガイドラインに従って用量を調節した。

PCT 群に割り付けられた患者には以下の薬剤のいずれかを，推奨用法用量または治験実施施設のガイドラインに従って投与した：

- 1 サイクル 21 日間とし，各サイクルの Day 1 から Day 14 までカペシタビン 1250 mg/m^2 を 1 日 2 回（BID），食後 30 分に経口投与
- 1 サイクル 21 日間とし，各サイクルの Day 1 および Day 8 にエリブリンメシル酸塩 1.4 mg/m^2（エリブリン換算 1.23 mg/m^2）を 2～5 分かけて静脈内（IV）投与
- 1 サイクル 21 日間とし，各サイクルの Day 1 および Day 8 にゲムシタビン 1250 mg/m^2 を 30 分かけて IV 投与
- 1 サイクル 21 日間とし，各サイクルの Day 1，8 および 15 にビノレルビン 30 mg/m^2 を 6～10 分かけて IV 投与

7.1.4.3. 投与期間

治験治療薬の投与は，IRF による画像評価（mRECIST v1.1）で PD と判定されるまで継続した。

7.1.5. 評価項目

7.1.5.1. 有効性の評価項目

有効性の主要評価項目：

- PFS：無作為割付日から IRF の画像評価（mRECIST v1.1）で PD と判定された日または原因を問わない死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。

有効性の副次評価項目：

- ORR：測定可能病変を有する intent-to-treat（ITT）集団において，治験責任医師の画像評価（mRECIST v1.1）で完全奏効（CR）または部分奏効（PR）と判定された患者の割合と定義した。
- OS：無作為割付日から原因を問わない死亡日までの期間と定義した。

有効性の探索的評価項目：

- DOR：治験責任医師の画像評価（RECIST v1.1）で最初に奏効（CR または PR）と判定された日から PD と判定された日，または原因を問わない死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。
- 抗がん剤による最初の後治療終了までの期間：無作為割付日から，治験治療薬投与中に治験責任医師の評価で最初に PD と判定された後に最初に行われた抗がん剤による後治療の終了日までの期間と定義した。
- PRO：ベースライン時，各サイクルの Day 1 および投与終了時に EORTC QLQ-C30 および EORTC QLQ-BR23 を用いて評価した。

7.1.5.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

PK 解析用の血液検体は，タラゾパリブ群に無作為に割り付けた患者を対象として Cycle 1～Cycle 4の Day 1に採取した。

7.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性および忍容性は，投与期間中および治験治療薬の最終投与後 30 日または新規の抗がん治療の開始前までのいずれか早い時点まで，有害事象，身体所見（診察），バイタルサイン，併用薬および臨床検査値で評価した。治験期間中は，独立した DMC が定期的に安全性をモニタリングした。

7.1.6. 統計解析方法

7.1.6.1. 症例数の設定根拠

本治験は，PFS および OS に関して一定の効果（effect size）を検出するために十分な検出力を保持できるようデザインした。計画した治験期間内で目標 288 件の PFS イベントを観察するために，タラゾパリブ群または PCT 群に割付比 2:1（タラゾパリブ：PCT）で無作為に割り付ける例数を最大 429 例とした。データカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点で，計画した PFS イベント数の 95%がデータベース固定までに観察できると推定され，主要解析の情報量として十分であると考えられた。

7.1.6.2. 統計解析

有効性の主要評価項目（PFS）：両側層別 log-rank 検定（有意水準 0.05）により PFS を群間比較した。主要解析では，無作為割付時と同じ因子［前治療における細胞傷害性化学療法レジメン数（0，1，2 または 3），TNBC の有無（有または無）および CNS 転移歴（有または無）］を用いて層別化した。

各投与群の PFS の中央値を Kaplan-Meier 法により推定し，95%信頼区間（CI）を Brookmeyer-Crowley 法により算出した。投与群を主効果とする Cox 回帰モデルによりハザード比およびそ

の 95% CI を推定し，無作為割付時と同じ因子を用いて層別化した。感度分析として，非層別 log-rank 検定および非層別 Cox 回帰モデルからハザード比と 95% CI を求めた。

事前に規定した部分集団解析では層別 log-rank 検定を用いた。PFS の中央値を Kaplan-Meier 法により推定し，各部分集団の 95% CI を投与群別に算出した。非層別 Cox 回帰モデルによりハザード比とその 95% CI を推定し，フォレストプロットで図示した。

有効性の副次評価項目：ORR の主要解析は，測定可能病変を有する ITT 集団を対象として，治験責任医師判定（mRECIST v1.1）を用いて実施した。効果の確定（少なくとも 4 週経過した後に実施する腫瘍評価）は不要とした。層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定（有意水準 0.05）を実施し，2 群間で ORR（治験責任医師判定）の仮説検証を行った。また，感度分析として非層別 p 値を示した。最良総合効果は，ITT 集団，測定可能病変を有する ITT 集団およびベースライン時に測定不能病変を有する ITT 集団を対象として，効果別［CR，PR，安定（SD），PD，評価不能］に患者数およびその割合を要約した。ベースライン時の脳スキャンで病変が認められた患者では頭蓋内 ORR を評価した。ORR の部分集団解析を実施し，ベースライン時の特性によって定義した部分集団について効果の一貫性を評価した。ORR の感度分析は，測定可能病変を有する ITT 集団を対象として実施し，追加で ITT 集団を対象として実施した。

ITT 集団のすべての患者を対象として，24 週時の臨床的有用率（CBR24）（治験責任医師判定）を 2 群間で比較した。CBR24 は，治験責任医師判定（RECIST v1.1）に基づく最良総合効果（CR，PR または SD）が無作為割付から 24 週以上持続した患者の割合と定義した。

PFS の主要解析で有意な結果が認められたことから，有意水準 0.0001 で OS の中間解析を実施した。各投与群の OS の中央値を Kaplan-Meier 法により推定し，95% CI を Brookmeyer-Crowley 法により算出した。層別 Cox 回帰モデルからハザード比とその 95% CI を算出した。

OS の最終解析は ITT 集団を対象として，約 321 件の死亡が観察された時点で，両側層別 log-rank 検定（有意水準 0.0499）で実施した。層別因子は前治療における細胞傷害性化学療法レジメン数（0 vs 1，2 または 3），直近の生検結果に基づく TNBC の状況（TNBC vs 非 TNBC）および CNS 転移歴（有 vs 無）とした。各投与群の OS の中央値を Kaplan-Meier 法により推定し，95% CI を算出した。投与群を主効果とする層別 Cox 回帰モデルによりハザード比を推定した。また，感度解析として，非層別 log-rank 検定，層別 Wilcoxon 順位和検定および非層別 Cox 回帰モデルによるハザード比と 95% CI も示した。

部分集団をベースライン変数により定義し，部分集団間の治療効果の一貫性を評価するため，OS の部分集団解析を実施した。部分集団解析では，OS の非層別および層別 log-rank 検定を実施した。治験治療別に各部分集団の OS の中央値を Kaplan-Meier 法により推定し，95% CI を算出した。非層別および層別 Cox 回帰モデルによるハザード比と 95% CI を推定し，フォレストプロットで図示した。

ベースライン後の治療が OS に及ぼす影響を評価するため感度分析を実施した。潜在的な予後に関する共変量の存在下における治療効果を評価するため，多共変量解析を実施した。投与群および特定のベースライン時の予後因子を主効果とする層別 Cox 回帰モデルを用いハザード比を推定した（ITT 集団）。予後因子には，ECOG スコア（0 vs 0 超），BRCA 状態（BRCA 1 vs BRCA 2），プラチナ製剤による治療歴（有 vs 無），乳癌の初回診断から進行乳癌の初回診断までの期間（12 ヵ月未満 vs 12 ヵ月以上）を含めた。

有効性の探索的評価項目：ITT 集団における奏効例（治験責任医師判定）を対象として，DOR を要約した。治験責任医師判定に基づき，PFS の感度分析の記載に従って，PD および打ち切り

の日付を特定した。両群における抗がん剤による最初の後治療終了までの期間の中央値をKaplan-Meier 法により推定し，推定値の両側 95% CI を求めた。Cox 比例ハザードモデルからハザード比とその 95% CI を算出した。

ITT 集団を対象として PRO 質問票の記入完了率を算出した。その他の解析は PRO 評価可能集団を対象として実施した。PRO については，EORTC QLQ-C30 の 15 項目および EORTC QLQ-BR23 の 8 項目それぞれの記述統計量［平均値，標準偏差（SD），95% CI，中央値，範囲］，各投与群のベースラインからの変化量および群間差を示した。各投与群に対して，層別 log-rank 検定および層別 Cox 回帰モデルにより探索的評価項目を評価した。さらに，EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態・QOL および EORTC QLQ-B23 の乳房症状については，混合効果モデルを用いた経時的反復測定解析に基づいて 2 群間で統計的に比較した。検定の多重性については調整しなかった。

薬物動態解析：

タラゾパリブ群で血漿中濃度が 1 つ以上得られたすべての患者を解析対象とした。以下の 3 つの PK 集団について PK 評価を実施した：PK 集団（評価可能な PK データが得られたすべての患者），初回用量調節前の PK 集団（用量調節は理由を問わずすべての減量または休薬と定義）およびトラフ濃度の規定を遵守した PK 集団。タラゾパリブのカプセル含量別（1 mg カプセル剤 1 個 vs 0.25 mg カプセル剤 4 個）に血漿中トラフ濃度を要約および比較した。

PK 集団，初回用量調節前の PK 集団およびトラフ濃度の規定を遵守した PK 集団のそれぞれについて，血漿中タラゾパリブ濃度の要約統計量を求めた。血漿中濃度が定量下限未満の場合は 0 として扱った。要約表には患者数，測定値が定量下限未満であった検体数，平均値，SD，パーセントで表した変動係数（%CV），95% CI，中央値，最小値，最大値，幾何平均値および幾何%CV を示した。3 つの投与前タラゾパリブ濃度（Cycle 2，3 および 4 の Day 1）から投与前濃度の患者内平均値を要約統計量で算出した。一人の患者から採取できた検体が 1 つのみの場合，当該 1 検体の結果を投与前濃度の患者内平均値として扱った。

安全性解析：

すべての安全性解析は安全性集団を対象として実施した。安全性解析結果は実際に投与を受けた投与群別に要約した。安全性は，有害事象の発現頻度および重症度の要約，身体所見（診察），バイタルサインおよび臨床検査値の要約に基づき評価した。

製剤含量の同等性解析：

PK，有効性，安全性および曝露－有効性，曝露－安全性の各解析により，1 mg カプセル剤 1 個と 0.25 mg カプセル剤 4 個の投与間の臨床的同等性を評価した。

7.2. 試験結果

7.2.1. 治験参加者の内訳および特性

データカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点で，タラゾパリブ群で 64 例（22.3%），PCT 群で 7 例（4.9%）が治験治療薬の投与を継続していた［総括報告書（主要評価）10.1 項］。

Table 7-1. Patient Disposition (ITT Population) – 15SEP2017

	Talazoparib (N=287) n (%)	Overall PCT (N=144) n (%)	Total (N=431) n (%)
Did not receive study drug	1 (0.3%)	18 (12.5%)	19 (4.4%)
Treated	286 (99.7%)	126 (87.5%)	412 (95.6%)
Ongoing	64 (22.3%)	7 (4.9%)	71 (16.5%)
Discontinued	222 (77.4%)	119 (82.6%)	341 (79.1%)
Primary reason for discontinuation of study drug			
Adverse event[a]	13 (4.5%)	8 (5.6%)	21 (4.9%)
Death	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
Disease progression[b]	197 (68.6%)	87 (60.4%)	284 (65.9%)
Withdrawal by patient	3 (1.0%)	27 (18.8%)	30 (7.0%)
Physician decision	10 (3.5%)	13 (9.0%)	23 (5.3%)
Other	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
Long-term follow-up phase disposition			
Ongoing	166 (57.8%)	65 (45.1%)	231 (53.6%)
Off study	121 (42.2%)	79 (54.9%)	200 (46.4%)
Primary reason for discontinuation of study			
Death	107 (37.3%)	53 (36.8%)	160 (37.1%)
Lost to follow-up	7 (2.4%)	6 (4.2%)	13 (3.0%)
Withdrawal of consent	7 (2.4%)	20 (13.9%)	27 (6.3%)

Percentages are based on the total number of randomized patients in each treatment group and overall.
ITT= intent-to-treat; N= number of evaluable patients; n=number of patients in the category;
PCT=physician's choice treatment.

a. Preferred terms included anaemia, neutropenia, thrombocytopenia, vomiting, fatigue, general physical health deterioriation, mucosal inflammation, oedema peripheral, accidental overdose, glioblastoma multiforme, metastases to meninges, cerebral haemorrhage, headache, transient ischaemic attack, dyspnea, obstructive airways disorder, rash, and rash generalized.
b. Disease progression is by local investigator assessment.

データベース固定日（2021年3月[redacted]日）時点では，両群いずれにおいても治験治療薬の投与を継続しているまたは治験を継続している患者はいなかった［総括報告書補遺（治験終了）10.1項］。

Table 7-2. Patient Disposition (ITT Population) – 05MAR2021 (Last Subject Last Visit)

Treatment Phase	Talazoparib (N=287)	Overall PCT (N=144)	Total (N=431)
Did not receive study drug	1 (0.3%)	18 (12.5%)	19 (4.4%)
Treated	286 (99.7%)	126 (87.5%)	412 (95.6%)
Ongoing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Discontinued	286 (99.7%)	126 (87.5%)	412 (95.6%)
Primary reason for discontinuation of study drug			
Adverse event	16 (5.6%)	8 (5.6%)	24 (5.6%)
Death	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
Progressive disease [1]	237 (82.6%)	92 (63.9%)	329 (76.3%)
Withdrawal by subject	6 (2.1%)	28 (19.4%)	34 (7.9%)
Physician decision	13 (4.5%)	13 (9.0%)	26 (6.0%)
Other	15 (5.2%)	2 (1.4%)	17 (3.9%)
Long-term follow-up phase disposition			
Ongoing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Off study	287 (100%)	144 (100%)	431 (100%)
Primary reason for discontinuation of study			
Death	214 (74.6%)	98 (68.1%)	312 (72.4%)
Lost to follow-up	12 (4.2%)	7 (4.9%)	19 (4.4%)
Withdrawal of consent	11 (3.8%)	21 (14.6%)	32 (7.4%)
Other	50 (17.4%)	18 (12.5%)	68 (15.8%)

The date of database lock is [redacted]MAR2021
PCT=Physician's Choice Therapies.
Percentages were based on the total number of randomized patients in each treatment group and overall.
[1] Progressive disease is by local investigator assessment.
PFIZER CONFIDENTIAL Source:
jewarb/usrfiles/programming/mdv3800/673_301/lslv_scsr/prod/programs/tlf/t_disp.sas 26MAR21:01:18 Output File: t_14_01_02_01_disp.rtf

ベースライン時の人口統計学的特性：

治験に参加した患者のほとんどが女性（治験全体で 98.4%）であった。年齢の中央値は治験全体で 46 歳（範囲：24～88 歳）であり，PCT 群（50 歳）と比べ，タラゾパリブ群（45 歳）で若かった。両投与群を通じて，ホルモン受容体陽性（ER 陽性または PgR 陽性）の患者は 241 例（55.9%）であり，最初に乳癌と診断されてから進行乳癌と診断されるまでの期間の中央値は 2.2 年（範囲：0～24）であった［総括報告書（主要評価）11.2 項］。

7.2.2. 有効性の結果（総括報告書－主要評価）

2017 年 9 月 15 日をデータカットオフ日とし有効性解析を実施した。タラゾパリブは，生殖細胞系 BRCA 変異陽性，HER2 陰性の局所進行または転移乳癌患者において，PFS（盲検下 IRF 判定）を延長し，PCT に対する優越性が検証された。PFS（治験責任医師判定）の結果は主要解析を支持するものであった。また，感度分析ではタラゾパリブ群での PFS 延長が一貫して示された。タラゾパリブの良好な効果はすべての部分集団で認められた。製剤含量の同等性解析では，0.25 mg カプセル剤 4 個群と 1 mg カプセル剤 1 個群で PFS の中央値が同程度であることが示された。イベント発生までの時間解析［PFS（IRF 判定），PFS（治験責任医師判定），OS および DOR］では，患者の一部で奏効期間の大幅な延長が認められ，タラゾパリブの効果が長期にわたり持続することが示された。

Table 7-3. Summary of Key Efficacy Results

Efficacy Analysis of Primary Endpoint		
	Talazoparib	Overall PCT
PFS by IRF	N=287	N=144
Median (95% CI), months	8.6 (7.2, 9.3)	5.6 (4.2, 6.7)
Hazard Ratio (95% CI); 2-sided p-value[a]	**0.542 (0.41, 0.71); <0.0001**	
Key Sensitivity, Secondary and Exploratory Efficacy Results		
OS, interim	N=287	N=144
Median (95% CI), months	22.3 (18.1, 26.2)	19.5 (16.3, 22.4)
Hazard Ratio (95% CI); 2-sided p-value[a]	**0.76 (0.55, 1.06); 0.1053**	
Objective response by investigator[c]	N=219	N=114
ORR (% , 95% CI)	62.6 (55.8, 69.0)	27.2 (19.3, 36.3)
Odds Ratio (95% CI); 2-sided p-value[b]	**4.99 (2.9, 8.8); <0.0001**	
Objective response by investigator[c] (confirmed CR/PR)	N=219	N=114
ORR (% , 95% CI)	50.2 (43.4, 57.0)	18.4 (11.8, 26.8)
Odds Ratio (95% CI); 2-sided p-value[b]	**4.85 (2.7, 9.1); <0.0001**	
Duration of response (DOR) by investigator	N=137	N=31
Median (IQR), months	5.4 (2.8, 11.2)	3.1 (2.4, 6.7)
Clinical benefit rate (CBR)	N=287	N=144
CBR24 (% , 95% CI)	68.6 (62.9, 74.0)	36.1 (28.3, 44.5)
Odds Ratio (95% CI); 2-sided p-value[b]	**4.28 (2.69, 6.83); <0.0001**	
PFS by investigator	N=287	N=144
Median (95% CI), months	7.0 (5.7, 7.6)	4.4 (2.9, 5.6)
Hazard Ratio (95% CI); 2-sided p-value[a]	**0.538 (0.42, 0.69); <0.0001**	

Source: Table 14.2.1.1, 14.2.1.2, 14.2 2.1, 14.2.2.2 (for confirmed CR/PR), 14.2.2.8, 14.2.3.1, 14.2.4.1
CBR=clinical benefit rate (CR, PR or SD≥24weeks); CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CI=confidence interval; CR=complete response; DOR=duration of response; IQR=interquartile range; IRF=independent radiology facility; ITT=intent-to-treat; PCT=physician's choice treatment; PFS=progression-free survival; PR=partial response; RECIST= Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ORR=objective response rate; OS=overall survival; SD=stable disease.
a Stratified Log-rank test
b. CMH test
c. Per RECIST 1.1 confirmation of CR/PR was not required.

本治験は主要目的を達成した。生殖細胞系 BRCA 変異陽性，HER2 陰性の局所進行または転移乳癌患者において，タラゾパリブ群では PCT 群と比べて PFS（盲検下 IRF 判定）の延長が認められ，PCT 群に対する優越性が検証された。タラゾパリブ群では PCT 群と比べて PD または死亡のリスクが 46%減少し，臨床的に意味のある統計的に有意な PFS の改善が示された（ハザード比 0.542，95% CI: 0.413, 0.711，両側層別 log-rank 検定 p<0.0001）。

- 1 年後の推定無増悪生存率（IRF 判定）は PCT 群と比べてタラゾパリブ群で約 2 倍であった（タラゾパリブ群 37%，PCT 群 20%）。

- PFS について主要解析とは異なる定義および打ち切り規則を用いて感度分析を実施した結果，すべての感度分析においてタラゾパリブ群で PFS の改善が認められ，主要解析結果の頑健性が支持された。この感度分析にはタラゾパリブの開始用量として 1 mg カプセル剤 1 個を投与した患者を対象とした分析も含まれている。

- 部分集団解析（ホルモン受容体の発現状況，BRCA 変異の種類，CNS 転移歴，前治療における細胞傷害性化学療法レジメン数およびプラチナ製剤による化学療法歴）では PCT 群と比べてタラゾパリブ群での良好な PFS が一貫して認められた。

    - PFS のハザード比およびその 95% CI は，タラゾパリブ（開始用量）0.25 mg カプセル剤 4 個を投与した患者と 1 mg カプセル剤 1 個を投与した患者とで同程度であった。

計画した最終の OS イベント数の 51%が発生した時点で OS の中間解析を実施した。OS のハザード比は 0.76（95% CI: 0.55, 1.06，両側層別 log-rank 検定 p=0.1053）で，タラゾパリブ群で良好な傾向が認められた。

ORR（治験責任医師判定）は PCT 群と比べてタラゾパリブ群で 2 倍以上であり，統計的に有意であった（オッズ比 4.99，95% CI: 2.93, 8.83，層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定 p<0.0001）。

奏効（治験責任医師判定）が 1 年以上持続した患者は PCT 群では認められなかったが，タラゾパリブ群では 23%の患者に認められ，タラゾパリブの効果は長期にわたり持続することが示された。

ORR（治験責任医師判定）はタラゾパリブ（開始用量）0.25 mg カプセル剤 4 個群と 1 mg カプセル剤 1 個群で同程度であった。

CR（治験責任医師判定）例はタラゾパリブ群 12 例（5.5%），PCT 群 0 例であった。タラゾパリブ群の CR12 例中 9 例で効果が 1 年以上持続しており，CR は長期にわたり持続することが示された。

イベント発生までの時間解析［PFS（IRF 判定），PFS（治験責任医師判定），OS および DOR］では，患者の一部で効果期間の大幅な延長が認められ，タラゾパリブの効果が長期にわたり持続することが示された。

7.2.3. 患者報告アウトカム（PRO）の結果（総括報告書補遺－PRO）

7.2.3.1. EORTC QLQ-C30

12 サイクルまでに質問票の少なくとも 1 項目を記入した患者の割合はタラゾパリブ群で 81%以上，PCT 群で 73%以上であった［総括報告書補遺（PRO）7.1.1.1 項］。

<u>全般的健康状態・QOL</u>

ベースラインからのスコア変化において，タラゾパリブ群は PCT 群と比べ良好であり，統計的な有意差が認められた。また，悪化までの期間は PCT 群と比べてタラゾパリブ群で統計的に有意に長かった［総括報告書補遺（PRO）7.1.1.2 項］。

<u>機能尺度（身体機能，日常役割機能，情緒機能，認知機能および社会機能）</u>

ベースラインからのスコア変化は 5 つの機能すべてにおいて，タラゾパリブ群は PCT 群と比べ良好であり，統計的な有意差が認められた［総括報告書補遺（PRO）7.1.1.3 項］。

タラゾパリブ群においてベースラインから統計的に有意な改善（95% CI からの解釈）が認められた機能は身体機能および情緒機能であった。また，PCT 群では身体機能，日常役割機能，認

知機能および社会機能についてベースラインから統計的に有意な悪化（95% CI からの解釈）が認められた［総括報告書補遺（PRO）7.1.1.3 項］。

悪化までの期間は 5 つの機能すべてにおいて，PCT 群と比べタラゾパリブ群で統計的に有意に長かった［総括報告書補遺（PRO）7.1.1.3 項］。

症状尺度（疲労，悪心・嘔吐，疼痛，呼吸困難，不眠症，食欲減退，便秘，下痢，経済的負担）

ベースラインからのスコア変化について，PCT 群よりタラゾパリブ群で良好で統計的な有意差が認められた症状は疲労，疼痛，不眠症および食欲減退であった。悪心・嘔吐，呼吸困難，便秘および下痢については両群間に統計的な有意差は認められなかった［総括報告書補遺（PRO）7.1.1.4 項］。

タラゾパリブ群においてベースラインから統計的に有意な改善（95% CI からの解釈）が認められた症状は疲労，疼痛，不眠症，食欲減退および便秘であった。また，PCT 群では疲労，疼痛および食欲減退についてベースラインから統計的に有意な悪化（95% CI からの解釈）が認められた［総括報告書補遺（PRO）7.1.1.4 項］。

悪化までの期間は 9 つの症状すべてにおいて，PCT 群と比べタラゾパリブ群で統計的に有意に長かった［総括報告書補遺（PRO）7.1.1.4 項］。

7.2.3.2. EORTC QLQ-B23

12 サイクルまでに質問票の少なくとも 1 項目を記入した患者の割合はタラゾパリブ群で 81%以上，PCT 群で 73%以上であった［総括報告書補遺（PRO）7.1.2.1 項］。

機能尺度（容姿，性機能，性生活の満足度，健康の見通し）

ベースラインからのスコア変化について，PCT 群よりタラゾパリブ群で良好で統計的な有意差が認められた機能は容姿であった。性機能，性生活の満足度，健康の見通しについては両群間に統計的な有意差は認められなかった［総括報告書補遺（PRO）7.1.2.2 項］。

タラゾパリブ群においてベースラインから統計的に有意な改善（95% CI からの解釈）が認められた機能は容姿および健康の見通しであり，統計的に有意な悪化（95% CI からの解釈）が認められた機能は性生活の満足度であった。また，PCT 群では健康の見通しについてベースラインから統計的に有意な改善（95% CI からの解釈）が認められた［総括報告書補遺（PRO）7.1.2.2 項］。

悪化までの期間は容姿および健康の見通しにおいて，PCT 群と比べタラゾパリブ群で統計的に有意に長かった［総括報告書補遺（PRO）7.1.2.2 項］。

症状尺度（全身療法副作用，乳房症状，腕の症状，脱毛）

ベースラインからのスコア変化について，PCT 群よりタラゾパリブ群で良好で統計的な有意差が認められた症状は全身療法副作用，乳房症状および腕の症状であった。脱毛については両群間に統計的な有意差は認められなかった［総括報告書補遺（PRO）7.1.2.3 項］。

タラゾパリブ群においてベースラインから統計的に有意な改善（95% CI からの解釈）が認められた症状は乳房症状および腕の症状であった。また，PCT 群では全身療法副作用についてベースラインから統計的に有意な悪化（95% CI からの解釈）が認められ，脱毛についてベースラ

インから統計的に有意な改善（95% CI からの解釈）が認められた。なお，脱毛に関しては，PCT 群では 10 週目を過ぎてから評価対象患者数が一桁であることに留意すること［総括報告書補遺（PRO）7.1.2.3 項］。

悪化までの期間は全身療法副作用，乳房症状および腕の症状において，PCT 群と比べタラゾパリブ群で統計的に有意に長かった［総括報告書補遺（PRO）7.1.2.3 項］。

7.2.4. 有効性の結果（総括報告書補遺－OS 最終解析）

OS の最終解析に必要なイベント数（321 件）が集積された後の 2019 年 9 月 30 日をデータカットオフ日とした。最終解析時点で追跡調査期間の中央値はタラゾパリブ群で 44.9 ヵ月（95% CI: 37.9, 47.0），PCT 群で 36.8 ヵ月（95% CI: 34.3, 43.0）であった。最終解析にはデータカットオフ日時点で集積された全 OS イベント（324 件）を含めた。投与群別の OS 解析結果を Table 7-4 に要約した。

OS のハザード比の推定値は 0.848（95% CI: 0.670, 1.073，両側層別 log-rank 検定 p=0.1693）であった。タラゾパリブ群では PCT 群と比べて死亡のリスクが 15%減少し，タラゾパリブ群に良好な結果が得られた。24，36 および 48 ヵ月時点の生存率は PCT 群と比べてタラゾパリブ群で高かった。24 ヵ月時点の生存率はタラゾパリブ群で 0.42（95% CI: 0.36, 0.47），PCT 群で 0.38（95% CI: 0.30, 0.47）であり，36 ヵ月時点の生存率はタラゾパリブ群で 0.27（95% CI: 0.22, 0.33），PCT 群で 0.21（95% CI: 0.14, 0.29）であった。

Table 7-4. Overall Survival (ITT Population)

Overall Survival at Data Analysis Cutoff Date	Talazoparib (N=287)	Overall PCT (N=144)	Treatment Comparison (Talazoparib versus Overall PCT)
Survival status			
Death	216 (75.3%)	108 (75.0%)	
Censored[a]	71 (24.7%)	36 (25.0%)	
Alive at analysis cut-off date	56 (19.5%)	19 (13.2%)	
Lost to follow-up	6 (2.1%)	5 (3.5%)	
Withdrawal consent	9 (3.1%)	12 (8.3%)	
Duration of overall survival (months)[b]			
25th Percentile	10.7	11.2	
Median (95% CI)	19.3 (16.6, 22.5)	19.5 (17.4, 22.4)	
75th Percentile	38.8	32.4	
Hazard Ratio (95% CI) – Stratified[c]			0.848 (0.670, 1.073)
P-value – Stratified log-rank test[c]			0.1693
Survival probability at month 12 (95% CI)[d]	0.71 (0.66, 0.76)	0.74 (0.66, 0.81)	
Survival probability at month 24 (95% CI)[d]	0.42 (0.36, 0.47)	0.38 (0.30, 0.47)	
Survival probability at month 36 (95% CI)[d]	0.27 (0.22, 0.33)	0.21 (0.14, 0.29)	
Survival probability at month 48 (95% CI)[d]	0.19 (0.14, 0.25)	0.07 (0.02, 0.15)	

N was the number of evaluable patients.

a. Patients not known to have died at the analysis date were censored at the date last known alive or data cutoff date, whichever occurred first.
b. Based on Kaplan-Meier estimates.
c. Hazard ratio was based on stratified Cox regression model with treatment as the only covariate (stratification factors: number of prior cytotoxic chemotherapy regimens, triple negative status, history of central nervous system metastasis) and was relative to overall PCT with <1 favoring talazoparib.
d. Probability was estimated from the Kaplan-Meier curve and CI was calculated with product-limit method.

投与中止後に後治療（抗がん剤治療）を受けた患者はタラゾパリブ群 233 例（81.2%），PCT 群 110 例（76.4%）であった。このうち，後治療（抗がん剤治療）として他の治験薬の投与を受けた患者はタラゾパリブ群 13 例（4.5%），PCT 群 12 例（8.3%）であった。

投与中止後にプラチナ製剤による治療を受けた患者はタラゾパリブ群 133 例（46.3%），PCT 群 60 例（41.7%）であり，このうち投与中止後の初めての後治療がプラチナ製剤であった患者はタラゾパリブ群 72 例（25.1%），PCT 群 31 例（21.5%）であった。後治療（抗がん剤治療）として PARP 阻害薬の投与を受けた患者の割合は PCT 群［47 例（32.6%）］と比べてタラゾパリブ群［13 例（4.5%）］で低かった。

OS に関するすべての感度分析の結果は OS の主要解析の結果を支持するものであった。PCT 群よりもタラゾパリブ群で効果が良好であった傾向は，事前に規定した層別因子である前治療における細胞傷害性化学療法レジメン数（2 レジメン以上を除く），TNBC の状況および CNS 転移歴に基づく各部分集団においても認められた。

7.2.5. 薬物動態の結果（総括報告書－主要評価）

タラゾパリブの血漿中トラフ濃度は Cycle 2，3 および 4 で同程度であった。定常状態での患者内平均血漿中トラフ濃度の幾何平均値は 3530 pg/mL であった。

血漿中トラフ濃度の幾何平均値は，タラゾパリブ（開始用量）0.25 mg カプセル剤 4 個群と 1 mg カプセル剤 1 個群間で同程度であった。

7.2.6. 安全性の結果（総括報告書補遺－治験終了）

7.2.6.1. 有害事象

有害事象の発現状況を Table 7-5 に要約した。

Table 7-5. Overall Summary of TEAEs (Safety Population)

Number of Patients Reporting at Least 1 TEAE	Talazoparib (N=286)	Overall PCT (N=126)
Any	282 (98.6%)	123 (97.6%)
Grade 3 or 4	201 (70.3%)	81 (64.3%)
Related to study drug	256 (89.5%)	112 (88.9%)
Leading to death	6 (2.1%)	4 (3.2%)
Serious	103 (36.0%)	39 (31.0%)
Serious and related to study drug	31 (10.8%)	11 (8.7%)
Grade 3 or 4 serious	83 (29.0%)	34 (27.0%)
Grade 3 or 4 related to study drug	167 (58.4%)	62 (49.2%)
Leading to study dose modification [1]	197 (68.9%)	76 (60.3%)
AEs as primary reason for permanent discontinuation [2]	15 (5.2%)	7 (5.6%)

The date of database lock is [redacted]MAR2021
For all percentages, the denominator was the number of patients in each treatment group within the safety population.
Adverse event grades are evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).
Related TEAEs are TEAEs that were judged by the investigators as possibly, probably, or definitely related to study drug.
[1] Derived from AE CRF, Action taken.
[2] Derived from the Treatment Discontinuation CRF.
PFIZER CONFIDENTIAL Source:
jewarb /usrfiles/programming/mdv3800/673_301/lslv_scsr/prod/programs/tlf/t_ovsumaet.sas 26MAR21:01:21
Output File: t_14_03_01_01_1t_ovsumaet.rtf

主な有害事象（発現頻度 30%以上）はタラゾパリブ群で貧血（54.2%），疲労（51.4%），悪心（49.7%）および頭痛（33.9%）であり，PCT 群で悪心（47.6%），疲労（42.9%）および好中球減少症（30.2%）であった。

骨髄抑制の有害事象の発現頻度は PCT 群（50.8%）と比べてタラゾパリブ群（70.3%）で高く，タラゾパリブ群で最も多かった事象は貧血（54.2%）であり，PCT 群では 19.0%であった。PCT 群で最も多かった事象は好中球減少症（30.2%）であり，タラゾパリブ群では 27.3%であった。

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 70.3%，PCT 群で 64.3%であった。このうち，PCT 群と比べてタラゾパリブ群で発現頻度が 5%以上高かった事象は貧血，血小板減少症および血小板数減少であり，タラゾパリブ群と比べて PCT 群で発現頻度が 5%以上高かった事象は好中球減少症および好中球数減少であった。

治験薬と関連があると判断された主な有害事象（発現頻度 20%以上）は，タラゾパリブ群で貧血（49.3%），疲労（39.5%），悪心（36.7%），好中球減少症（25.5%）および脱毛症

（24.8%）であり，PCT 群では悪心（38.9%），疲労（33.3%），好中球減少症（29.4%），脱毛症（24.6%），下痢（21.4%）および手掌・足底発赤知覚不全症候群（21.4%）であった。

特に注目すべき有害事象は急性骨髄性白血病（AML），骨髄異形成症候群（MDS）および肝毒性であった。AML はタラゾパリブ群で 2 例報告されたが，いずれも治験薬最終投与後 30 日間の安全性報告期間終了後に発現していた。PCT 群では 1 例（PCT としてカペシタビン投与）に急性前骨髄球性白血病が発現した。ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）「骨髄異形成症候群」（広域検索）に該当する有害事象はタラゾパリブ群で 3 例に認められ，PCT 群では認められなかった。肝毒性はタラゾパリブ群で 11.5%，PCT 群で 21.4%の患者に認められた。

7.2.6.2. 死亡

最終患者の最終来院日（2021 年 3 月 5 日）時点で，死亡例は 320 例（77.7%）報告された。投与群別ではタラゾパリブ群 220 例（76.9%），PCT 群 100 例（79.4%）であり，両群いずれにおいても死因の大部分は疾患進行（タラゾパリブ群 91.8%，PCT 群 94.0%）であった。死亡に至った有害事象はタラゾパリブ群 6 例（2.1%），PCT 群 4 例（3.2%）に報告され，このうち 2 例［タラゾパリブ群：静脈閉塞性肝疾患 1 例，PCT 群：敗血症 1 例（PCT としてカペシタビン投与）］では治験責任医師が治験薬と関連があると判断した。さらに，タラゾパリブ群で 2 例に死亡に至った有害事象として AML（いずれも治験薬最終投与後 30 日を経過してから発現）が報告され，治験責任医師は治験薬と関連があると判断した。

7.2.6.3. 重篤な有害事象

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，最も多かった重篤な有害事象はタラゾパリブ群では貧血 18 例（6.3%）で，PCT 群では胸水 7 例（5.6%）であった。治験薬と関連の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，最も多かった事象はタラゾパリブ群では貧血 16 例（5.6%），PCT 群では好中球減少症 4 例（3.2%）であった。

7.2.6.4. 有害事象による投与中止

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は PCT 群［12 例（9.5%）］と比べタラゾパリブ群［22 例（7.7%）］で低かった。2 例以上に認められた事象は貧血 3 例（1.0%），中枢神経系転移 2 例（0.7%）で，いずれもタラゾパリブ群であった。

有害事象のため治験薬の用量を調節（減量または休薬）した患者の割合はタラゾパリブ群で 68.9%，PCT 群で 60.3%であった。治験薬の減量はタラゾパリブ群で 20.3%，PCT 群で 23.8%，治験薬の休薬はタラゾパリブ群で 67.1%，PCT 群（PCT としてカペシタビン投与）で 58.2%であった。

7.2.6.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

ヘモグロビン低値，リンパ球数低値および血小板数低値の項目において，Grade 2 以下から Grade 3 または Grade 4 にグレードシフトした患者の割合は PCT 群に比べてタラゾパリブ群で高かった。白血球数低値および好中球数低値の項目において，Grade 2 以下から Grade 3 または Grade 4 にグレードシフトした患者の割合はタラゾパリブ群に比べて PCT 群で高かった。クレアチニン高値については両群いずれにおいても Grade 2 以下から Grade 3 または Grade 4 にグレードシフトした患者は認められなかった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値およびアラニンアミノトランスフェラーゼ高値の項目では Grade 2 以下から Grade 3 または Grade 4 にグレードシフトした患者の割合はタラゾパリブ群に比べて PCT 群で高かった。

バイタルサイン（収縮期および拡張期血圧，心拍数を含む）について，臨床的に意味のある群間差は認められなかった。10%超の体重減少が認められた患者の割合はPCT群（10.3%）に比べてタラゾパリブ群（8.0%）でわずかに低かった。

7.3. 結論

7.3.1. 結論（総括報告書－主要評価）

生殖細胞系BRCA変異陽性，HER2陰性の局所進行または転移乳癌患者においてタラゾパリブ群では，PCT群と比較して，PFS（IRF判定）の統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。有効性の副次および探索的評価項目の解析では，タラゾパリブ群におけるORRはPCT群に比べ2倍以上高く，DORおよび抗がん剤による最初の後治療終了までの期間が延長した。また，タラゾパリブ群ではPCT群と比較してPROが改善した。PFSの最終解析時点で十分なOSデータは得られていなかったが，タラゾパリブ群で良好な傾向が認められた。タラゾパリブの忍容性は概して良好であり，有害事象は管理可能で，ベネフィット・リスクは良好であった。

7.3.2. 結論（総括報告書補遺－PRO）

- 身体機能，日常役割機能，情緒機能，認知機能および社会機能ならびに容姿の尺度において，ベースラインからのスコア変化の差（推定値）はPCT群と比較しタラゾパリブ群で良好であり，その差は統計的に有意であった。

- タラゾパリブ群では，身体機能，情緒機能，容姿および健康の見通しの尺度についてベースラインからの統計的に有意な改善が認められ，PCT群では健康の見通しにおいてベースラインからの統計的に有意な改善が認められた。PCT群では，身体機能，日常役割機能，認知機能および社会的機能において，ベースラインからの統計的に有意な悪化が認められた。タラゾパリブ群では，性生活の満足度において統計的に有意な悪化が認められた。

- 悪化までの期間は，タラゾパリブ群ではPCT群と比較し，身体機能，日常役割機能，情緒機能，認知機能，社会機能，容姿および健康の見通しについて臨床的に意味のある有意な延長が認められた。

- 疲労，疼痛，不眠症，食欲減退，全身療法副作用，乳房症状および腕の症状に関して，PCT群よりもタラゾパリブ群で統計的に有意なベースラインからの変化が認められた。

- タラゾパリブ群では，疲労，疼痛，不眠症，食欲減退，便秘，乳房症状および腕の症状について，ベースラインからの統計的に有意な改善が認められた。PCT群では，疲労，疼痛，食欲減退，全身療法副作用について，ベースラインからの統計的に有意な悪化が認められた。またPCT群では，脱毛についてベースラインからの統計的に有意な改善が認められた。

- 悪化までの期間は，タラゾパリブの投与でPCTの投与と比較し，疲労，悪心・嘔吐，疼痛，不眠症，食欲減退，便秘，下痢，呼吸困難，全身療法副作用，乳房症状および腕の症状について臨床的に意味のある有意な延長が認められた。

7.3.3. 結論（総括報告書補遺－OS最終解析）

総括報告書（主要評価）に記載したとおり，本治験は主要目的を達成した。生殖細胞系BRCA変異陽性，HER2陰性の局所進行または転移乳癌患者において，タラゾパリブ群ではPCT群と

比べて PFS（盲検下 IRF 判定）の延長が認められ，PCT 群に対する優越性が検証された。総括報告書補遺（OS 最終解析）に基づく結論は以下のとおりである。

- OS 最終解析の結果，ハザード比の推定値は 0.848（95% CI: 0.670, 1.073，両側層別 log-rank 検定 p=0.1693）であり，タラゾパリブ群では PCT 群と比べて死亡のリスクが 15%減少した。

- 2 年生存率はタラゾパリブ群で 0.42（95% CI: 0.36, 0.47），PCT 群で 0.38（95% CI: 0.30, 0.47）であり，3 年生存率はタラゾパリブ群で 0.27（95% CI: 0.22, 0.33），PCT 群で 0.21（95% CI: 0.14, 0.29）であった。

- OS の部分集団解析の結果は，主要解析の結果とおおむね一致していた。

- 全般的に，2019 年 9 月 30 日のデータカットオフ日時点のタラゾパリブの安全性プロファイルは既知の安全性プロファイルと同様であった。最新の安全性情報からタラゾパリブ投与期間は長くなったが，新たな安全性シグナルは認められなかった。

結論を要約すると，OS の最終データはタラゾパリブで良好な結果であり，生殖細胞系 BRCA 変異陽性，HER2 陰性の局所進行または転移乳癌患者においてタラゾパリブの良好なベネフィット・リスクが示された。

7.3.4. 結論（総括報告書補遺－治験終了）

総括報告書（主要評価）および総括報告書補遺（OS 最終解析）で示したとおり，生殖細胞系 BRCA 変異陽性，HER2 陰性の局所進行または転移乳癌患者において，PCT 群に対するタラゾパリブ群の優越性が検証された（タラゾパリブ群では PCT 群と比べて PFS の延長が認められ，本結果は OS の結果により支持された）。総括報告書補遺（治験終了）に基づく結論は以下のとおりである。

- 全般的に，最終患者の最終来院日（2021 年 3 月 5 日）までの安全性情報に基づくタラゾパリブの安全性プロファイルは既知の安全性プロファイルと同様であった。総括報告書補遺（OS 最終解析）のデータカットオフ日以降の安全性データの変更はわずかであった。

- 総括報告書補遺（OS 最終解析）のデータカットオフ日以降，タラゾパリブ群で 2 例に AML（いずれも治験薬最終投与後 30 日を経過してから発現）が報告された。この AML は死亡に至った有害事象であり，治験責任医師は治験薬と関連があると判断した。

- 総括報告書補遺（OS 最終解析）のデータカットオフ日以降，上述の AML による死亡例以外に，タラゾパリブ群および PCT 群のいずれにおいても治験薬と関連があると判断された新たな死亡例は認められなかった。

7.4. 付録

7.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

総括報告書補遺（治験終了）Table 14.3.1.2.2

7.4.2. 治験薬と関連のある有害事象

総括報告書補遺（治験終了）Table 14.3.1.4.1

7.4.3. 死亡例一覧

総括報告書補遺（治験終了）Listing 16.2.7.3

7.4.4. 重篤な有害事象発現症例一覧

総括報告書補遺（治験終了）Listing 16.2.7.1（SAE 欄 Yes の症例）

7.4.5. 重篤な有害事象発現症例の叙述

総括報告書（主要評価）14.3.3 項

総括報告書補遺（OS 最終解析）14.3.3 項

総括報告書補遺（治験終了）14.3.3 項

8. PRP-001（C3441007）試験（5.3.5.2.1.BC，評価資料）

治験の標題：進行または再発固形癌患者を対象としてタラゾパリブを 1 日 1 回経口投与する，非盲検，first-in-human，単群，第 1 相試験

8.1. 試験概要

治験実施施設：米国（5 施設），英国（1 施設）

公表文献：

- de Bono JS, et al. First-in-human trial of novel oral PARP inhibitor BMN673 in patients with solid tumors [abstract].J Clin Oncol.2013 May 20;31(15 Suppl):2580.
- Wainberg ZA, et al. Update on first-in-man trial of novel PARP inhibitor BMN673 in patients with solid tumors [abstract].AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics；2013 Oct 19-23; Boston, MA.Mol Cancer Ther.2013 Nov;12(11 Suppl):C295.
- Wainberg ZA, et al. Safety and antitumor activity of the PARP inhibitor BMN673 in a phase 1 trial recruiting metastatic small-cell lung cancer (SCLC) and germline BRCA-mutation carrier cancer patients [abstract].J Clin Oncol.2014 May 30;32(5 Suppl):7522.

治験期間：2011 年 1 月 11 日（最初の患者の投与開始日）～2015 年 3 月 31 日（最終評価日）

本治験は総括報告書作成日（2016 年 8 月 22 日）時点で継続中であり，データカットオフ時点（2015 年 3 月 31 日）で 7 例がタラゾパリブの投与を受けていた。

本項では，用量漸増パート（パート 1）および拡大パート（パート 2）の結果を提示した。パート 1 およびパート 2 に登録された患者はパート 3（継続投与試験）に移行できることとした。

開発段階：第 1 相

8.1.1. 目的

本治験ではタラゾパリブを 1 日 1 回経口投与し以下の評価を行うことを目的とした。

主要目的

- タラゾパリブの最大耐量（MTD）を確立する。

副次目的

- タラゾパリブの安全性および忍容性を評価する。
- タラゾパリブの薬物動態（PK）を測定する。
- 第 2 相臨床推奨用量（RP2D）を決定する。
- 有効性の予備的評価を行う。
- 用量漸増パート（パート 1）では，投与期間を通じて，血液，代替検体または新鮮腫瘍組織あるいはこれらすべてにおける薬力学的活性の変化を評価する。

探索的目的

- 血液または腫瘍組織あるいはその両方を用いて，デオキシリボ核酸（DNA）修復経路および悪性腫瘍に関連するマーカーを分析する。

- 血液，代替検体または腫瘍組織あるいはこれらすべてを用いてゲノム薬理学的解析または薬理遺伝学的解析を実施する。

8.1.2. 治験デザイン

本治験は，DNA 修復欠損を有する進行または再発固形癌患者を対象として，タラゾパリブの安全性，忍容性，PK，薬力学および予備的な有効性の評価を行う first-in-human，単群，非盲検試験として実施した。

用量漸増パート（パート 1）：Cycle 1 Day 1 にタラゾパリブを単回経口投与し，PK 用の血液検体を 96 時間にわたり採取した。また，7 日間の休薬期間を設けて安全性を評価した。タラゾパリブを反復投与（Cycle 1 Day 8 に開始し Day 35 まで 28 日間連日投与）し，PK 用の血液検体を投与後 96 時間にわたり採取した。また，7 日間の休薬期間（Cycle 1 Day 42 まで）を設けて安全性を評価した。その後 28 日間連日投与を再開した（Cycle 2 Day 1 から開始）。1 サイクルを 28 日間とした。

漸増用量コホートに患者 3～6 例を順次割り付けた。開始用量は 0.025 mg/日とした。各用量コホートで最初の 3 例に用量制限毒性（DLT）が認められなかった場合，増量し次の用量コホートに進むこととした。患者 3 例を割り付けたコホートで 2 例以上に DLT が発現した場合，MTD を上回ると判断することとした。その場合 1 レベル低い用量のコホートに最大 3 例を追加登録することができることとした（当該用量で投与を受けていた患者が 3 例以下の場合）。各用量コホートの最初の 3～5 例中 1 例に DLT が発現した場合，当該用量に最大 3 例まで追加登録することとした（1 コホートあたり最大 6 例）。拡大コホートの 6 例中 1 例に DLT が発現した場合，次の用量レベルに増量することとした。一方，当該拡大コホートで DLT が 1 例以上（計 6 例中 2 例以上）発現した場合，当該用量は MTD を上回ると判断することとした。その場合，1 レベル低い用量にさらに最大 3 例の患者を追加登録することができることとした（当該用量で投与を受けていた患者が 3 例以下の場合）。MTD は，DLT の発現が 6 例中 1 例以下であった最高用量と定義した。

Grade 2 以上の有害事象が発現しなかった場合は 100%増量とした。Grade 2 の有害事象が発現した場合は 25%または 50%増量に，Grade 3 の有害事象が発現した場合は 25%または 33%増量とした。治験依頼者，治験責任医師および医学専門家は，次の用量レベルでの患者登録を開始する前に，各投与期間終了時の安全性およびその他のデータを評価した。各用量コホートで，まず 1 例に投与し，Cycle 1 Day 1 から Day 15 まで観察した。その後，次の 2 例を登録した。Cycle 1 で DLT により休薬した患者に対しては，28 日間の休薬期間中に当該毒性が Grade 1 またはベースラインまで回復し，治験責任医師および治験依頼者が治験薬の投与再開が患者の最大のベネフィットであると同意した場合，同用量または減量して再開することができることとした。

用量漸増パート（パート 1）に登録されたすべての患者を対象に，タラゾパリブの安全性，PK，薬力学および予備的な有効性を評価し，拡大パート（パート 2）の用量を決定した。患者はタラゾパリブの最終投与後 10 日以内に投与終了時評価のため再来院した。また，最終投与後 30 日以内に安全性追跡調査のため再来院した。

拡大パート（パート 2）：MTD 決定後パート 2 に患者を登録した。パート 2 に登録する約 70 例のうち約 40 例は BRCA 関連癌患者となるようにした。その 40 例の内訳は乳癌 10 例，卵巣癌または腹膜癌（以下，卵巣癌）10 例，前立腺癌 10 例，膵癌 10 例とした。また，小細胞肺癌（SCLC）患者 20 例およびユーイング肉腫患者 10 例を登録することとした。タラゾパリブは Cycle 1 Day 1 から 1 日 1 回投与し，28 日間のサイクルで反復投与した。パート 2 に登録されたすべての患者を対象に，タラゾパリブの安全性，PK，薬力学および予備的な有効性を評価した。患者はタラゾパリブの最終投与後 30 日以内に安全性追跡調査のため再来院した。

8.1.3. 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確認された切除不能な局所進行または転移性固形癌を有し，標準治療がないかまたは標準治療が無効であった 18 歳以上の患者のうち，固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン第 1.1 版（RECIST v1.1）に従って測定可能な腫瘍を有するか，糖鎖抗原 125（CA-125）（卵巣癌），前立腺特異抗原（PSA）（前立腺癌）または糖鎖抗原 19-9（CA 19-9）（膵癌）が高値であり，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータス（PS）が 1 以下で，文書による同意が得られ，経口薬の服用が可能な患者を本治験に適格とした。妊娠可能な女性においては，スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性であり，かつ治験薬の最終投与 30 日後まで避妊することに同意した患者を適格とした。

パート 2 には，BRCA 病的変異（pathogenic mutation/deleterious mutation）を有する乳癌または卵巣癌患者，生殖細胞系または体細胞系 BRCA 病的変異または ATM の体細胞変異を有する前立腺癌患者，BRCA 病的変異または PALB2 病的変異を有する膵癌患者，SCLC 患者またはユーイング肉腫患者など，腫瘍特異的な基準を満たす患者を組み入れた。BRCA 変異を有する患者では，DNA 修復欠損が確認されていることとした。

中枢神経系（CNS）転移の治療が不十分である患者，骨髄または幹細胞移植のために高用量の化学療法の治療歴を有している患者，吸収に影響を及ぼす外科的処置歴，消化管疾患，活動性消化性潰瘍疾患を有する患者は除外した。また，パート 2 では，ポリ（アデノシン二リン酸–リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害薬による前治療を受けた患者は除外した。

8.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

8.1.4.1. 治験薬およびロット番号

タラゾパリブは含量の異なる 3 種類（0.025，0.05 および 0.25 mg）のヒドロキシプロピルメチルセルロース・カプセル剤を用いた。

タラゾパリブのロット番号：L191001-1，L191002-2，L191002-4，L191002-7，L191003-2，L191005-1，L191005-4，L191005-5，L191006-1，L191007-1，L191008-1，L191009-1，L191011-1，L191011-2，L191011-4，L191034

8.1.4.2. 用法および用量

開始用量は 0.025 mg とし，Cycle 1 の最初と最後の週を除き（Day 1 および Day 35 は単回経口投与），1 日 1 回，毎日ほぼ同じ時刻に経口投与した。PK および薬力学の評価日には，投与前評価を実施した後に治験実施施設でタラゾパリブを投与した。

8.1.4.3. 投与期間

疾患進行または許容できない毒性が確認されるまで，あるいは治験実施計画書に規定されている治験中止基準に該当するまで，治験薬投与を継続することとした。

8.1.5. 評価項目

8.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬物動態：

用量漸増パート（パート 1）：PK 用の血液検体は Cycle 1 Day 1 および Day 35 の投与前および投与後 15，30，45，60 分および 2，3，4，5，6，8，10 時間，Cycle 1 Day 8，15，22 および 29 の投与前，Cycle 1 Day 2，3，4，5，36，37，38 および 39 の投与後（Day 1 および Day 35 の投与時刻とほぼ同時刻），Cycle 2 および Cycle 3 Day 1，8，15 および 22 の投与前，ならびに Cycle 4 および Cycle 5 Day 1 の投与前および投与終了時に採取した。尿検体は Cycle 1 Day 1 および Day 35 の早朝第一尿および投与後 30 分以内に採取した。24 時間蓄尿は Cycle 1 Day 1 および Day 35 の投与直後に開始した。

拡大パート（パート 2）：PK 用の血液検体は Cycle 1 Day 1 の投与前，投与後 30，60 分，2，3 および 4 時間，Cycle 1 Day 8，15 および 22 の投与前，Cycle 2 Day 1 の投与前，投与後 30，60 分，2，3 および 4 時間，Cycle 2 および Cycle 3 Day 8，15 および 22 の投与前，ならびに Cycle 3，4 および 5 Day 1 の投与前および投与終了時（該当する場合）に採取した。

PK パラメータとして，最高血漿中濃度（C_{max}），最低血漿中濃度（C_{min}），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_{0-t}），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-inf}），終末相の半減期（$t_{½}$），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），累積係数［Cycle 1 Day 35 の 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC_{0-24}）/Cycle 1 Day 1 の AUC_{0-24}］，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 24 時間までの未変化体の尿中排泄量（Ae_{0-24}）および 0 時間から 24 時間までの尿中排泄率（Fe_{0-24}）を評価した。

薬力学：

スクリーニング時に DNA 修復欠損を確認するため検体（血液，保存腫瘍または新鮮腫瘍）を採取した。また，スクリーニング時またはベースライン期間（Day -28～0）の任意の時点で，一塩基多型（SNP）および生殖細胞系 DNA 検査用の血液を採取した。パート 1 では Cycle 1 Day 1 の投与前，投与 2 時間後および 4 時間後，Cycle 1 Day 2，3，5，8，15 および 22 の投与前，Cycle 1 Day 35 の投与前および投与 2 時間後，ならびに Cycle 1 Day 36 および Day 39 に，末梢血単核球（PBMC）中の PARP タンパク質測定用に血液検体を採取した。パート 2 では BRCA 遺伝子解析を受けたことがある患者，ユーイング肉腫患者または SCLC 患者については，スクリーニング時の生殖細胞系 DNA 検査用の血液検体の採取は不要とした。

8.1.5.2. 有効性の評価項目

副次目的である予備的な抗腫瘍効果は，コンピュータ断層撮影（CT，推奨方法），核磁気共鳴画像（MRI）検査，X 線検査またはその他の画像法や臨床的な評価，必要に応じて腫瘍マーカー（PSA，CA-125 または CA 19-9），骨病変が臨床的に疑われる場合は骨スキャンなどを用いて評価した。パート 1 では腫瘍評価をスクリーニング時，Cycle 1 Day 42 ならびに Cycle 3 および Cycle 5 の終了時に実施し，腫瘍マーカーの評価を Cycle 1 Day 42 およびそれ以降は 4 週ごとに実施した。パート 2 では腫瘍評価を Cycle 1，3 および 5 の終了時，それ以降は 3～4 ヵ月ごと，臨床的に必要な場合または疾患進行が臨床的に疑われる場合に実施し，腫瘍マーカーの評価を Cycle 1 の終了時およびそれ以降は 4 週ごとに実施した。両パートとも，ベースライン時に骨病変が認められた患者または新たな骨病変が疑われる患者に対し，スクリーニング時および 4

サイクルごとに骨スキャンを実施した。投与開始後の腫瘍評価はベースライン時に使用した方法と同じ方法を用いて実施した。

抗腫瘍効果は，卵巣癌患者では，RECIST v1.1 または Gynecologic Cancer Intergroup ガイドライン（GCIG）を用いて治験責任医師が判定した。測定可能病変を最大 5 個まで標的病変とした。測定不能だが評価可能な病変および標的病変ではない測定可能病変を含む最大 10 個の病変を非標的病変とした。総合効果は，標的病変，非標的病変および新病変に基づいて判定した。奏効は，4～6 週間間隔で実施した 2 回の評価で，完全奏効（CR）または部分奏効（PR）の確定診断が得られることと定義した。測定不能であるが，腫瘍マーカーにより評価可能な病変を有する患者については，その疾患に応じて腫瘍効果を判定した。すなわち，卵巣癌は CA-125，前立腺癌は PSA，また膵癌は CA 19-9 に基づいて判定した。

8.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，DLT，有害事象，臨床検査所見，バイタルサイン，身体所見および心電図（ECG）の所見に基づいて評価した。

DLT は，パート 1 の Cycle 1 に発現した有害事象のうち，連続 5 日間以上の休薬に至った有害事象，治験薬と関連があるかもしれないまたはおそらく関連ありと判断された血液学的毒性（Grade 4 以上の血液学的有害事象，Grade 2 以上の出血を伴う Grade 3 の血小板減少症または 1 サイクル中に 5 日間以上の休薬に至った Grade 3 の血小板減少症または好中球減少症と定義），または治験薬と関連があるかもしれないまたはおそらく関連ありと判断された非血液学的毒性（ただし，次の事象を除く。無症候性で速やかに回復した Grade 3 の臨床検査関連の有害事象，治療により 24 時間以内に Grade 2 以下に回復した医学的に管理可能な Grade 3 の悪心，嘔吐または下痢，5 日以内に Grade 2 以下に改善した Grade 3 の疲労，または脱毛症）と定義した。

8.1.6. 統計解析方法

本治験（非盲検，用量設定試験）では，すべての解析結果を記述統計量で要約した。連続変数の集計では平均値，標準偏差，中央値，範囲，場合に応じて 95%信頼区間（CI）もしくは四分位範囲またはその両方を示した。カテゴリー変数の記述的要約では例数および割合を用いた。集計データを用量群別および MTD と比較した群別に示した。患者は最初に割り付けられた用量別に集計した。コホートは，ある用量で治験薬投与を開始したすべての患者と定義した。MTD の決定には DLT 評価可能例のみを含めた。RP2D を決定するため，用量漸増パートおよび拡大パートで得られたすべてのデータを検討し，評価した。

8.1.6.1. 症例数の設定根拠

本治験では統計的検出力に基づく正式な症例数の算出は行わなかった。新たな抗がん剤の漸増用量の安全性を評価するためには，一般的に，各投与群の例数を 3 例（DLT が発現した場合は 6 例）とすることが適切だと考えられている。MTD 決定後は，タラゾパリブの安全性，PK，薬力学および予備的な有効性をさらに評価するため，推奨用量のコホートに追加の患者を組み入れた。

治験実施計画書改訂第 5 版で SCLC 患者の症例数を 10 例から 20 例に拡大した。症例数を 20 例，奏効例を 5 例とすると，真の奏効率が 12%を上回る信頼度は 90%となる。

8.1.6.2. 解析集団

最大の解析集団は，本治験に登録さ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 回受けた患者で構成した。この集団について，人口統計学的特性，ベースライン特性，有

効性および安全性の解析を実施した。安全性解析は最大の解析集団でのみ実施し，そのほかに解析集団は設けなかった。

PK 評価可能集団は，タラゾパリブの投与を受けたすべての患者のうち，PK の算出に十分な PK データが得られた患者で構成した。この集団について PK 評価項目の解析を実施した。

8.1.6.3. 統計解析

有効性：

奏効率は，用量群別，癌種別および該当する場合はプラチナ製剤による前治療別に集計した。奏効（RECIST v1.1 に基づく確定 CR または確定 PR）は，少なくとも 4 週間隔（28 日間）で実施した 2 回の評価で CR または PR が確認されることと定義した。ベースライン時の評価があるが投与開始後の評価がない患者は非奏効例とみなした。奏効が認められた患者の例数，割合およびその 95% CI を示した。CI は Clopper-Pearson の正確信頼区間法を用いて算出した。

治験薬初回投与の少なくとも 42 日後，治験責任医師は RECIST v1.1 または GCIG（卵巣癌患者の場合）に基づいて，最良総合効果（確定 CR，確定 PR，SD，疾患進行の順）を判定した。最良総合効果は，用量群別，試験パート別，また該当する場合は BRCA 変異の有無別およびホルモン受容体の発現状況別に集計し，一覧表に示した。特に断りのない限り，統計解析計画書に規定された本治験の目的上，データ要約に示した総合効果は，治験責任医師が記録した病変測定値を用いて，BioMarin Pharmaceutical Inc.が RECIST v1.1 に基づき算出した病変データに基づいて判断されたものである。総合効果は，患者の例数，割合およびその 95% CI を示した。CI は Clopper-Pearson の正確信頼区間法を用いて算出した。

無増悪生存期間（PFS）は，治験薬初回投与日から疾患進行［RECIST v1.1，GCIG（卵巣癌患者の場合）に基づく疾患進行または臨床的進行］が確認された日または原因を問わない死亡日のどちらか早い日までの期間と定義した。PFS は用量群別および BRCA 変異の有無別に集計した。Kaplan-Meier 法を用いて，記述統計量（中央値，95% CI，第一四分位数，第三四分位数，最小値，最大値）を推定した。

RECIST v1.1 または GCIG（卵巣癌患者の場合）に基づき奏効が認められた患者の奏効期間は，最初に奏効が確定された日（少なくとも 28 日経過後）から最初に疾患進行が確認された日または死亡日のどちらか早い日までの期間と定義した。奏効期間は，用量群別および BRCA 変異の有無別に集計した。Kaplan-Meier 法を用いて記述統計量（中央値，95% CI，第一四分位数，第三四分位数，最小値，最大値）を推定した。

RECIST v1.1 に基づく最良総合効果が SD と判定された患者の安定期間は，治験薬初回投与日から最初に疾患進行が確認された日または死亡日のどちらか早い日までの期間と定義した。

また必要に応じて，腫瘍量（標的腫瘍の大きさ，リンパ節），CA-125，PSA または CA 19-9 の最大変化率を癌種別に集計した。

薬力学解析報告書に記載したとおり，バイオマーカー解析を実施した。

薬物動態：

ノンコンパートメント法を用いて C_{max}，C_{min}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{½}$，CL/F，V_z/F，累積係数，$ARC_{0\text{-}24}$，$Ae_{0\text{-}24}$ および $Fe_{0\text{-}24}$ などの PK パラメータを算出し，用量－曝露関係の評価および関連する解析に使用した。

安全性：

治験期間中（治験薬初回投与日から最終投与の 30 日後まで）に発現したすべての有害事象の発現頻度，重症度および治験薬との関連性に基づいて安全性を評価した。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 18.0 に従ってコード化した。すべての DLT，有害事象および臨床検査値異常について，米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 version 4.03 を用いて Grade 分類した。臨床検査所見，バイタルサインおよび ECG 所見については，投与開始後の各評価時点でのベースライン値からの変化を評価した。ベースライン値は，治験薬初回投与前に測定された最後の値と定義した。治験中の有害事象による死亡は，治験薬初回投与日から最終投与の 30 日後まで調査することとした。それ以外の死亡はすべてデータカットオフ日まで調査することとした。

特に明記しない限り，安全性所見は，パート 1 では用量群別および全体で集計し，パート 2 では癌種別および全体で集計した。適切な場合，すべての患者のデータを併合し，癌種別に集計することとした。

8.2. 試験結果

8.2.1. 治験参加者の内訳および特性

用量漸増パート（パート 1）：39 例にタラゾパリブを 9 段階の漸増用量（0.025～1.1 mg/日）のいずれかで投与した。最初の 5 用量（0.025，0.05，0.10，0.20 または 0.40 mg/日）を各 3 例に投与し，次に，残り 4 用量（0.60，0.90，1.0 または 1.1 mg/日）を各 6 例に投与した。

拡大パート（パート 2）：71 例にタラゾパリブ 1.0 mg/日（パート 1 で決定した RP2D および MTD）を投与した。

本治験に参加した患者の固形癌の内訳は，卵巣癌 34 例（30.9%），SCLC 23 例（20.9%），乳癌 20 例（18.2%），ユーイング肉腫 14 例（12.7%），膵癌 13 例（11.8%），前立腺癌 4 例（3.6%），結腸直腸癌 2 例（1.8%）であった。生殖細胞系 BRCA 1 病的変異が 29 例（26.4%），BRCA 2 病的変異が 27 例（24.5%），BRCA 1/2 病的変異が 3 例（2.7%）に認められた。患者の大多数は，女性（69.1%），白人（91.8%），非ヒスパニック系または非ラテン系（98.2%）および 65 歳未満（70.9%）であった。登録時の年齢の中央値は 57 歳（範囲：18～88 歳）であった。全体として，人口統計学的特性はパート 1 とパート 2 の患者間で類似していた。

8.2.2. 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：パート 1 では，漸増用量にてタラゾパリブを単回または 1 日 1 回反復経口投与した。タラゾパリブの AUC 値はほぼ用量に比例して増加した。用量範囲（0.025～1.1 mg）において，平均 T_{max} は単回投与後で 0.94～6.61 時間，反復投与後で 0.785～5.43 時間であった。試験した用量範囲において，投与量の増加とともに $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値は単回投与後では 5330 pg•h/mL から 235,000 pg•h/mL に，反復投与後では 3960 pg•h/mL から 202,000 pg•h/mL に上昇した。反復投与時の定常状態の CL/F の平均値は，3.12～6.43 L/h，V_z/F の平均値は 264～1070 L であった。タラゾパリブは二相性に消失し，平均 $t_{½}$ は 50.0～132 時間の範囲であった。1.0 mg 投与時の平均 $t_{½}$ は 50.0 時間であった。血漿中タラゾパリブ濃度は，反復投与開始後 2 週以内に定常状態に達すると考えられた。Cycle 1 Day 35 における平均累積係数は 2.31～12.3 の範囲であり，1 日用量 1.0 mg での累積率は 2.31 倍であった。タラゾパリブの平均 $Fe_{0\text{-}24}$ は用量範囲全体で 43.2%～64.8%であった。タラゾパリブの PK は癌種間で類似していた。

薬力学：薬力学解析から，タラゾパリブのオン・ターゲット効果は，0.20 mg から 1.1 mg の用量範囲で一貫して認められることが示された。パート 1 では，0.025～1.1 mg の用量範囲でタラゾパリブの投与を受けた 39 例中（卵巣癌 23 例，乳癌 8 例，膵癌 3 例，結腸直腸癌 2 例，ユーイング肉腫 2 例，前立腺癌 1 例）36 例から得られた検体で検査が可能であった。PARP 活性は，0.20 mg/日以上の用量を投与した患者で，初回投与後および連日投与後のいずれにおいても一貫してベースラインの 2 分の 1 未満であった。

8.2.3. 有効性の結果

タラゾパリブを投与した 110 例（用量を問わない）のうち，104 例がベースライン時に測定可能病変を有し，RECIST v1.1 に基づく有効性の評価が可能であった。また，77 例が RP2D である 1.0 mg/日投与を受けた。この 77 例には，パート 1 において 1.1 mg の投与を 1 回受け，その後 1.0 mg/日に減量した 1 例が含まれている。

タラゾパリブ 1.0 mg/日の投与を受けた評価可能な乳癌患者は 14 例で，RECIST v1.1 に基づく奏効率（確定 CR または確定 PR）は 50.0%（CR 1 例，PR 6 例）であった。奏効率は，生殖細胞系 BRCA 1 病的変異陽性の患者で 40.0%（5 例中 2 例），BRCA 2 病的変異陽性の患者で 55.6%（9 例中 5 例）であった。また，トリプルネガティブの乳癌患者で 28.6%（7 例中 2 例），非トリプルネガティブの乳癌患者で 71.4%（7 例中 5 例）であった。乳癌患者において，RECIST v1.1 に基づくクリニカルベネフィット（確定 CR，確定 PR または 24 週間以上持続する SD）率は 85.7%であった。PFS の中央値は 34.6 週間であり，RP2D 投与時の奏効期間の中央値は 32.0 週間であった。

タラゾパリブ 1.0 mg/日の投与を受けた評価可能な卵巣癌患者は 12 例で，RECIST v1.1 に基づく奏効率は 41.7%（PR 5 例）であった。奏効率は，生殖細胞系 BRCA 1 病的変異陽性の患者で 37.5%（8 例中 3 例），BRCA 2 病的変異陽性の患者で 50.0%（4 例中 2 例）であった。ベースライン時に測定可能病変または CA-125 反応が認められた患者における GCIG 基準による奏効率は 78.6%（14 例中 11 例）（CR 1 例，PR 10 例）であった。RP2D の投与を受けた患者での RECIST v1.1 に基づくクリニカルベネフィット（確定 CR，確定 PR または 24 週間以上持続する SD）率は 66.7%であり，タラゾパリブのクリニカルベネフィットは 0.10 mg/日の低用量でも認められた。PFS の中央値は 36.4 週間であり，RP2D 投与時の奏効期間の中央値は 27.0 週間であった。

タラゾパリブ 1.0 mg/日の投与を受けた進行または再発 SCLC 患者は 23 例で，奏効率は 8.7%（PR 2 例），クリニカルベネフィット（確定 CR，確定 PR または 16 週間以上持続する SD）率は 26.1%（6 例）であった。膵癌患者は 10 例で，奏効率は 20.0%（PR 2 例），クリニカルベネフィット（確定 CR，確定 PR または 16 週間以上持続する SD）率は 30.0%（3 例）であった。タラゾパリブ 1.0 mg/日の投与を受けた測定可能なユーイング肉腫患者は 13 例で，奏効は認められなかったが，3 例で 16 週間を超えて持続する SD が認められ，クリニカルベネフィット率は 23.1%であった。タラゾパリブ 1.0 mg/日の投与を受けた前立腺癌患者は 1 例で，奏効は認められなかった。

8.2.4. 安全性の結果

8.2.4.1. 有害事象

データカットオフ日（2015 年 3 月 31 日）までに治験薬の投与を受けていた全患者（110 例）を対象として安全性データを要約した。この 110 例には，パート 3（継続投与試験）に移行した 7 例も含まれている（28 日間の投与サイクルを少なくとも 10 サイクル完了）。

パート 1 において，1.1 mg/日の投与で 6 例中 2 例に DLT（血小板減少症）が発現した。したがって，1.0 mg/日を MTD および RP2D と判断した。DLT（血小板減少症）は 0.90 mg/日群の 1 例にも認められた。

有害事象は 110 例中 105 例（95.5%）に発現し，主な事象（パート 1 とパート 2 を合わせた発現頻度 20%以上）は，疲労（49.1%），悪心（44.5%），貧血（32.7%），便秘（26.4%），脱毛症（22.7%），血小板減少症（20.9%），腹痛，咳嗽，嘔吐（各 20.0%）であった。治験責任医師によりタラゾパリブと関連があると判断された有害事象は 85 例（77.3%）に発現し，その主な事象は疲労（32.7%）であり，次いで悪心（30.0%），貧血（28.2%），脱毛症（22.7%）および血小板減少症（20.0%）であった。Grade 3 または Grade 4 の有害事象は 65 例（59.1%）に発現し，その主な事象（高頻度順に 3 事象）は，貧血（20.0%），血小板減少症（16.4%），好中球減少症（8.2%）であった。これらの事象は概して一過性で管理可能であった。好中球減少性敗血症は認められず，急性骨髄性白血病または骨髄異形成症候群の有害事象の報告もなかった。

パート 2 でタラゾパリブ 1.0 mg（MTD）を投与した患者に認められた主な有害事象（Grade を問わない，発現頻度 20%超）は，疲労（49.3%），悪心（40.8%），貧血（39.4%），便秘（23.9%），血小板減少症（22.5%），不眠症（21.1%）であった。Grade 3 または Grade 4 の主な有害事象は，貧血（23.9%）および血小板減少症（18.3%）であった。また，Grade 3 の好中球減少症の発現頻度は 9.9%であった。治験責任医師によりタラゾパリブと関連があると判断された主な有害事象（5%以上）は疲労（36.6%），悪心（32.4%），貧血（35.2%），血小板減少症（21.1%），脱毛症（19.7%），好中球減少症（15.5%），嘔吐（7.0%），下痢および食欲減退（5.6%）であった。

8.2.4.2. 死亡

治験期間中，8 例（7.3%）が有害事象により死亡した。8 例中 6 例は，有害事象の報告期間内（治験薬初回投与日から最終投与の 30 日後まで）に死亡し，2 例は報告期間終了後まもなく死亡した（Day 31 および Day 32）。これら死亡について治験責任医師によりタラゾパリブと関連があると判断されたものはなく，死因は転移性疾患関連事象 5 例，肺感染 1 例，呼吸不全 1 例，呼吸困難 1 例であった。試験パート別の死亡例は，パート 1 で 2 例（いずれもタラゾパリブ 1.1 mg/日），パート 2 で 6 例であった。

8.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 42 例（38.2%）に発現した。主な重篤な有害事象は，小腸閉塞，胸水，CNS 転移および低ナトリウム血症各 3 例であった。その他の重篤な有害事象の発現例は 2 例以下であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は，タラゾパリブ 0.90 mg/日または 1.0 mg/日の投与を受けた 4 例に発現し，その内訳は，SCLC 患者 2 例（トランスアミナーゼ上昇および嘔吐），卵巣癌患者 1 例（詳細不明の貧血）およびユーイング肉腫患者 1 例（血小板減少症）であった。

8.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象により治験薬の投与を中止した患者は認められなかった[a]。

[a] 総括報告書 12.3.1.3.3 項より補足

減量または休薬に至った有害事象は 61 例（55.5%）に発現した。主な用量変更に至った有害事象は，血小板減少症および貧血（各 18.2%），次いで好中球減少症（10.9%）であった。

8.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

血液学的毒性は Grade 3 が 45 例（40.9%）に，Grade 4 が 10 例（9.1%）に発現した。

6 例に基準値上限（ULN）の 3 倍以上のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼまたはその両方の増加が認められ，同時にビリルビンが ULN の 2 倍超であったことから，重度薬物性肝障害の可能性（Hy's law）が示唆された。これら患者のうち 5 例は多発性転移性肝病変または膵病変を有していた。

バイタルサインにはベースラインからの変化に明らかな傾向は認められなかった。

得られているデータは限定的であるが，QT 間隔に対するタラゾパリブの明らかな影響は認められなかった。

8.3. 結論

タラゾパリブを初めてヒトに投与した本試験において，タラゾパリブ 1.0 mg/日投与は概して良好な忍容性を示し，DNA 修復欠損を有する固形癌患者，特に乳癌患者および卵巣癌患者においてさらなる評価を行う価値があることが示された。

8.4. 付録

8.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

有害事象発現状況（試験パート別，用量別，癌種別）

総括報告書 Table 14.3.2.1～Table 14.3.2.3.7

有害事象発現状況（Grade 別，器官別大分類別，基本語別，試験パート別，用量別，癌種別）

総括報告書 Table 14.3.11.1～Table 14.3.11.3.7

有害事象発現状況（Grade 別，基本語別，試験パート別，癌種別）

総括報告書 Table 14.3.13.1～Table 14.3.13.3.7

8.4.2. 治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象発現状況（試験パート別，用量別，癌種別）

総括報告書 Table 14.3.3.1～Table 14.3.3.3.7

治験薬と関連のある有害事象発現状況（Grade 別，器官別大分類別，基本語別，試験パート別，用量別，癌種別）

総括報告書 Table 14.3.12.1～Table 14.3.12.3.7

治験薬と関連のある有害事象発現状況（Grade 別，基本語別，試験パート別，癌種別）

総括報告書 Table 14.3.14.1～Table 14.3.14.3.7

8.4.3. 死亡例一覧

総括報告書 Listing 16.2.7.1.8

8.4.4. 重篤な有害事象発現症例一覧

総括報告書 Listing 16.2.7.1.3

8.4.5. 重篤な有害事象発現症例の叙述

総括報告書 14.3.3 項

9. 673-201（C3441008）試験（5.3.5.2.2.BC，評価資料）

治験の標題：生殖細胞系乳癌感受性遺伝子（BRCA）変異陽性の局所進行または転移乳癌患者を対象としたタラゾパリブ（治験成分記号：BMN673）の 2 ステージ，2 コホート，第 2 相試験

9.1. 試験概要

治験実施施設：米国（11 施設），英国（6 施設），フランス（6 施設），ドイツ（6 施設），スペイン（5 施設）

公表文献：

- Turner NC, Telli ML, Rugo HS, et al. Final results of a phase 2 study of talazoparib (TALA) following platinum or multiple cytotoxic regimens in advanced breast cancer patients (pts) with germline BRCA1/2 mutations (ABRAZO). J Clin Oncol 2017;15 (Suppl):Abstr 1007.

治験期間：2014 年 5 月 8 日（最初の患者の投与開始日）～2016 年 9 月 1 日（主要評価完了日），2017 年 4 月 7 日（全生存期間の追加解析データカットオフ日），2018 年 10 月 31 日（最終患者の最終来院日および治験中止日）

本治験の総括報告書は 2 報作成されている。

- 総括報告書：2016 年 9 月 1 日をデータカットオフ日とし，試験の最終結論，人口統計学的特性，有効性評価項目の最終解析，薬物動態の結果，安全性の予備的結果を示した。
- 総括報告書補遺：治験中止日の 2018 年 10 月 31 日までの安全性情報を含めた安全性の最終結果を示した。

開発段階：第 2 相

9.1.1. 目的

主要目的

- タラゾパリブを単剤投与した各コホート（コホート 1 およびコホート 2）における客観的奏効率（ORR）を評価する。ORR には独立画像中央判定機関（IRF）が固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン第 1.1 版（RECIST v1.1）に基づき判定した確定奏効を用いる。

副次目的

- 24 週間以上継続する臨床的有用率（CBR24）（IRF 判定），奏効期間（DOR）［IRF 判定による完全奏効（CR）例または部分奏効（PR）例］，無増悪生存期間（PFS），全生存期間（OS），安全性およびタラゾパリブの薬物動態（PK）を検討する。

探索的目的

各コホートについて以下を評価する。

- 全登録患者の生活の質［European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Cancer Questionnaire（EORTC QLQ-C30）/ European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Breast Cancer Module（EORTC QLQ-BR23）］
- 治験責任医師判定を用いた ORR，CBR24 および DOR

- 血液検体および腫瘍検体を用いて評価したタラゾパリブに対する腫瘍感受性および抵抗性に関連する分子の特性解析

9.1.2. 治験デザイン

本治験は，非盲検，2 コホート，第 2 相試験であり，Southwest Oncology Group（SWOG）の 2−stage デザインを用い，有害な生殖細胞系 BRCA 変異陽性の局所進行または転移乳癌患者を対象としてタラゾパリブを評価した。2 つのコホートの Stage 1 にそれぞれ 35 例を登録した。コホート内で 5 例以上に客観的奏効（OR）が認められた場合，さらに 35 例を当該コホートの Stage 2 に組み入れることとし，本治験の最大症例数は計 140 例とした（このとき OR の判定は治験実施施設で行い，中間評価の一環として確定の評価は不要とした。最終解析時には，IRF が判定し，確定のための 2 回目の画像検査を必要とした）。有害な BRCA 1 または BRCA 2 変異陽性の局所進行または転移乳癌患者を，転移性疾患に対する化学療法歴に基づきコホート 1 またはコホート 2 に割り付けた。

コホート 1： 転移性疾患に対する前治療においてプラチナ製剤を含むレジメンにより CR または PR が得られ，プラチナ製剤の最終投与から 8 週を超えた後に疾患進行が認められた患者。プラチナ製剤を含む前治療が 2 レジメン以上ある患者は，直近のレジメンによって奏効が認められていることとした。

コホート 2： 転移性疾患に対する前治療において細胞傷害性化学療法が 3 レジメン以上あり，プラチナ製剤を含むレジメンがない患者。プラチナ製剤を用いたアジュバントまたはネオアジュバント療法による前治療は，その最終投与から 6 ヵ月を超えた後に最初の疾患再発が認められた場合に限り許容することとした。

9.1.3. 診断および主な組み入れ基準

2 つのコホートを規定する化学療法歴の基準に加え，18 歳以上で，根治的放射線療法または外科的治療に適さない局所進行乳癌あるいは転移性疾患を有する患者とした。また，有害または有害と疑われる，あるいは病的な生殖細胞系 BRCA 1 または BRCA 2 変異が認められている患者とした。いずれの患者も RECIST v1.1 に基づく測定可能病変を有し，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータスが 1 以下で，治験実施計画書で規定した適切な臓器機能を有していることとした。

患者は，転移性疾患に対するプラチナ製剤を含む化学療法の前治療により PR または CR が認められ，プラチナ製剤の最終投与から 8 週を超えた後に疾患進行が認められている（コホート 1），または転移性疾患に対して 3 レジメン以上の化学療法の前治療歴があり，プラチナ製剤による治療歴がない（コホート 2）こととした。

いずれの患者も，本治験および治験に伴う手順の説明を受け，手順等を遵守する同意文書を提出することとした。女性患者は本治験への参加前の妊娠検査で陰性であること，治験薬の初回投与から最終投与後少なくとも 45 日間は妊娠を避けるために効果の高い避妊法を使用することとした。また，男性および女性患者は，治験薬の初回投与から最終投与の 105 日後および 45 日後までそれぞれ精子および卵子の提供を行わないことに同意することとした。

治験実施計画書からの重大な逸脱について事前に分類カテゴリー（適格性基準および組み入れ基準，治験薬の服薬の遵守，治験手順に関する基準ならびに有効性評価）を規定した。

9.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

9.1.4.1. 治験薬およびロット番号

Table 9-1. Investigational Product Description

Investigational Product Description	Dosage form	Pfizer Lot Numbers	Strength/ Potency	Description
Talazoparib	capsule	L191019, L191029, L191032, L191050, L191055, L191064, L191070, L191072, L191075, L191086	0.25 mg	opaque white size 4
Talazoparib	capsule	L191053 L191057 L191061 L191081 L191085 L191089	1.0 mg	opaque pale-pink size 4

Source: Appendix 16.1.6
Lot number M100002 was dispensed after data cutoff and is not included
Lot numbers that were quarantined or destroyed are not included.

9.1.4.2. 用法および用量，投与期間

患者はタラゾパリブ 1 mg を食事の有無に関わらず毎日可能な限り同じ時刻（朝を推奨）に 1 日 1 回服用した。画像診断上の疾患進行，許容できない毒性，同意撤回，治験責任医師による投与中止の決定または治験依頼者による治験中止の決定まで服用を継続した。

9.1.5. 評価項目

9.1.5.1. 有効性の評価項目

有効性の主要評価項目は ORR（RECIST v1.1 に基づく IRF 判定）とした。画像による効果判定は，最初の 24 週は 6 週ごとに，その後は 12 週ごとに行い，臨床的に疾患進行が疑われた場合はそれより早い時点で実施した。画像は IRF によるレビューを行った。Week 24 以降に CR または PR が認められた場合，最初に認められた日から 4 週以上経過後に，画像による効果の再判定を実施した。有効性の副次評価項目は IRF 判定による CBR 24［CR，PR および 24 週間以上持続する安定（SD）］，IRF 判定による奏効例（CR＋PR，部分集団解析）の DOR，治験責任医師判定による PFS および OS とした。

9.1.5.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

Cycle 1～Cycle 4 の Day 1 に PK 解析用の血液検体を採取した。投与前の検体は投与前 60 分以内に採取し，投与後の検体は投与後 30 分以降に 2 回採取した。投与後に採取した 2 つの PK 検体の間は約 2 時間空けることとした。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（LC/MS/MS）法を用いて，検体中のタラゾパリブ濃度を測定した。

9.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，併用薬の使用，臨床モニタリング，バイタルサイン（心拍数，血圧，呼吸数および体温），12 誘導心電図（ECG），有害事象（重篤な有害事象を含む）の発現頻度および臨床検

査値で評価した。有害事象の種類，発現頻度，重症度，発現時期，重篤性および因果関係ならびに臨床検査値異常を評価した。

9.1.6. 統計解析方法

9.1.6.1. 解析集団

以下の集団を対象として，要約統計量を用いて評価した。

- Intent-to-treat（ITT）集団：タラゾパリブの投与を受けなかった患者を含むすべての登録例
- 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
- 腫瘍評価可能集団：安全性集団のうち，ベースライン時に腫瘍評価を受け，ベースライン後に腫瘍評価を 1 回以上受けた患者またはベースライン後の最初の腫瘍画像検査前に治験を中止した患者。許容期間は＋1 週間（治験終了日－初回投与日＋1 日が 49 日以下）。有効性の解析は腫瘍評価可能集団を対象とした。
- PK 集団：タラゾパリブの投与を 1 回以上受け，PK の評価が可能なすべての患者

9.1.6.2. 統計解析

患者集団（ITT，安全性，腫瘍評価可能および PK）をコホート別および治験全体で要約した。ITT 集団の全患者を対象として患者の内訳（実薬投与例，長期追跡調査例および治験中止例の例数および割合）をコホート別に要約し，投与中止および治験中止の理由を要約した。

最後の患者が奏効例（18 週以内の奏効）と確認された後に，有効性の主要解析を実施した。主要な効果判定（ORR）は，IRF による画像のレビューにより腫瘍評価（RECIST v1.1）に基づき決定した。

有効性の主要および副次評価項目の解析は，投与を受けたすべての患者を対象に，コホート別に実施した。最良総合効果（CR または PR）が確定した患者の割合を，正確な両側 95%信頼区間（CI）とともに算出した。OS および PFS の評価項目については，6 週間隔（Week 24 まで）または 12 週間隔（Week 24 以降）のランドマーク時点における Kaplan-Meier 推定値および両側 95% CI を求めた。奏効例の DOR については，Kaplan-Meier 推定値および両側 95% CI を算出した。Stage-2 の登録に移行するかどうかを判定するために有効性評価を実施したが，それ以外に正式な中間解析は実施しなかった。

感度分析でベースライン後の抗がん治療が治験責任医師判定による ORR（腫瘍評価可能集団）および PFS（ITT 集団）に及ぼす潜在的な影響を評価した。これらの評価項目の解析には，主要解析と同じ統計手法を使用した。また，この感度分析では，新規の抗がん治療開始前の最後の腫瘍評価日に治験責任医師により判定された画像診断上の疾患進行を打ち切りとした。

有効性の主要評価項目（IRF 判定による ORR）および副次評価項目（IRF 判定による CBR24 および DOR，治験責任医師判定による PFS および OS）について部分集団解析を実施し，各部分集団での治験薬の効果を評価した。患者数が十分な部分集団については要約統計量を示した。

EORTC QLQ-C30 および QLQ-BR23 を用いた全般的健康状態・生活の質（QOL）尺度，機能尺度および症状尺度について，ベースライン時および規定の腫瘍評価時点の QOL データの要約統計量をコホート別に示した。各コホートにおけるベースラインからの統計的に有意な変化の有無については，ベースラインスコアからの平均変化量の 95% CI を用いて解釈した。また，機能

尺度（および全般的健康状態・QOL）の悪化までの期間を，ベースラインから EORTC QLQ-C30 の機能尺度（および全般的健康状態・QOL）で 10 点以上の低下が最初に認められた時点，疾患進行または死亡のいずれか早い時点までの期間とし，各コホートについて判定した。

PK 解析は PK 集団を対象として実施した。規定来院時の血漿中タラゾパリブ濃度の要約統計量を示した。要約統計量の算出では，定量限界未満の血漿中濃度は 0 として扱った。

安全性評価項目の解析は，まずコホート別に実施し，その後，全コホートを併合して再度実施した。有害事象の重症度は治験責任医師が有害事象共通用語規準第 4.03 版（CTCAE v4.03）を用いて分類した。報告されたすべての有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 18.0 に従い，器官別大分類および基本語に分類した。有害事象（重篤な有害事象を含むすべての有害事象，および治験薬と関連のある有害事象）が認められた患者の例数および割合を一覧表にまとめた。臨床検査値は，臨床検査の種類別に要約した。治験薬投与後に異常値（基準値外）および臨床的に重要な異常値が認められた患者の例数および割合を検査項目ごとに示した。各臨床検査値の要約統計量を，ベースライン時およびその後のすべての規定来院時別に示した。ベースラインから投与後の来院までの変化量も示した。バイタルサインの要約統計量も同様に示した。さらに，CTCAE v4.03 に基づくグレード（該当する場合）または高値・低値（CTCAE グレードが定義されていない場合）を示し，ベースラインからの変化を示した。

9.2. 試験結果

9.2.1. 治験参加者の内訳および特性

ITT 集団は 84 例（コホート 1：49 例，コホート 2：35 例）であった。このうち，タラゾパリブの投与を受けなかった患者は 1 例（コホート 1）で，この患者は腫瘍評価可能集団，安全性集団および PK 集団から除外した。腫瘍評価可能集団（IRF 判定または治験責任医師判定）は 83 例（コホート 1：48 例，コホート 2：35 例）であった。

データカットオフ日（2016 年 9 月 1 日）時点でコホート 1 の 5 例（10.2%）およびコホート 2 の 4 例（11.4%）がタラゾパリブの投与を継続していた。治験全体でのタラゾパリブ投与中止の主な理由は疾患進行（76.2%）であり，次いで有害事象（6.0%），医師による判断（4.8%）および同意撤回（1.2%）であった。データカットオフ日時点で，コホート 1 の 10 例（20.4%）およびコホート 2 の 16 例（45.7%）が長期安全性追跡調査を受けていた。治験全体での治験中止の主な理由は死亡（53.6%）であった。

データカットオフ日（2016 年 9 月 1 日）時点で，ITT 集団において 15 例（17.9%）に治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた。「適格性基準および組み入れ基準」カテゴリーに分類される重大な逸脱が計 10 例の患者に認められた。その他重大な逸脱が認められたカテゴリーは，治験薬の服薬遵守（5 例），治験手順に関する基準（1 例）および有効性評価（1 例）であった。これらの逸脱による本治験の結果に対する影響はないと考えられた。

安全性集団において，治験薬投与期間中に併用薬を 1 種類以上使用した患者は 82 例（98.8%）であった。主な併用薬は，進行乳癌患者から予測されるとおり，コルチコステロイド，鎮痛薬，麻薬，抗炎症薬，悪心・嘔吐の治療薬であった。

ITT 集団において，タラゾパリブ投与中止後に抗がん剤治療（後治療）を受けた患者はコホート 1 で 35 例（71.4%），コホート 2 で 26 例（74.3%）であった。抗がん剤治療（後治療）とは細胞傷害性薬剤，ホルモン療法，がん免疫療法またはがん治療を目的とした薬剤を含むすべての種類の抗がん剤とした。

人口統計学的特性

治験全体（ITT 集団）で，患者の年齢の中央値は 50.0 歳（範囲：31.0～75.0 歳）であり，50 歳未満の割合は 47.6%，50～64 歳の割合が 35.7%で，65 歳以上の割合は 16.7%であった。

患者の大部分は白人（72.6%）であった。その他の人種はアジア人（7.1%）および黒人（1.2%）であり，患者の 19.0%で人種の報告がなかった。各人種の割合は両コホートで概して同程度であったが，人種の報告がなかった患者の割合はコホート 2（34.3%）で高かった（コホート 1 では 8.2%）。

ベースライン時の特性

治験全体（ITT 集団）で，ベースライン時の体重の中央値は 67.5 kg（範囲：40.0～122.3 kg），体格指数（BMI）の中央値は 25.6 kg/m^2（範囲：15.8～46.1 kg/m^2）であった。ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 の患者の割合はコホート 1 で 69.4%，コホート 2 で 42.9%であった。

ITT 集団において，トリプルネガティブ乳癌（TNBC）患者の割合はコホート 1 で 59.2%，コホート 2 で 17.1%であった。

ヒト上皮増殖因子受容体 2 型（HER2）陽性の患者がコホート 1 で 1 例，コホート 2 で 5 例認められ，HER2 を標的とした前治療で進行が認められていた。HER2 陽性 6 例はエストロゲン受容体（ER）陽性であった（1410-2005，1475-2004，1478-2001，1478-2003，1487-2002，1487-2003）。

ホルモン受容体陽性［ER 陽性またはプロゲステロン受容体（PgR）陽性］患者の割合はコホート 1 で 40.8%，コホート 2 で 82.9%であった。

BRCA の中央検査機関判定は 79 例で行われた。中央検査機関判定が行われなかった 5 例（判定用の検体が得られなかった）中 4 例は治験実施施設の判定を用いたが，残り 1 例は不明であった。BRCA 陽性患者の割合は，コホート 1 では，BRCA 1 陽性 53.1%，BRCA 2 陽性 44.9%であり（不明 1 例），コホート 2 では，BRCA 1 陽性 42.9%，BRCA 2 陽性 57.1%であった。BRCA 1 および BRCA 2 の両方が陽性の患者はいなかった。

9.2.2. 有効性の結果

両コホートとも Stage 1 の 35 例中 5 例以上で OR（治験責任医師判定）が得られ，Stage 2 への移行基準を満たした。しかし，治験依頼者は Stage 2 での 70 例の追加登録（各コホートに 35 例）が完了する前に登録を中止した。本治験は，いずれかのコホートで 70 例中 16 例以上に OR（IRF 判定）が認められるというタラゾパリブの有効性の主要評価項目を達成しなかった。登録は完了しなかったが，登録された患者でのタラゾパリブの有効性を評価するため有効性解析を実施した。

有効性主要評価項目－客観的奏効率（ORR）

- 腫瘍評価可能例における ORR（IRF 判定）はコホート 1 で 20.8%（95% CI：10.47, 34.99），コホート 2 で 37.1%（95% CI：21.47, 55.08）であった。

重要な有効性副次評価項目

- CBR24（IRF 判定）はコホート 1 で 27.1%（95% CI：15.28, 41.85），コホート 2 で 45.7%（95% CI：28.83, 63.35）であった。

- DOR（IRF 判定）の中央値はコホート 1 で 5.8 ヵ月（95% CI：2.8, 未達），コホート 2 で 3.8 ヵ月（95% CI：2.8, 10.1）であった。

- ORR および CBR24 はコホート 2 と比較しコホート 1 で低かったが，DOR（IRF 判定）の中央値はコホート 1 で若干長かった。

- PFS（治験責任医師判定）の中央値はコホート 1 で 4.0 ヵ月（95% CI：2.8, 5.4），コホート 2 で 5.6 ヵ月（95% CI：5.5, 7.8）であった。治験全体では 5.4 ヵ月（95% CI：4.2, 5.6）であった。

- 部分集団解析では，プラチナ製剤の最終投与から疾患進行までの無病期間が 6 ヵ月未満であった患者の ORR は 9.4%（95% CI：1.98, 25.02）であり，無病期間が 6 ヵ月以上であった患者［46.7%（95% CI：21.27, 73.41）］よりも低いことが示された。

- PFS は，プラチナ製剤の最終投与後の無病期間が 6 ヵ月未満であった患者［コホート 1：2.9 ヵ月（95% CI：2.1, 4.6）］と比較し，プラチナ製剤の最終投与後の無病期間が 6 ヵ月以上であった患者で延長する傾向にあった［コホート 1：6.9 ヵ月（95% CI：3.9, 8.4）］。

探索的評価項目

- IRF 判定と比較し，治験責任医師判定では ORR および CBR24 が高く，DOR の中央値にも差異が認められた。

- ORR（治験責任医師判定）はコホート 1 で 22.9%（95% CI：12.03, 37.31），コホート 2 で 51.4%（95% CI：33.99, 68.62）であった。

- CBR24（治験責任医師判定）はコホート 1 で 37.5%（95% CI：23.95, 52.65），コホート 2 で 65.7%（95% CI：47.79, 80.87）であった。

- DOR（治験責任医師判定）の中央値はコホート 1 で 4.9 ヵ月（95% CI：2.8, 未達），コホート 2 で 4.2 ヵ月（95% CI：3.2, 5.5）であった。

- データカットオフ日（2016 年 9 月 1 日）時点で，OS の中央値はコホート 1 で 11.8 ヵ月（95% CI：8.8, 15.0），コホート 2 で 16.5 ヵ月（95% CI：10.1, 未達）であった。

- データカットオフ日（2017 年 4 月 7 日）時点で，OS の中央値はコホート 1 で 12.7 ヵ月（95% CI：9.6, 15.8），コホート 2 で 14.7 ヵ月（95% CI：11.0, 24.4）であった。

患者報告アウトカム（PRO）

- PRO の結果では，コホート 1 およびコホート 2 のいずれにおいても，全般的健康状態・QOL はすべての時点でベースラインから維持されていることが示された。

- コホート 1 では，一部の機能尺度および症状尺度で統計的に有意な改善が認められ，臨床的に意味のある 10 ポイントの閾値を最終的に超えた機能尺度は容姿（Week 6），性生活の満足度（Week 36）および健康の見通し（Week 24）のみであり，症状尺度では呼吸困難（Week 24）および乳房症状（Week 6）のみであった。コホート 1 では，日常役割機能（投

与終了時）および情緒機能（Week 12）の機能尺度ならびに疲労（Week 6）の症状尺度において，統計的に有意かつ臨床的に意味のある悪化が認められた。

- コホート 2 では，日常役割機能（Week 24），社会機能（Week 24）および健康の見通し（Week 6，12）の機能尺度ならびに悪心・嘔吐（Week 18），疼痛（Week 24），乳房症状（Week 18）および腕の症状（Week 48）の症状尺度において，統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。すべての時点を通じて，統計的に有意および臨床的に意味のある悪化が認められた機能尺度または症状尺度はなかった。

9.2.3. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

タラゾパリブの血漿中トラフ濃度は，用量変更がなかった患者では Cycle 2，3 および 4 で同程度であったことから，タラゾパリブは Cycle 2 までに定常状態に達したことが示唆された。

9.2.4. 安全性の結果（総括報告書）

投与期間の中央値はコホート 1 で 4.1 ヵ月（範囲：1.0～15.9 ヵ月），コホート 2 で 6.0 ヵ月（範囲：0.7～15.2 ヵ月）であった。

9.2.4.1. 有害事象

本治験に参加した進行乳癌患者において発現頻度が高かった有害事象は，器官別大分類「血液およびリンパ系障害」に分類される貧血，好中球減少症，血小板減少症および白血球減少症，「胃腸障害」に分類される悪心，下痢，嘔吐，便秘および腹痛，「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される疲労および無力症であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は，全有害事象で 65.1%（コホート 1：64.6%，コホート 2：65.7%），治験薬と関連のある有害事象は 57.8%（コホート 1：54.2%，コホート 2：62.9%）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は全有害事象および治験薬と関連のある有害事象いずれにおいてもコホート 1 とコホート 2 で同程度であった。Grade 3 以上の主な有害事象は貧血，血小板減少症および好中球減少症であり，治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象で最も発現頻度が高かった事象は貧血（32.5%）であった。

特に注目すべき有害事象の発現頻度は，血液学的毒性 71.1%，肝機能障害 15.7%，軽度脱毛症 21.7%であった。急性骨髄性白血病／骨髄異形成症候群が認められた患者はいなかった。

9.2.4.2. 死亡

本治験で報告された死亡例は 45 例（53.6%）であった。治験終了時の症例報告書によると，45 例中 43 例が疾患進行による死亡であった。45 例中 5 例は治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡で，疾患進行によるものであった。疾患進行以外の死亡例 2 例の死因はその他（記載なしおよび臨床的疾患進行）であった。

コホート 1 では 8.3%の患者に死亡に至った有害事象が報告されたが，コホート 2 では報告はなかった。治験薬と関連のある死亡は認められなかった。

9.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度は治験全体で 27.7%（コホート 1 で 33.3%，コホート 2 で 20.0%）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象はコホート 1 で 14.6%，コホート 2 で 8.6%の患者に認められた。器官別大分類「血液およびリンパ系障害」の重篤な有害事象の発現頻度は 9.6%であり，そのほとんどが貧血であった。重篤な有害事象が認められた 23 例中 13 例（15.7%）

で，重篤な有害事象と治験薬との因果関係は否定され，残り 10 例（12.0%）の重篤な有害事象は治験薬との関連があると判断された。

9.2.4.4. 有害事象による投与中止

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6.0%（コホート 1：8.3%，コホート 2：2.9%）の患者に報告された。このうち治験薬との関連があると判断された事象は 3 例（コホート 1 で 2 例：貧血および ALT 増加，コホート 2 で 1 例：AST 増加および血中アルカリホスファターゼ増加）に報告された。

治験全体として，治験薬の減量が行われた患者の割合は 59.0%（理由を問わない）であった。

治験全体として，有害事象により治験薬を 1 回減量（1 mg→0.75 mg）した患者の割合は 32.5%で，2 回減量（1 mg→0.75 mg→0.5 mg）が 20.5%，3 回減量（1 mg→0.75 mg→0.5 mg→0.25 mg）が 6.0%であった。有害事象による最初の減量までの期間の中央値は 12.1 週間であった。

治験全体として，治験薬を休薬した患者の割合は 66.3%（理由を問わない）および 61.4%（有害事象のため休薬）であった。

9.2.5. 安全性の結果（総括報告書補遺）

主要解析実施後は，タラゾパリブ投与で臨床的な有益性が得られると考えられる患者に対してのみ投与を継続し，治験依頼者が治験の中止を決定するまで追跡した。

データカットオフ日（2016 年 9 月 1 日）時点で 35 例が本治験を継続していた。このうち 9 例（10.7%）［コホート 1：5 例（10.2%），コホート 2：4 例（11.4%）］が治験薬の投与を継続しており，26 例（31.0%）［コホート 1：10 例（20.4%），コホート 2：16 例（45.7%）］が長期追跡調査中（タラゾパリブの投与なし）であった。これら 35 例について治験中止時（2018 年 10 月 31 日）までの安全性情報を収集した。

治験中止日（2018 年 10 月 31 日）時点で，治験薬の投与を継続していた 9 例中 2 例はタラゾパリブの投与を継続するため別の非盲検継続投与試験［MDV3800-13（C3441010）試験］に移行し，他の 7 例は長期追跡調査（タラゾパリブの投与なし）中であったが，その後に治験依頼者の中止決定により本治験を中止した。本治験開始からデータベース固定日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの安全性情報を要約した。主要解析後，安全性情報に本質的または臨床的に意味のある差は認められなかった。

投与期間の中央値はコホート 1 で 4.1 ヵ月（範囲：1.0～41.8 ヵ月），コホート 2 で 6.0 ヵ月（範囲：0.7～33.5 ヵ月）であった。

9.2.5.1. 有害事象

本治験に参加した進行乳癌患者において発現頻度が高かった有害事象は，器官別大分類「胃腸障害」に分類される悪心，下痢，嘔吐，便秘および腹痛，「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される疲労および無力症，「血液およびリンパ系障害」に分類される貧血，好中球減少症，血小板減少症および白血球減少症であった。血液学的毒性の発現頻度は 71.1%であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は，全有害事象で 65.1%（コホート 1：64.6%，コホート 2：65.7%），治験薬と関連のある有害事象は 57.8%（コホート 1：54.2%，コホート 2：62.9%）であった。Grade 3 以上の主な有害事象は貧血，血小板減少症および好中球減少症であり，治験薬

と関連のある Grade 3 以上の有害事象で最も発現頻度が高かった事象は貧血（32.5%）であった。

特に注目すべき有害事象の発現頻度は，血液学的毒性 71.1%［主な事象は貧血（51.8%），血小板減少症（32.5%）および好中球減少症（26.5%）］，肝機能障害 15.7%［主な事象は AST 増加（7.2%），ALT 増加（4.8%）および血中アルカリホスファターゼ増加（3.6%）］，軽度脱毛症 20.5%であった。急性骨髄性白血病／骨髄異形成症候群が認められた患者はいなかった。

9.2.5.2. 死亡

本治験で報告された死亡例は 69 例（82.1%）であった。69 例中 65 例が疾患進行による死亡であった。疾患進行以外の死亡例 4 例の死因はその他［記載なし，臨床的疾患進行，自宅での死亡（詳細不明），詳細不明］であった。69 例中 5 例は治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡で，疾患進行によるものであった。死亡に至った有害事象は 4 例（すべてコホート 1）に報告され，報告された新生物進行，遠隔転移を伴う乳癌，肺炎および呼吸困難はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

9.2.5.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度は治験全体で 27.7%（コホート 1 で 33.3%，コホート 2 で 20.0%）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現頻度は治験全体で 13.3%（コホート 1 で 14.6%，コホート 2 で 11.4%）であった。治験薬との因果関係が否定された重篤な有害事象の発現頻度は 14.5%であった。器官別大分類では「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の重篤な有害事象の発現頻度（12.0%）が最も高く，主な事象は胸水および呼吸困難であった。次いで「血液およびリンパ系障害」（10.8%）で，そのほとんどが貧血であった。

9.2.5.4. 有害事象による投与中止

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6.0%（コホート 1：8.3%，コホート 2：2.9%）の患者に報告された。このうち治験薬との関連があると判断された事象は 3 例（コホート 1 で 2 例：貧血および ALT 増加，コホート 2 で 1 例：AST 増加および血中アルカリホスファターゼ増加）に報告された。

治験全体として，治験薬の減量が行われた患者の割合は 59.0%（理由を問わない），59.0%（有害事象のため減量）で報告された。

治験全体として，有害事象により治験薬を 1 回減量（1 mg→0.75 mg）した患者の割合は 32.5%で，2 回減量（1 mg→0.75 mg→0.5 mg）が 19.3%，3 回減量（1 mg→0.75 mg→0.5 mg→0.25 mg）が 7.2%であった。有害事象による最初の減量までの期間の中央値はコホート 1 で 10.9 週間，コホート 2 で 13.3 週間であった。

治験全体として，治験薬を休薬した患者の割合は 67.5%（理由を問わない）および 61.4%（有害事象のため休薬）であった。

9.3. 結論

ポリ（アデノシン二リン酸–リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害薬による標的療法は，生殖細胞系 BRCA 1/2 変異陽性の卵巣癌患者において有効に適用されている。一部の乳癌患者で認められる BRCA 遺伝子変異の明確に定義された感受性に対して承認された治療法はない。このため，1 本の正常な BRCA 対立遺伝子を保有する正常細胞を温存し，BRCA 変異陽性乳癌細胞の脆弱性を利用した標的療法は既存療法からの多大な進歩と考えられる。

ベースライン時の人口統計学的特性として，プラチナ製剤既治療コホート（コホート 1）では TNBC 患者および BRCA 1 変異陽性の患者が多かった。これは生殖細胞系 BRCA 1/2 変異陽性の患者で予測されるとおりであった。TNBC 患者の年齢（中央値）は若く，中枢神経系転移を有する患者が多かった。より多くの前治療を受けたコホート 2 では，BRCA 2 変異陽性の腫瘍を有するホルモン受容体陽性患者が多く認められた。これは治験実施計画書で規定した要件による可能性が高い（1.進行乳癌に対する前治療において細胞傷害性化学療法が 3 レジメン以上あること，2.転移乳癌に対する前治療においてプラチナ製剤を含むレジメンがないこと）。

ABRAZO 試験は，BRCA 陽性転移乳癌患者に強力な PARP 阻害薬であるタラゾパリブを投与したとき，有意な奏効率が示され，臨床的ベネフィットが得られるという仮説を検証するために実施された。本治験では BRCA 変異陽性の進行乳癌患者を 2 つのコホート（コホート 1：プラチナ製剤を含む前治療レジメンにより奏効が得られた患者，コホート 2：進行乳癌に対して細胞傷害性化学療法を 3 レジメン以上受けた患者）に組み入れた。別の PARP 阻害薬による奏効率は，プラチナ製剤抵抗性卵巣癌（プラチナ製剤の最終投与後 6 ヵ月以内に進行）またはプラチナ製剤不応性疾患（プラチナ製剤の最終投与後 2 ヵ月以内に進行）を有する患者で低いという知見を踏まえ，コホート 1 ではプラチナ製剤による前治療が PARP 阻害薬による後治療の有効性に及ぼす影響を探索的に検討した。コホート 2 では，より多くの前治療を受けた（プラチナ製剤による治療歴がない）患者集団を対象として，タラゾパリブによる奏効率を，標準的な単剤細胞傷害性化学療法での奏効率［一般的に進行乳癌患者での確定 ORR（RECIST v1.1）は 9%～12%］と比較した。

本治験（第 2 相，非盲検，2 コホート）は早期に中止されたが，プラチナ製剤による前治療で奏効が得られた BRCA 1/2 遺伝子変異陽性の患者（コホート 1）および 3 種類以上の化学療法歴を有する患者（コホート 2）において，タラゾパリブの有望な有効性が示された。探索的な部分集団解析において，コホート 1 では高いタラゾパリブの効果（ORR および PFS）はプラチナ製剤の長い非投与期間と関連しており，いずれのコホートにおいても，IRF 判定の ORR は治験責任医師判定の ORR よりも若干低かった。本治験の部分集団解析では，ORR は BRCA 1 変異，BRCA 2 変異および受容体の発現状況に関わらず同程度であった。

別の PARP 阻害薬であるオラパリブを評価した第 2 相試験では平均 4.6 レジメン（中央値の報告なし）の前治療歴がある乳癌患者が登録されており，本治験の患者集団とおおむね同様であった[a]。この第 2 相試験において ORR（RECIST v1.1）は，プラチナ製剤既治療群（42 例）で 9.5%（95% CI：2.7, 22.6），プラチナ製剤未治療群（20 例）では 20%（95% CI：5.7, 43.7）であった。この第 2 相試験および本治験で得られた結果は，プラチナ製剤への抵抗性と PARP 阻害薬への抵抗性に関連があるという仮説をおおむね支持している。ただし，別々の試験間の比較であり，症例数が少なかったことによる限界に注意する必要がある。

予測されたとおり，CBR24 はコホート 2 の方が高く，これは ORR もコホート 2 の方が高いことと一致していた。コホート 1 ではコホート 2 と比較し CBR24 および ORR は低かったが，DOR（IRF 判定）の中央値はコホート 2 よりも若干長かったことから，プラチナ製剤感受性患者では PARP 阻害薬の奏効持続が長いことが示唆された。コホート 2（より多くの前治療を受け，主にホルモン受容体陽性の患者）では，ORR は高かったが DOR は短かったことから，この集団ではタラゾパリブに対する耐性がより速やかに起こることが示唆された。これらの結果は，OlympiAD 試験の結果（ER または PgR が陽性の患者で ORR がわずかに高いことが示された）

[a] Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib Monotherapy in Patients with Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. Journal of Clinical Oncology 2015;33(3):244-50.

と一致していたが，PFS（IRF 判定）のハザード比ははるかに悪かった。ホルモン受容体陽性の患者または TNBC 患者の治療における PARP 阻害薬の使用に関しては，活性プロファイルの差異について比較対照臨床試験によりさらに解明する必要がある。

2017 年 4 月 7 日のデータカットオフ日（OS 最新カットオフ日）時点で，OS の中央値は 12.7 ヵ月（コホート 1）および 14.7 ヵ月（コホート 2）であった。

両コホートにおいて，全般的健康状態・QOL はすべての時点でベースラインからおおむね維持されていた。コホート 1 では，本治験の一部の時点で，日常役割機能，情緒機能および疲労の症状尺度において統計的に有意かつ臨床的に意味のある悪化が認められた。コホート 2 では，いずれの機能尺度または症状尺度においても，統計的に有意および臨床的に意味のある悪化は認められなかった。

全般的に，用量調節を行わなかった患者におけるトラフ濃度の患者間変動は大きく（46%～60%），これは過去の観察結果と一致していた。タラゾパリブは定常状態で蓄積することが示され，Cycle 2～4 の投与後の濃度（投与後 2 時間超に 2 回採取した検体）は Cycle 1 の 2.7～3 倍であり，過去のデータと一致していた。

血液検体および腫瘍検体におけるタラゾパリブに対する腫瘍感受性および抵抗性に関連する分子の特性解析（本治験の探索的目的）については，別の報告書に記載する。

発現頻度の高かった有害事象は進行乳癌患者で予測される事象と一致していた。血液学的毒性は全患者の 71.1%に認められ，おおむね休薬および減量によって管理された。肝機能障害の有害事象は全患者の 15.7%に認められた。治験全体として，投与期間の中央値は 5.5 ヵ月であり，用量強度の実測値および相対値の中央値は各コホートで同程度であった。主な有害事象は貧血であったが，貧血によって治験薬の投与を中止した患者は 1 例のみであった。治験全体で 5 例（6.0%）が有害事象により治験薬の投与を中止し，このうち 3 例の有害事象はタラゾパリブと関連があると判断された。

全般的に，タラゾパリブと関連があると判断された有害事象は主に軽度から中等度で，通常の臨床検査および臨床モニタリングで検出することが可能であり，支持療法，減量または休薬によって管理可能である。有害事象に起因する 4 例の死亡のうち，治験薬と関連があると判断されたものはなかった。

本治験の結果に基づき，生殖細胞系 BRCA 1/2 変異陽性の進行乳癌患者に対してタラゾパリブは有望な抗腫瘍活性を示し，安全性プロファイルはモニタリング可能かつ管理可能であった。タラゾパリブは，この患者集団を対象とした無作為化対照臨床試験および早期乳癌を対象とした試験において，引き続き検討されている。

9.4. 付録

9.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

総括報告書補遺 Table 14.3.1.1.3

9.4.2. 治験薬と関連のある有害事象

総括報告書補遺 Table 14.3.1.1.7

9.4.3. 死亡例一覧

総括報告書補遺 Listing 16.3.5.1（ITT 集団）

9.4.4. 重篤な有害事象発現症例一覧

総括報告書補遺 Listing 16.3.3.1

9.4.5. 重篤な有害事象発現症例の叙述

総括報告書 14.3.3 項

総括報告書補遺 14.3.3 項（2016 年 9 月 1 日以降）

10. C3441020 試験（5.3.5.2.3.BC，参考資料）

治験の標題：生殖細胞系乳癌感受性遺伝子 1/2（gBRCA1/2）変異陽性のヒト上皮増殖因子受容体 2 型（HER2）陰性早期乳癌患者の術前補助療法としてタラゾパリブを検討する非無作為化，非盲検，単群，多施設共同，第 2 相試験

10.1. 試験概要

治験実施施設：米国（18 施設）

公表文献：なし

治験期間：2018 年 8 月 27 日（最初の患者の初回来院日）～2020 年 9 月 23 日（最終患者の最終来院日）

開発段階：第 2b 相

10.1.1. 目的

Table 10-1. 治験の目的および評価項目

種類	目的	評価項目
主要		
有効性	24週間の術前補助療法と手術を完了した患者におけるタラゾパリブの病理学的完全奏効（pCR）を評価［独立中央判定機関（ICR）判定］する	24 週間のタラゾパリブ投与（術前補助療法）後に手術を完了した患者における ICR 判定による pCR。pCR は ypT0/Tis ypN0（術前補助全身療法完了後の完全切除乳房検体および採取されたすべての所属リンパ節の評価において，乳房および腋窩リンパ節に浸潤癌の残存が認められないこと）と定義する
副次		
有効性	治験責任医師判定による pCR（乳房および腋窩）ならびに ICR および治験責任医師判定による pCR（乳房）を評価する	• 治験責任医師判定による pCR（乳房および腋窩） • ICR 判定による pCR（乳房） • 治験責任医師判定による pCR（乳房）
	ICR 判定による残存腫瘍量（RCB）	ICR 判定による RCB
	3 年無イベント生存期間（EFS）および全生存期間（OS）の評価により長期転帰を評価する	• EFS（3年時の推定値） • OS（3年時の推定値）
安全性	タラゾパリブの安全性および忍容性を評価する	有害事象の種類，発現割合，重症度，重篤度［米国国立がん研究所―有害事象共通用語規準第 4.03 版（NCI-CTCAE v4.03）を用いてグレード分類する］ならびに治験薬と有害事象および臨床検査値異常との因果関係
薬物動態（PK）	gBRCA変異陽性のHER2陰性乳癌患者におけるタラゾパリブの定常状態時の	スパースサンプリングにより評価したタラゾパリブのPK［限られた時

	PKを検討する	点でのトラフ濃度（C_{trough}）］
患者報告アウトカム（PRO）	以下の PRO を評価する • 全般的健康状態・生活の質（QOL），機能および症状（悪心および嘔吐を含む） • 無月経。タラゾパリブは化学療法に比べて受胎能温存効果を有する可能性があるため，PRO を用いて受胎能温存効果を概念的に説明することを目的とした	• European Organization for Research and Treatment of Cancer（欧州がん研究治療機構，EORTC）quality of life questionnaire（QLQ）-C30 を用いた全般的健康状態・QOL の回復が見られない悪化までの期間 • EORTC QLQ-C30 を用いた悪心症状および嘔吐症状の回復が見られない悪化までの期間 • EORTC QLQ-C30 および EORTC QLQ BR-23 を用いた全般的健康状態・QOL，機能および症状のベースラインからの変化量 • 悪心症状および嘔吐症状の悪化および改善が認められた患者の割合ならびに変化がなかった患者の割合 • PRO-CTCAE で評価した無月経があった患者の割合
探索的		
バイオマーカー	タラゾパリブに対する反応および／または耐性と関連する可能性のあるバイオマーカーを特定する 曝露量と腫瘍縮小効果［pCR，EFSおよび／または特定の安全性所見を含むが，これらに限定されない］の相関を探索する	• 血中タンパク質バイオマーカーのプロファイル • 腫瘍組織，血中循環腫瘍デオキシリボ核酸（ctDNA）および唾液の分子プロファイル
安全性	投与終了後の抗ミュラー管ホルモン（AMH）値のベースラインからの変化量を探索する	• AMH 値のベースラインからの変化量
PRO	患者報告による全般的健康状態を評価する	• European Quality of Life 5 Dimension, 5 Level Scale（EQ-5D-5L）で評価した全般的健康状態のベースラインからの変化量
保管用生体試料	実施国の規制または倫理委員会の決定により禁止される場合を除き，探索的研究のための保管用生体試料を採取する	• 保管用生体試料の探索的解析の結果（これらの結果は本治験の治験報告書に含まれないことがある）

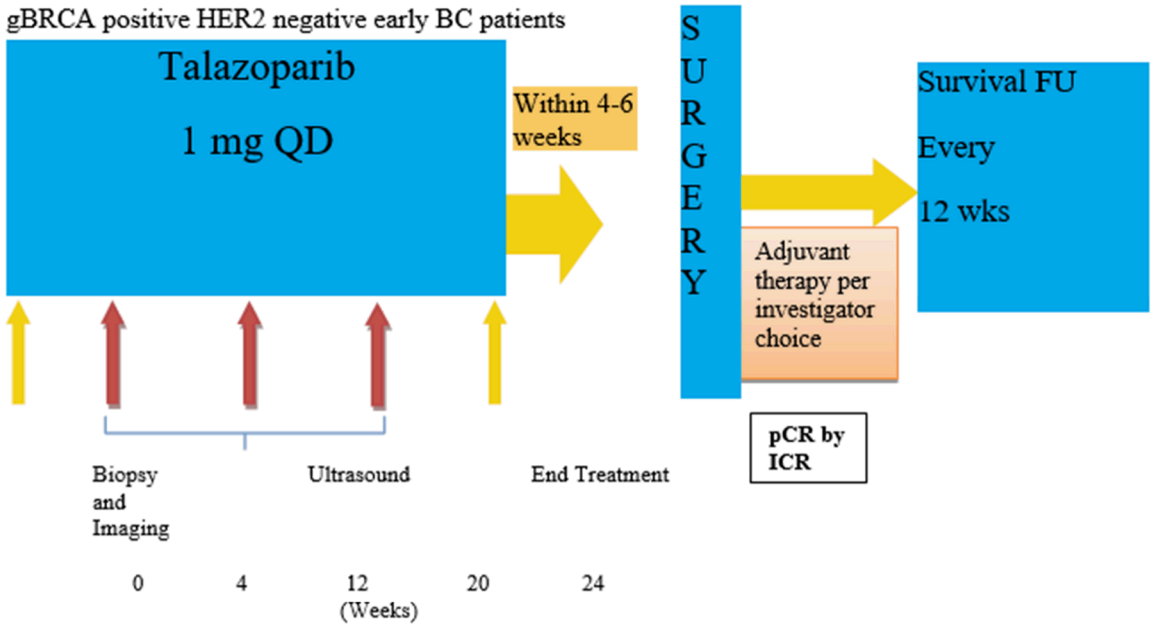
10.1.2. 治験デザイン

本治験は，gBRCA1/2 変異陽性の早期トリプルネガティブ乳癌（TNBC）患者の術前補助療法としてタラゾパリブを投与した際の有効性および安全性を検討する非無作為化，非盲検，単群，

多施設共同，第 2 相試験として実施した。後に治験実施計画書を改訂し，ホルモン受容体（HR）陽性 HER2 陰性乳癌患者を組み入れた。

本治験の当初の計画症例数は約 112 例であったが，後に 60 例に縮小した。タラゾパリブ 1 mg を 1 日 1 回（QD）24 週間投与した後，手術（最終投与から最大 6 週間以内）を実施し，ICR により pCR を評価した。本治験はスクリーニング期間，治験薬投与期間，安全性追跡調査期間および長期追跡調査期間で構成された。治験デザインを Figure 10-1 に示す。

Figure 10-1. 治験デザイン



Abbreviations: gBRCA= germline breast cancer susceptibility gene; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; BC=breast cancer; mg=milligram; QD=once a day; FU=follow-up; pCR=pathological complete response; ICR=independent central review; DCIS=ductal in situ carcinoma.

10.1.3. 診断および主な組み入れ基準

組織学的に gBRCA1/2 変異陽性の早期 TNBC 浸潤乳腺癌または HR 陽性 HER2 陰性浸潤乳腺癌と確定診断され，術前補助療法が適切である患者を本治験に組み入れた。

10.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

10.1.4.1. 治験薬およびロット番号

Table 10-2. 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)	1707900	17-003252	0.25 mg	Packaged bottle
Talazoparib 1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1708521	17-003339	1 mg	Packaged bottle
Talazoparib 1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1800873	18-000626	1 mg	Packaged bottle
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1800871	18-000624	0.25 mg	Packaged bottle

10.1.4.2. 用法および用量

タラゾパリブ 1 mg QD を 24 週間投与した。ただしベースライン時に中等度の腎機能障害が認められた患者には 0.75 mg QD を投与した。

10.1.5. 評価項目

10.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

PK

Cycle 2，3，4 の各 Day 1 でのタラゾパリブ投与前に，静脈血 4 mL を採取した。バリデートされた分析法を用いて検体を分析した。

PRO

全般的健康状態・QOL，機能および症状のデータを，EORTC QLQ-C30 および QLQ-BR23 を用いて電子的に収集した。また，PRO-CTCAE を用いて，無月経があった患者を電子的に評価した。

バイオマーカー

スクリーニング時に提出された腫瘍検体を，FoundationOne CDx を用いてレトロスペクティブに配列決定した。実施国の規制または倫理委員会の決定により禁止される場合を除き，Cycle 1 Day 1 の治験薬初回投与前に唾液検体を採取し，[redacted] の [redacted] を用いて 16 個のデオキシリボ核酸修復機構（DDR）遺伝子の探索的な標的配列決定を実施した。ctDNA 解析用の血液検体を，Cycle 1 Day 1，Cycle 3 Day 1 および投与終了時（EOT）に採取し，DDR 遺伝子を含む標的配列決定パネルを用いて中央検査機関で解析した。タンパク質バイオマーカー解析用の血液検体を，Cycle 1 Day 1，Cycle 3 Day 1 および EOT に採取した。

10.1.5.2. 有効性の評価項目

主要評価項目は，24 週間の術前補助療法およびその後の手術を完了した患者における ICR 判定による pCR とした。pCR は ypT0/Tis ypN0（術前補助全身療法完了後の完全切除乳房検体および採取されたすべての所属リンパ節の評価において，乳房および腋窩リンパ節に浸潤癌の残存が認められないこと）と定義した。

副次評価項目は，治験責任医師判定による pCR（乳房および腋窩），ICR および治験責任医師判定による pCR（乳房），ICR 判定による RCB とした。

ICR 判定による pCR および RCB ならびに治験責任医師判定による pCR は，術後検体の組織学的検査により評価した。

10.1.5.3. 安全性の評価項目

有害事象，バイタルサイン，身体学的検査および安全性に関する臨床検査により評価した。

10.1.6. 統計解析方法

PK

タラゾパリブの血中濃度を，時間およびタラゾパリブの用量別に記述的に要約した。さらに，定常状態の判定基準を満たした PK 検体の部分集団について時間別に要約し，定常状態トラフ濃度の患者内平均値を一覧で示した。

PRO

EORTC QLQ-C30，EORTC QLQ-BR23，PRO-CTCAE および EQ-5D から得られた結果にもとづき，各 Cycle の平均値（標準偏差），95% CI，中央値（範囲），ベースラインからの変化量を要約した。PRO-CTCAE で評価した無月経があった患者の割合は Cycle ごとに示した。

バイオマーカー

解析データを患者別の一覧および図表で示した。バイオマーカーと有効性評価項目との相関を，必要に応じてロジスティック回帰などの方法により検討した。

有効性

pCR 率は Blaker の方法に基づき，ICR 判定では 80%信頼区間（CI）および 95% CI とともに，治験責任医師判定では 95% CI とともに示した。ICR 判定による RCB は 4 つのカテゴリー［RCB 0（pCR），RCB I（minimal RCB），RCB II（moderate RCB），RCB III（extensive RCB）］からなるカテゴリー変数として示した。4 つのカテゴリーに該当する患者の数および割合を，Goodman の方法に基づき 95% CI とともに示した。ICR 判定による pCR 率（乳房）は Blaker の方法に基づき 95% CI とともに示した。

10.2. 試験結果

10.2.1. 治験参加者の内訳および特性

61 例が登録され，治験薬の投与を受けた。登録された患者はすべて gBRCA1/2 変異陽性の早期 TNBC 患者であった。そのうち 45 例（73.8%）が治験薬投与期間を完了した。治験薬の投与中止の主な理由は疾患進行［10 例（16.4%）］であった。3 例（4.9%）が有害事象により治験薬の投与を中止したが治験は継続した。2 例（3.3%）が治験薬投与期間中に同意を撤回した。このう

ち 1 例は 4 ヵ月まで投与を完了したが早期に手術を受けることとなったため同意を撤回し，もう 1 例は治験薬投与に対する同意を撤回し治験も中止した。このほかに 1 例が COVID-19 の影響により早期に手術を受けた。49 例（80.3%）が手術後 28 日間の安全性追跡調査期間に移行し完了した。本治験は，すべての患者が安全性追跡調査期間を完了した後に中止された。治験中止時点で 58 例（95.1%）が長期追跡調査期間に移行しており，このうち 2 例（3.3%）が疾患進行により死亡し，1 例（1.6%）が同意を撤回した。

10.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

PK

PK 解析対象集団において，タラゾパリブの血漿中トラフ濃度は Cycle 2，3 および 4 で同程度であり，幾何平均値はそれぞれ 5241，5208 および 4537 pg/mL であった。この結果から，タラゾパリブは Cycle 2 までに定常状態に達したことが示唆された。定常状態における血漿中トラフ濃度の患者内平均値の幾何平均値は 5001 pg/mL であり，幾何平均値の変動係数（CV%）は 65.2 であった。

PRO

治験期間中，全体的に全般的健康状態・QOL および大部分の機能評価尺度が悪化し，EORTC QLQ-C30 および QLQ-BR23 を用いた症状評価尺度の重症度が上昇した。患者の 37%で全般的健康状態・QOL の回復がみられない悪化が認められ，18%で悪心・嘔吐の回復がみられない悪化が認められた。いずれも回復がみられない悪化までの期間の中央値は推定不能であった。無月経があった患者の割合は少なく，Cycle 4 時点で 12%未満であり，その他のすべての Cycle では 8%未満であった。

バイオマーカー

腫瘍検体による評価が可能な 52 例中 51 例で，BRCA1 および／または BRCA2 の変異が認められた。ヘテロ接合性の評価が可能な BRCA 変異陽性腫瘍検体 43 例中 42 例でヘテロ接合性の喪失（LOH）が認められ，BRCA 変異に関連する腫瘍で予測される結果と一致した。生殖細胞系と腫瘍の両方について評価可能な 45 例中 44 例において，生殖細胞系で検出されたものと同じ BRCA 変異が腫瘍に認められ，残りの 1 例では生殖細胞系の BRCA1 変異が認められたが腫瘍の BRCA 変異は認められなかった。探索的な生殖細胞系列解析の評価が可能であった 49 例において，BRCA 変異以外の生殖細胞系 DDR 遺伝子変異は認められなかった。TP53，MYC，RAD21 などの BRCA 以外の遺伝子に関する全体的な腫瘍変異の状況は，文献に基づく予測と一致していた。pCR 率と MYC 遺伝子または RAD21 遺伝子の変異状態との間に関連性は認められなかった。患者数が少なかったことや部分集団の不均衡により，TP53 遺伝子の変異状態と pCR との相関またはゲノムにおけるヘテロ接合性喪失（gLOH）の状態（高度／低度）と pCR との相関について，意味のある評価を行うことはできなかった。

10.2.3. 有効性の結果

24 週間のタラゾパリブ投与後の評価可能集団における ICR 判定による pCR 率は 45.8%（80% CI：36.42%，55.22%）であった。真の pCR 率が 45%を超える事後確率は 0.55 であった。intent-to-treat（ITT）集団における ICR 判定による pCR 率は 49.2%（80% CI：40.97%，57.39%），事後確率は 0.75 であった。

治験責任医師判定による pCR 率は，評価可能集団および ITT 集団でそれぞれ 45.8%（95% CI：31.98%，60.62%）および 47.5%（95% CI：35.03%，60.09%）であった。ICR 判定による pCR 率

（乳房）は，評価可能集団で 47.9%（95% CI：34.11%，62.75%），ITT 集団で 50.8%（95% CI：38.37%，63.30%）であった。治験責任医師判定による pCR 率（乳房）は，評価可能集団で 45.8%（95% CI：31.98%，60.62%），ITT 集団で 47.5%（95% CI：35.03%，60.09%）であった。

評価可能集団では，患者の 45.8%（95% CI：29.0%，63.7%）が RCB 0（pCR）を達成した。ITT 集団では，患者の 49.2%（95% CI：33.6%，64.9%）が RCB 0（pCR）を達成し，1.6%（95% CI：0.2%，12.6%）が RCB I（minimal RCB）を達成した。

10.2.4. 安全性の結果

10.2.4.1. 有害事象

因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の発現頻度はそれぞれ 98.4%および 95.1%であった。治験薬と関連のある主な有害事象（10 例以上に発現）は，疲労（77.0%），悪心（63.9%），脱毛症（57.4%），貧血（47.5%），頭痛（31.1%），浮動性めまい（19.7%）および便秘（18.0%）であった。有害事象の大部分の重症度は Grade 1 または Grade 2 であった。治験薬と関連のある Grade 3 の有害事象は貧血が最も多かった（39.3%）。

10.2.4.2. 死亡

治験薬投与期間中および安全性追跡調査期間中の死亡は認められなかった。長期追跡調査期間中に 2 例（3.3%）が疾患進行により死亡した。

10.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 11 例（18.0%）に認められた。そのうち 9 例（14.8%）が治験薬と関連があると判断され，内訳はすべて貧血であった。

10.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象により 3 例が治験薬の投与を中止し，その内訳は貧血 2 例および回転性めまい 1 例であり，いずれも Grade 3 で治験薬と関連があると判断された。

10.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

8 例（13.1%）で貧血に関連する血液学的検査の値が，ベースライン時の Grade 2 以下からベースライン後に Grade 3 または Grade 4 にグレードシフトした。血液生化学的検査値異常の発現頻度は低く，検査値がベースライン時の Grade 2 以下からベースライン後に Grade 3 または Grade 4 にグレードシフトした患者はほとんどいなかった。

10.3. 結論

- タラゾパリブは，gBRCA1/2変異陽性の早期TNBC患者の術前補助療法において臨床的ベネフィットを示し，評価可能集団におけるICR判定によるpCR率（乳房および腋窩）は45.8%（80% CI：36.42%，55.22%）であった。本治験は，ICR判定による真のpCR率が45%以上である事後確率が0.55であったため，事前に規定した成功基準を満たさなかった。

- gBRCA1/2変異陽性の早期TNBC患者において，タラゾパリブ1 mg QD投与の忍容性はおおむね良好であった。新たな安全性シグナルは特定されなかった。安全性プロファイルは，タラゾパリブの既知の安全性プロファイルとおおむね一致していた。

- タラゾパリブの投与期間中，全体的に全般的健康状態・QOLおよび機能が悪化し，症状の重症度が上昇した。閉経前の患者で無月経があった患者の割合は低く，タラゾパリブの投与後も卵巣機能が維持される可能性が示唆された。

- タラゾパリブの血漿中トラフ濃度はCycle 2，3および4で同程度であり，定常状態における血漿中トラフ濃度の患者内平均値の幾何平均値は5001 pg/mLであった。

- 腫瘍のBRCA変異は評価可能な腫瘍検体の98%で認められ，ヘテロ接合性の評価が可能なBRCA変異陽性腫瘍において，1例を除くすべてでBRCA遺伝子のLOHが認められた。TP53，MYC，RAD21などのBRCA以外の遺伝子の変異に関する全体的な変異の状況は，文献に基づく予測と一致していた。

- pCR率とMYC遺伝子またはRAD21遺伝子の変異状態との間に関連性は認められなかった。患者数が少なかったことや部分集団の数値的不均衡により，TP53遺伝子の変異状態とpCRとの相関またはgLOHの状態（高度／低度）とpCRとの相関について，意味のある評価を行うことはできなかった。

- これらのバイオマーカー解析の結果は，本適応症において腫瘍病理生物学的にBRCA遺伝子変異が中心的な役割を果たしていることを裏付けるものであった。

10.4. 付録

10.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

総括報告書 Table 14.3.1.2.3

10.4.2. 治験薬と関連のある有害事象

総括報告書 Table 14.3.1.3.2

10.4.3. 死亡例一覧

総括報告書 Table 14.3.2.2.1

10.4.4. 重篤な有害事象発現症例一覧

総括報告書 Table 14.3.2.2.2

10.4.5. 重篤な有害事象発現症例の叙述

総括報告書 14.3.3 項

11. C3441030 試験（5.3.5.2.4.BC，評価資料）

治験の標題：日本人進行固形癌患者を対象としたタラゾパリブ［ポリ（アデノシン二リン酸–リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害薬］の安全性，薬物動態および抗腫瘍効果を検討する第 1 相試験

11.1. 試験概要

治験実施施設：日本（7 施設）

公表文献：

- Yoichi Naito, Yasutoshi Kuboki, Masafumi Ikeda, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of the PARP inhibitor talazoparib in Japanese patients with advanced solid tumors: Phase 1 study. Invest New Drugs. 2021 Jun 23. doi: 10.1007/s10637-021-01120-7.

治験期間：2017 年 11 月 30 日（最初の患者の最初の来院日）～2021 年 1 月 11 日（主要評価完了日）

データカットオフ日：2019 年 11 月 7 日（用量漸増パート），2021 年 1 月 11 日（拡大パート）

開発段階：第 1 相

11.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的およびそれらの評価項目を Table 11-1 に示した。

Table 11-1. 治験の目的および評価項目

種類	目的	評価項目
用量漸増パート（固形癌）		
主要		
安全性	・ 日本人固形癌患者に対し，タラゾパリブを用量漸増投与した際の安全性および忍容性を評価し，第 2 相臨床推奨用量（RP2D）／スケジュールの選定を行う	・ Cycle 1 の用量制限毒性（DLT）
副次		
安全性	・ 全般的な安全性を評価する	・ 有害事象の種類，発現頻度，重症度［米国国立がん研究所有害事象共通用語規準第 4.03 版（NCI CTCAE v4.03）に基づくグレード分類］，発現時期，重篤度およびタラゾパリブとの因果関係 ・ 臨床検査値異常の種類，発現頻度，重症度（NCI CTCAE v4.03 に基づくグレード分類）および発現時期 ・ バイタルサイン

種類	目的	評価項目
薬物動態（PK）	・ タラゾパリブ単剤の単回投与後および定常状態における PK を検討する	・ タラゾパリブの薬物動態パラメータ： ・ 単回投与：データから算出可能な範囲で以下の PK パラメータを算出：最高血漿中濃度（C_{max}），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_{last}），投与間隔中の血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC_{tau}），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），終末相の半減期（$t_{½}$）および 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}） ・ 反復投与（定常状態に到達しているとみなせる時点）：データから算出可能な範囲で以下の PK パラメータを算出：定常状態における最高血漿中濃度（$C_{ss,max}$），定常状態における最高血漿中濃度到達時間（$T_{ss,max}$），定常状態における最低血漿中濃度（$C_{ss,\ min}$），定常状態における投与間隔中の血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{ss,\ tau}$），CL/F，累積係数（R_{ac}），（$AUC_{ss,\ tau}$ /$AUC_{sd,\ tau}$）および定常状態における累積係数（R_{ss}）（$AUC_{ss,\ tau}$ /$AUC_{sd,\ inf}$）
有効性	・ タラゾパリブ単剤の予備的な抗腫瘍効果を評価する	・ 固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン第 1.1 版（RECIST v1.1）に基づく客観的奏効（OR） ・ イベント発生までの期間に関する評価項目：該当する場合，奏効期間（DOR）および無増悪生存期間（PFS）
拡大パート［生殖細胞系乳癌感受性遺伝子（gBRCA）変異陽性乳癌］		
主要		
有効性	・ gBRCA 変異陽性，ヒト上皮増殖因子受容体 2 型（HER2）陰性の局所進行または転移乳癌を有する日本人患者におけるタラゾパリブ単剤の抗腫瘍効果を評価する	・ 治験責任医師判定に基づく確定 OR（RECIST v 1.1）
副次		
有効性	・ 抗腫瘍効果をさらに評価する	・ 盲検下独立中央評価（BICR）判定に基づく OR（RECIST v1.1） ・ 病勢コントロール（DC）［16 週および 24 週時点で確定完全奏効（CR），確定部分奏効（PR）および安定（SD）である患者と定義する］ ・ イベント発生までの期間に関する評価項目：奏効までの期間（TTR），DOR，PFS および 1 年全生存期間（OS）
安全性	・ タラゾパリブの全体的な安全性プロファイルを評価する	・ 臨床検査値異常を含む有害事象の種類，発現頻度，重症度（NCI CTCAE v 4.03 に基づくグレード分類），発現時期，重篤度およびタラゾパリブとの因果関係

種類	目的	評価項目
PK	・ タラゾパリブ単剤の PK を検討する	・ タラゾパリブのトラフ濃度

11.1.2. 治験デザイン

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

用量漸増パートは，標準治療によって効果が得られなかった，あるいは標準治療がない進行固形癌成人患者を対象として，タラゾパリブ単剤の安全性，予備的な有効性および PK を逐次的コホートで検討する，非盲検試験として実施した。改変 3＋3 用量漸増法を用いて，2 用量レベル［0.75 mg 1 日 1 回（QD）および 1.0 mg QD］を評価した。1 つのコホートへの同時組み入れは最大 3 例としたが，物流上または臨床上の理由によって 4 例以上 9 例以下とした。外来にてタラゾパリブ 0.75 mg QD により投与を開始し，次コホートに参加する患者には漸増した用量を投与した。RP2D は DLT の発現頻度に基づいて決定した。

PK リードイン期間および Cycle 1 に発現した，タラゾパリブと関連する以下の有害事象を DLT とした。

- 血液学的毒性：7日間を超えて持続する Grade 4の好中球減少症，1時間を超えて持続する発熱性好中球減少症，Grade 3以上の好中球減少性感染，Grade 2以上の出血を伴うか輸血が必要な Grade 3以上の血小板減少症，Grade 4の血小板減少症，輸血が必要な Grade 3の貧血，Grade 4の貧血，Grade 3の好中球減少症または Grade 3の血小板減少症により Cycle 1で合計7日以上の休薬が生じた場合

- 非血液学的毒性：Grade 3以上の有害事象。ただし，次の場合を除く。臨床的に重要でない Grade 3以上の臨床検査値異常，臨床的に重要でない Grade 3以上の非血液学的毒性，72時間以内に医学的介入に反応する Grade 3以上の悪心，嘔吐および下痢，7日以内に Grade 2以下に回復する Grade 3以上の疲労

- 肝毒性：アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）または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）の5倍を超える（ALT または AST の異常が肝炎の症状および徴候に関連している場合はより低い閾値を考慮することとした）かつベースライン値の2倍を超える，ALT または AST が ULN の3倍以上で同時に総ビリルビン（TBili）が ULN の2倍を超える，TBili が ULN の5倍を超える

- 一般毒性：タラゾパリブに関連する毒性により規定量の75%を投与できない場合

拡大パートは，有害な（疑い含む）gBRCA 1 または gBRCA 2 変異を有する局所進行または転移乳癌の成人患者を対象に，用量漸増パートで決定した RP2D でのタラゾパリブ単剤の有効性，安全性および PK を評価する非盲検，多施設共同試験として実施した。拡大パートの患者にはタラゾパリブを 1.0 mg QD（本治験の用量漸増パートで決定された RP2D）で投与した。拡大パートの有効性評価には BICR を含めた。

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

11.1.3. 診断および主な組み入れ基準

用量漸増パート：

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

用量漸増パートでは次の基準に該当する患者は除外した。ステロイドの投与が必要な既知の症候性脳転移を有する，治験薬初回投与前 4 週間以内に大きな外科的処置，全身抗がん療法または放射線療法の治療歴を有する，治験薬初回投与前 2 週間以内に骨病変による痛みのために緩和的放射線療法を受けた，過去に造血幹細胞移植を必要とする高用量化学療法を受けた，過去に骨髄の 25%を超える領域に放射線照射を受けた。

拡大パート：

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

拡大パートでは次の基準に該当する患者は除外した。術前および術後補助化学療法の治療歴がない，一次治療の対象となる局所進行または転移乳癌患者［ただし，治験責任医師がタラゾパリブなどのポリ（アデノシン二リン酸リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害薬による治療が患者にとって最善であると判断した場合を除く］，PARP 阻害薬（iniparib を除く）による治療歴がある，局所進行または転移乳癌に対して施行されたプラチナ製剤投与中に客観的な疾患進行が認められた，治験薬投与開始前 14 日以内に細胞傷害性化学療法，放射線療法，抗ホルモン療法またはその他の標的抗がん療法を受けた，HER2 陽性乳癌を有する，活動性炎症性乳癌［Tumor, node, metastasis（TNM）分類が T4d である］を有する。

11.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

11.1.4.1. 治験薬およびロット番号

Table 11-2. Investigational Product Description

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
Talazoparib 0.25 mg bottle 30 count (MDV3800 capsules)	1610237	17-002129	0.25 mg	Capsule
Talazoparib 0.25 mg bottle 30 count (MDV3800 capsules)	1800870	18-000623	0.25 mg	Capsule
Talazoparib 0.25 mg bottle 30 count (MDV3800 capsules)	1912495	19-003204	0.25 mg	Capsule
Talazoparib 1 mg bottle 30 count (MDV3800 capsules)	1800873	18-000626	1 mg	Capsule
Talazoparib 1 mg bottle 30 count (MDV3800 capsules)	1810119	18-002600	1 mg	Capsule
Talazoparib 1 mg bottle 30 count (MDV3800 capsules)	1905903	19-002206	1 mg	Capsule

11.1.4.2. 用法および用量，投与期間

タラゾパリブカプセル剤を食事の有無にかかわらず同時刻に QD 連日経口投与した。連続 PK 採血（Cycle 1 Day -7 および Cycle 1 Day 22）の前には，空腹時に十分な量の水とともにタラゾパリブを服用した［患者は少なくとも投与前 6 時間，投与後 1 時間は飲食（水を除く）を控えた］。サイクルの定義は，Day 1 の投与から次のサイクルの Day 1 の投与前までの期間と定義した。投与延期がない場合 1 サイクルは 28 日間とした。ただし，例外として用量漸増パートの Cycle 1 では 7 日間のリードイン期間を設け，Day -7 に単回のリードイン投与を行った。

外国第 1 相試験（PRP-001 試験）では 0.025 mg QD（開始用量）から 1.1 mg QD までの用量漸増法を用いて，単剤の最大耐量（MTD）および RP2D を評価し，MTD/RP2D は 1.0 mg QD と決定された。この結果に基づき，本治験の用量漸増パートでは，MTD/RP2D より 1 用量レベルを低く，DLT が認められていない 0.75 mg QD を開始用量として設定した。

拡大パートでは，用量漸増パートで特定した RP2D に基づきタラゾパリブの投与は 1.0 mg QD とした。中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30～59 mL/min）を有する患者では，開始用量は 1 用量レベルの低い 0.75 mg QD とした。

治験期間中，タラゾパリブ 0.25 mg カプセル剤は個別ボトルで提供し，国の規制要件に従ってラベルを貼付した。拡大パートでは，開始用量の治験薬としてタラゾパリブ 1.0 mg カプセル剤を提供し，0.25 mg カプセル剤は，減量を必要とした患者にのみ使用した。

11.1.5. 評価項目

11.1.5.1. 有効性の評価項目

腫瘍評価：画像検査には胸部，腹部および骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）または磁気共鳴画像（MRI）スキャンを含めた。ベースライン時に特定し，報告した各病変の評価に用いたものと同じ画像検査法を，それ以降の腫瘍評価で用いた。

抗腫瘍効果の評価：ベースライン時，投与期間中，疾患進行（病状悪化など）が疑われるあらゆる時点，投与を中止した時点（過去 6 週間以内に実施していない場合）および疾患進行が臨床的に疑われる時点で行われた放射線学的画像による腫瘍評価に基づいた。抗腫瘍効果の評価

は，RECIST v1.1 を用いて行った。拡大パートでは，完全奏効（CR）および部分奏効（PR）は，1 回目の画像で奏効が示されてから 4 週間以上の間隔をあけた 2 回目の画像評価で確定した。さらに，BICR を実施した。

拡大パートでの適格性判定のための gBRCA 変異の評価：拡大パートに組み入れる患者は，BRACAnalysis CDx 検査により有害な（疑い含む）または病的な gBRCA 1 もしくは gBRCA 2 の変異が特定されていることとした。

11.1.5.2. 薬物動態の評価項目

各患者および各投与群（該当する場合）について，濃度–時間データを用いてノンコンパートメント法により以下のタラゾパリブの PK パラメータを算出した。定量下限未満のデータは 0 とした。PK 解析には実際の検体採取時刻を使用した。血漿中 PK パラメータを Table 11-3 に示した。

PK 解析用に約 1 mL 以上の血漿を得るために約 3 mL 採血した。採血には，適切にラベルを貼付したエチレンジアミン四酢酸三カリウム塩入り採血管を用いた。

用量漸増パートでは，リードイン期間（Cycle 1 Day -7 の投与前およびタラゾパリブ単回投与後 0.50，0.75，1，2，3，4，6，8，10 時間）に採血し，その後，Cycle 1 Day -6 から Day -3 までの期間に投与後 24，48，72 および 96 時間の採血を行った。Cycle 1 Day 1 の投与前採血を Cycle 1 Day -7 の投与 168 時間後の採血とした。Cycle 1 Day 15 にも投与前に採血した。反復投与後の PK 採血は，Cycle 1 Day 22 の投与前，投与後 0.50，0.75，1，2，3，4，6，8，10 時間に実施した。さらに，Cycle 1 Day 23，Cycle 3 Day 1 および Cycle 4 Day 1 にも投与前採血を実施した。

拡大パートでは，トラフ PK 解析用に Cycle 2～4 の Day 1 に採血した。採血日の投与が延期された場合（例：治験薬と関連のある毒性のため），規定外の PK 解析用検体として，休薬を開始した日に採血した。

治験依頼者の標準業務手順書に従い，バリデーション済みの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。

Table 11-3. Plasma Pharmacokinetic Parameters of Talazoparib

Parameter	State	Definition	Method of Determination
C_{max}	sd, ss	Maximum plasma concentration	Observed directly from data
T_{max}	sd, ss	Time at which C_{max} occurred	Observed directly from data as time of first occurrence
AUC_{last}	sd	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/log trapezoidal method
AUC_{inf}[a]	sd	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinity	$AUC_{last} + (C_{last}/k_{el})$, where C_{last} is the predicted plasmaconcentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis
AUC_{tau}	sd, ss	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to time tau (τ), where τ=24 hours for QD dosing	Linear/log trapezoidal method
$t_{½}$[a]	sd	Terminal half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} was the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time profile
CL/F[a]	sd, ss	Apparcnt clcarancc	Singlc dosc: Dosc/AUC_{inf} Steady-state: Dose/AUC_{tau}
V_z/F[a]	sd	Apparent volume of distribution	Single dose: Dose/($AUC_{inf} \times k_{el}$) Steady-state: Dose/($AUC_{tau} \times k_{el}$)
C_{min}	ss	Lowest concentration observed during the dosing interval	Observed directly from data
R_{ac}	ss	Accumulation ratio based on AUC (observed)	Steady-state AUC_{tau}/Single dose AUC_{tau}
R_{ss}[a]	ss	Accumulation ratio based on AUC (predicted)	Steady-state AUC_{tau}/Single dose AUC_{inf}
C_{max}(dn)	sd, ss	Dose normalized C_{max}	C_{max}/Dose
AUC_{last}(dn)	sd	Dose normalized AUC_{last}	AUC_{last}/Dose
AUC_{inf}(dn)[a]	sd	Dose normalized AUC_{inf}	AUC_{inf}/Dose
AUC_{taut}(dn)	ss	Dose normalized AUC_{tau}	AUC_{tau}/Dose
C_{min}(dn)	ss	Dose normalized C_{min}	C_{min}/Dose

PK parameters for the dose escalation part were calculated using an internally validated software system, electronic noncompartmental analysis (Version 2.2.4); pharmacokinetic concentration data were published using an internally validated software system: open noncompartmental analysis (Version 2.3).
a. If data permit.

11.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性評価は，有害事象，重篤な有害事象，バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図（ECG），臨床検査値（妊娠検査を含む），薬物誘発性肝障害（DILI）が疑われる事象の収集および併用薬の確認により実施した。

11.1.6. 統計解析方法

一般的に，標準アルゴリズムに従った補完を除き，有効性および安全性の評価項目に対して欠測値は補完しなかった。期間を算出するときに日付が必要な場合は完全にまたは部分的に日付を補完した。

仮説検定および統計的決定規則：本治験では正式な仮説検定を計画しなかった。用量漸増パートの目的は RP2D を決定することであった。治験実施計画書に適合した対象集団（PPAS）で DLT 評価可能例が 6 例以上存在する用量において DLT 発現頻度が 33%未満の最高用量を RP2D と推定した。拡大パートの目的は客観的奏効率（ORR）を推定することであった。確定 ORR の両側 90%信頼区間（CI）の下限が 18.4%（過去の第 3 相試験において治験責任医師が選択した治療薬群で観察された ORR）を上回る場合，タラゾパリブは gBRCA 変異陽性の局所進行または転移乳癌を有する日本人患者において臨床的に意義のある抗腫瘍効果が示されると考えた。

主要 Estimand：本治験（用量漸増パートおよび拡大パート）の主要 estimand は，複合 estimand（服薬遵守と効果の両方を考慮したもの）であり，主要目的または主要評価項目に沿って定義した。これには 4 つの構成要素（対象集団，変数，中間事象および集団レベルの変数の要約）を設定した。

解析対象集団：本治験の解析対象集団を Table 11-4 に示した。

用量漸増パートでタラゾパリブの投与を受けた 9 例全例が，最大の解析対象集団（FAS），PPAS，安全性解析対象集団，PK パラメータおよび PK 濃度の解析対象集団に含まれた。

拡大パートでタラゾパリブの投与を受けた 19 例全例が，FAS，安全性解析対象集団および PK 濃度の解析対象集団に含まれた。

用量漸増パートと拡大パートのいずれにおいても FAS と安全性解析対象集団は同じであった。

Table 11-4. 解析対象集団

集団	説明
登録患者	同意文書に署名した患者
最大の解析対象集団（FAS）	治験薬の投与に割り付けられ，少なくとも 1 回投与を受けた患者
治験実施計画書に適合した対象集団（PPAS）	PPAS は第 2 相臨床推奨用量（RP2D）の評価可能集団で，用量漸増パートでの FAS のサブセットとした。Cycle 1 で重大な投与逸脱があった患者はこの集団から除外した。
安全性解析対象集団	治験薬の投与に割り付けられ，少なくとも 1 回投与を受けた患者
薬物動態（PK）パラメータの解析対象集団	用量漸増パートにおいて，治験薬の投与を受けた登録患者のうち，少なくとも 1 つの PK パラメータを推定するための十分な情報が得られている患者
PK 濃度の解析対象集団	治験薬を投与され，少なくとも 1 つの測定濃度を有する登録患者

有効性評価項目の解析（用量漸増パートおよび拡大パート）：

有効性の解析は FAS を対象として実施した。

有効性の主要評価項目（拡大パート）：

確定客観的奏効（OR）：確定 OR について estimand 複合ストラテジーを用いて評価した。治験責任医師判定（RECIST v1.1）により OR が確定した患者数とその割合および正確な両側 90% CI を示した。

有効性の副次評価項目（用量漸増パートおよび拡大パート）：

OR（用量漸増パートおよび拡大パート）：
用量漸増パートについては，最良総合効果（未確定）別および評価不能理由別に患者数とその

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

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

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

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

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

PK 評価項目の解析（用量漸増パートおよび拡大パート）：

PK パラメータの解析対象集団および PK 濃度の解析対象集団について，それぞれ血漿中 PK パラメータおよびタラゾパリブ濃度を解析した。

用量漸増パート：血漿中 PK パラメータ（Table 11-3）をノンコンパートメント法により算出した。リードイン期間の単回投与および Cycle 1 Day 22 時点の定常状態における PK パラメータを記述的に要約した。

拡大パート：定常状態におけるトラフ濃度（C_{trough}）を，サイクル数および日数別に記述的に要約した。

安全性評価項目の解析（用量漸増パートおよび拡大パート）：

用量漸増パートの Cycle 1 の DLT は PPAS を対象として評価し，それ以外の安全性解析は安全性解析対象集団について評価した。

安全性の主要評価項目（用量漸増パート）：

Cycle 1 の DLT：DLT について estimand 複合ストラテジーを用いて評価した。DLT（血液学的毒性，非血液学的毒性，肝毒性および一般毒性）の発現例数とその割合を用量別および全体で示した。

安全性の副次評価項目（用量漸増パートおよび拡大パート）：

すべての有害事象を，解析時に最新版であった ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 23.1 を用いてコード化した。毒性グレードは NCI CTCAE v4.03 に従って判定した。

治験治療下で発現した有害事象について要約した。要約には MedDRA 基本語または集積用語別，死亡を含む重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験薬の休薬に至った有害事象，治験薬の減量に至った有害事象，最大グレード別および治験薬との因果関係別の発現頻度を含めた。

投与期間中に認められた臨床検査異常値の記述統計量（患者数および割合）を一覧で示した。各臨床検査パラメータにおいて，割合を算出するための分母には NCI CTCAE を用いたグレード判定が可能な患者数を用いた（すなわち，Grade 0，1，2，3 または 4 に分類可能な患者数）。

11.2. 試験結果

11.2.1. 治験参加者の内訳および特性

患者の内訳：

BRCA 1/2 遺伝子変異検査による事前スクリーニングを含め 104 例をスクリーニングし，そのうち 28 例（用量漸増パート 9 例，拡大パート 19 例）を組み入れた。

用量漸増パートでは 9 例（0.75 mg QD：3 例，1.0 mg QD：6 例）がタラゾパリブの投与を少なくとも 1 回受けた。投与期間中に 9 例全例が PD（8 例，88.9%）または全身健康状態の悪化（1 例）により投与を中止した。9 例全例が追跡調査（投与中止後 28～35 日の追跡調査）に移行し，このうち 8 例は追跡調査期を完了したが，1 例は緩和治療のため遠方の病院に転院したため追跡中止となった。

拡大パートでは 19 例にタラゾパリブ 1.0 mg QD 投与を割り付けた。19 例中 2 例は中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30～59 mL/min）を有していたことから 1 用量レベルの低い 0.75 mg QD で投与が開始されたが，19 例全例がタラゾパリブの投与を少なくとも 1 回受けた。なお，スクリーニング不適格例は 3 例（事前スクリーニング不適格例には含まれない）であった。

拡大パートでは，データカットオフ日時点で 8 例（42.1%）が投与継続中で，11 例（57.9%）が PD により投与を中止していた。投与を中止した 11 例は追跡調査（投与中止後 28～35 日の追跡調査）を完了した。長期追跡調査期に 1 例が死亡した。

人口統計学的特性：

用量漸増パート 9 例の性別は男性 4 例，女性 5 例であった。平均年齢［±標準偏差（SD）］は 61.9（±12.0）歳で，体重および体格指数（BMI）の平均値（±SD）は，それぞれ 52.6（±10.4）kg および 21.3（±3.2）kg/m^2 であった。9 例全例がアジア人（日本人）であり，ヒスパニック系またはラテン系民族ではなかった。

拡大パート 19 例は全員アジア人（日本人）女性であり，ヒスパニック系またはラテン系民族ではなかった。平均年齢（±SD）は 54.5（±14.9）歳で，体重および BMI の平均値（±SD）は，それぞれ 52.6（±10.7）kg および 21.2（±4.0）kg/m^2 であった。

11.2.2. 有効性の結果

有効性の主要評価項目（拡大パート）：

最良総合効果，OR（治験責任医師判定）：OR（CR または PR）は 1 回目の画像で奏効が示されてから 4 週間以上の間隔をあけた 2 回目の画像評価で確定した。データカットオフ日時点で，OR（治験責任医師判定）が確定した患者は 11 例［57.9%（90% CI: 36.8, 77.0）］で，ORR の両側 90% CI の下限は 18.4%を上回った（Table 11-5）。タラゾパリブ 1.0 mg QD は，gBRCA 変異陽性の局所進行または転移乳癌を有する日本人患者において臨床的に意味のある抗腫瘍効果を示した。

Table 11-5. Summary of Best Overall Response (Confirmed), Objective Response and Disease Control Based on Derived Investigator Assessment (RECIST v1.1) - Expansion Part (Full Analysis Set) (Protocol C3441030)

	Talazoparib 1.0 mg (N=19)
Confirmed Best Overall Response, n (%)	
Complete response (CR)	0
Partial response (PR)	11 (57.9)
Stable disease (SD)	7 (36.8)
Non-CR/Non-PD	0
SD+Non-CR/Non-PD	7 (36.8)
Progressive disease (PD)	1 (5.3)
Not evaluable (NE)	0
Objective Response (CR+PR), n (%)	11 (57.9)
90% CI [1]	36.8, 77.0
Disease Control (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD), n (%)	18 (94.7)
90% CI [1]	77.4, 99.7

[1] Clopper-Pearson method used.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22APR2021 (10:58) Source Data: adrsd Table Generation: 06MAY2021 (10:16)
(Cutoff date : 11Jan2021 Snapshot date : 20Apr2021) Output File: ./csr6/C3441030 expansion/adrsd borc s001 1 b

有効性の副次評価項目（用量漸増パートおよび拡大パート）：

用量漸増パート

最良総合効果，OR および DC（治験責任医師判定）：
タラゾパリブ 0.75 mg QD または 1.0 mg QD を投与し，未確定 CR または PR が認められた患者はいなかった。DC（CR＋PR＋安定＋non-CR/non-PD）は 4 例［44.4%（95% CI: 13.7, 78.8）］に認められ，このうち 3 例［50.0%（95% CI: 11.8, 88.2）］はタラゾパリブ 1.0 mg QD 投与であった。

イベント発生までの期間に関する評価項目，PFS および DOR：
データカットオフ日時点で PFS イベントは 8 例（88.9%）に認められ，打ち切りは 1 例

（11.1%）であった（新たな抗がん療法を開始）。PFS の中央値は 3.0 ヵ月（95% CI: 1.2, 4.9）であり，6 ヵ月時点の無増悪生存率は 13.3%（95% CI: 0.7, 44.1）であった。未確定 CR または PR が認められた患者はいなかったため DOR の評価は行わなかった。

拡大パート

最良総合効果，OR および DC（BICR 判定）：
データカットオフ日時点で OR（BICR 判定）が確定した患者は 10 例［52.6%（90% CI: 32.0, 72.6）］であった。確定 DC（CR＋PR＋安定＋non-CR/non-PD）は 17 例［89.5%（90% CI: 70.4, 98.1）］に認められた。

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

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

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

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

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

11.2.3. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

タラゾパリブの PK 解析（用量漸増パート）：

タラゾパリブの PK パラメータ：

PK パラメータの定義は Table 11-3 に示した。結果の記述的要約を Table 11-6 に示した。

日本人患者にタラゾパリブを単回経口投与したとき，タラゾパリブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値はタラゾパリブ 0.75 mg QD 投与で 0.983 時間，1.0 mg QD 投与で 0.967 時間であった。AUC_{inf} および C_{max} を指標としたタラゾパリブの曝露量は 0.75 mg QD 投与よりも 1.0 mg QD 投与

で増加した。タラゾパリブ 0.75 mg QD 投与および 1.0 mg QD 投与で，$t_{½}$の平均値はそれぞれ 56.60 時間および 50.73 時間，CL/F の幾何平均値はそれぞれ 6.968 L/hr および 5.010 L/hr であり，V_z/F の幾何平均値はそれぞれ 551.8 L および 361.1 L であった。

反復経口投与後の Day 22 の T_{max}（中央値）はタラゾパリブ 0.75 mg QD 投与および 1.0 mg QD 投与のいずれにおいても約 1 時間であった。リードイン期と同様に，AUC_{tau}（QD 投与で tau は 24 時間），C_{max} および投与間隔中の C_{min} はタラゾパリブ 0.75 mg QD 投与よりも 1.0 mg QD 投与で増加した。AUC_{tau} に基づく CL/F の幾何平均値はタラゾパリブ 0.75 mg QD 投与および 1.0 mg QD 投与で，それぞれ 5.898 L/hr および 4.086 L/hr であった。C_{trough}（投与前濃度）の中央値が同程度であったことから，おおむね Day 15 までに定常状態に達したと考えられた。

R_{ac} の幾何平均値はタラゾパリブ 0.75 mg QD 投与で 2.734，1.0 mg QD 投与で 2.866 であった。AUC_{tau}（反復投与時）の R_{ss} と AUC_{inf}（単回投与時）の R_{ss} を比較して，単回投与から定常状態の PK 曝露量の線形性を評価した。その結果，R_{ss} の幾何平均値はタラゾパリブ 0.75 mg QD 投与で 1.181，1.0 mg QD 投与で 1.249 であった。

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

Table 11-6. Descriptive Summary of Plasma Talazoparib (PF-06944076) Pharmacokinetic Parameter Values - Dose Escalation Part (Pharmacokinetic Parameter Analysis Set) (Protocol C3441030)

Parameter (Units)[a]	Parameter Summary Statistics by PF-06944076 Treatment Group	
	Talazoparib 0.75 mg (N=3)	Talazoparib 1.0 mg (N=6)
Lead-in Single Dose Period (0 to 168 hrs)		
N1, N2	3, 3	6, 4
AUC_{tau} (ng.hr/mL)	46.55 (20)	85.39 (44)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	97.48 (17)	159.1 (33)
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	107.5 (12)	199.7 (9)
C_{max} (ng/mL)	7.244 (34)	13.78 (26)
T_{max} (hr)	0.983 (0.750-1.92)	0.967 (0.467-1.98)
$t_{1/2}$ (hr)	56.60±17.860	50.73±10.121
CL/F (L/hr)	6.968 (12)	5.010 (9)
V_z/F (L)	551.8 (42)	361.1 (20)
AUC_{inf} (dn) (ng.hr/mL/mg)	143.6 (12)	199.7 (9)
AUC_{last} (dn) (ng.hr/mL/mg)	129.7 (17)	159.1 (33)
C_{max} (dn) (ng/mL/mg)	9.665 (34)	13.78 (26)
Day 22 Steady State Period (0 to 24 hrs)		
N1, N2	3, 3	6, 4
AUC_{tau} (ng.hr/mL)	127.2 (6)	244.7 (21)
C_{max} (ng/mL)	14.44 (26)	32.84 (14)
C_{min} (ng/mL)	2.175 (8)	3.645 (49)
T_{max} (hr)	1.02 (0.967-1.87)	1.03 (0.733-1.92)
CL/F (L/hr)	5.898 (7)	4.086 (21)
R_{ac}	2.734 (24)	2.866 (64)
R_{ss}	1.181 (12)	1.249 (14)
AUC_{tau} (dn) (ng.hr/mL/mg)	169.4 (7)	244.7 (21)
C_{max} (dn) (ng/mL/mg)	19.24 (26)	32.84 (14)
C_{min} (dn) (ng/mL/mg)	2.897 (8)	3.645 (49)

Source: Table 14.4.5.1.A and 14.4.5.2.A
a. Geometric mean (Geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; Arithmetic mean±SD for $t_{1/2}$.
N = Total number of subjects in the treatment group in the indicated population.
N1 = Number of subjects contributing to the summary statistics.
N2 = Number of subjects where $t_{1/2}$, AUC_{inf}, AUC_{inf}(dn), CL/F, V_z/F (Lead-in Single Dose Period) and R_{ss} (Day 22 Steady State Period) were determined.
NC = Not calculated.
dn=dose normalized to a 1 mg dose.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20MAY2021 (08:21) Source Data: adpp Table Generation: 04JUN2021 (12:01)
(Cutoff date : 07Nov2019 Snapshot date : 31Jan2020) Output
File: ./csr6/C3441030 dose escalation esub PK/adpp s901 sd d22

タラゾパリブの PK 解析（拡大パート）：

タラゾパリブの C_{trough}：

拡大パートにおける血漿中タラゾパリブの C_{trough} の平均値を Table 11-7 に示した。

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

Table 11-7. Mean Plasma Talazoparib Ctrough on Cycle 2 (Day 1), Cycle 3 (Day 1) and Cycle 4 (Day 1) - Expansion Part (Pharmacokinetic Concentration Analysis Set) (Protocol C3441030)

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

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

安全性の結果

投与期間および用量強度：

用量漸増パート

タラゾパリブの投与期間の中央値は 84.0 日（範囲：29～286 日）であった。投与期間が 91 日以上の患者は 4 例（44.4%）であった（0.75 mg QD で 1 例，1.0 mg QD で 3 例）。開始サイクル数の中央値は 3.0（範囲：1～9）であり，3 例（33.3%）は 5 サイクル以上であった。少なくとも 1 回休薬した患者は 2 例（22.2%）で，うち 1 例は 3 週間以上休薬した。

タラゾパリブ累積投与量の中央値は 83.00 mg（範囲：28.00～154.50 mg）であり，減量（理由を問わない）を考慮したタラゾパリブの相対用量強度の中央値は 100.0%（範囲：54.2～100.0%）であった。減量した患者は 1 例（2 用量レベルの減量）で 8 例は減量しなかった。

拡大パート

タラゾパリブ投与期間の中央値は 196.0 日（範囲：80～502 日）であった。投与期間が 91 日以上の患者は 17 例（89.5%）であった。開始サイクル数の中央値は 7.0（範囲：2～19）であり，16 例（84.2%）は 5 サイクル以上であった。少なくとも 1 回休薬した患者は 14 例（73.7%）で，うち 9 例は 3 週間以上休薬した。

タラゾパリブ累積投与量の中央値は 156.50 mg（範囲：49.00～486.00 mg）であり，減量（理由を問わない）を考慮したタラゾパリブの相対用量強度の中央値は 75.0%（範囲：53.8～100.0%）であった。減量した患者は 11 例（7 例が 1 用量レベルの減量，4 例が 2 用量レベルの減量）で，8 例は減量しなかった。

11.2.3.1. DLT

主要評価項目の結果，Cycle 1 における DLT（用量漸増パート）

用量漸増パートに組み入れた 9 例［タラゾパリブ 0.75 mg QD（3 例）または 1.0 mg QD（6 例）］に DLT は認められなかった。したがって，進行固形癌を有する日本人成人患者におけるタラゾパリブ単剤投与の RP2D は 1.0 mg QD と決定した。

11.2.3.2. 有害事象

必要に応じ，タラゾパリブを休薬または減量することにより，もしくは標準的な支持療法により有害事象は管理可能であった。

用量漸増パート：

9 例全例に有害事象が認められた。有害事象の発現件数は 29 件で，このうち 11 件（5 例）はタラゾパリブと関連があると判断された。

用量漸増パートで認められた因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象を MedDRA 基本語（または特定の集積用語）別に Table 11-8 および Table 11-9 に示した。

用量漸増パートで認められた因果関係を問わない主な有害事象（発現例数 2 例以上）は貧血，ALT 増加，好中球減少症，斑状丘疹状皮疹，口内炎および血小板減少症であった。治験薬と関連のある主な有害事象（発現例数 2 例以上）は好中球減少症，口内炎および血小板減少症であった。

Table 11-8. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term with Selected Cluster Terms in Decreasing Frequency Order (All Causalities) - Dose Escalation Part (Safety Analysis Set) (Protocol C3441030)

Number of Subjects Evaluable for AEs	Talazoparib 0.75 mg (N=3)	Talazoparib 1.0 mg (N=6)	Total (N=9)
Number (%) of Subjects: by Preferred Term or Cluster Term	n (%)	n (%)	n (%)
ANEMIA	0	2 (33.3)	2 (22.2)
Alanine aminotransferase increased	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)
NEUTROPENIA	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)
Rash maculo-papular	0	2 (33.3)	2 (22.2)
Stomatitis	0	2 (33.3)	2 (22.2)
THROMBOCYTOPENIA	0	2 (33.3)	2 (22.2)
Arthralgia	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (16.7)	1 (11.1)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Brain cancer metastatic	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Cheilitis	0	1 (16.7)	1 (11.1)
Dental caries	0	1 (16.7)	1 (11.1)
Dysgeusia	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Dyshidrotic eczema	0	1 (16.7)	1 (11.1)
Essential hypertension	0	1 (16.7)	1 (11.1)
LEUKOPENIA	0	1 (16.7)	1 (11.1)
Nausea	0	1 (16.7)	1 (11.1)
Oedema peripheral	0	1 (16.7)	1 (11.1)
Otitis media acute	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Sinusitis	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Sputum increased	0	1 (16.7)	1 (11.1)
Toothache	0	1 (16.7)	1 (11.1)
Tumour pain	1 (33.3)	0	1 (11.1)

Subjects are only counted once per treatment per event.
Includes data up to 30 days after last dose of study drug.
The following preferred terms fall under each cluster term: NEUTROPENIA - Neutropenia or Neutrophil count decreased;
LEUKOPENIA - Leukopenia or White blood cell count decreased; LYMPHOPENIA - Lymphocyte count decreased or Lymphopenia;
THROMBOCYTOPENIA - Platelet count decreased or Thrombocytopenia; ANEMIA - Anaemia or Haematocrit decreased or Haemoglobin decreased.
MedDRA v23.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2021 (15:08) Source Data: adae Table Generation: 12MAY2021 (15:36)
(Cutoff date : 07Nov2019 Snapshot date : 31Jan2020) Output File: ./csr6/C3441030 dose escalation esub/adae s180

Table 11-9. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term with Selected Cluster Terms in Decreasing Frequency Order (Treatment Related) - Dose Escalation Part (Safety Analysis Set) (Protocol C3441030)

Number of Subjects Evaluable for AEs	Talazoparib 0.75 mg (N=3)	Talazoparib 1.0 mg (N=6)	Total (N=9)
Number (%) of Subjects: by Preferred Term or Cluster Term	n (%)	n (%)	n (%)
NEUTROPENIA	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)
Stomatitis	0	2 (33.3)	2 (22.2)
THROMBOCYTOPENIA	0	2 (33.3)	2 (22.2)
ANEMIA	0	1 (16.7)	1 (11.1)
Dysgeusia	1 (33.3)	0	1 (11.1)
LEUKOPENIA	0	1 (16.7)	1 (11.1)
Nausea	0	1 (16.7)	1 (11.1)
Rash maculo-papular	0	1 (16.7)	1 (11.1)

Subjects are only counted once per treatment per event.
Includes data up to 30 days after last dose of study drug.
The following preferred terms fall under each cluster term: NEUTROPENIA - Neutropenia or Neutrophil count decreased;
LEUKOPENIA - Leukopenia or White blood cell count decreased; LYMPHOPENIA - Lymphocyte count decreased or Lymphopenia;
THROMBOCYTOPENIA - Platelet count decreased or Thrombocytopenia; ANEMIA - Anaemia or Haematocrit decreased or Haemoglobin decreased.
MedDRA v23.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2021 (15:08) Source Data: adae Table Generation: 12MAY2021 (15:37)
(Cutoff date : 07Nov2019 Snapshot date : 31Jan2020) Output File: ./csr6/C3441030 dose escalation esub/adae s183

拡大パート：

19 例全例に有害事象が認められた。有害事象の発現件数は 124 件で，このうち 94 件（19 例）はタラゾパリブと関連があると判断された。

拡大パートで認められた因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象を MedDRA 基本語（または特定の集積用語）別に Table 11-10 および Table 11-11 に示した。

拡大パートで認められた因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 20%以上）は，骨髄抑制（貧血，好中球減少症，白血球減少症，血小板減少症），口内炎，脱毛症，倦怠感，胃腸障害（悪心，便秘）および頭痛であった。治験薬と関連のある主な有害事象（発現頻度 20%以上）は，骨髄抑制（貧血，好中球減少症，白血球減少症，血小板減少症），口内炎，脱毛症および倦怠感であった。

Table 11-10. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term with Selected Cluster Terms in Decreasing Frequency Order (All Causalities) - Expansion Part (Safety Analysis Set) (Protocol C3441030)

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by Preferred Term or Cluster Term	Talazoparib 1.0 mg (N=19) n (%)
ANEMIA	13 (68.4)
NEUTROPENIA	12 (63.2)
LEUKOPENIA	8 (42.1)
Stomatitis	7 (36.8)
Alopecia	6 (31.6)
THROMBOCYTOPENIA	6 (31.6)
Malaise	5 (26.3)
Nausea	5 (26.3)
Constipation	4 (21.1)
Headache	4 (21.1)
Dizziness	3 (15.8)
Fatigue	3 (15.8)
Cheilitis	2 (10.5)
Cough	2 (10.5)
Decreased appetite	2 (10.5)
Diarrhoea	2 (10.5)
Dysgeusia	2 (10.5)
Dyspnoea	2 (10.5)
Nasopharyngitis	2 (10.5)
Oropharyngeal pain	2 (10.5)
Abdominal pain	1 (5.3)
Abdominal pain upper	1 (5.3)
Alanine aminotransferase increased	1 (5.3)
Arthralgia	1 (5.3)
Ascites	1 (5.3)
Asthenopia	1 (5.3)
Cholelithiasis	1 (5.3)
Conjunctivitis	1 (5.3)
Dermatitis contact	1 (5.3)
Dry eye	1 (5.3)
Dry skin	1 (5.3)
Epigastric discomfort	1 (5.3)
Fall	1 (5.3)
Gastritis	1 (5.3)
Hyperglycaemia	1 (5.3)
LYMPHOPENIA	1 (5.3)
Myalgia	1 (5.3)
Nail pigmentation	1 (5.3)
Pain in extremity	1 (5.3)

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by Preferred Term or Cluster Term	Talazoparib 1.0 mg (N=19) n (%)
Pain of skin	1 (5.3)
Paralysis recurrent laryngeal nerve	1 (5.3)
Pericardial effusion	1 (5.3)
Pruritus	1 (5.3)
Pyrexia	1 (5.3)
Rash	1 (5.3)
Rash maculo-papular	1 (5.3)
Rib fracture	1 (5.3)
Tooth fracture	1 (5.3)
Tooth loss	1 (5.3)
Toothache	1 (5.3)
Urticaria	1 (5.3)
Vomiting	1 (5.3)

Subjects are only counted once per treatment per event.
Includes data up to 30 days after last dose of study drug.
The following preferred terms fall under each cluster term: NEUTROPENIA - Neutropenia or Neutrophil count decreased;
LEUKOPENIA - Leukopenia or White blood cell count decreased; LYMPHOPENIA - Lymphocyte count decreased or Lymphopenia;
THROMBOCYTOPENIA - Platelet count decreased or Thrombocytopenia; ANEMIA - Anaemia or Haematocrit decreased or Haemoglobin decreased.
MedDRA v23.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22APR2021 (10:58) Source Data: adae Table Generation: 06MAY2021 (10:16)
(Cutoff date : 11Jan2021 Snapshot date : 20Apr2021) Output File: ./csr6/C3441030_expansion/adae_s180_b

Table 11-11. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term with Selected Cluster Terms in Decreasing Frequency Order (Treatment Related) - Expansion Part (Safety Analysis Set) (Protocol C3441030)

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by Preferred Term or Cluster Term	Talazoparib 1.0 mg (N=19) n (%)
ANEMIA	13 (68.4)
NEUTROPENIA	12 (63.2)
LEUKOPENIA	8 (42.1)
Alopecia	6 (31.6)
Stomatitis	6 (31.6)
THROMBOCYTOPENIA	6 (31.6)
Malaise	5 (26.3)
Constipation	3 (15.8)
Dizziness	3 (15.8)
Headache	3 (15.8)
Nausea	3 (15.8)
Dysgeusia	2 (10.5)
Dyspnoea	2 (10.5)
Fatigue	2 (10.5)
Abdominal pain upper	1 (5.3)
Alanine aminotransferase increased	1 (5.3)
Arthralgia	1 (5.3)
Cheilitis	1 (5.3)
Decreased appetite	1 (5.3)
Dry eye	1 (5.3)
Dry skin	1 (5.3)
Epigastric discomfort	1 (5.3)
Gastritis	1 (5.3)
Hyperglycaemia	1 (5.3)
LYMPHOPENIA	1 (5.3)
Myalgia	1 (5.3)
Nail pigmentation	1 (5.3)
Pain of skin	1 (5.3)
Pericardial effusion	1 (5.3)
Pruritus	1 (5.3)
Rash maculo-papular	1 (5.3)
Tooth fracture	1 (5.3)
Urticaria	1 (5.3)
Vomiting	1 (5.3)

Subjects are only counted once per treatment per event.
Includes data up to 30 days after last dose of study drug.
The following preferred terms fall under each cluster term: NEUTROPENIA - Neutropenia or Neutrophil count decreased;
LEUKOPENIA - Leukopenia or White blood cell count decreased; LYMPHOPENIA - Lymphocyte count decreased or Lymphopenia;
THROMBOCYTOPENIA - Platelet count decreased or Thrombocytopenia; ANEMIA - Anaemia or Haematocrit decreased or Haemoglobin decreased.
MedDRA v23.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22APR2021 (10:58) Source Data: adae Table Generation: 06MAY2021 (10:16)
(Cutoff date : 11Jan2021 Snapshot date : 20Apr2021) Output File: ./csr6/C3441030_expansion/adae_s183_b

Grade 3 以上の有害事象：

用量漸増パートでは Grade 4 または Grade 5 の有害事象は認められなかった。Grade 3 の有害事象が 3 例に認められ，その内訳は貧血 1 例，遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍 1 例，白血球数減少および好中球数減少（2 件）1 例であった。このうち，1 例［白血球数減少および好中球数減少（2 件）］は治験薬と関連があると判断された。

拡大パートでは Grade 4 または Grade 5 の有害事象は認められなかった。Grade 3 の有害事象が 11 例に認められ，その内訳は貧血 9 例，好中球数減少 4 例，白血球数減少 2 例および胆石症 1 例であった。胆石症 1 例を除き，10 例に認められた Grade 3 の有害事象は治験薬と関連があると判断された。

その他の重要な有害事象：

用量漸増パートまたは拡大パートで，急性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，肺臓炎，静脈塞栓性事象または血栓性事象の有害事象は報告されなかった。

11.2.3.3. 死亡

用量漸増パートで死亡例は認められなかった。

拡大パートでは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）。

11.2.3.4. 重篤な有害事象

用量漸増パートではタラゾパリブ 0.75 mg QD を投与した 1 例に Grade 3 の重篤な有害事象として，遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍が報告されたが，治験薬との因果関係は否定された。

拡大パートではタラゾパリブ 1.0 mg QD を投与した 1 例に Grade 3 の重篤な有害事象として，胆石症が報告されたが，治験薬との因果関係は否定された。

11.2.3.5. 有害事象による投与中止

用量漸増パートでは，タラゾパリブと関連があると判断された有害事象により 2 例（22.2%）がタラゾパリブを休薬し，1 例（11.1%）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。

拡大パートでは，タラゾパリブと関連があると判断された有害事象により 8 例（42.1%）がタラゾパリブを休薬し，9 例（47.4%）が減量したが，投与を中止した患者および治験を中止した患者はいなかった。

11.2.3.6. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査結果：

<u>血液学的検査：</u>

用量漸増パート

投与期間中にヘモグロビン減少（貧血）について Grade 3 以上の値が 1 例（11.1%）に認められた。この患者のベースライン時グレードは Grade 0 であった。

投与期間中にリンパ球数減少について Grade 3 以上の値が 1 例（11.1%）に認められた。この患者のベースライン時グレードは Grade 1 であった。

投与期間中に好中球数減少について Grade 3 以上の値が 1 例（11.1%）に認められた。この患者のベースライン時グレードは Grade 0 であった。

投与期間中に血小板数減少について Grade 3 以上の値が認められた患者はいなかった。

投与期間中に白血球数減少について Grade 3 以上の値が 1 例（11.1%）に認められた。この患者のベースライン時グレードは Grade 0 であった。

拡大パート

投与期間中にヘモグロビン減少（貧血）について Grade 3 以上の値が 9 例（47.4%）に認められた。この 9 例のベースライン時グレードは，Grade 0 が 7 例，Grade 1 が 2 例であった。

投与期間中にリンパ球数減少について Grade 3 以上の値が 2 例（10.5%）に認められた。2 例ともベースライン時グレードは Grade 2 であった。

投与期間中に好中球数減少について Grade 3 以上の値が 4 例（21.1%）に認められた。4 例ともベースライン時グレードは Grade 0 であった。

投与期間中に血小板数減少について Grade 3 以上の値が認められた患者はいなかった。

投与期間中に白血球数減少について Grade 3 以上の値が 2 例（10.5%）に認められた。2 例ともベースライン時グレードは Grade 0 であった。

血液生化学的検査：

用量漸増パートおよび拡大パートのいずれにおいても，血液生化学的検査項目について投与期間中に Grade 3，Grade 4 または Grade 5 の値は認められなかった。

薬物誘発性肝障害（DILI）の可能性：

用量漸増パートでは高ビリルビン血症（総ビリルビン値が ULN の 2 倍超），Temple's Corollary（総ビリルビン値が ULN の 2 倍未満かつ ALT 値が ULN の 3 倍超）または Hy's Law の疑い（総ビリルビン値が ULN の 2 倍超かつ ALT 値が ULN の 3 倍超）は認められなかった。

拡大パートにおいてタラゾパリブ 1.0 mg QD を投与した 1 例に Temple's Corollary が認められた。高ビリルビン血症および Hy's Law の疑いは認められなかった。

バイタルサイン：

用量漸増パートにおいて，タラゾパリブ 0.75 mg QD を投与した 1 例に 90 mmHg 未満の座位収縮期血圧が報告された。また，タラゾパリブ 1.0 mg QD を投与した 2 例に座位収縮期血圧のベースラインから 30 mmHg 以上の低下が報告された。

拡大パートにおいて，120 bpm 超の座位脈拍数が 1 例に，50 mmHg 未満の座位拡張期血圧および 90 mmHg 未満の座位収縮期血圧が各 2 例に報告された。また，1 例に座位収縮期血圧のベースラインから 30 mmHg 以上の低下が認められた。

用量漸増パートおよび拡大パートのいずれにおいても，バイタルサイン（拡張期血圧，収縮期血圧，脈拍数）に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

心電図：

用量漸増パートにおいて，投与期間中に 450～480 msec の補正 QT 間隔（QTc）および 450～480 msec の Bazett 式による心拍数補正 QT 間隔（QTcB）が各 4 例に認められた。また，140 msec 以上の QRS 幅，500 msec 以上の QTc，500 msec 以上の Fridericia 式による心拍数補正 QT 間隔（QTcF），480～500 msec の QTcF，500 msec 以上の QTcB が各 1 例に認められた。

拡大パートにおいて，投与期間中に 450～480 msec の QTc が 1 例（9.1%）に認められ，450～480 msec の QTcB が 2 例（18.2%）に認められた。

用量漸増パートおよび拡大パートのいずれにおいても，臨床的に重要な ECG 異常は認められなかった。

11.3. 結論

用量漸増パート：

有効性の結論：

- 用量漸増パートではデオキシリボ核酸損傷応答関連遺伝子変異に対する分子選択のない進行固形癌患者において，タラゾパリブの抗腫瘍効果を示す予備的なエビデンス（DC および PFS）が得られた。
- 治験責任医師判定による抗腫瘍効果の評価（未確定）では，タラゾパリブのいずれの用量（0.75 mg QD または1.0 mg QD）でも CR または PR が認められた患者はいなかった。DC（CR＋PR＋安定＋non-CR/non-PD）は4例に認められた。
- 最終データの最良総合効果として，「安定（SD）」と判定された患者はタラゾパリブ1.0 mg QD で投与した2例（前立腺癌患者および消化管間質性腫瘍患者）で，「non-CR/non-PD」と判定された患者はタラゾパリブ0.75 mg QD で投与した1例（前立腺癌患者）および1.0 mg QD で投与した1例（前立腺癌患者）の計2例であった。

PK に関する結論：

- 日本人患者にタラゾパリブを単回経口投与したとき，タラゾパリブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値はタラゾパリブ0.75 mg QD 投与で0.983時間，1.0 mg QD 投与で0.967時間であった。$t_{½}$の平均値はタラゾパリブ0.75 mg QD 投与で56.60時間，1.0 mg QD 投与で50.73時間であった。

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

安全性に関する結論：

- 進行固形癌日本人成人患者に対するタラゾパリブ単剤投与の忍容性はおおむね良好であり，また RP2D は1.0 mg QD と決定された。

- タラゾパリブ0.75 mg QD（3例）または1.0 mg QD（6例）を投与した患者に DLT は認められなかった。

- 因果関係を問わない主な有害事象（発現例数2例以上）は，貧血，ALT 増加，好中球減少症，斑状丘疹状皮疹，口内炎および血小板減少症であった。

- Grade 4または Grade 5の有害事象は認められなかった。Grade 3の有害事象が3例に認められ，その内訳は貧血1例，遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍1例，白血球数減少および好中球数減少（2件）1例であった。

- タラゾパリブと関連のある有害事象により2例（22.2%）がタラゾパリブを休薬し，1例（11.1%）が減量（好中球数減少によりタラゾパリブ1 mg QD を減量）した。

拡大パート：

有効性の結論：

- タラゾパリブ1.0 mg QD は，gBRCA 変異陽性の局所進行または転移乳癌を有する日本人患者において臨床的に意味のある抗腫瘍効果を示し，OR（治験責任医師判定）が確定した患者は11例で，ORR［57.9%（90% CI: 36.8, 77.0）］の両側90% CI の下限は事前に規定した18.4%を上回った。

- ベースライン時に測定可能病変が確認された19例のうち，確定 CR（治験責任医師判定）が認められた患者はいなかったが，確定 PR（治験責任医師判定）は11例（57.9%）に認められた。他の患者における最良効果は安定（SD）7例（36.8%）および PD 1例（5.3%）であった。TTR の中央値は2.63ヵ月（範囲：1.2～9.4ヵ月），DOR の中央値は6.8ヵ月（95% CI: 2.7, NE）であった。OR が評価不能であった患者はいなかった。

- 治験責任医師判定で，高い DC 率［94.7%（90% CI: 77.4, 99.7）］が認められた。

- BICR 判定で，治験責任医師判定と同程度の ORR［52.6%（90% CI: 32.0, 72.6）］および DC 率［89.5%（90% CI: 70.4, 98.1）］が認められ，治験責任医師判定に基づく主要解析結果を支持した。

- PFS（治験責任医師判定）の中央値は7.2ヵ月（95% CI: 4.1, NE）であり，12ヵ月時点の全生存率は84.7%（90% CI: 57.5, 95.1）であった。

PK に関する結論：

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

安全性に関する結論：

- タラゾパリブ1.0 mg QD の忍容性はおおむね良好であり，相対用量強度の中央値は75.0%であった。また，有害事象は必要に応じ，タラゾパリブを休薬または減量することにより，もしくは標準的な支持療法により管理可能であった。疾患進行以外の有害事象でタラゾパリブの投与を中止した患者はいなかった。

- 主な有害事象（発現頻度20%以上）は，骨髄抑制（貧血，好中球減少症，白血球減少症，血小板減少症），口内炎，脱毛症，倦怠感，胃腸障害（悪心，便秘）および頭痛であった。

- Grade 4または Grade 5の有害事象は認められなかった。Grade 3の有害事象が11例に認められ，その内訳は貧血9例，好中球数減少4例，白血球数減少2例および胆石症1例であった。

- 安全性報告期間終了後の死亡例が2例報告された。1例は疾患進行により死亡し，もう1例の死因は不明であった。

- 有害事象により8例がタラゾパリブを休薬した。休薬に至った有害事象は貧血6例，好中球数減少2例，呼吸困難および頭痛各1例であった。有害事象により9例がタラゾパリブを減量した。減量に至った有害事象は貧血8例，好中球数減少4例および血小板数減少1例であった。

- 治験期間中，バイタルサインおよび ECG に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

全般的結論

進行固形癌を有する日本人成人患者におけるタラゾパリブ単剤投与の忍容性はおおむね良好であり，また RP2D は 1.0 mg QD と決定された。有害事象はタラゾパリブを休薬または減量することにより，もしくは標準的な支持療法により管理可能であった。新たな安全性のシグナルは特定されなかった。拡大パートにおいて，タラゾパリブ 1.0 mg QD は，gBRCA 変異陽性の局所進行または転移乳癌を有する日本人患者において臨床的に意味のある抗腫瘍効果を示した。単

回経口投与後のタラゾパリブの吸収は速やかであり，Day 15 までに定常状態に達したと考えられた。

11.4. 付録

11.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

総括報告書 Table 14.3.1.2.2.A

総括報告書 Table 14.3.1.2.2.B

11.4.2. 治験薬と関連のある有害事象

総括報告書 Table 14.3.1.3.2.A

総括報告書 Table 14.3.1.3.2.B

11.4.3. 死亡例一覧

総括報告書 Table 14.3.2.2.1.A

総括報告書 Table 14.3.2.2.1.B

11.4.4. 重篤な有害事象発現症例一覧

総括報告書 Table 14.3.2.2.2.A

総括報告書 Table 14.3.2.2.2.B

11.4.5. 重篤な有害事象発現症例の叙述

総括報告書 14.3.3 項

12. MDV3800-13（C3441010）試験（5.3.5.4.1.BC，参考資料）

治験の標題：先行試験にてタラゾパリブの投与を受けた進行固形癌患者を対象とした第 2 相，単群，非盲検，多施設共同，継続投与，安全性試験

12.1. 試験概要

治験実施施設：カナダ（3 施設），フランス（1 施設），ドイツ（1 施設），ハンガリー（2 施設），モルドバ（1 施設），ポーランド（1 施設），ロシア（2 施設），英国（1 施設），米国（11 施設）

治験期間：2016 年 11 月 8 日（最初の患者の初回来院日）～2021 年 7 月 20 日（最終患者の最終来院日）

開発段階：第 2 相

12.1.1. 目的

治験の目的および評価項目を Table 12-1 に示す。

Table 12-1. 試験の目的および評価項目

種類	目的	評価項目
安全性	タラゾパリブ長期投与における安全性を評価する。	・重篤な有害事象を含む有害事象の発現頻度および重症度 ・臨床検査値（血液生化学的検査および血液学的検査）の推移 ・身体所見，バイタルサインおよび体重の推移

12.1.2. 治験デザイン

本治験は，先行試験にてタラゾパリブの単剤投与または他剤との併用投与を受けた患者を対象とした，単群，非盲検，継続投与，安全性試験として実施した。タラゾパリブ長期投与における安全性および忍容性は，安全性評価に限定して収集したデータにて評価した。タラゾパリブを継続投与することでベネフィットが期待される患者を対象として，タラゾパリブを単剤投与した。

本治験では，有害事象，臨床検査，併用薬，身体所見，バイタルサインおよび体重を評価した。臨床検査（血液学的検査および血液生化学的検査）は Week 25 までは 4 週ごと，その後は 8 週ごとに実施した。全血球検査は Week 9 までは 2 週ごと，その後は 4 週ごとに実施した。妊娠可能な女性は，4 週ごとの妊娠検査を必須とした。安全性追跡調査はタラゾパリブの最終投与後 30 日まで（当日を含む）とした。

12.1.3. 診断および主な組み入れ基準

本治験では，進行固形癌患者を対象とした先行試験にてタラゾパリブの単剤投与または他剤との併用投与を受けており，未回復のタラゾパリブと関連のある米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）Grade 3 または Grade 4 の毒性が認められていない患者を組み入れ

た。文書による同意が得られ，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータス（PS）が 2 以下であり，先行試験にてタラゾパリブ 0.25 mg/日以上の投与に忍容性があることを必須とした。

妊娠可能な女性は，治験参加前の妊娠検査が陰性であり，タラゾパリブ投与中の妊娠検査の実施，タラゾパリブの初回投与から最終投与後 7 ヵ月まで，効果の高い避妊法を使用することに同意を得ることとした。生殖能力を有する男性はタラゾパリブの初回投与から最終投与後 4 ヵ月まで効果の高い避妊法を使用することに同意を得ることとした。

先行試験にて，タラゾパリブの単剤投与または他剤との併用投与を中止した患者またはタラゾパリブ投与後に抗がん剤治療を受けた患者は除外した。

12.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

12.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬およびロット番号を Table 12-2 に示した。

Table 12-2. Investigational Product Description

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1707897	17-003249	0.25 mg	Packaged Bottle
Talazoparib 1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1708518	17-003336	1 mg	Packaged Bottle
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1506062	N/A	0.25 mg	Packaged Bottle
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1602436	N/A	0.25 mg	Packaged Bottle
Talazoparib 1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1602751	N/A	1 mg	Packaged Bottle
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1807948	18-001963	0.25 mg	Packaged Bottle
Talazoparib 1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1506330	N/A	1 mg	Packaged Bottle
Talazoparib 1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1810122	18-002603	1 mg	Packaged Bottle

12.1.4.2. 用法および用量，投与期間

タラゾパリブの最大開始用量は 1 mg/日，または先行試験での最終投与時の耐用量とした。タラゾパリブカプセルは，食事の有無にかかわらず，1 日 1 回，ほぼ同じ時刻に経口投与することとした。先行試験でタラゾパリブを他剤と併用していた患者でも，本治験ではタラゾパリブを単剤投与した。タラゾパリブの投与は，治験責任医師が投与により臨床的ベネフィットが得られ

ていると判断する限り，または中止基準に該当するまで継続できることとした。治験期間中の他の抗がん剤の追加および他の治験薬の投与は禁止した。

12.1.5. 評価項目

12.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

該当なし

12.1.5.2. 有効性の評価項目

該当なし

12.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，臨床検査，バイタルサインおよび体重により評価した。

12.1.6. 統計解析方法

すべての安全性解析は安全性解析対象集団（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）について実施した。

安全性は，有害事象，臨床検査およびバイタルサインの要約を示した。安全性データは，タラゾパリブの初回投与から最終投与後 30 日まで（当日を含む）収集した。投与状況は記述統計量を用いて要約した。

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，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。

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をシフトテーブルにて示した。

12.2. 試験結果

12.2.1. 治験参加者の内訳および特性

本治験に 120 例を登録し，118 例にタラゾパリブを投与した。すべての患者がタラゾパリブの投与を中止した（Table 12-3）。主な中止理由は疾患進行［85 例（70.8%）］であった。10 例（8.3%）は有害事象によりタラゾパリブの投与を中止した。

患者の大多数は白人［108 例（90.0%）］および女性［83 例（69.2%）］であり，年齢の中央値は 61.5 歳（範囲：20～93 歳），ベースラインの平均体重および平均体格指数（BMI）は，それぞれ 72.9 kg［標準偏差（SD）：16.91 kg］および 26.7 kg/m^2（SD：5.76 kg/m^2）であった。

Table 12-3. Patient Disposition (All Enrolled Patients)

	Initial Dose < 1 mg/d (N=66)	Initial Dose 1 mg/d (N=52)	Total (N=120)
Did not Receive Study Treatment	0	0	2
Treated	66	52	118
Ongoing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Discontinued	66 (100.0%)	52 (100.0%)	118 (98.3%)
Primary Reason for Discontinuation of Study Drug			
Adverse Event	6 (9.1%)	4 (7.7%)	10 (8.3%)
Physician Decision	3 (4.5%)	2 (3.8%)	5 (4.2%)
Disease Progression [1]	47 (71.2%)	38 (73.1%)	85 (70.8%)
Protocol Violation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Withdrawal by Subject	5 (7.6%)	1 (1.9%)	6 (5.0%)
Lost to Follow-Up	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (0.8%)
Other	5 (7.6%)	6 (11.5%)	11 (9.2%)
Missing Reason	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data cutoff date for study MDV3800-13 was 13AUG2021.
[1] Disease Progression is by local assessment (investigator).
PFIZER CONFIDENTIAL Source: pakeeb
/Volumes/data/usrfiles/programming/mdv3800/mdv3800_13/final/prod/programs/tlf/t_disp.sas 26AUG21:06:14
Output File: t_14_01_01_01_dis.rtf

12.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

該当なし

12.2.3. 有効性の結果

該当なし

12.2.4. 安全性の結果

12.2.4.1. 有害事象

本治験でのタラゾパリブ投与期間の中央値は 3.7 ヵ月（範囲：0.4～53.7 ヵ月）であり，26 例（22.0%）の患者が 12 ヵ月以上の投与を受けた。先行試験の投与期間を含めたタラゾパリブの投与期間の中央値は 4.9 ヵ月（範囲：1.1～106.2 ヵ月）であった。先行試験から本治験終了までの投与期間が 12 ヵ月以上の患者は 29 例（24.6%）であった。

安全性解析対象集団における有害事象の概要を Table 12-4 に示す。

Table 12-4. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population)

Number of Patients Reporting at Least One:	Initial Dose < 1 mg/d (N=66)	Initial Dose 1 mg/d (N=52)	Total (N=118)
Any	63 (95.5%)	47 (90.4%)	110 (93.2%)
Leading to Dose Reduction of Study Drug	10 (15.2%)	14 (26.9%)	24 (20.3%)

Table 12-4. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population)

Number of Patients Reporting at Least One:	Initial Dose < 1 mg/d (N=66)	Initial Dose 1 mg/d (N=52)	Total (N=118)
Grade 3 or 4	38 (57.6%)	32 (61.5%)	70 (59.3%)
Leading to Death	7 (10.6%)	7 (13.5%)	14 (11.9%)
Related to Study Drug	45 (68.2%)	31 (59.6%)	76 (64.4%)
Grade 3 or 4 Related to Study Drug	22 (33.3%)	21 (40.4%)	43 (36.4%)
Serious	27 (40.9%)	18 (34.6%)	45 (38.1%)
Serious and Related to Study Drug	6 (9.1%)	3 (5.8%)	9 (7.6%)
Leading to Permanent Study Drug Discontinuation	5 (7.6%)	4 (7.7%)	9 (7.6%)
Leading to Dose Interruption of Study Drug	29 (43.9%)	27 (51.9%)	56 (47.5%)

Data cutoff date for study MDV3800-13 was 13AUG2021.
AE grades are evaluated based on NCI-CTCAE (version 4).
Related TEAEs were rated by the investigators as possibly, probably, definitely related to study drug, or missing.
MedDRA Version: 24.0

PFIZER CONFIDENTIAL Source: mihaim01
/Volumes/data/usrfiles/programming/mdv3800/mdv3800_13/final/prod/programs/tlf/tflupdate202211/t_ovsumae.sas
28NOV22:16:08 Output File: t_14_03_01_01_01_ovsumae.rtf

主な有害事象（発現頻度 20%以上）は，貧血［39 例（33.1%）］，悪心［29 例（24.6%）］および疲労［28 例（23.7%）］であった。Grade 3 または Grade 4 の主な有害事象は貧血［24 例（20.3%）］であった。

治験薬と関連のある主な有害事象（発現頻度 10%以上）は，貧血［35 例（29.7%）］，悪心［17 例（14.4%）］，疲労［16 例（13.6%）］，血小板減少症［15 例（12.7%）］および好中球減少症［14 例（11.9%）］であった。治験薬と関連のある Grade 3 または Grade 4 の主な有害事象は貧血［24 例（20.3%）］であった。

全体として，56 例（47.5%）に 1 件以上の「血球減少症」の有害事象が認められた。骨髄抑制に関連した主な有害事象（基本語）は，貧血［39 例（33.1%）］，血小板減少症［17 例（14.4%）］および好中球減少症［14 例（11.9%）］であった。Grade 3 または Grade 4 の貧血，血小板減少症および好中球減少症はそれぞれ 24 例（20.3%），6 例（5.1%）および 7 例（5.9%）であった。

特に注目すべき有害事象の基準に合致する有害事象は，急性骨髄性白血病（AML），骨髄異形成症候群（MDS），肺臓炎および静脈血栓性事象（VTE）であった。MDS は「骨髄異形成症候群」の MedDRA 標準検索式（SMQ）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。VTE は modified SMQ「静脈の塞栓および血栓」を用いて解析した。

- 1 例（0.8%）に Grade 4 の白血病が認められた。本事象は重篤な有害事象であり，治験責任医師は，過去の化学療法（パクリタキセル，シクロホスファミド，シスプラチンおよびビ

ノレルビン）などの他の要因に加えて治験薬と関連する可能性があると判断した。本事象により治験薬の投与が中止された。最終報告時，本事象は未回復であった。

- MDS は認められなかった。
- 3 例（2.5%）に VTE が認められた。このうち 2 例は表在性血栓性静脈炎（非重篤），1 例は肺塞栓症（非重篤）であった。表在性血栓性静脈炎のうち 1 例は治験薬と関連があるかもしれないと判断され，もう 1 例は治験薬との因果関係は否定された。肺塞栓症は治験薬と関連なしと判断された。

12.2.4.2. 死亡

死亡に至った有害事象は 14 例（11.9%）に認められ，その多くが疾患進行によるものであった［4 例（3.4%）］。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。最終投与後 30 日を過ぎてから，死亡に至った有害事象として脳血管発作 1 例が報告され，治験薬との因果関係は否定された。

12.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 45 例（38.1%）に認められ，主な事象は貧血，疾患進行および呼吸困難［各 4 例（3.4%）］であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は 9 例（7.6%）に認められ，主な事象は貧血［4 例（3.4%）］であった。

12.2.4.4. 有害事象による投与中止

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は全体的に低かった［9 例（7.6%）］。休薬に至った有害事象は 56 例（47.5%）に認められ，主な事象は貧血［16 例（13.6%）］であった。治験薬の減量に至った有害事象は 24 例（20.3%）に認められ，主な事象は貧血［12 例（10.2%）］であった。

12.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

ベースラインから毒性グレードが 2 段階以上上昇した主な血液学的検査値異常は，ヘモグロビン低値［22 例（18.6%）］，白血球数低値［22 例（18.6%）］，好中球数低値［20 例（16.9%）］であった。

血液生化学的検査値異常の発現頻度は低かった。ベースラインから毒性グレードが 2 段階以上上昇した血液生化学的検査値異常は，アルカリホスファターゼ高値［2 例（1.7%）］，ビリルビン高値［2 例（1.7%）］およびクレアチニン高値［1 例（0.8%）］であった。

Hy's Law の基準を満たした患者は認められなかった。

臨床的に意味があるバイタルサインおよび体重の変動の発現頻度は低かった。

12.3. 結論

本治験で認められたタラゾパリブの安全性プロファイルは，これまでに報告されているものと同様であり，新たな安全性シグナルは特定されなかった。

12.4. 付録

12.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

総括報告書 Table 14.3.1.1.2

12.4.2. 治験薬と関連のある有害事象

総括報告書 Table 14.3.1.1.4

12.4.3. 死亡例一覧

総括報告書 Listing 16.2.7.5

12.4.4. 重篤な有害事象発現症例一覧

総括報告書 Listing 16.2.7.1（SAE 欄 Yes の症例）

12.4.5. 重篤な有害事象発現症例の叙述

総括報告書 14.3.3 項

13. PRP-002（C3441022）試験（5.3.5.4.2.BC，参考資料）

治験の標題：進行血液学的悪性疾患患者を対象としてタラゾパリブ（治験成分記号：BMN673）を 1 日 1 回経口投与する非盲検，2 アーム，第 1 相試験

13.1. 試験概要

治験実施施設：英国（4 施設），米国（3 施設）

公表文献：

- Results of a Phase 1 study of BMN673, a potent and specific PARP-1/2 inhibitor in patients with advanced hematological malignancies (Mufti GJ, 2014, 19th Congress of the European Hematological Association.)

治験期間：2011 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の患者の投与開始日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終評価日）

開発段階：第 1 相

13.1.1. 目的

主要目的

急性骨髄性白血病（AML）患者または骨髄異形成症候群（MDS）患者（アーム 1）および慢性リンパ性白血病（CLL）患者またはマントル細胞リンパ腫（MCL）患者（アーム 2）におけるタラゾパリブの連日経口投与時の最大耐量（MTD）を確立する。

副次目的

- タラゾパリブの安全性および忍容性を評価する。
- タラゾパリブの薬物動態（PK）を測定する。
- タラゾパリブの第 2 相臨床推奨用量（RP2D）を決定する。
- タラゾパリブの有効性の予備的評価を行う。
- 血液，骨髄またはリンパ組織におけるタラゾパリブのポリ（アデノシン二リン酸–リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害活性の薬力学を評価する。

13.1.2. 治験デザイン

アーム 1 およびアーム 2 の組み入れならびに用量漸増は独立して実施した。用量漸増期間中は用量コホートごとに，最初の患者に対して Cycle 1 Day 1 から Cycle 1 Day 8 まで観察し，その後，2～5 例を追加した。アーム 1 およびアーム 2 それぞれに 3～6 例の用量コホートを設け，タラゾパリブを漸増して投与した。いずれかのコホートで 1 例に用量制限毒性（DLT）が認められた場合，当該コホートに最大 6 例まで追加登録した。MTD は，DLT の発現が 6 例中 1 例以下であった最高用量と定義し，2 例以上に DLT が認められた場合，当該用量は MTD を上回ると判断した。

21 日間の投与サイクルで，タラゾパリブを 1 日 1 回連日経口投与した。MTD 決定後は，安全性，PK，薬力学および予備的な有効性をさらに評価するため，患者の追加募集を可能としていたが，両アームで MTD を上回ったこと，また進行血液学的悪性疾患を対象としたタラゾパリブ単剤のさらなる開発は計画していなかったことから，追加募集は実施しなかった。

疾患特異的検査（骨髄穿刺，CT スキャンおよびリンパ節生検）を除き，両アームとも同じ評価を行った。

13.1.3. 診断および主な組み入れ基準

アーム 1 には，過去に標準治療が不成功または不適格あるいは標準治療を拒否した AML または MDS 患者を組み入れた。アーム 2 には，標準治療後に再発または難治性となった，標準治療に不耐容であった，あるいは標準治療を拒否した CLL または MCL 患者を組み入れた。

13.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

13.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬：タラゾパリブ 25 µg, 50 µg, 250 µg, 1000 µg カプセル

ロット番号：L191002-3，L191002-5，L191002-6，L191005-2，L191005-3，L191006-2，L191007-2，L191008-2，L191010-1

13.1.4.2. 用法および用量

1 サイクルを 21 日間として，Cycle 2 までタラゾパリブを空腹時（投与前 6 時間～投与後 1 時間を絶食）に 1 日 1 回反復経口投与した。その後は，タラゾパリブを絶食条件下（投与前約 2 時間～投与後 1 時間を絶食）で投与した。

13.1.4.3. 投与期間

Cycle 1 で忍容性が認められ，かつ疾患進行，治療不成功または再発が認められなかった患者は，許容できない毒性または疾患進行が認められるまで，または治験の中止基準に該当するまで投与を継続した。

13.1.5. 評価項目

13.1.5.1. 薬物動態の評価項目[d]

PK 用の血液検体は，Cycle 1 および Cycle 2 の Day 1 投与前および投与後 15，30 分および 1，2，3，4，6，8，10 時間，Cycle 1 および Cycle 2 の Day 2 投与前，Cycle 1～Cycle 3 の Day 8 および Day 15 の投与前，Cycle 4 および Cycle 5 の Day 1 投与前，治験薬投与終了時来院時（最後の PK 評価が直前 7 日間で完了していない場合）に採取した。

[d] 治験実施計画書改訂第 3 版 9.7.3.1 項より補足

PK パラメータとして，最高血漿中濃度（C_{max}），最低血漿中濃度（C_{min}），C_{max} 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（$AUC_{0\text{-}last}$）を評価した。

13.1.5.2. 有効性の評価項目[e]

タラゾパリブの有効性の予備的評価として，AML 患者は公表されている基準（Dohner, 2010, Blood），MDS 患者は International Working Group (IWG) criteria（Cheson, 2006, Blood; Cheson, 2000, Blood），CLL 患者は International Workshop on CLL (IWCLL) Working Group guidelines（Hallek, 2008, Blood），MCL 患者は Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007, J.Clin.Oncol.）にそれぞれ従い評価した。

13.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，主に有害事象の発現頻度，重症度およびタラゾパリブとの因果関係ならびに臨床検査値異常に基づいて評価した。また，バイタルサイン，身体所見，併用薬の有無および妊娠検査結果におけるベースラインからの変化も評価した。

13.1.6. 統計解析方法

PK パラメータの C_{max}，C_{min}，T_{max} および $AUC_{0\text{-}last}$ は，ノンコンパートメント法を用いて算出した。

13.2. 試験結果

13.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験薬を投与した 33 例（アーム 1：25 例，アーム 2：8 例）を安全性解析に含めた。アーム 1 では 25 例中 21 例が AML 患者，4 例が MDS 患者であり，アーム 2 では 8 例中 4 例が CLL 患者，4 例が MCL 患者であった。全 33 例が治験実施計画書の規定どおりに本治験を完了した。治験薬投与中止の主な理由は，疾患進行 23 例（70%），同意撤回 1 例（3%），医師の判断（治験責任医師による中止）4 例（12%），有害事象 1 例（3%）および死亡 4 例（12%）であった。

人口統計学的特性：本治験には 7 施設から 33 例（男性 23 例，女性 10 例）が登録され，年齢の中央値は，アーム 1 が 70 歳，アーム 2 が 75.5 歳であった。患者の大部分は 65 歳以上（72%～75%）および白人（87.5%～92%）であった。

ベースライン時の疾患特性：すべての患者が進行血液学的悪性疾患を有していた。大部分の患者が血液またはリンパ系障害の病歴を有しており，それらの疾患は本治験への登録時点で継続していた。血液またはリンパ系障害の現病歴を有していた割合は，アーム 1 では，AML 患者全員（100%）および MDS 患者 4 例中 3 例（75%），アーム 2 では，MCL 患者全員（100%）および CLL 患者 4 例中 3 例（75%）であり，血小板減少症，貧血および好中球減少症の割合が高かった。

[e] 治験実施計画書改訂第 3 版 9.7.2 項より補足

治験薬投与期間および症例数：タラゾパリブの連日経口投与期間は，アーム 1（25 例）で平均約 100 日［範囲：1 週間～1.3 年（484 日）］，アーム 2（8 例）で平均約 2 ヵ月［範囲：約 2 週間～半年以上（202 日）］であった。平均 1 日用量は，アーム 1（25 例）で 744.7 µg（範囲：100 µg～2000 µg），アーム 2（8 例）で 516.7 µg（範囲：100 µg～900 µg）であった。完了したサイクル数は，アーム 1 で平均 4.3 サイクル（範囲：0～23 サイクル），アーム 2 で平均 1.9 サイクル（範囲：0～9 サイクル）であった。

13.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

PK の解析結果を示す。詳細は C3441022 試験の PK 報告書として別途報告している。

タラゾパリブを 100～2000 µg の用量範囲で単回投与したとき（Cycle 1 Day 1），タラゾパリブは速やかに吸収され，T_{max} の平均値は 0.833～1.81 時間の範囲であった。C_{max} の平均値は 100～2000 µg の用量範囲で 244～14,900 pg/mL であり，用量に比例して増加した。同様に 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC_{0-24}）の平均値は 2350～162,000 pg-hr/mL であり，こちらも用量に比例して増加した。

また，タラゾパリブを 100～2000 µg の用量範囲で反復投与したとき（Cycle 2 Day 1），タラゾパリブは速やかに吸収され，T_{max} の平均値は 0.855～4.50 時間の範囲であった。C_{max} の平均値は 100～2000 µg の用量範囲で 1280～30,500 pg/mL であり，おおむね用量に比例して増加した。同様に AUC_{0-24} の平均値は 16,800～454,000 pg-hr/mL であり，こちらもおおむね用量に比例して増加した。

Cycle 2 Day 1 でのアンドロゲン受容体の平均値は 3.62～8.96 であり，低用量範囲（100～900 µg/day）では，高用量範囲（1350～2000 µg/day）と比較して高値であった。

タラゾパリブの血漿中濃度は反復投与後 2 週間までに定常状態に達することが示唆された。

タラゾパリブ単回投与後（Cycle 1 Day 1），0 時間から 24 時間までの未変化体の尿中排泄量（Ae_{0-24}）および 0 時間から 24 時間までの尿中排泄率（Fe_{0-24}）の平均値はそれぞれ 5.45～439 µg および 0.0545～0.219 であり，用量に比例して増加した。0 時間から 24 時間までの平均腎クリアランス（ARC_{0-24}）の平均値は 1.54～4.75 L/hr であり，用量によらず同程度であった。

また，タラゾパリブ反復投与後（Cycle 2 Day 1），Ae_{0-24} の平均値は 42.8～533 µg であり，おおむね用量に比例して増加した。Fe_{0-24} の平均値は 0.267～0.906 であり，変動があったものの用量によらずおおむね同程度であった。ARC_{0-24} の平均値は 1.66～4.96 L/hr であり変動があったものの，用量によらずおおむね同程度であった。

タラゾパリブを 100～2000 µg の用量範囲で単回および反復投与したときの尿中 PK の結果より，タラゾパリブの尿中排泄は線形であることが示された。

なお，薬力学の解析は実施しなかった。

13.2.3. 有効性の結果

第 1 相での有効性：18 例に疾患の安定が認められ，このうち 2 例は輸血依存から離脱した。本治験に登録された 33 例中 6 例（AML 患者 2 例，MDS 患者 3 例，MCL 患者 1 例）において，疾

患の安定が少なくとも 16 週間持続した。また，16 週間未満の疾患の安定が AML 患者 7 例（55～85 日間），CLL 患者 3 例（33～43 日間），MDS 患者 1 例（88 日間），MCL 患者 1 例（23 日間）に認められた。

13.2.4. 安全性の結果

MTD：アーム 1 では，2000 µg/日投与で 4 例中 1 例に用量制限性の好中球減少性敗血症，1 例に発熱性好中球減少症が認められ，MTD を上回ったと判断された。また，アーム 2 では，900 µg/日投与で 5 例中 2 例に用量制限性の好中球減少症（Grade 4）が認められ，MTD を上回ったと判断された。中間用量を検討しなかったため，進行血液学的悪性疾患に対する MTD を決定することはできなかった。今後，進行血液学的悪性疾患を対象としたタラゾパリブの臨床試験は推奨しないこととした。

13.2.4.1. 有害事象

すべての患者に有害事象が 1 件以上認められた。アーム 1 およびアーム 2 ともに大多数の患者に Grade 3 または Grade 4 の有害事象が認められ，それらは主に血液またはリンパ系障害であった。治験薬と関連のある有害事象が 23 例（69.7%）に認められた。治験薬と関連のある Grade 3 または Grade 4 の有害事象は 14 例（42.4%）に認められた。

13.2.4.2. 死亡

死亡例は 13 例（39%）報告された。AML 患者 3 例および MDS 患者 1 例が治験期間中に死亡した。AML 患者 8 例および MCL 患者 1 例が，治験薬の最終投与後 30 日以内に疾患進行により死亡した。13 例の死亡はすべて基礎疾患である血液学的悪性疾患が進行し，血液および免疫機能が低下したこと，あるいはその結果として感染症，発熱性好中球減少症または好中球減少性敗血症が発現したことによるものであった。治験期間中に死亡した 4 例中 3 例の死因は感染症であり，これら 3 例以外の 10 例の死因は血液学的悪性疾患の進行であった。

13.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 25 例（75.8%）に認められた。また，Grade 3 または Grade 4 の重篤な有害事象が 17 例（51.5%）に認められた。治験薬と関連のある重篤な有害事象は 3 例（9.1%）に認められた。

13.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象により治験薬の投与を中止した患者は 3 例（9.1%）であった。投与中止に至った有害事象は肺炎，粘膜炎，多発ニューロパチーであった。多発ニューロパチーが発現した患者は，非重篤な軸索型感覚運動多発ニューロパチーと診断され，治験薬と関連あるかもしれないと判断され，治験薬の投与が中止された。

休薬または減量に至った有害事象が 15 例（45.5%）に認められた。15 例中 10 例（30.3%）に発現した有害事象（主に血液学的事象）は，治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。

13.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査[f]

本治験では，体温，呼吸数，心拍数，血圧および体重について，ベースラインから臨床的に意味のある変化は認められなかった。

ベースライン時の心電図（ECG）異常がアーム 1 で 14 例（58.3%），アーム 2 で 4 例（50.0%）に認められ，このうちアーム 1 の 2 例（14.3%）は臨床的に重要であると考えられた。

ベースライン時に臨床的に重要な ECG 異常（Grade 1 の大動脈弁領域の収縮期性心雑音）が認められた 1 例は，治験終了後，AML 進行により死亡した。

ベースライン時および Cycle 1 で臨床的に重要な ECG 異常（心室性期外収縮）が認められた 1 例は，治験薬と関連のない肺炎により死亡した。

そのほかに臨床的に重要な ECG 異常は報告されなかった。ECG 異常は Cycle 1 Day 1 にアーム 1 で 12 件，アーム 2 で 3 件，治験薬投与終了時来院時に各アームで 1 件報告された。

13.3. 結論

本治験の対象集団は進行血液学的悪性疾患および疾患関連の血液学的および免疫機能障害を有する患者であり，報告された有害事象は本集団の特性と一致している。重度（Grade 3），生命を脅かす（Grade 4）および致死的（Grade 5）の有害事象は，主として血液学的事象（貧血，好中球減少症および血小板減少症）またはこれらの血液学的事象により発現した事象（発熱性好中球減少症，好中球減少性敗血症および感染）であった。

また，本治験対象集団の基礎疾患と一致する 4 件の DLT が認められた。いずれも血液学的毒性（好中球減少症，発熱性好中球減少症および好中球減少性敗血症）であった。予測されたように，MTD は 2 つのアームで異なっていた。アーム 1（AML/MDS）では，患者 4 例中 2 例で用量制限性の好中球減少性敗血症および発熱性好中球減少症が報告され，MTD は 2000 µg/日を上回った。アーム 2（CLL/MCL）では，患者 5 例中 2 例で用量制限性の好中球減少症（Grade 4）が報告され，MTD は 900 µg/日を上回った。中間用量を検討しなかったため，進行血液学的悪性疾患に対する MTD を決定することはできなかった。今後，進行血液学的悪性疾患を対象としたタラゾパリブの臨床試験は推奨しないこととした。

本治験の用量で報告された非血液学的事象に基づいて，進行血液学的悪性疾患患者におけるタラゾパリブ単剤投与の忍容性は比較的良好であると考えられる。

タラゾパリブの単剤投与では，事前に選択しない（バイオマーカーに基づいた選択をしない）進行血液学的悪性疾患を有する患者に対して効果は限られていたが，疾患の安定および輸血依存からの離脱が報告された。

[f] 総括報告書本文 12.7.1 項および 12.7.2 項より補足

13.4. 付録

13.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

有害事象発現状況（器官別大分類別，基本語別，群別）

総括報告書 Table 14.3.1.3.1，Table 14.3.1.3.2

有害事象発現状況（器官別大分類別，基本語別，原疾患別）

総括報告書 Table 14.3.1.3.3，Table 14.3.1.3.4

有害事象発現状況（Grade 別，基本語別）

総括報告書 Table 14.3.1.4.1，Table 14.3.1.4.2

13.4.2. 治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象発現状況（器官別大分類別，基本語別，群別）

総括報告書 Table 14.3.1.5.1，Table 14.3.1.5.2

治験薬と関連のある有害事象発現状況（器官別大分類別，基本語別，原疾患別）

総括報告書 Table 14.3.1.5.3，Table 14.3.1.5.4

13.4.3. 死亡例一覧

総括報告書 Listing 16.2.7.1.2

13.4.4. 重篤な有害事象発現症例一覧

総括報告書 Listing 16.2.7.1.3

13.4.5. 重篤な有害事象発現症例の叙述

総括報告書 14.3.3 項

14. C3441021 試験（5.3.5.1.1.CRPC，評価資料）

治験の標題：転移性去勢抵抗性前立腺癌を対象とした，タラゾパリブとエンザルタミドの併用療法を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，第 3 相試験

14.1. 試験概要

治験実施施設：アルゼンチン（5 施設），オーストラリア（6 施設），ベルギー（6 施設），ブラジル（8 施設），カナダ（6 施設），チリ（4 施設），中国（31 施設），チェコ（3 施設），フィンランド（6 施設），フランス（12 施設），ドイツ（5 施設），ハンガリー（5 施設），イスラエル（3 施設），イタリア（7 施設），日本（23 施設），韓国（8 施設），ニュージーランド（4 施設），ノルウェー（4 施設），ペルー（3 施設），ポーランド（4 施設），ポルトガル（4 施設），南アフリカ（6 施設），スペイン（11 施設），スウェーデン（3 施設），英国（4 施設）および米国（40 施設）

公表文献：

- Agarwal N, Azad A, Shore ND, Carles J, Fay AP, Dunshee C, Karsh LI, Paccagnella ML, Di Santo N, Elmeliegy M, Lin X, Czibere A, Fizazi K. Plain language summary of the design of the TALAPRO-2 study comparing talazoparib and enzalutamide versus enzalutamide and placebo in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Future Oncol. 2022;18(27):2979-2986.

- Agarwal N, Azad A, Shore ND, Carles J, Fay AP, Dunshee C, Karsh LI, Paccagnella ML, Di Santo N, Elmeliegy M, Lin X, Czibere A, Fizazi K. Talazoparib Plus Enzalutamide in First-line Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: TALAPRO-2 Phase 3 Study Design. Future Oncol. 2022;18(4):425-436.

治験期間：2017 年 [redacted] 月 [redacted] 日～2022 年 8 月 16 日（主要評価項目データカットオフ日）

開発段階：第 3 相

14.1.1. 目的

本治験には非盲検投与パート（以下，パート 1）と二重盲検投与パート（以下，パート 2）が含まれ，パート 1 では限られた例数の患者を対象としてパート 2 におけるタラゾパリブの開始用量を決定する。パート 1 およびパート 2 における治験の目的および対応する評価項目を Table 14-1 および Table 14-2 示す。

なお，本 2.7.6 項では，パート 1 の探索的評価項目，パート 2 コホート 2 の結果（現在試験進行中）については，総括報告書の最終解析が未完了のため記載していない。

Table 14-1. パート 1 の目的および評価項目

主要目的：	主要評価項目：
パート2においてエンザルタミドと併用投与するタラゾパリブの開始用量を決定する。	標的安全性事象の発現
副次目的：	**副次評価項目：**

Table 14-1. パート 1 の目的および評価項目

タラゾパリブとエンザルタミドを併用投与したときのタラゾパリブ，エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の定常状態におけるPKを検討する。	タラゾパリブ，エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の反復投与時のPKパラメータ（利用可能なデータが得られた場合，反復投与時のC_{max}，C_{trough}，T_{max}，AUC_{tau}および CL/F）
探索的目的：	**探索的評価項目：**
CTCの変化と有効性パラメータとの相関を検討する。	• ベースライン時の7.5 mLあたりのCTC数が5個以上から投与後に4個以下に減少した患者の割合 • ベースライン時には検出可能であった7.5 mLあたりのCTC数が投与後に0個になった患者の割合 • ベースライン時のCTC数が5個未満で，投与後に増加した患者の割合
エンザルタミドと併用したタラゾパリブに対する反応または耐性に関連する潜在的なバイオマーカーを特定する。	ゲノム検査による適格性判定後に残存した腫瘍組織，唾液およびctDNAの分子学的プロファイリング，循環血中タンパク質バイオマーカーのプロファイル
利用可能なデータが得られた場合，タラゾパリブ／エンザルタミドの曝露量とバイオマーカー，有効性および安全性のパラメータの相関を検討する。	該当なし
実施国の規制またはECの決定により禁止されている場合を除き，探索的研究のための保管用生体試料を採取する。	保管用生体試料の探索的解析の結果

AUC_{tau}：0 時間から投与後 24 時間までの投与間隔中の血漿中濃度－時間曲線下面積，
CL/F：見かけの経口クリアランス，C_{max}：最高血漿中濃度，CTC：血中循環腫瘍細胞，
ctDNA：血中循環腫瘍デオキシリボ核酸，C_{trough}：次回の投与直前の最低血漿中濃度，EC：倫理委員会，
PK：薬物動態，T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

Table 14-2. パート 2 の目的および評価項目

主要目的：	主要評価項目：
HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者におけるBICR評価に基づくrPFSの延長に関して，タラゾパリブとエンザルタミドの併用療法がプラセボとエンザルタミドの併用療法より優越していることを検証する。	RECIST 1.1（軟部組織病変）およびPCWG3（骨病変）に従って評価したHRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者におけるBICR評価に基づくrPFS

Table 14-2. パート 2 の目的および評価項目

HRR遺伝子変異を有するmCRPC患者におけるBICR評価に基づくrPFSの延長に関して，タラゾパリブとエンザルタミドの併用療法がプラセボとエンザルタミドの併用療法より優越していることを検証する。	RECIST 1.1（軟部組織病変）およびPCWG3（骨病変）に従って評価したHRR遺伝子変異を有するmCRPC患者におけるBICR評価に基づくrPFS
重要な副次目的：	**重要な副次評価項目：**
HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者におけるOSの延長に関して，タラゾパリブとエンザルタミドの併用療法がプラセボとエンザルタミドの併用療法より優越していることを検証する。	HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者におけるOS（α保持）
HRR遺伝子変異を有するmCRPC患者におけるOSの延長に関して，タラゾパリブとエンザルタミドの併用療法がプラセボとエンザルタミドの併用療法より優越していることを検証する。	HRR遺伝子変異を有するmCRPC患者におけるOS（α保持）
その他の副次目的：	**その他の副次評価項目：**
HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者およびHRR遺伝子変異を有するmCRPC患者における抗腫瘍活性を以下の項目に関して評価する。	
測定可能な軟部組織病変におけるBICR評価に基づく客観的奏効	HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者およびHRR遺伝子変異を有するmCRPC患者においてRECIST 1.1（BICRによる評価）に従ってベースライン時に測定可能な軟部組織病変を有する患者において客観的奏効が認められた患者の割合
測定可能な軟部組織病変におけるBICR評価に基づくDOR	HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者およびHRR遺伝子変異を有するmCRPC患者におけるRECIST 1.1（BICRによる評価）に基づく軟部組織のDOR
PSA奏効	HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者およびHRR遺伝子変異を有するmCRPC患者における50%以上のPSA奏効が認められた患者の割合
PSAの進行までの期間	HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者およびHRR遺伝子変異を有するmCRPC患者におけるPSAの進行までの期間
細胞傷害性化学療法の開始までの期間	HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者およびHRR遺伝子変異を有するmCRPC患者における細胞傷害性化学療法の開始までの期間
抗腫瘍療法の開始までの期間	HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者およびHRR遺伝子変異を有するmCRPC患者における抗腫瘍療法の開始までの期間

Table 14-2. パート 2 の目的および評価項目

症候性骨関連事象の初回発現までの期間	HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者およびHRR遺伝子変異を有するmCRPC患者における症候性骨関連事象が最初に発現するまでの期間
次の治療に移行した後のPFS（PFS2）	HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者およびHRR遺伝子変異を有するmCRPC患者における治験責任医師の評価に基づくPFS2
前立腺癌疼痛に対するオピオイド使用	HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者およびHRR遺伝子変異を有するmCRPC患者における前立腺癌疼痛に対するオピオイド使用までの期間
タラゾパリブとエンザルタミドの併用療法の安全性を評価する。	種類，重症度（NCI CTCAE第4.03版によるグレード分類），発現時期，重篤性および治験薬との因果関係によって分類したAEの発現率
タラゾパリブとエンザルタミドを併用投与したときのタラゾパリブ，エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）のPKを評価する。	タラゾパリブ，エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）のPK（投与前トラフ濃度および投与後血漿中濃度）
HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者およびHRR遺伝子変異を有するmCRPC患者を対象として，各投与群における以下のPROを評価する。	
疼痛症状	• BPI-SFにより患者が報告した疼痛症状のベースラインからの変化 • BPI-SFにより患者が報告した疼痛症状の増悪までの期間
癌特異的な全般的健康状態／QoL，機能および症状	• EORTC QLQ-C30により患者が報告した癌特異的な全般的健康状態／QoL，機能および症状のベースラインからの変化 • EORTC QLQ-C30により患者が報告した全般的健康状態／QoLの明確な悪化までの期間 • EORTC QLQ-PR25により患者が報告した疾患特異的な機能および症状のベースラインからの変化 • EORTC QLQ-PR25により患者が報告した疾患特異的な泌尿器症状の明確な悪化までの期間
全般的健康状態	EQ-5D-5Lにより患者が報告した全般的健康状態のベースラインからの変化
探索的目的：	**探索的評価項目：**
HRR遺伝子変異のないmCRPC患者におけるBICR評価に基づくrPFSを検討する。	RECIST 1.1（軟部組織病変）およびPCWG3（骨病変）に従って評価したHRR遺伝子変異

Table 14-2. パート 2 の目的および評価項目

	のないmCRPC患者におけるBICR評価に基づくrPFS
CTCの変化と有効性パラメータとの相関を検討する。	• HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者およびHRR遺伝子変異を有するmCRPC患者におけるベースライン時の7.5 mLあたりのCTC数が5個以上から投与後に4個以下に減少した患者の割合 • HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者およびHRR遺伝子変異を有するmCRPC患者におけるベースライン時には検出可能であった7.5 mLあたりのCTC数が投与後に0個になった患者の割合 • HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者およびHRR遺伝子変異を有するmCRPC患者におけるベースライン時のCTC数が5個未満で，投与後に増加した患者の割合
エンザルタミドと併用したタラゾパリブに対する反応または耐性に関連する潜在的なバイオマーカーを特定する。	プレスクリーニング／スクリーニング時のゲノム検査による適格性判定後に残存した腫瘍組織，唾液およびctDNAの分子学的プロファイリング，循環血中タンパク質バイオマーカーのプロファイル
利用可能なデータが得られた場合，タラゾパリブの曝露量とバイオマーカー，有効性および安全性のパラメータの相関を検討する。	該当なし
実施国の規制またはECの決定により禁止されている場合を除き，探索的研究のための保管用生体試料を採取する。	保管用生体試料の探索的解析の結果
血液および腫瘍組織に基づく検査間でのHRR遺伝子変異結果の相関を検討する。	• 血液および腫瘍組織に基づく検査間でのHRR遺伝子変異結果の相関 • 血液および腫瘍組織に基づく検査間でのプロスペクティブな結果の相関
HRR遺伝子変異のないmCRPC患者における治験責任医師評価に基づくrPFSを検討する。	RECIST 1.1（軟部組織病変）およびPCWG3（骨病変）に従って評価したHRR遺伝子変異のないmCRPC患者における治験責任医師評価に基づくrPFS
HRR遺伝子変異を有するmCRPC患者における治験責任医師評価に基づくrPFSを検討する。	RECIST 1.1（軟部組織病変）およびPCWG3（骨病変）に従って評価したHRR遺伝子変異を有するmCRPC患者における治験責任医師評価に基づくrPFS

Table 14-2. パート 2 の目的および評価項目

測定可能な軟部組織病変における治験責任医師評価に基づく客観的奏効	HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者およびHRR遺伝子変異を有するmCRPC患者においてRECIST 1.1（治験責任医師による評価）に従ってベースライン時に測定可能な軟部組織病変を有する患者において客観的奏効が認められた患者の割合
測定可能な軟部組織病変における治験責任医師評価に基づくDOR	HRR遺伝子変異の有無を問わないmCRPC患者およびHRR遺伝子変異を有するmCRPC患者におけるRECIST 1.1（治験責任医師による評価）に基づく軟部組織のDOR

AE：有害事象，BICR：盲検化独立中央評価，BPI-SF：簡易疼痛調査用紙（縮小版），
CTC：血中循環腫瘍細胞，CTCAE：有害事象共通用語規準，ctDNA：血中循環腫瘍デオキシリボ核酸，
DOR：奏効期間，EC：倫理委員会，
EORTC QLQ-C30：European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Cancer Questionnaire 30，
EORTC QLQ-PR25：European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate 25，
EQ-5D-5L：European Quality of Life 5 Domain 5 Level Scale，HRR：相同組み換え修復，mCRPC：転移性去勢抵抗性前立腺癌，NCI：米国国立がん研究所，OS：全生存期間，PCWG：Prostate Cancer Working Group，
PFS：無増悪生存期間，PK：薬物動態，PRO：患者報告アウトカム，PSA：前立腺特異抗原，
QoL：生活の質，RECIST：固形がんの効果判定規準，rPFS：画像上の無増悪生存期間

14.1.2. 治験デザイン

パート 1 は非盲検，非無作為化試験であり，タラゾパリブとエンザルタミドの併用療法の安全性，忍容性および PK を評価した。

パート 2 は無作為化，二重盲検およびプラセボ対照試験であり，タラゾパリブとエンザルタミドの併用療法の安全性および有効性をプラセボとエンザルタミドの併用療法と比較して評価した。

パート 2 では 2 つのコホートに患者を組み入れた。コホート 1 では HRR 遺伝子変異の有無を問わず約 750 例の mCRPC 患者を組み入れることとした（全体集団）。HRR 遺伝子変異の有無は問わないが，無作為割り付け前に，層別化のための HRR 遺伝子変異の評価を受けることとした。

コホート 1 への組み入れが完了した後，ポリ（アデノシン二リン酸-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害に感受性を示す可能性がある HRR 遺伝子変異を有する患者に限定して組み入れを継続した（コホート 2）。コホート 2 では，PARP 阻害に感受性を示す可能性がある HRR 遺伝子変異を有する患者を約 268 例組み入れることとした。コホート 1 および 2 の HRR 遺伝子変異を有する患者を統合し，合計で約 380 例の HRR 遺伝子変異を有する患者について別途有効性を評価することとした。

本治験には mCRPC を有する約 1037 例の男性（パート 1 では少なくとも 19 例，パート 2 では約 1018 例）を組み入れることとした。HRR 遺伝子変異を同定するためのゲノムスクリーニングはパート 1 では任意であるが，パート 2 では組み入れ時の適格性判定のため必須とした[g]。

14.1.3. 診断および主な組み入れ基準

主な組み入れ基準を示す。詳細は治験実施計画書参照。

アンドロゲン除去療法（ADT）および第一世代抗アンドロゲン薬を除き，CRPC と診断された後に全身抗腫瘍療法が開始されていない無症候性または軽症の症候性（BPI-SF の質問 3 スコアが 4 未満）の成人男性 mCRPC 患者

登録時に内科的または外科的に去勢しており，以下の 3 つの基準のうち 1 つ以上に該当する疾患進行が認められる患者

- PSA 進行：過去 12 ヵ月以内に起点となる測定値（1 回目の測定値）より 7 日以上の間隔をあけた直近の PSA において少なくとも 2 回連続で上昇が認められる場合に PSA の進行と定義する。3 回目に測定した PSA 値が 2 回目の測定値を越えない場合，PSA の 4 回目の測定を行い，2 回目の測定値を超える必要がある。3 回目（または 4 回目）の PSA 値は，無作為割付け前 4 週間以内に測定する必要がある。無作為割付け前に測定した 3 回目（または 4 回目）の PSA 値は，PSA の進行のみによって条件を満たす場合，1 μg/L 以上でなければならない。
- RECIST 1.1 によって定義される軟部組織病変の進行
- 全身骨スキャンによって新たな転移性骨病変が 2 つ以上認められる PCWG3 によって定義される骨病変の進行

14.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

14.1.4.1. 治験薬およびロット番号

Table 14-3. Study Intervention(s) Administered

Study Intervention Description	Vendor Lot No.	Pfizer Lot No.	Dosage Strength	Dosage Form
Placebo for Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1707889	17-003517	0 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1807943	18-001958	0.1 mg	CAPSULE
Placebo for Talazoparib 0.1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1810125	18-002456	0 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1813423	18-004047	0.25 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1904026	19-002148	0.25 mg	CAPSULE

[g] 治験実施計画書改訂第 8 版 3 項より補足

Table 14-3. Study Intervention(s) Administered

Study Intervention Description	Vendor Lot No.	Pfizer Lot No.	Dosage Strength	Dosage Form
Placebo for Talazoparib 0.1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1906707	19-002320	0 mg	CAPSULE
Placebo for Talazoparib 0.1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1906710	19-002323	0 mg	CAPSULE
Placebo for Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1909864	19-003165	0 mg	CAPSULE
Placebo for Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1909866	19-003167	0 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1914773	19-004799	0.1 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	2013952	20-UU-00005	0.25 mg	CAPSULE
Enzalutamide 40 mg Softgel Capsules (Printed with ENZ)	3125562	17-003197	40 mg	CAPSULE
Enzalutamide 40 mg Softgel Capsules (Printed with ENZ)	3429478	19-000377	40 mg	CAPSULE
Enzalutamide 40 mg Bottle 124 ct (Printed with ENZ)	**** P124127-0026B	20-001972	40 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	2012364	21-UU-00066	0.1 mg	CAPSULE
Placebo for Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1707888	17-003516	0 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1707898	17-003250	0.25 mg	CAPSULE
Enzalutamide 40 mg Softgel Capsules (Printed with ENZ)	3429479	19-000314	40 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	2013955	20-UU-00007	0.25 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1904025	19-002147	0.25 mg	CAPSULE
Placebo for Talazoparib 0.1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1906708	19-002321	0 mg	CAPSULE
Placebo for Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1909865	19-003166	0 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1904024	19-002146	0.25 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1807945	18-001960	0.1 mg	CAPSULE
Placebo for Talazoparib 0.1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1906711	19-002324	0 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1914774	19-004800	0.1 mg	CAPSULE
Placebo for Talazoparib 0.1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	2001570	20-001788	0 mg	CAPSULE

Table 14-3. Study Intervention(s) Administered

Study Intervention Description	Vendor Lot No.	Pfizer Lot No.	Dosage Strength	Dosage Form
Talazoparib 0.1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	2012362	21-UU-00063	0.1 mg	CAPSULE
Placebo for Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	2103237	21-UU-00102	0 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1807951	18-001966	0.25 mg	CAPSULE
Enzalutamide 40 mg Softgel Capsules (Printed with ENZ)	****** 4374007	21-DP-00454	40 mg	CAPSULE
Placebo for Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1707890	17-003518	0 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1813422	18-004044	0.25 mg	CAPSULE
Enzalutamide 40 mg Softgel Capsules (Printed with ENZ for China)	3429475	19-000417	40 mg	CAPSULE
Enzalutamide 40 mg Softgel Capsules (Printed with ENZ for China)	3767132	19-004126	40 mg	CAPSULE
Enzalutamide 40 mg Bottle 124 ct (Printed with ENZ for CHN)	***** 21-000159	21-UU-00323	40 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1904027	19-002149	0.25 mg	CAPSULE
Placebo for Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1909868	19-003169	0 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1807947	18-001962	0.25 mg	CAPSULE
Placebo for Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1909867	19-003168	0 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1807944	18-001959	0.1 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1904028	19-002150	0.25 mg	CAPSULE
Enzalutamide 40 mg Softgel Capsules (Printed with ENZ for China)	3229636	18-000510	40 mg	CAPSULE
Enzalutamide 40 mg Softgel Capsules (Printed with ENZ for China)	3379858	18-003130	40 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1914772	19-004798	0.1 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1602433	17-002133	0.25 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1707896	17-003248	0.25 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1807942	18-001954	0.1 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1813424	18-004048	0.25 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	2013954	20-UU-00006	0.25 mg	CAPSULE
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1905898	19-002180	0.25 mg	CAPSULE
Talazoparib 1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1602747	17-002134	1 mg	CAPSULE

Table 14-3. Study Intervention(s) Administered

Study Intervention Description	Vendor Lot No.	Pfizer Lot No.	Dosage Strength	Dosage Form
Talazoparib 1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1708517	17-003335	1 mg	CAPSULE

*In Clinical Supplies Distribution System (CSDS) Dosage Form description for Talazoparib 0.1 mg, 0.25 mg, 1 mg & Placebo to match 0.1 mg, 0.25 mg, 1 mg is listed as PACKAGED BOTTLE.
**In CSDS Strength/Potency field is left blank for Talazoparib 0.1 mg, 0.25 mg, 1 mg & Placebo to match 0.1 mg, 0.25 mg, 1 mg
***In CSDS Dosage Form description for Enzalutamide 40 mg is listed as PACKAGED BOTTLE (OR) BULK COMMERCIAL IMAGE
**** Vendor Lot No. = 3996559
***** Vendor Lot No. = 4157090
****** Vendor Lot No. = 4374007

14.1.4.2. 用法および用量

パート 1

開始用量としてタラゾパリブ 1 mg/日とエンザルタミド 160 mg/日を併用投与したが，安全性および PK に関する予備的なデータに基づき，投与を継続するすべての患者において，タラゾパリブを 1 mg/日から 0.5 mg/日に減量した。

パート 2

エンザルタミドとの併用時にはタラゾパリブを 0.5 mg/日に減量して投与することにより，タラゾパリブ 1 mg/日を単剤投与したときと同程度のタラゾパリブの曝露量および安全性プロファイルが維持されると考えられることから，パート 2 ではタラゾパリブ 0.5 mg/日とエンザルタミド 160 mg/日を併用投与することとした。なお，中等度腎機能障害を有する患者ではタラゾパリブの開始用量を 0.35 mg/日とした[h]。

14.1.5. 評価項目

14.1.1 項参照

14.1.6. 統計解析方法

各評価項目に対して用いた解析方法を Table 14-4 に示す。詳細は統計解析計画書に示した。

Table 14-4. Analysis Sets Defined for the Study

Analysis Set	Description	Applicable Analysis
Part 1		
安全性解析対象集団	治験薬（タラゾパリブまたはエンザルタミド）の投与を 1 回以上受けたすべての患者	• 安全性 • 人口統計学的特性
PK 解析対象集団	治験薬の投与を 1 回以上受け，評価可能な PK 検体が得られたすべての患者	• PK
Part 2 - Cohort 1 - All-comers		
全体集団	コホート 1 に組み入れられた HRR 遺伝子変異の有無を問わない患者	
HRR 遺伝子変異を有する集団	コホート 1 およびコホート 2 に組み入れられた HRR 遺伝子変異を有する患者	
ITT（intent-to-treat）集団	治験薬が投与されたか否かにかかわらず，パート 2 において二重盲検の治験薬投与に無作為に割り付けられたすべての治験参加者	• 有効性 • ベースライン特性
安全性解析対象集団	治験薬（タラゾパリブ／プラセボまたはエンザルタミド）の投与を1回以上受けたすべての患者	• 安全性 • ベースライン特性
PK解析対象集団	治験薬の投与を1回以上受け，評価可能なPK検体が得られたすべての患者	• PK

[h] 治験実施計画書改訂第 3 版要約（治験デザイン）より補足

Table 14-4. Analysis Sets Defined for the Study

Analysis Set	Description	Applicable Analysis
CTC評価可能集団	ベースライン時のCTC評価を完了し，かつ治験終了までにベースライン後のCTC評価を少なくとも1回完了した安全性解析対象集団の部分集団	• CTC
PRO解析対象集団	ベースライン時のPRO評価を完了し，かつ治験終了までにベースライン後のPRO評価を少なくとも1回完了したITT集団の部分集団	• PRO

Source: 総括報告書 Table 5

14.2. 試験結果

14.2.1. 治験参加者の内訳および特性

パート 1

19 例を組み入れ，13 例がタラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド，6 例がタラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミドの投与を受けた。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，体重および体格指数（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 6，11）。

パート 2

805 例を組み入れ，402 例がタラゾパリブ＋エンザルタミド群，403 例がプラセボ＋エンザルタミド群に割り付けられた。白人（498 例，61.9%）が最も多く，次いでアジア人（247 例，30.7%）が多かった。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（総括報告書 Figure 2，Table 12）。

14.2.2. 有効性の結果

14.2.2.1. 有効性の主要評価項目

本治験は主要目的を達成し，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で疾患進行または死亡のリスクが 37.3%低下し，主要評価項目である BICR 評価による rPFS に統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

- ハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.627［95%信頼区間（CI）：0.506，0.777，片側 p 値<0.0001］であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- タラゾパリブ＋エンザルタミド群の rPFS の中央値は未達［95% CI：27.5，未達（NR）］であり，これに対してプラセボ＋エンザルタミド群では 21.9 ヵ月（95% CI：16.6，25.1）であった。

- 24 ヵ月無増悪生存率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 59.4%（95% CI：53.9%，64.5%），プラセボ＋エンザルタミド群で 46.6%（95% CI：40.9%，52.1%）であった。

- BICR 評価による rPFS の Kaplan-Meier 曲線は，早期（2 ヵ月時点）から投与群間の差が広がり始め，その差は追跡調査期間まで維持された。

14.2.2.2. 有効性の副次評価項目

重要な副次評価項目：OS

データカットオフ時点で OS のデータはまだイベント数が十分ではなかった。今回の OS の中間解析では，最終解析に必要な 438 件のイベントの 58%である 252 件の死亡を対象とした。タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 123 件（30.6%），プラセボ＋エンザルタミド群で 129 件（32.0%）の死亡が認められた。OS の中間解析の結果，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な傾向が認められた。

- OS の追跡調査期間の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 28.0 ヵ月，プラセボ＋エンザルタミド群で 27.1 ヵ月であった。

- OS のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，0.888（95% CI：0.693，1.138；片側 p 値 0.1736）であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- OS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 36.4 ヵ月（95% CI：33.5，NR），プラセボ＋エンザルタミド群では未達（95% CI：33.7，NR）であった。

- 24 ヵ月時点での生存率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 76.1%（95% CI：71.5%，80.1%）であり，プラセボ＋エンザルタミド群［71.0%（95% CI：66.0%，75.4%）］と比較して高かった。

BICR 評価による最良総合効果（BOR）

全体として，客観的奏効率（ORR）の結果からタラゾパリブ＋エンザルタミド群において，臨床的に意義があると考えられるベネフィットの改善が認められた。

- BICR 評価による ORR［確定した骨病変の進行を伴わない軟部組織の完全奏効（CR）または部分奏効（PR）］は，プラセボ＋エンザルタミド群［43.9%（95% CI：35.3%，52.8%）］と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群［61.7%（95% CI：52.4%，70.4%）］で高かった。ORR の投与群間の差は 17.7%（95% CI：5.6，29.9；片側 p 値 0.0025）であった。
- タラゾパリブ＋エンザルタミド群では，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して CR 率が高かった（タラゾパリブ＋エンザルタミド群：37.5%，プラセボ＋エンザルタミド群：18.2%）。

- BOR として疾患進行が認められた治験参加者の割合は，プラセボ＋エンザルタミド群（22.7%）と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群（5.8%）で低かった。

治験責任医師評価による BOR

全体として，治験責任医師評価による ORR は，BICR 評価による結果と一貫していた。

- 治験責任医師評価による ORR は，プラセボ＋エンザルタミド群［38.2%（95% CI：30.4%，46.4%）］と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群［62.3%（95% CI：54.2%，70.0%）］で高かった。ORR の投与群間の差は，24.2%（95% CI：13.3%，35.1%；片側 p 値 0.0001 未満）であった。
- CR 率についても，プラセボ＋エンザルタミド群（9.2%）と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群（16.9%）で高かった。
- BOR として疾患進行が認められた治験参加者の割合は，プラセボ＋エンザルタミド群（14.5%）と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群（3.9%）で低かった。

BICR 評価による軟部組織での奏効期間（DOR）

全体として，BICR 評価による軟部組織での DOR について，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な数値上の改善が認められた。

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

PSA 奏効

全体として，PSA 奏効が確定された治験参加者の割合は，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で高く，片側 p 値は 0.0001 未満であり，臨床的に意味があると判断された。

- タラゾパリブ＋エンザルタミド群の 98.5%およびプラセボ＋エンザルタミド群の 97.8%の治験参加者が，ベースラインおよびベースライン後に 1 回以上 PSA の評価を受けた。
- タラゾパリブ＋エンザルタミド群の 83.6%およびプラセボ＋エンザルタミド群の 72.1%の治験参加者が，ベースラインと比較して PSA 値が 50%以上低下し，PSA 奏効率に 11.5%（95% CI：5.8%，17.2%）の差が認められた。

PSA の進行が確認されるまでの期間

PSA の進行が確認されるまでの期間に臨床的に意味のある差が認められ，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- PSA の進行が確認されるまでの期間のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.715（95% CI：0.577，0.886）であった。片側 p 値は 0.0010 であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- PSA の進行が確認されるまでの期間の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 26.7 ヵ月（95% CI：21.2，30.4）およびプラセボ＋エンザルタミド群で 17.5 ヵ月（95% CI：14.1，20.8）であった。

- 24 ヵ月時点で PSA の進行なしの確率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群では 52.4%（95% CI：46.6%，57.9%)，プラセボ＋エンザルタミド群では 40.4%（95% CI：34.5%，46.3%)であった。

- PSA の進行が確認されるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線は，6 ヵ月～8 ヵ月の間に投与群間で差が認められ始め，追跡調査期間まで維持された。

<u>細胞傷害性化学療法の開始までの期間</u>

全体として，細胞傷害性化学療法の開始までの期間は，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で長く，臨床的に意味があると判断された。

- 細胞傷害性化学療法の開始までの期間に臨床的に意味のある差が認められ，ハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.494（95%1 CI：0.376，0.649），片側 p 値は 0.0001 未満でタラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。
- 細胞傷害性化学療法開始までの期間の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で未達（95% CI：37.0，NR），プラセボ＋エンザルタミド群で未達（95% CI：32.3，NR）であった。
- 24 ヵ月時点で細胞傷害性化学療法の開始なしの確率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 78.0%（95% CI：73.2%，82.1%），プラセボ＋エンザルタミド群で 62.9%（95% CI：57.5%，67.8%）であった。

<u>抗腫瘍療法の開始までの期間</u>

抗腫瘍療法の開始までの期間は，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で長く，臨床的に意味があると判断された。

- 抗腫瘍療法の開始までの期間のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.535（95% CI：0.423，0.678），片側 p 値は 0.0001 未満であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- 抗腫瘍療法開始までの期間の中央値は，タラゾパリブ＋プラセボ群で未達（95% CI：37.0，NR），プラセボ＋エンザルタミド群で 28.3 ヵ月（95% CI：23.5，NR）であった。

- 24 ヵ月時点で抗腫瘍療法の開始なしの確率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 71.0%（95% CI：65.9%，75.5%），プラセボ＋エンザルタミド群で 54.2%（95% CI：48.8%，59.3%）であった。

- 抗腫瘍療法の開始までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線は，早期（2 ヵ月時点）に投与群間で差が認められ始め，追跡調査期間まで維持された。

症候性骨関連事象の初回発現までの期間

症候性骨関連事象の初回発現までの期間は，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な数値の改善が認められた。

- 症候性骨関連事象の初回発現までの期間のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，0.885（95% CI：0.662，1.182），片側 p 値は 0.2043 であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- 症候性骨関連事象の初回発現までの期間の中央値は，両投与群とも，未達（95% CI：NR，NR）であった。

- 24 ヵ月時点で症候性骨関連事象の初回発現がない確率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 76.9%（95% CI：72.0%，81.1%），プラセボ＋エンザルタミド群で 72.9%（95% CI：67.6%，77.4%）であった。

治験責任医師評価による PFS（PFS2）

PFS2 について，タラゾパリブ＋エンザルタミド群はプラセボ＋エンザルタミド群と比較して臨床的に意味のある改善を示した。

- ハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，0.773（95% CI：0.608，0.983），片側 p 値は 0.0178 であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- PFS2 の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群［36.4 ヵ月（95% CI：33.5，NR）］がプラセボ＋エンザルタミド群［35.3 ヵ月（95% CI：28.6，NR）］よりも長かった。

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

オピオイド使用までの期間

全体として，前立腺癌疼痛に対するオピオイド使用について，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な数値上の改善が認められた。

- オピオイド使用までの期間のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，0.926（95% CI：0.720，1.192），片側 p 値は 0.2756 であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- オピオイド使用までの期間の中央値は，両投与群とも未達（95% CI：NR，NR）であった。

14.2.3. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

14.2.3.1. 薬物動態

パート 1

タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド 160 mg/日の併用投与時のタラゾパリブ濃度は，タラゾパリブ単剤投与時よりも高かった。このことから，エンザルタミドの併用によりタラゾパリブの曝露量が増加することが示唆された。タラゾパリブの 1 mg/日および 0.5 mg/日を単回および反復投与したときの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 1.51～5.05 時間であった。反復投与後のタラゾパリブの最高血漿中濃度（C_{max}）の幾何平均値，投与間隔（0～24 時間）における血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{tau}）および血漿中トラフ濃度（C_{trough}）の幾何平均値は，用量に比例して増加した。忍容かつ PK 評価可能な PK パラメータを報告できる第 9 週目の来院まで用量を維持できた患者の割合は，タラゾパリブ 0.5 mg/日投与患者（6 例中 5 例）と比べて，タラゾパリブ 1 mg/日投与患者で低かった（13 例中 3 例）。

タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド 160 mg/日の併用投与時のエンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の曝露量は，エンザルタミド単剤投与時とおおむね同程度であったことが報告されている。エンザルタミド 160 mg/日を単回または反復投与したときのエンザルタミドの T_{max} の中央値は 1.00～1.05 時間，単回投与したときのエンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の T_{max} の中央値は 23.1～24.0 時間，1 日 1 回反復投与後の T_{max} の中央値は 0.00～13.8 時間であった。エンザルタミドを単回または反復投与したときのエンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の C_{max} および AUC_{tau} の幾何平均値，エンザルタミドの C_{trough} の幾何平均値の最大値は，タラゾパリブ 1 mg および 0.5 mg 投与群でおおむね同程度であった。

パート 2

タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド 160 mg/日を反復投与したとき，タラゾパリブ濃度は第 9 週目の来院時または来院前に定常状態に達し，以降のすべての来院で C_{trough} の幾何平均値は同程度であった。パート 2 でタラゾパリブ群に無作為に割り付けられた正常腎機能患者または軽度腎機能障害患者ではエンザルタミド 160 mg/日と併用するタラゾパリブの開始用量を 0.5 mg/日とした。一方，中等度腎機能障害患者ではタラゾパリブの開始用量を 0.35 mg/日とした。中等度腎機能障害患者では低用量で開始することにより，正常腎機能患者または軽度腎機能障害患者と同程度のタラゾパリブの曝露量となった。また，C_{trough} の幾何%CV に基づくタラゾパリブの曝露量のばらつきは，正常腎機能患者または軽度腎機能障害患者と比較して，中等度腎機能障害患者では同程度または低かった。

エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の C_{trough} および幾何%CV は各来院時の投与群間で同程度であり，タラゾパリブはエンザルタミドおよび N-脱メチル体の曝露量に影響を及

ぼさないことが示された。タラゾパリブ／プラセボとエンザルタミド 160 mg を併用したときのエンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の曝露量は，それぞれ第 5 週および第 9 週の来院前におおむね定常状態に達し，以降のすべての来院で C_{trough} の幾何平均値は同程度であることが示された。

14.2.3.2. 患者報告アウトカム

BPI-SF を用いて評価した過去 24 時間の最悪の疼痛の推定平均値に有意な差は認められなかった。

治験参加者により報告された疼痛症状の悪化までの期間（TTD）に関するハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，0.984（95% CI：0.693，1.397），片側 p 値は 0.4638，両側 p 値は 0.9276 であった。

両投与群の TTD 中央値は未達であった。

EORTC-QLQ-C30 の全般的健康状態・QoL に臨床的に意味のある差は認められなかった。

全般的健康状態・QoL，疲労，悪心・嘔吐，呼吸困難および食欲減退について，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で好ましくない差が認められたが，これらの差は臨床的に意味のある差（10 ポイント以上の変化）ではなかった。

全般的健康状態・QoL の TTD について観察されたハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，0.780（95% CI：0.616，0.987），片側 p 値は 0.0192，両側 p 値は 0.0384 であった。

TTD の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 30.8 ヵ月（95% CI：27.0，39.6），プラセボ＋エンザルタミド群で 25.0 ヵ月（95% CI：22.9，30.4），片側 p 値は 0.0192 であった。

14.2.4. 安全性の結果

14.2.4.1. 有害事象

<u>パート 1</u>

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 6 例全例に認められた。Grade 5 の有害事象はタラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群で 1 例に認められた。重篤な有害事象の発現頻度は両群で同程度であった。

主な有害事象（タラゾパリブ 1 mg/日，0.5 mg/日投与の両群併合で発現頻度 40%以上）は，貧血（73.7%），食欲減退（52.6%），疲労（52.6%），悪心（47.4%）および好中球数減少（42.1%）であった。両群で認められた血液学的有害事象は貧血のみであった。非血液学的有害事象のうち，食欲減退および悪心の発現頻度は両群で同程度であった。

<u>パート 2</u>

有害事象はタラゾパリブ群で 392/398 例（98.5%），プラセボ群で 379/401 例（94.5%）に認められ，Grade 3 または Grade 4 の有害事象はタラゾパリブ群で 286 例（71.9%），プラセボ群で 163 例（40.6%）に認められた。Grade 5 の有害事象はタラゾパリブ群で 13 例（3.3%），プラセボ群で 18 例（4.5%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象の発現頻度はタラゾパリブ群の方がプラセボ群よりも高かった。重篤な有害事象はタラゾパリブ群で 157 例（39.4%），プラセボ群で 107 例（26.7%）に認められた。

有害事象により治験薬の中止，休薬または減量，休薬に至った患者は，タラゾパリブ群の方がプラセボ群よりも多かった。

タラゾパリブ群で認められた主な有害事象は，貧血（262 例 65.8%），好中球数減少（142 例，35.7%），疲労（134 例，33.7%），血小板数減少（98 例，24.6%），背部痛および白血球数減少（各 88 例，22.1%），食欲減退（86 例，21.6%）であった。

プラセボ群で認められた主な有害事象は，疲労（118 例，29.4%），関節痛（79 例，19.7%），背部痛（72 例，18.0%），貧血（70 例，17.5%），便秘（68 例，17.0%）および食欲減退（63 例，15.7%）であった。

14.2.4.2. 死亡

パート 1

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。

パート 2

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 日超での死亡であった。死亡の発現頻度はタラゾパリブ群（30.6%）とプラセボ群（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。

14.2.4.3. 重篤な有害事象

パート 1

重篤な有害事象は，タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群で 6/13 例（46.2%），タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群で 3/6 例（50.0%）に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象は，タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群では貧血，憩室炎，感染性胸水および壊死性肺炎（各 1 例），タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群では貧血（1 例）が認められた。

パート 2

重篤な有害事象はタラゾパリブ群で 68/398 例（17.1%），プラセボ群で 8/401 例（2.0%）に認められた。治験薬と関連のある重篤な有害事象は，タラゾパリブ群では貧血（12.6%）のみが認められ，プラセボ群では認められなかった。

14.2.4.4. 特に注目すべき有害事象

パート 1

VTE

タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群：肺塞栓症が 1 例，静脈塞栓症が 1 例に認められた。肺塞栓症は治験薬と関連ありと判断された。

タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群：肺塞栓症が 2 例，深部静脈血栓症が 1 例に認められた。

二次性原発性悪性腫瘍

タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群：肺腺癌が 1 例に認められた。

安全性報告期間終了後に重篤な有害事象として報告された扁平上皮癌（L5 細胞）については，重篤な有害事象発現症例の叙述はあるが有害事象一覧には含めていない。

タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群：結腸癌が 1 例に認められた。

MDS/AML

タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群で MDS が 1 例に認められた。

エンザルタミド特有の特に注目すべき有害事象

タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群：主な事象（発現頻度 30%以上）は好中球減少症／好中球数減少（8 例，61.5%），認知および記憶障害（5 例，38.5%）および転倒（4 例，30.8%）であった。

タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群：主な事象は転倒（3 例，50.0%）であった。その他に骨折および二次性原発性悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌ではない）が各 1 例に認められた。

パート 2

VTE に関する有害事象は，タラゾパリブ群で 16/398 例（4.0%），プラセボ群で 3/401 例（0.7%）に認められた。治験薬の投与期間を考慮して調整した場合，100 人年あたりの VTE の発現頻度はタラゾパリブ群で 2.4%，プラセボ群で 0.5%であった。

二次性原発性悪性腫瘍に関する有害事象は，タラゾパリブ群で 12/398 例（3.0%），プラセボ群で 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。

MDS はタラゾパリブ群の 1 例に認められ，プラセボ群では認められなかった。

急性骨髄性白血病がタラゾパリブ群の 1 例で認められた。

肺臓炎はタラゾパリブ群の 1 例に 1 件認められ，プラセボ群では認められなかった。

エンザルタミド特有の特に注目すべき有害事象

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，タラゾパリブ群の方がプラセボ群よりも 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（タラゾパリブ群 35.7%，プラセボ群 7.0%，以下同順）および骨折（19.8%，12.0%）であった。

14.2.4.5. 有害事象による投与中止

パート 1

有害事象により治験を中止した患者は，タラゾパリブ 1 mg/日＋エンザルタミド群で 3 例であり，タラゾパリブ 0.5 mg/日＋エンザルタミド群では認められなかった。

タラゾパリブの投与中止に至った有害事象は 9 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。

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

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

パート 2

有害事象により治験を中止した患者は，タラゾパリブ群で 15/398 例（3.8%）で，プラセボ群では 20/401 例（5.0%）であった。

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 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。

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

タラゾパリブの減量に至った有害事象は 201 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 例（5.2%）に認められ，最も多く認められた事象は貧血 5 例（1.2%）であった。

エンザルタミド

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

タラゾパリブ群でエンザルタミドの休薬に至った有害事象は 65 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。プラセボ群でエンザルタミドの休薬に至った有害事象は 16 例（4.0%）に認められた。

タラゾパリブ群でエンザルタミドの減量に至った有害事象は 44 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。プラセボ群でエンザルタミドの減量に至った有害事象は 24 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。

14.2.4.6. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

パート 1

いずれの投与群も，血液学的検査パラメータまたは血液生化学検査パラメータのベースライン後の Grade 4 への変動は認められなかった。タラゾパリブ 1 mg/日群での血液学的検査パラメータ（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。

パート 2

血液学的検査パラメータでは，ベースライン時に Grade 2 以下で，ベースライン後に Grade 3 に変化した頻度はタラゾパリブ群の方がプラセボ群よりも多く，Grade 4 に変化した頻度は両群で同程度であった。

血液生化学的検査パラメータでは，ベースライン時に Grade 2 以下で，ベースライン後に Grade 3 に変化した頻度は両群で同程度であり，Grade 4 に変化した頻度はプラセボ群の方がタラゾパリブ群よりも多かった。

14.3. 結論

有効性：

- 主要評価項目である BICR 評価による rPFS では，タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与において，プラセボとエンザルタミドの併用投与に比べて統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。rPFS の改善は事前に規定した臨床および HRR 遺伝子サブグループを含むゲノム関連サブグループ全体を通じて維持された。

- 重要な副次的評価項目である OS の中間解析において，イベント数は十分ではなかったが，タラゾパリブとエンザルタミドの併用で良好な傾向が認められた。さらに OS の結果は，治験責任医師による PFS2 の評価の解析で示されたベネフィットによって支持された。

- 治験責任医師評価による rPFS，ORR，PSA 奏効，PSA 進行までの期間，細胞傷害性化学療法および抗腫瘍療法の開始までの期間ならびに PFS2 などの複数の副次評価項目の結果において，タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与のベネフィットが一貫して認められた。

- 一貫して認められたベネフィットは，ORR，DOR，細胞傷害性化学療法による治療までの期間，新たな抗腫瘍療法の開始までの期間など，患者にとって臨床的に意味があると考えられる項目であった。

- プラセボ+エンザルタミド群に比べ，タラゾパリブとエンザルタミドの併用による ORR は高く，DOR の中央値は，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数値上，長かった。

PK：

- エンザルタミド 160 mg/日との併用時において，タラゾパリブの臨床推奨用量は 0.5 mg/日であり，中等度腎機能障害患者に対しては 0.35 mg/日である。

- タラゾパリブをエンザルタミドと併用した場合に，エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）によりタラゾパリブの曝露量が上昇することが考えられるため，タラゾパリブの開始用量を正常腎機能患者および軽度腎機能障害患者では 0.5 mg/日，中等度腎機能障害患者では 0.35 mg/日とすることが必要である。

- タラゾパリブをエンザルタミド 160 mg/日と併用した場合に，タラゾパリブの開始用量を 0.5 mg/日へ減量することで，タラゾパリブの推奨用量である 1 mg/日で単剤投与した際の定常状態における曝露量と同様の結果を得た。

- 中等度腎機能障害患者については，エンザルタミド 160 mg/日と併用する際のタラゾパリブの開始用量を 0.35 mg/日として組み入れた。中等度腎機能障害患者では低用量で開始することにより，開始用量 0.5 mg/日を投与した正常腎機能患者または軽度腎機能障害患者と C_{trough} を同程度とすることができた。

- エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の C_{trough} は来院毎の投与群間で一致しており，タラゾパリブはエンザルタミドの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

PRO：

- 一部のスコアに投与群間で差があったが，平均値が 10 ポイントを超える差はなく，臨床的に有意な差は認められなかった。

- 全般的健康状態・QoL の明確な悪化までの期間は，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長かった。

- 泌尿器症状の明確な悪化までの期間は，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数値上長かった。

安全性：

パート 1

タラゾパリブの 0.5 mg/日投与での安全性結果はタラゾパリブの既知の安全性プロファイルと一致しており，パート 2 でのタラゾパリブ 0.5 mg/日とエンザルタミド 160 mg/日の併用投与を支持するものであった。

パート 2

- 新たな安全性シグナルは認められず，タラゾパリブ 0.5 mg/日とエンザルタミド 160 mg/日の併用投与での安全性の結果は，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。

- タラゾパリブおよびエンザルタミドの毒性はおおむね管理可能であった。タラゾパリブおよびエンザルタミドの投与で認められた主な有害事象は血液学的有害事象であった。非血液学的有害事象は主に消化器系および全身の事象であり，軽度から中等度であった。タラゾパリブおよびエンザルタミドの併用投与に伴う有害事象は，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おおむね管理可能であった。

- Grade 3 以上の有害事象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。主な重篤な有害事象は貧血であったが，致死的な貧血は認められなかった。

- 貧血は概して用量調節（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り，貧血によりタラゾパリブを中止した患者の割合は低かった。

- 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。

- Grade 5 の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 3.3%，プラセボ＋エンザルタミド群で 4.5%であった。治験薬と関連のある Grade 5 の有害事象は，プラセボ群で 2 例に認められた。

- 死亡の発現頻度は投与群間で同程度であり，死亡の大部分は疾患進行によるものであった。

14.4. 付録

14.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

パート 1

総括報告書 Table 14.3.1.2.9.a

パート 2

総括報告書 Table 14.3.1.2.9

14.4.2. 治験薬と関連のある有害事象

パート 1

総括報告書 Table 14.3.1.3.8.a

パート 2

総括報告書 Table 14.3.1.3.9

14.4.3. 死亡例一覧

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

14.4.4. 重篤な有害事象発現症例一覧

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

14.4.5. 重篤な有害事象発現症例の叙述

総括報告書 14.3.3 項

15. MDV3800-06（C3441006）試験（5.3.5.2.1.CRPC，評価資料）

治験の標題：タキサン系化学療法薬による治療歴を有し，1 種類以上の新規ホルモン療法（エンザルタミドまたはアビラテロン酢酸エステル/prednisone）にて疾患進行した，デオキシリボ核酸修復機構（DDR）に欠損がある転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）男性患者を対象として，タラゾパリブによる奏効率（ORR）を評価する非盲検，第 2 相試験

15.1. 試験概要

治験実施施設：オーストラリア（5 施設），オーストリア（2 施設），ベルギー（3 施設），ブラジル（1 施設），フランス（6 施設），ドイツ（5 施設），ハンガリー（1 施設），イタリア（5 施設），韓国（1 施設），オランダ（1 施設），ポーランド（1 施設），スペイン（3 施設），英国（3 施設），米国（6 施設）

公表文献：

- Mehra N, Fizazi K, Laird AD, et al. 138P-TALAPRO-1: Talazoparib (TALA) monotherapy in men with DNA damage response alterations (DDRalt) and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): exploration of DDRalt germline/somatic origin. Ann Oncol 2020;31(Suppl 4):S294-5.
- de Bono JS, Mehra N, Higano CS, et al. TALAPRO-1: Phase II study of talazoparib (TALA) in patients (pts) with DNA damage repair alterations (DDRm) and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) -updated interim analysis (IA). J Clin Oncol 2020;38(15 Suppl):5566.
- de Bono JS, Mehra N, Higano CS, et al. TALAPRO-1: A phase II study of talazoparib (TALA) in men with DNA damage repair mutations (DDRmut) and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)-First interim analysis (IA). J Clin Oncol 2020;38(6 Supplement):119.
- de Bono JS, Higano CS, Saad F, et al. TALAPRO-1: An open-label, response rate phase II study of talazoparib (TALA) in men with DNA damage repair (DDR) defects and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who previously received taxane-based chemotherapy (CT) and progressed on greater than or equal to one novel hormonal therapy (NHT). J Clin Oncol 2019;37(7 Suppl):TPS342.
- de Bono JS, Higano C, Saad F, et al. TALAPRO-1: An open-label, response rate phase II study of talazoparib (TALA) in men with DNA damage repair defects (DDR) and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who previously received taxane-based chemotherapy (CT) and progressed on ≥ novel hormonal therapy (NHT). Ann Oncol 2018;29(Supplement 8):viii301.

治験期間：2017 年 7 月 4 日（最初の患者の最初の来院日）～2020 年 9 月 4 日（データカットオフ日）

開発段階：第 2a 相

15.1.1. 目的

Table 15-1. 治験の目的および評価項目

種類	目的	評価項目
主要		
有効性	・デオキシリボ核酸修復機構（DDR）欠損を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者におけるタラゾパリブ単剤の有効性を，奏効率（ORR）を指標として評価する	・固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン第 1.1 版（RECISTv1.1）に基づく盲検下独立中央評価（BICR）により，軟部組織病変の最良総合効果で完全奏効（CR）または部分奏効（PR）が認められた患者の割合とする。軟部組織病変の奏効については少なくとも 4 週経過した後にコンピュータ断層撮影（CT）または磁気共鳴画像（MRI）の画像評価を再度実施し確定する。また，少なくとも 6 週経過した後に骨スキャンを再度実施し，Prostate Cancer Working Group（PCWG）3 基準に基づく BICR 判定により骨病変進行のエビデンスがないことを確認する。
副次		
有効性	以下の項目に基づき有効性を評価する （1）客観的奏効までの期間（TTR）	・治験薬の初回投与日から，RECISTv1.1 に基づく軟部組織病変の奏効（CR または PR のいずれか早い方）の客観的エビデンスが最初に記録された日までの期間とし，骨スキャンを実施し，PCWG3 基準に基づく BICR 判定により骨病変進行のエビデンスがないことを確認する。
	（2）奏効期間（DOR）	・PCWG3 基準に基づき骨病変進行のエビデンスがないことが確認され，RECISTv1.1 に基づく軟部組織病変の奏効（CR または PR のいずれか早い方）の客観的エビデンスが最初に記録された日から，BICR 判定によって画像診断上の進行の客観的エビデンスが最初に認められた日または原因を問わない死亡（画像診断上の進行のエビデンスは認められていない）のいずれか早い方までの期間とする。画像診断上の進行とは，BICR 判定による RECISTv1.1 に基づく軟部組織病変の進行または PCWG3 基準に基づく骨病変進行と定義する。
	（3）50%以上の前立腺特異抗原（PSA）奏効が認められた患者の割合	・中央検査機関で測定した PSA 値（ng/mL）が 50%以上低下した患者の割合とする。
	（4）血中循環腫瘍細胞（CTC）数が変化した患者の割合	・ベースライン時の血液 7.5 mL あたりの CTC 数が 5 個以上であり，治験期間中のいずれかの時点で血液 7.5 mL あたりの CTC 数が 5 個未満に減少した患者の割合とする。 ・ベースライン時の血液 7.5 mL あたりの CTC 数が 1 個以上であり，治験期間中のいずれかの時点で血液 7.5 mL あたりの CTC 数が 0 個に減少した患者の割合とする。 ・ベースライン時の血液 7.5 mL あたりの CTC 数が 5 個未満であり，治験期間中のいずれかの時点でベースライン時と比較して CTC 数が増加した患者の割合とする。

	（5）PSA 無増悪期間	・ 治験薬の初回投与日から PSA 進行が認められた日までの期間とする。PSA 進行とは，PSA 値の 25%以上の上昇かつ最低値（PSA 値の低下が認められない患者ではベースライン値）から絶対値で 2 µg/L（2 ng/mL）以上の上昇と定義し，少なくとも 3 週（21 日）以上経過した後に測定した 2 回目の PSA 値によって確認する。
	（6）画像診断上の無増悪生存期間（rPFS）	・ 治験薬の初回投与日から，BICR 判定により RECISTv1.1 に基づく軟部組織病変の画像診断上の進行または PCWG3 基準に基づく骨病変の画像診断上の進行が最初に記録された日あるいは原因を問わない死亡（画像診断上の進行のエビデンスは認められていない）のいずれか早い方までの期間とする。
	（7）全生存期間（OS）	・ 治験薬の初回投与日から原因を問わない死亡までの期間とする。
安全性	・ タラゾパリブの安全性を評価する	・ 安全性は，有害事象の発現頻度，用量調節を要した患者の割合，有害事象により投与中止に至った患者の割合，バイタルサインおよび臨床検査値で評価する。
患者報告アウトカム（PRO）	以下の PRO を評価する ・ 簡易疼痛調査用紙（縮小版）（BPI-SF）を用いた患者報告による疼痛の悪化までの期間	・ 治験薬の初回投与日から疼痛が悪化するまでの期間とする。疼痛の悪化とは「この 24 時間にあなたが感じた最も強い痛みはどのくらいでしたか。最も近い数字の横のボックスに印をつけ，評価してください」という BPI-SF の質問 3 のスコアが，ベースラインから 2 点以上増加した場合と定義する。
	・ BPI-SF を用いた患者報告による疼痛のベースラインからの変化	・ BPI-SF を用いた患者報告による疼痛のベースラインからの変化とする。
	・ European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale（EQ-5D-5L）を用いた PRO 評価で全般的健康状態についてのベースラインからの変化	・ EQ-5D-5L を用いた PRO 評価で全般的健康状態についてのベースラインからの変化とする。
薬物動態（PK）	・ タラゾパリブの PK を評価する	・ 投与前後の血漿中タラゾパリブ濃度
探索的		
バイオマーカー	・ タラゾパリブに対する反応と関連する可能性のある追加的なバイオマーカーを特定する ・ 探索的研究のための保管用生体試料を採取する（実施国の規制または倫理委員会の決定により禁止される場合を除く）	・ ベースライン時の腫瘍組織および唾液ならびに治験実施スケジュールに従って採取する血液から得る連続的な CTC，連続的な血中循環腫瘍デオキシリボ核酸（ctDNA）および連続的なタンパク質バイオマーカーの試料を用いて，タラゾパリブに対する反応と関連する潜在的なバイオマーカーについて探索する。

15.1.2. 治験デザイン

本治験はタラゾパリブを投与し軟部組織病変の奏効率を評価する非盲検試験として実施した。本治験の目的は，DDR 欠損を有する mCRPC 患者で，mCRPC に対する新規ホルモン療法

（NHT，エンザルタミドまたはアビラテロン酢酸エステル）にて疾患進行し，転移疾患に対してタキサン系化学療法歴のある成人男性を対象として，タラゾパリブ単剤［1 mg 1 日 1 回（QD）経口投与］の有効性および安全性を評価することであった。

本治験は中止または中断されておらず，治験実施計画書に従って完了する予定である。

症例数（計画時および解析時）：本治験の計画症例数は，測定可能な軟部組織病変を有し，DDR 遺伝子の腫瘍変異が確認された男性患者 100 例とした。計 1425 例をスクリーニング（事前スクリーニングを含む）し，127 例にタラゾパリブを投与した。有効性または安全性の解析対象集団の症例数は，DDR 欠損および測定可能病変を有する集団が 104 例，CTC 評価可能集団が 62 例，PRO 集団が 97 例，PK 解析集団が 127 例および安全性解析対象集団が 127 例であった。

15.1.3. 診断および主な組み入れ基準

本治験には，DDR 欠損を有する mCRPC 患者で，タキサン系化学療法歴があり，少なくとも 1 種類の NHT にて疾患進行が認められた成人男性を組み入れた。

15.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

15.1.4.1. 治験薬およびロット番号

Table 15-2. Investigational Product Description

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/ Potency	Dosage Form
Talazoparib 0.25 mg	M100077	N/A	0.25 mg	Capsule
Talazoparib 1.0 mg	M100008	N/A	1 mg	Capsule
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1707896	17-003248	0.25 mg	Capsule (packaged bottle)
Talazoparib 0.25 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1807948	18-004019	0.25 mg	Capsule (packaged bottle)
Talazoparib 1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1708521	17-003339	1 mg	Capsule (packaged bottle)
Talazoparib 1 mg Bottle 30 ct. (MDV3800 Capsules)	1810122	18-002603	1 mg	Capsule (packaged bottle)

Abbreviations: ct=count; N/A=not applicable.

15.1.4.2. 用法および用量

タラゾパリブの 1 日用量は 1 mg QD とし，毎日ほぼ同じ時刻に経口投与した。スクリーニング時に中等度の腎機能障害が認められた患者［中央検査機関による推算糸球体濾過量（eGFR）が 30～59 mL/min/1.73 m^2］は開始用量および最大用量を 0.75 mg QD とした。

15.1.5. 評価項目

15.1.5.1. 有効性の評価項目

放射線学的画像検査，臨床検査および CTC 数の測定により ORR（CR，PR），PSA 進行，rPFS および OS を評価した。

15.1.5.2. 薬物動態またはその他の評価項目

PK 評価：血液検体［Week 1（Day 1）および Week 5 の投与前および投与 2 時間後，Week 9 および Week 13 の投与前に採血[i]］を用いて PK を評価した。

PRO 評価：疼痛および QOL の質問票を用いて生活の質を評価した。

バイオマーカー評価：タラゾパリブに対するバイオマーカー反応は，標的遺伝子シークエンシング，標的または全エクソーム／ゲノムシークエンシングまたはトランスクリプトーム解析またはエピジェネティック解析および DDR 遺伝子を含むターゲットシーケンスパネルを用いて評価した。

15.1.5.3. 安全性の評価項目

有害事象，身体所見，バイタルサインおよび臨床検査値により安全性を評価した。

15.1.6. 統計解析方法

2 値データ：2 値の比率を，Clopper-Pearson 法を用いた両側正確 95%信頼区間（CI）とともに示した。

連続データ：連続変数については，非欠測値の数，平均値，標準偏差，中央値，最小値および最大値を含む記述統計量を示した。

時系列データ：経時的に繰り返し測定したデータの解析には，時系列混合効果モデルを用いた。

カテゴリーデータ：カテゴリー変数については，各カテゴリーに該当する患者の数および割合を示した。

15.2. 試験結果

15.2.1. 治験参加者の内訳および特性

mCRPC 患者 127 例（うち 104 例は測定可能病変を有する）にタラゾパリブを投与した。DDR 欠損および測定可能病変を有する集団（DDR 欠損のある mCRPC 患者で，RECISTv1.1 に基づく測定可能な軟部組織病変を有する）は 127 例中 104 例であった。

[i] 治験実施計画書 Table 3 より補足

全 127 例の年齢の中央値は 69.00 歳（範囲：46.00～84.00）であり，患者全体の 47.2%（60 例）が 65～74 歳であった。患者全体の 86.6%（110 例）は白人で，77.2%（98 例）は欧州連合または英国内の患者であった。

15.2.2. 有効性の結果

15.2.2.1. 有効性の主要評価項目

15.2.2.1.1. ORR

- DDR 欠損および測定可能病変を有する集団全体（104 例）で BICR 判定による奏効例は 31 例で ORR は 29.8%（95% CI: 21.2, 39.6）であった。奏効例の内訳は確定 CR が 7 例（6.7%），確定 PR が 24 例（23.1%）であった。治験責任医師判定でも同様な結果であり，奏効例は 32 例で ORR は 30.8%（95% CI: 22.1, 40.6），奏効例の内訳は確定 CR が 1 例（1.0%），確定 PR が 31 例（29.8%）であった。

- 乳癌感受性遺伝子（BRCA）1/2 変異陽性患者（61 例）では，BICR 判定による奏効例は 28 例で ORR は 45.9%（95% CI: 33.1, 59.2）であった。確定 CR は 6 例（9.8%）であった。治験責任医師判定による奏効例は 28 例で ORR は 45.9%（95% CI: 33.1, 59.2），確定 CR は 1 例（1.6%）であった。

- 大多数の患者でベースライン後に腫瘍の縮小（BICR 判定）が認められ，この結果は治験責任医師判定によるデータによって支持された。

15.2.2.2. 有効性の副次評価項目

15.2.2.2.1. 客観的奏効までの期間（TTR）

- DDR 欠損および測定可能病変を有する集団全体（104 例）で奏効例（BICR 判定による確定 CR または確定 PR）は 31 例で，TTR の中央値は 3.4 ヵ月（範囲：1.6～7.5）であった。

- BRCA 1/2 変異陽性患者（61 例）では奏効例（BICR 判定による確定 CR または確定 PR）は 28 例で，TTR の中央値は 3.5 ヵ月（範囲：1.6～7.5）であった。

- 治験責任医師判定による奏効例（確定 CR または確定 PR）は，集団全体（104 例）で 32 例，BRCA 1/2 変異陽性患者（61 例）で 28 例であった。TTR の中央値は，集団全体で 1.9 ヵ月（範囲：1.6～13.6），BRCA 1/2 変異陽性患者では 2.9 ヵ月（範囲：1.6～13.6）であった。

15.2.2.2.2. 奏効期間（DOR）

- DOR（BICR 判定）の中央値は，DDR 欠損および測定可能病変を有する集団全体で 12.8 ヵ月［95% CI: 6.5, 推定不能（NE）］，BRCA 1/2 変異陽性患者で 12.8 ヵ月（95% CI: 7.0, NE）であった。奏効が 12 ヵ月間持続する確率は集団全体で 57.0%（95% CI: 34.3, 74.4）であった。

- DOR（治験責任医師判定）の中央値は 9.0 ヵ月（95% CI: 6.5, 15.7）であり，奏効が 12 ヵ月間持続する確率は集団全体で 44.0%（95% CI: 24.0, 62.4）であった。

15.2.2.2.3. PSA 奏効が認められた患者

- DDR 欠損および測定可能病変を有する集団全体（104 例）でベースライン時およびベースライン後に少なくとも 1 回の PSA 評価ができた患者の割合は 92.3%（96 例）であった。ベースライン時と比較して PSA 値が 50%以上低下した患者の割合は 45.8%（44/96 例）であった。

- 同様に，BRCA 1/2 変異陽性患者（61 例）でベースライン時およびベースライン後に少なくとも 1 回の PSA 評価ができた患者の割合は 96.7%（59 例）であった。ベースライン時と比較して PSA 値が 50%以上低下した患者の割合は 66.1%（39/59 例）であった。

- BRCA 1/2 変異陽性患者の大多数でベースライン後に PSA 値が低下した。

15.2.2.2.4. CTC 数が変化した患者

- 血液 7.5 mL あたりの CTC 数がベースライン時に 5 個以上で，ベースライン後に 5 個未満に減少した患者の割合は，CTC 評価可能集団全体（62 例）では 63.6%（21/33 例，95% CI: 45.1, 79.6）であり，BRCA 1/2 変異陽性患者（39 例）では 81.0%（17/21 例，95% CI: 58.1, 94.6）であった。

- 血液 7.5 mL あたりの CTC 数がベースライン時に 1 個以上で，ベースライン後に 0 個に減少した患者の割合は，CTC 評価可能集団全体（62 例）では 53.3%（24/45 例，95% CI: 37.9, 68.3），BRCA 1/2 変異陽性患者（39 例）では 67.9%（19/28 例，95% CI: 47.6, 84.1）であった。

- 血液 7.5 mL あたりの CTC 数がベースライン時に 5 個未満で，ベースライン後に増加した患者の割合は，CTC 評価可能集団全体（62 例）では 37.9%（11/29 例，95% CI: 20.7, 57.7），BRCA 1/2 変異陽性患者（39 例）では 27.8%（5/18 例，95% CI: 9.7，53.5）であった。

15.2.2.2.5. PSA 無増悪期間

- PSA 無増悪期間の中央値は，DDR 欠損および測定可能病変を有する集団全体（104 例）では 9.2 ヵ月（95% CI: 5.6, 11.1），BRCA 1/2 変異陽性患者（61 例）では 11.1 ヵ月（95% CI: 9.2, NE）であった。

- 12 ヵ月時点の無イベント率は集団全体で 34.6%（95% CI: 22.2, 47.3）であった。

15.2.2.2.6. 画像診断上の無増悪生存期間（rPFS）

- rPFS（BICR 判定）の中央値は，DDR 欠損および測定可能病変を有する集団全体（104 例）では 5.6 ヵ月（95% CI: 3.7, 8.8），BRCA 1/2 変異陽性患者（61 例）では 11.2 ヵ月（95% CI: 7.5, 19.2）であった。rPFS（治験責任医師判定）の中央値は上述の期間よりも長く，集団全体で 8.1 ヵ月（95% CI: 5.5, 9.3），BRCA 1/2 変異陽性患者で 13.5 ヵ月（95% CI: 8.2, 19.3）であった。

- 12 ヵ月時点の無イベント率（BICR 判定）は集団全体で 33.5%（95% CI: 23.2, 44.1）であった。治験責任医師判定でも同様な結果であり，12 ヵ月時点の無イベント率（治験責任医師判定）は集団全体で 35.0%（95% CI: 24.7, 45.5）であった。

15.2.2.2.7. 全生存期間（OS）

- OS の中央値は，DDR 欠損および測定可能病変を有する集団全体（104 例）で 16.4 ヵ月（95% CI: 12.2, 19.9），BRCA 1/2 変異陽性患者（61 例）で 24.0 ヵ月（95% CI: 16.2, NE）であった。

- 12 ヵ月時点の全生存率は集団全体で 61.3%（95% CI：50.2，70.7）であった。

15.2.3. 薬物動態またはその他の評価項目の結果

15.2.3.1. 薬物動態

第 5，9 および 13 週において，規定した時点から得られた定常状態におけるタラゾパリブ濃度（C_{trough}）の幾何平均値［幾何変動係数（%CV），例数］は，それぞれ 4748.1 pg/mL（63%，82 例），4213.3 pg/mL（53%，71 例）および 4378.1 pg/mL（48%，55 例）であった。中等度腎機能障害を有する患者では，軽度腎機能障害を有する患者または腎機能が正常な患者に比べてタラゾパリブの定常状態における C_{trough} の幾何平均値がわずかに高かった。具体例として，第 5 週来院時のタラゾパリブの定常状態における C_{trough} の幾何平均値（幾何%CV，例数）は，中等度腎機能障害を有する患者では 6027.8 pg/mL（73%，14 例）であり，軽度腎機能障害を有する患者では 4481.0 pg/mL（50%，21 例），腎機能が正常な患者では 4538.3 pg/mL（65%，47 例）であった。しかし，有害事象の発現頻度は中等度腎機能障害を有する患者と軽度腎機能障害を有する患者または腎機能が正常な患者でおおむね同程度であり，曝露量の増加に伴う有害事象発現頻度の増加は認められなかった。

15.2.3.2. 患者報告アウトカム

15.2.3.2.1. 患者報告による疼痛の悪化までの期間（BPI-SF による）

- PRO 集団全体（97 例）および BRCA 1/2 変異陽性患者（部分集団）（56 例）のいずれにおいても，治験薬の初回投与日から疼痛が悪化するまでの期間の中央値は未達であった。

- 12 ヵ月時点で疼痛の悪化が認められない確率は，集団全体で 84.0%（95% CI: 70.8, 91.5），BRCA 1/2 変異陽性患者（部分集団）で 82.9%（95% CI: 66.9, 91.6）であった。

15.2.3.2.2. 患者報告による疼痛の変化（BPI-SF による）

PRO 集団全体および BRCA 1/2 変異陽性患者（部分集団）のいずれにおいても，患者報告による疼痛スコアは，ベースラインから投与期間を通じて，一貫してわずかに減少した。

15.2.3.2.3. 全般的健康状態

EQ-5D-5L：PRO 集団全体および BRCA 1/2 変異陽性患者（部分集団）のいずれにおいても，患者報告による全般的健康状態のスコアは，ベースラインから投与期間を通じて，一貫してわずかに増加した。

European Quality Visual Analog Scales（EQ-VAS）：PRO 集団全体および BRCA 1/2 変異陽性患者（部分集団）のいずれにおいても，患者報告による EQ-VAS は，ベースラインから投与期間を通じて，一貫してわずかに増加した。

15.2.3.3. バイオマーカー解析（探索的評価項目）

生殖細胞由来または体細胞由来の変異および接合状態別の ORR

生殖細胞由来の DDR 変異またはホモ接合型の DDR 変異を有する前立腺癌は，体細胞由来の DDR 変異またはヘテロ接合型の DDR 変異のみを有する前立腺癌よりも，タラゾパリブに対する感受性が高い可能性がある。考えられる理由としては，生殖細胞または体細胞由来または変異の接合状態またはタラゾパリブに対する感受性の差異における遺伝子特異的不均衡がある。これらのデータは患者数の限られたレトロスペクティブ解析に基づいており，仮説を生成するものとみなすべきである。

- 腫瘍解析および探索的な生殖細胞解析の両方の結果が得られた 52 例の評価可能な患者のうち，生殖細胞由来の腫瘍 DDR 異常を少なくとも 1 つ有していたのは 51.9%（27/52 例），体細胞由来の腫瘍 DDR 異常を少なくとも 1 つ有していたのは 46.2%（24/52 例），由来が評価不能であったのは 2/52 例（3.8%）であった（ATR および FANCA は生殖細胞系パネルには含まれていない）。腫瘍の 1 つは，生殖細胞および体細胞の両方に由来する DDR11（core gene mutations - ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51C）変異が認められた。主な遺伝子異常は BRCA2［生殖細胞由来 51.9%（14/27 例），体細胞由来 41.7%（10/24 例），以下同順］および ATM［14.8%（4/27 例），29.2%（7/24 例）］であった。BRCA 2 に加えて，BRCA 1［11.1%（3/27 例），0%（0/24 例）］および CHEK2［18.5%（5/27 例），8.3%（2/24 例）］も，主に生殖細胞由来の方が数値的に多かった。

- ORR は，生殖細胞由来の DDR 異常がある腫瘍を有する患者では 25.9%（7/27 例）であり，体細胞由来の DDR 異常がある腫瘍を有する患者の 9.1%（2/22 例）よりも数値的に高かったが，この差は統計的に有意ではなかった［オッズ比は 3.500（95% CI: 0.557, 37.666），Fisher の正確確率検定に基づく両側 p 値は 0.1595］。

- 評価可能な腫瘍を有する 77 例のうち，ホモ接合型 DDR 異常があると予測されたのは 20.8%（16/77 例），ヘテロ接合型 DDR 異常があると予測されたのは 22.1%（17/77 例）であり，残りの 57.1%（44/77 例）の DDR 異常の接合状態は不明であった。ORR は，ホモ接合型 DDR 異常の腫瘍を有する患者では 43.8%（7/16 例）であり，ヘテロ接合型 DDR 異常のみの腫瘍を有する患者の 11.8%（2/17 例）よりも数値的に高かったが，この差は統計的に有意ではなかった［オッズ比は 5.833（95% CI: 0.811, 65.841），Fisher の正確確率検定に基づく両側 p 値は 0.0570］。

全体的なゲノム異常の状況：本治験の登録患者における全体的な腫瘍変化の状況を，完全な FoundationOne®データセットを用いて評価した。腫瘍変化とは，既知または疑いのある病原性変異として定義した。コピー数変異（CNA）を除外した場合，DDR 以外で異常が認められた主な遺伝子（発現頻度 10%以上）は，TMPRSS2 ならびにその融合パートナーである ERG，TP53 および PTEN であった。CNA のみの場合，DDR 以外で異常が認められた主な遺伝子は，PTEN，アンドロゲン受容体（AR）および MYC であった。

15.2.4. 安全性の結果

安全性解析対象集団（127 例）の投与期間の中央値は 6.05 ヵ月であった。

15.2.4.1. 有害事象

因果関係を問わない有害事象の発現頻度は 95.3%（121/127 例）であり，主な事象（発現頻度 20%以上）は，貧血（48.8%，62/127 例），悪心（33.1%，42/127 例），食欲減退（28.3%，36/127 例）および無力症（23.6%，30/127 例）であった。

治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は 78.7%（100/127 例）であり，主な事象（発現頻度 20%以上）は，貧血（42.5%，54/127 例）および悪心（22.8%，29/127 例）であった。

特に注目すべき有害事象：急性骨髄性白血病（AML），骨髄異形成症候群（MDS），静脈血栓性事象（VTE），肺臓炎および二次性原発性悪性腫瘍（血液学的腫瘍を除く）を特に注目すべき有害事象とした。

- 安全性解析対象集団において，有害事象として AML または MDS は認められなかった。
- VTE の発現頻度は 9.4%（12/127 例）であり，主な事象は肺塞栓症（6.3%，8/127 例）であった。VTE は肺塞栓症 1 例を除き，治験薬との因果関係は否定された。
- 二次性原発性悪性腫瘍（血液学的腫瘍を除く）の発現頻度は 2.4%（3/127 例）であった。3 例全例で治験薬との因果関係は否定された。なお，二次性原発悪性腫瘍（癌性リンパ管症）1 例が誤って二次性原発性悪性腫瘍として記録されたが，治験責任医師により疾患進行によるものと判断された。
- 肺臓炎の発現頻度は 1.6%（2/127 例）であり，報告された事象は両側性肺臓炎（Grade 2）および無症候性肺臓炎（Grade 1）各 1 例であった。両側性肺臓炎について治験責任医師は原疾患に関連するものと判断し，治療薬投与により回復した。無症候性肺臓炎について治験責任医師は治験薬と関連があると判断し，当該患者の治験終了時点で未回復であった。

特に注目すべき血液学的有害事象：

- 因果関係を問わない血液学的有害事象（集積用語で集計）は，貧血（48.8%，62/127 例），血小板減少症（18.9%，24/127 例），好中球減少症（16.5%，21/127 例），白血球減少症（10.2%，13/127 例）およびリンパ球減少症（7.9%，10/127 例）であった。Grade 4 の血液学的有害事象は血小板減少症およびリンパ球減少症のみであり，Grade 5 の血液学的有害事象の報告はなかった。
- 治験薬と関連のある血液学的有害事象（集積用語で集計）は，貧血（42.5%，54/127 例），血小板減少症（17.3%，22/127 例），好中球減少症（15.0%，19/127 例），白血球減少症（7.9%，10/127 例）およびリンパ球減少症（7.1%，9/127 例）であった。Grade 4 の治験薬と関連のある血液学的有害事象は血小板減少症およびリンパ球減少症のみであり，Grade 5 の治験薬と関連のある血液学的有害事象の報告はなかった。

15.2.4.2. 死亡

- データカットオフ日時点で，死亡例は 69 例（54.3%）報告され，主な死因は疾患進行 59 例（46.5%）であった。

- 治験薬の毒性に起因する死亡例の報告はなかった。
- 治験薬投与と関連のある死亡例の報告はなかった。

15.2.4.3. 重篤な有害事象

因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は 33.9%（43/127 例）であり，主な事象（発現頻度 2%以上）は，肺塞栓症（6.3%，8/127 例），貧血（3.9%，5/127 例），疾患進行（3.1%，4/127 例），肺炎（2.4%，3/127 例）および尿路感染（2.4%，3/127 例）であった。

治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現頻度は 8.7%（11/127 例）であり，主な事象は貧血（3.9%，5/127 例）および血小板数減少（1.6%，2/127 例）であった。

15.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象（因果関係を問わない）によりタラゾパリブの投与中止に至った頻度は 11.8%（15/127 例）と低かった。

タラゾパリブの減量に至った有害事象（因果関係を問わない）の発現頻度は 26.0%（33/127 例）であった。

15.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサイン：

拡張期血圧がベースラインから 20 mmHg 以上上昇した患者の割合は 12.0%（15/125 例）で，心拍数が 120 bpm 超かつベースラインから 30 bpm 超増加した患者の割合は 0.8%（1/125 例）であり，臨床的に重要である可能性があると判断された。

臨床検査値：

- 血液学的検査でベースライン後に検査値が Grade 3 または Grade 4 にグレードシフトした主な検査項目および患者の割合は，貧血で 19.4%（24/124 例），リンパ球数減少で 16.1%（20/124 例）であった。
- 血液生化学的検査でベースライン後に検査値が Grade 3 または Grade 4 にグレードシフトした主な検査項目および患者の割合（5%以上）は，アルカリホスファターゼ増加（7.2%，9/125 例）およびγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（6.0%，3/50 例）であった。
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値が基準値上限（ULN）の 3 倍以上増加した患者の割合は 1.6%（2/125 例）であり，ALT 値が ULN の 3 倍以上となった患者が 1 例，AST 値が ULN の 3 倍以上となった患者が 1 例であった。Hy's Law が疑われた患者はいなかった。

15.3. 結論

本治験のデータよりタラゾパリブの強力かつ持続性のある抗腫瘍効果が示された。本治験の対象となった多くの前治療歴を有する患者集団においてタラゾパリブのベネフィット・リスクプロファイルは良好であったことから，タラゾパリブは DDR 変異陽性の進行 mCRPC 患者に対し

て効果の高い治療法であり，この患者集団での高いアンメット・メディカルニーズを満たすことが示唆された。

有効性：

本治験では，NHT およびドセタキセルを含む多くの前治療歴を有する DDR 変異陽性 mCRPC 患者集団において，タラゾパリブ単剤の頑健な抗腫瘍効果が示された。多くの前治療歴を有する進行した患者を本治験に登録したことを反映し，本治験の有効性解析対象集団である DDR 欠損および測定可能病変を有する集団では 47.1%の患者が，mCRPC の治療薬として NHT およびドセタキセルによる前治療に加えてカバジタキセルの投与も受けていた。タラゾパリブ単剤療法は，有効性解析対象集団において確定 ORR を指標とした有望な抗腫瘍効果を示し，DOR および rPFS についても臨床的に意味のある結果を示した。OS に関する結果はタラゾパリブが臨床的に有益であるという結論を支持した。

PK：

- タラゾパリブの定常状態における C_{trough} は第 5 週と第 13 週で同程度であったことから，タラゾパリブは第 5 週までに定常状態に達することが示された。これは終末相半減期の平均値が約 90 時間であるということと一致している。

- タラゾパリブの定常状態における C_{trough} は，正常な腎機能または軽度腎機能障害を有する患者と比べて中等度腎機能障害を有する患者でわずかに高かった。しかし，有害事象の発現頻度は中等度腎機能障害を有する患者と軽度腎機能障害を有する患者または腎機能が正常な患者でおおむね同程度であった。

PRO：

PRO 集団全体および BRCA 1/2 変異陽性患者（部分集団）のいずれにおいても，疼痛が悪化するまでの期間（BPI-SF）の中央値は未達であった。BPI-SF，EQ-5D-5L および EQ-VAS のスコアでは経時的な全般的改善が認められた。

安全性：

DDR 欠損のある mCRPC 患者において，タラゾパリブ 1 mg QD 投与の忍容性はおおむね良好であり，発現した有害事象はタラゾパリブの休薬または減量もしくは標準的な支持療法により管理可能であった。本治験の現在までのタラゾパリブの安全性プロファイルは，既知の安全性プロファイルと一致しており，新たな安全性シグナルは特定されなかった。

15.4. 付録

15.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

総括報告書 Table 14.3.1.8

15.4.2. 治験薬と関連のある有害事象

総括報告書 Table 14.3.1.9

15.4.3. 死亡例一覧

総括報告書 Listing 16.2.7.7

15.4.4. 重篤な有害事象発現症例一覧

総括報告書 Listing 16.2.7.5

15.4.5. 重篤な有害事象発現症例の叙述

総括報告書 14.3.3 項