目次

略号一覧表 4
2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 6
2.5.1.2 目標的応報の臨床的／病態生理学的側面 6
2.5.1.2.1 前立腺癌 6
2.5.1.2.2 閉経前乳癌 7
2.5.1.3 臨床試験に関する科学的背景・根拠 9
2.5.1.3.1 TAP-144 (6M)の臨床的意義 9
2.5.1.3.2 TAP-144-SR (6M)の開発の経緯 10
2.5.1.4 臨床開発計画 11
2.5.1.4.1 臨床開発計画及び臨床試験一覧表 11
2.5.1.4.2 国内臨床試験 12
2.5.1.4.3 治験相談の結果 13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 16
2.5.3.1 前立腺癌 16
2.5.3.1.1 未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験（CPH-001） 16
2.5.3.2 閉経前乳癌 21
2.5.3.2.1 ホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象とした第 III 相試験（CPH-202） 21
2.5.3.3 内因性要因の影響 25
2.5.3.4 臨床薬理に関するまとめ 26
2.5.3.4.1 前立腺癌 26
2.5.3.4.2 閉経前乳癌 26
2.5.4 有効性の概括評価 27
2.5.4.1 前立腺癌 27
2.5.4.1.1 未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験（CPH-001） 27
2.5.4.1.2 ホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象とした第 III 相試験（CPH-002） 30
2.5.4.1.3 部分集団における結果の比較 33
2.5.4.1.4 有効性に関するまとめ 33
2.5.4.2 閉経前乳癌 34
2.5.4.2.1 ホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象とした第 III 相試験（CPH-202） 34
2.5.4.2.2 部分集団における結果の比較 36
2.5.4.2.3 有効性に関するまとめ 36
2.5.5 安全性の概括評価 37
2.5.5.1 前立腺癌 37

2.5.5.1.1 全般的な曝露状況 37
2.5.5.1.2 患者背景 37
2.5.5.1.3 有害事象 37
2.5.5.2 閉経前乳癌 44
2.5.5.3 ホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象とした第 III 相試験（CPH-202） 44
2.5.5.3.1 全般的な曝露状況 44
2.5.5.3.2 患者背景 44
2.5.5.3.3 有害事象 44
2.5.5.4 部分集団における有害事象 48
2.5.5.5 長期投与時の安全性 48
2.5.5.6 過量投与 49
2.5.5.7 市販後データ 49
2.5.5.8 安全性に関するまとめ 49
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 52
2.5.6.1 ベネフィット 52
2.5.6.2 リスク 53
2.5.6.3 結論 56
2.5.7 参考文献 57

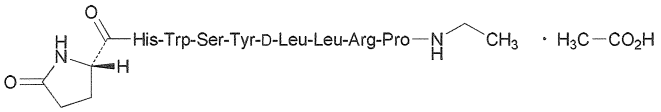
表

表 2.5.1.3-1 日米欧におけるリュープリンの各製剤の用法・用量 11
表 2.5.1.4-1 臨床試験一覧表 12
表 2.5.2-1 粉末部 15
表 2.5.2-2 液体部 15
表 2.5.3.1-1 血清中テストステロン濃度の去勢レベル（ ≤100 ng/dL）への維持率（FAS） 20
表 2.5.3.2-1 血清中 E_2 濃度の閉経期レベル（ ≤ 30 pg/mL）への抑制率（投与 4 週～48 週後）（FAS） 24
表 2.5.4.1-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） 28
表 2.5.4.1-2 抗腫瘍効果；総合効果（SC 22.5 mg 群） 29
表 2.5.4.1-3 抗腫瘍効果；最良総合効果（SC 22.5 mg 群） 30
表 2.5.4.1-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された症例） 31
表 2.5.4.1-5 PSA でみた病勢進行の有無（FAS） 32
表 2.5.4.1-6 最良総合効果（FAS） 33
表 2.5.4.1-7 骨病変の有無（FAS） 33
表 2.5.4.2-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された症例） 35
表 2.5.5.1-1 第 II 相試験（CPH-001）における有害事象の概要 38
表 2.5.5.1-2 第 III 相試験（CPH-002）における有害事象の概要 39
表 2.5.5.3-1 有害事象の概要 45

図

図 2.5.1.2-1　前立腺癌初期治療のアルゴリズム（前立腺癌診療ガイドライン 2012 年版より一部改変） 7
図 2.5.1.4-1　臨床試験の経緯 12
図 2.5.3.1-1　血清中 TAP-144 濃度の推移（SC 22.5 mg 群） 17
図 2.5.3.1-2　血清中テストステロン濃度の平均値の推移（SC 22.5 mg 群） 18
図 2.5.3.1-3　血清中 TAP-144 濃度の推移 19
図 2.5.3.1-4　血清中テストステロン濃度の推移 21
図 2.5.3.2-1　血清中 TAP-144 濃度の推移（投与開始～24 週後） 23
図 2.5.3.2-2　血清中 E_2 濃度の推移（投与 4 週～96 週後） 25
図 2.5.4.1-1　血清中 PSA 濃度の平均値の推移（SC 22.5 mg 群） 29
図 2.5.4.1-2　血清中 PSA 濃度の推移（FAS） 32

略号一覧表

略号	一般名 (略称)	化学名	化学構造式	由来
TAP-144	リュープロレリン酢酸塩 (JAN) leuprorelin (r-INN)	5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-*N*-ethyl-L-prolinamide monoacetate		TAP-144

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
TAP-144-SR(6M)	リュープリン PRO 注射用キット 22.5 mg（6 ヵ月製剤） 乳酸重合体(PLA(6M))を基剤として TAP-144 (22.5 mg)をマイクロカプセル化した注射用 24 週間持続型の徐放性製剤（略号の SR は Sustained Release の略）
TAP-144-SR(3M)	リュープリン SR 注射用キット 11.25（3 ヵ月製剤） 乳酸重合体(PLA(3M))を基剤として TAP-144 (11.25 mg)をマイクロカプセル化した注射用 12 週間持続型の徐放性製剤
TAP-144-SR(1M)	リュープリン注射用 3.75（1 ヵ月製剤） 乳酸･グリコール酸共重合体(3:1)(PLGA)を基剤として TAP-144 (3.75 mg)をマイクロカプセル化した注射用 4 週間持続型の徐放性製剤
PLA(6M)	Polylactic acid 質量平均分子量が[redacted]の範囲の乳酸重合体
AUC	area under the serum concentration-time curve［血清中濃度-時間曲線下面積］
BMI	Body mass index［体格指数］
Cmax	maximum observed serum concentration［最高血清中濃度］
CR	Complete Response［完全奏効］
DFS	Disease Free Survival［無病生存期間］
DDFS	Distant Disease Free Survival［無遠隔再発生存期間］
E_2	estradiol［エストラジオール］
FAS	Full Analysis Set［最大の解析対象集団］
FSH	follicle-stimulating hormone［卵胞刺激ホルモン］
HAS	Hormone level Analysis Set［ホルモン動態データの解析対象集団］
LH	luteining hormone［黄体形成ホルモン］
LH-RH	luteining hormone-releasing hormone ［黄体形成ホルモン放出ホルモン］
NE	Not Evaluable［評価不能］
PAS	Pharmacodynamic Analysis Set［薬物動態データの解析対象集団］
PD	Progressive Disease［進行］
PR	Partial Response［部分奏効］
P.S.	Performance Status［一般状態］
PSA	Prostate specific antigen［前立腺特異抗原］
QOL	quality of life
QTc	corrected QT interval［心拍数で補正した QT 間隔］
QTcF	QT interval corrected by Fridericia formula
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors［固形癌の治療効果判定基準］
SAS	Safety data Analysis Set［安全性データの解析対象集団］
SD	Stable Disease［安定］
TAM	Tamoxifen［タモキシフェンクエン酸塩］
TEAE	Treatment emergent adverse event［治験薬投与後に発現した事象、又は合併症が悪化した事象］
Tmax	time to reach maximum serum concentration ［最高血清中濃度到達時間］

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

リュープロレリン酢酸塩（以下、TAP-144）は、武田薬品工業株式会社が合成した高活性の黄体形成ホルモン放出ホルモン（以下、LH-RH）アゴニストである。LH-RH アゴニストは、下垂体に作用して性腺刺激ホルモンを分泌させ、性腺機能を刺激し連続投与することで、逆説的抑制効果（paradoxical effect）を起こして下垂体又は性腺における反応性の低下（desensitization）を引き起こす。これにより性腺機能を抑制し、性ステロイド分泌を低下させる。

当社は、国内において、前立腺癌、閉経前乳癌等の性ホルモン依存性疾患の治療薬として TAP-144-SR(3M)〔リュープリン SR 注射用キット 11.25（以下、3 ヵ月製剤）〕、TAP-144-SR(1M)〔リュープリン注射用 3.75 及び同キット 3.75 並びにリュープリン注射用 1.88 及び同キット 1.88（以下、1 ヵ月製剤）〕の製造販売承認を取得しており、臨床の場に供している。

今回、申請する製剤は 24 週に 1 回投与の徐放性製剤であり、既に前立腺癌に対する治療薬として米国及び欧州等の世界 40 ヵ国以上で承認、上市済であるが（米国、欧州の 1 回投与量はそれぞれ 45 mg、30 mg）、閉経前乳癌の効能は国内のみで開発している。本申請は新剤型医薬品に係る製造販売承認申請である。

2.5.1.2 目標的応報の臨床的／病態生理学的側面

2.5.1.2.1 前立腺癌

（1）前立腺癌の疫学

国内でのがんによる死亡率は年々増加し、がんは 1981 年から死亡原因の第 1 位になった。がんによる死亡数はその後も増加を続け、1980 年には約 16 万人であったが、2011 年には約 36 万人となった[1]。全死亡数の約 30%ががんによる死亡であり、死亡原因第 2 位である心疾患による死亡数の約 2 倍である。

前立腺癌は他のがんの罹患率が減少又は維持する状態を示す中で、罹患率の増加が続いているがんである[2]。我が国における 2005 年の前立腺癌の推定罹患数は 42,997 人[3]であり、男性では胃癌、肺癌に次ぐ第 3 位のがんである[4]。また、今後の罹患数は 2015-2019 年に 86,800 人、2020-2024 年に 105,800 人、2025-2029 年に 118,200 人と増加することが予想されている[5]。

前立腺癌の死亡者数は、2011 年には 10,823 人であったが、今後の死亡者数は 2015-2019 年に 13,400 人、2020-2024 年に 14,700 人、2025-2029 年には 15,700 人と罹患数と同様に増加することが予想されている[5]。

（2）前立腺癌の診断と治療

前立腺癌の診断は、一般的に直腸診と血清 PSA 測定により行われ、経直腸的超音波ガイド下の前立腺生検により確定診断される。生検時等で採取された前立腺組織は、前立腺癌の組織学的悪性度の指標である Gleason 分類に基づき 2 から 10 のスコアに振り分けられる。

また、直腸診や PSA 測定、骨シンチグラフィーに加えて CT、MRI 等の検査結果から、TNM 悪性腫瘍の分類改訂第 7 版（2009 年）の TNM 分類に基づき、臨床病期が分類される。

リスク分類（D'Amico 分類、NCCN 分類等）やノモグラムは[6]-[8]、これら血清 PSA 値、Gleason 分類、TNM 分類といった評価を組み合わせることにより、前立腺癌再発の可能性、生命予後等を推測し、治療法の決定に利用されている。

「前立腺癌診療ガイドライン（2012 年版）」に記載されている前立腺癌初期治療におけるアルゴリズムを図 2.5.1.2-1 に示す。前立腺癌患者の治療法は、患者の年齢、Performance Status、合併症の有無等の医学的情報のみならず、患者の人生観も考慮し、患者と医師が相談の上で総合的に決定するのが望ましいとされている[9]。初期の前立腺癌では、手術療法（前立腺摘除術）及び放射線療法が実施されることが多いが、中間リスク又は高リスクの限局性癌、超高リスクの局所進行癌、遠隔転移を有するがんはいずれもアンドロゲン除去療法によるホルモン療法が第一選択となっている。一般にホルモン療法はテストステロンの産生を抑制する LH-RH アゴニストの単独療法、若しくは治療効果の増強を期待し、ジヒドロテストステロンとアンドロゲン受容体との結合を競合的に阻害するアンチアンドロゲン剤と LH-RH アゴニストを併用する maximal androgen blockade 療法が広く施行されている[9]。LH-RH アゴニストについては、4 週間持続型と 12 週間持続型の徐放性製剤が国内で使用されており、また 2012 年には 4 週間持続型の LH-RH アンタゴニストも国内で前立腺癌治療薬として承認されている。

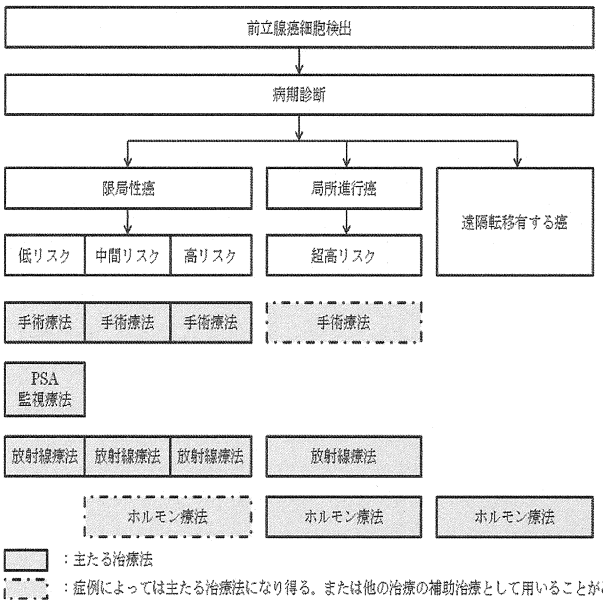


図 2.5.1.2-1　前立腺癌初期治療のアルゴリズム（前立腺癌診療ガイドライン 2012 年版より一部改変）

2.5.1.2.2 閉経前乳癌

（1）乳癌の疫学

我が国における 2005 年の乳癌の推定罹患数は 50,695 人であり、女性では第 1 位のがんである。今後の罹患数は 2015-2019 年に 59,700 人、2020-2024 年に 61,500 人、2025-2029 年には 60,800 人と増加することが予想され、また死亡数についても、2011 年が 12,731 人に対し、2015-2019 年に 14,000 人、2020-2024 年に 14,700 人、2025-2029 年には 14,900 人と今後増加することが予想されている[5]。年齢階級別にみた女性の乳癌の罹患率は 30 歳代から増加し、40 歳代でピークを迎えるが、その後は次第に減少する。また、年齢階級別に罹患率の推移を

みると、すべての年齢で大きく増加し、特に 40 歳代から 50 歳代で増加の割合が大きく[10]、他癌と比較して若年者に罹患数が多い[11]。

(2) 乳癌の診断と治療

乳癌は多くの場合、診断時に既に遠隔転移を伴っていながら、いかなる臨床的診断手段を用いても検出し得ないため「微小転移」という概念が定着し、「全身疾患」と考えられている[12]、[13]。局所療法（外科療法、病状により放射線療法を追加）後に実施される術後薬物療法は、画像診断では捉えられない潜在的な微小転移を制御し、将来の転移・再発を予防するため又はその出現をできるだけ遅らせるために実施されている。術後薬物療法は内分泌療法、化学療法、分子標的治療に分類され、治療を行う乳癌の生物学的特性に応じて、適切な術後薬物療法が選択される。

昨今の網羅的遺伝子解析により、乳癌の生物学的特性には大きく分けて 5 つのサブタイプ（luminal A、luminal B、HER-2 enriched、basal-like、normal cell-like）に分類できることが明らかになってきている[14]。このうち、全乳癌の 65～70%を占める最も一般的な集団が luminal タイプであり、エストロゲン依存増殖性を示す患者の大部分と一致している。また、エストロゲン依存増殖性乳癌は日本女性においては全乳癌の 8 割を占めるとの報告がある[15]。このようなエストロゲン依存増殖性の乳癌における術後薬物療法としては、内分泌療法が選択される。

内分泌療法は化学療法と比較して安全性が高く、長期間にわたる継続投与が可能であるため、適切に使用することにより、患者の QOL 維持を重視した治療が可能となる。特に、閉経前乳癌では、卵巣から分泌されるエストラジオール（以下、E_2）が強力な乳癌細胞増殖刺激因子であるため、E_2 等の性ステロイドの分泌を強力に抑制する LH-RH アゴニストや抗エストロゲン剤であるクエン酸タモキシフェン（以下、TAM）が汎用されている[16]。

閉経前のエストロゲン依存増殖性乳癌に対しては卵巣由来の内因性エストロゲンレベルを低下させることが重要であると考えられている。TAM と卵巣機能抑制剤である LH-RH アゴニストの併用投与と化学療法を比較した臨床試験は複数あり、メタアナリシスの結果では、閉経前乳癌患者の術後内分泌療法は卵巣摘除や化学療法と比較して progression free survival（PFS）等においても同等若しくはそれ以上の治療効果が認められている[16]。さらに、月経に関して卵巣摘除や化学療法が不可逆であるのに対し、可逆性を有する内分泌療法は若い女性に忍容されやすい。乳癌初期治療の指針が示される St. Gallen consensus meeting においても、閉経前乳癌患者の術後補助療法として TAM が標準治療として推奨され、2001 年 2 月の同会議から LH-RH アゴニストが標準治療として加えられた[16]。2013 年 3 月の同会議においてもエストロゲン感受性の閉経前術後患者における LH-RH アゴニスト及び TAM 併用の位置づけは変わらず、標準治療として認知されており、国内でも多くの施設において同会議の推奨に従って術後補助療法が行われている。

2.5.1.3 臨床試験に関する科学的背景・根拠

2.5.1.3.1 TAP-144 (6M)の臨床的意義

（1）前立腺癌

前立腺癌は比較的緩徐に増殖し、臨床的に前立腺癌の徴候が認められず、死後の解剖により初めて確認されるラテント癌の頻度が加齢に伴い増加することが知られている。一般的にラテント癌の多くは臨床癌にならずに経過し、一部は緩徐な経過をたどって臨床癌に進展すると考えられている。このように前立腺癌は緩徐な経過をたどるため、前立腺癌患者の予後は10年以上期待できる場合も少なくない。

また、ホルモン療法は、長期間本治療が奏効している局所進行癌や遠隔転移を有するがん患者に対して中止することはなく、一度開始したホルモン療法は長期間継続することになる。

このように長期間のホルモン療法が必要となる前立腺癌患者に対して、より長時間持続型の徐放性製剤を使用することは、通院回数及び投与回数減少による身体的負担及び精神的負担の軽減につながると考えられ、実際に、リュープリンを10例/月以上汎用している医療機関に在籍している泌尿器医（42医療機関65人）を対象に6ヵ月製剤投与のメリットについて意見聴取した結果、これらの点及び経済的負担の軽減等を患者のメリットとして挙げられている。また、医療従事者にとっても投与回数の減少は業務負担の軽減につながると考えられている。

さらに、国内でTAP-144の6ヵ月製剤を開発することは、患者の病状、ライフサイクル等に合わせて既承認製剤（1ヵ月製剤、3ヵ月製剤）との使い分けが可能となり、個々の前立腺癌患者に合った投与方法の選択肢が広がると考えた。

これらのことから、前立腺癌患者を対象として、12週間徐放性製剤よりも投与間隔の長い24週間持続型の徐放性製剤TAP-144-SR(6M)の臨床試験を計画した。

（2）閉経前乳癌

LH-RHアゴニストを閉経前乳癌患者の術後補助療法として使用する場合には、現時点では2年間程度の投与を行うことが一般的治療とされている[17]。また、術後の診察間隔としては、American Society of Clinical Oncology（ASCO）のガイドラインでは、術後3年間は3～6ヵ月ごとに診察することを推奨している[18]。また、閉経前乳癌患者の術後5年以降の再発リスクが持続することもあり、治療戦略には長期的な視点が求められており[19]、近年、2年を超えるLH-RHアゴニストの長期投与が望ましいと考えられ、LH-RHアゴニストの投与期間が延長されつつある。実際に、2009年3月に開催された第11回St. Gallen consensus meetingにおいて、閉経前乳癌術後補助療法としてのTAM単独療法又は卵巣機能抑制剤との併用療法はいずれも5年間の投与期間が許容できるとのコンセンサスが得られている[20]。LH-RHアゴニストの標準投与期間が2年間程度から5年間に延長されることになった場合、現在、術後補助療法に用いられているLH-RHアゴニストは4週又は12週に1回の投与が必要であるが、より長期間持続型の徐放性製剤を使用することにより、投与回数を軽減することは患者にとっても医療従事者にとってもメリットが多いと考えられた。すなわち、本剤が臨床現場に供されることにより患者にとってのメリットとして、通院回数及び投与回数減少による患者の身体的負担及び精神的負担の軽減が考えられる。特に、閉経前乳癌の患者の多くは仕事や家事で多忙であり、また、がん専門医が少ない地域では遠隔地から通院している患者も少

なくなく、これらの患者にとっては頻回の通院による負担は身体的及び精神的に大きいものと考えられる。さらに、医療従事者にとっては、投薬（注射）等の業務軽減が挙げられる。実際に、乳癌に対する年間手術数が50件以上の医療機関に在席している乳腺外科医（33医療機関46人）を対象に6ヵ月製剤のメリット及びデメリットについて意見聴取調査した結果、投与回数の減少に伴う患者の身体的負担、精神的負担及び経済的負担の軽減並びに医療従事者の業務負担の軽減がメリットとして挙げられている。また、国内第III相試験の医学専門家は、「遠方より来院している患者」、「仕事をしている患者」、「長期投与を考慮している患者」等が、24週間持続型の本剤のメリットの大きな患者であろうとの意見であった。現在、1ヵ月製剤及び3ヵ月製剤は閉経前乳癌の術後補助療法にとどまらず、閉経前進行・再発乳癌患者に対しても適応を取得している。閉経前進行・再発乳癌患者についても、病勢の進行の遅い場合には閉経前乳癌術後補助療法を行っている患者と同様、より長期間持続型の徐放性製剤を使用することにより、投与回数を削減することができ、利便性の高まる患者がいることも考えられるが、このタイプの乳癌は病状の推移を慎重に観察する必要があること、病勢の進行がみられた場合に他治療へ切替えを行う必要性の判断が迫られる可能性があることから、閉経前進行・再発乳癌患者は、3ヵ月程度ごとには、定期的に受診を行うことが適切と考えられる。乳癌に対する年間手術数が50件以上の医療機関に在籍している乳腺専門医を対象として、閉経前進行・再発乳癌患者における6ヵ月製剤の必要性について意見を聴取した結果、一部の専門医は必要であると回答したが、多くは、当該患者に対しては迅速に治療方針を変更しなくてはならないことが多く通院間隔を空けることのメリットは少ないと考えていた。これらの状況を鑑み、閉経前乳癌に対する本剤の開発は閉経前乳癌術後補助療法を対象に計画した。

これらのことから、閉経前術後患者を対象として、12週間徐放性製剤よりも投与間隔の長い24週間持続型の徐放性製剤TAP-144-SR(6M)の臨床試験を計画した。

2.5.1.3.2 TAP-144-SR (6M)の開発の経緯

前立腺癌及び閉経前乳癌に対するTAP-144の国内承認製剤には4週に1回投与する1ヵ月製剤、12週に1回投与する3ヵ月製剤の2種類の徐放性製剤がある。承認用量はそれぞれ3.75 mg、11.25 mgであり、3.75 mg/4週がベースとなっている。欧州においても一部の国を除き、1ヵ月製剤及び3ヵ月製剤の承認用量はいずれも国内と同一用量となっているが、フランス、ドイツ及びオーストリア等で前立腺癌に対する治療薬として発売している6ヵ月製剤の承認用量は3.75 mg/4週をベースとした22.5 mgを超える30 mgとなっている。一方、米国においては、7.5 mg/4週をベースに1ヵ月製剤（7.5 mg）、3ヵ月製剤（22.5 mg）、4ヵ月製剤（30 mg）、及び6ヵ月製剤（45 mg）が前立腺癌に対する治療薬として承認されている（表2.5.1.3-1）。

表 2.5.1.3-1　日米欧におけるリュープリンの各製剤の用法・用量

対象疾患	承認地域	1ヵ月製剤	3ヵ月製剤	4ヵ月製剤	6ヵ月製剤
前立腺癌	米国	7.5 mg, IM	22.5 mg, IM	30 mg, IM	45 mg, IM*
	欧州	3.75 mg, SC 又は SC/IM	11.25 mg, SC 又は SC/IM	－	30 mg, SC
	日本	3.75 mg, SC	11.25 mg, SC	－	22.5 mg, SC* （今回申請）
乳癌	米国	－	－	－	－
	欧州	3.75 mg, SC 又は SC/IM	11.25 mg, SC 又は SC/IM	－	－
	日本	3.75 mg, SC	11.25 mg, SC	－	22.5 mg, SC* （今回申請）

注）IM：筋肉内投与、SC：皮下投与、SC/IM：皮下及び筋肉内投与、－：未承認、*：高濃度化製剤

6ヵ月製剤の開発については、欧州では3.75 mg/4週をベースとした22.5 mgとそれを超える30 mgの2用量を用いて前立腺癌患者を対象に臨床試験を実施し、その結果に基づき30 mg皮下投与の用法・用量で前立腺癌に対する治療薬として承認を取得している。米国では、マイクロカプセル中の有効成分のTAP-144の含量を高め、添加剤として新たにステアリン酸を配合した特徴を有する高濃度化6ヵ月製剤（45 mg）が開発されたことから、この高濃度化製剤を用いて第III相試験（L-PC07-169試験）を実施し、前立腺癌に対する治療薬として承認を取得している。国内においても、米国と同じ高濃度化6ヵ月製剤を用いて開発を進めることとした。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 臨床開発計画及び臨床試験一覧表

本申請の評価資料として未治療の前立腺癌患者を対象とした国内第II相試験（CPH-001）、ホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象とした国内第III相試験（CPH-002）及びホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象とした国内第III相試験（CPH-202）の3試験を臨床試験データパッケージとした。

また、以下の理由から国内で実施した未治療の前立腺癌を対象とした第II相試験（CPH-001）から得られた臨床用量を用いてホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象とした国内臨床試験（CPH-202）を計画した。

- 前立腺癌及び閉経前乳癌に対する1ヵ月製剤及び3ヵ月製剤の国内承認用量はともにそれぞれ1回3.75 mg、11.25 mgであり、抑制される性ホルモンの違いはあるもののこれまでに前立腺癌、閉経前乳癌患者を対象に実施した臨床試験成績から、同一用量を投与することでTAP-144投与後の血清中テストステロン及びE_2濃度の十分な抑制効果が得られることを確かめている。
- 前立腺癌及び閉経前乳癌の両方の効能が承認されている海外諸国においても1ヵ月製剤、3ヵ月製剤ともに両効能の承認用量は同一である。

なお、今回の製造販売承認申請に用いた臨床試験はGCP及びヘルシンキ宣言を遵守して実施している。

表 2.5.1.4-1　臨床試験一覧表

試験区分 （試験番号）	試験 デザイン	試験の 目的	対象	被験薬 対照薬 投与量・投与経路・投与方法	投与 例数	評価 期間	添付資料 番号 （資料区分）
前立腺癌を対象とした臨床試験							
第 II 相試験 （CPH-001）	非盲検	薬力学的作用、安全性、薬物動態及び有効性の検討	未治療の前立腺癌患者	TAP-144-SR(6M) 22.5 mg TAP-144-SR(6M) 30 mg （TAP-144-SR(6M) 45 mg） なし TAP-144 として 22.5 mg、30 mg 及び 45 mg を単回皮下投与 皮下投与の検討結果により選択された投与量を単回筋肉内投与	18 例	24 週	5.3.3.2-1 （評価資料）
第 III 相試験 （CPH-002）	無作為化 非盲検 並行群間	薬力学的作用、安全性、薬物動態及び有効性の検討	ホルモン療法既治療の前立腺癌患者	TAP-144-SR(6M) 22.5 mg TAP-144-SR(3M) 11.25 mg TAP-144 として 11.25 mg 又は 22.5 mg を皮下投与	160 例	48 週	5.3.5.1-1 （評価資料）
閉経前乳癌を対象とした臨床試験							
第 III 相試験 （CPH-202）	無作為化 非盲検 並行群間	薬力学的作用、安全性、薬物動態及び有効性の検討	ホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者	TAP-144-SR(6M) 22.5 mg 及びタモキシフェン 20 mg TAP-144-SR(3M) 11.25 mg 及びタモキシフェン 20 mg TAP-144 として 11.25 mg 又は 22.5 mg を皮下投与し、併用薬としてタモキシフェン 20 mg を併用	167 例	96 週	5.3.5.1-2 （評価資料）

試験区分 （試験番号）	対象 疾患	資料区分	実施時期	[redacted]
第 II 相 （CPH-001）	前立腺癌	評価資料	[redacted]	
第 III 相 （CPH-002）	前立腺癌	評価資料		
第 III 相 （CPH-202）	閉経前 乳癌	評価資料		

図 2.5.1.4-1　臨床試験の経緯

2.5.1.4.2 国内臨床試験

2.5.1.4.2.1 前立腺癌

（1）国内第 II 相試験

未治療の前立腺癌患者を対象として、TAP-144-SR(6M)投与時の安全性、薬物動態、薬力学的作用及び有効性を評価することを目的とした非盲検第 II 相試験（CPH-001）を実施した。

米国における TAP-144 の投与量は、すべての製剤で 7.5 mg/4 週がベースである（表 2.5.1.3-1）。国内では、米国と同じ高濃度化 6 ヵ月製剤を用いることから、国内の 6 ヵ月製剤の臨床用量も既承認の 1 ヵ月製剤及び 3 ヵ月製剤と同様、3.75 mg/4 週をベースとした 22.5 mg となる可能性が高いと考え、22.5 mg を本治験の最低検討用量とした。また、2.5.1.3 で記述のごとく

欧州の6ヵ月製剤の承認用量は3.75 mg/4週の6倍量を超える30 mgであること、また本治験と同じ高濃度化6ヵ月製剤を用いて米国で実施した臨床試験において45 mgの有効性と忍容性が確認されていることを考慮し、検討用量は30 mg、45 mgを含む最大3用量として、日本人に対する6ヵ月製剤の適切な投与量を検討することとした。

TAP-144の既承認製剤の投与経路は、国内では皮下投与のみであるが、欧米では皮下投与及び筋肉内投与の両投与経路が適応されている国もあり、医療機関において筋肉内投与を必要とする意見もみられていることから、本治験では皮下投与での試験成績に基づきTAP-144-SR(6M)の適切な投与量を決定した後、引き続き、当該用量の筋肉内投与の検討を行う試験デザインとした。

(2) 国内第III相試験

国内で実施した第II相試験（CPH-001）において、本剤22.5 mgの皮下投与により投与4週後から24週間後までの期間を通じて血清中テストステロン濃度を去勢レベル以下（≤100 ng/dL）に抑制することが示され、かつ安全性に問題ないことも確認した。3ヵ月製剤申請時に実施した第II相試験では、市販薬1ヵ月製剤の治療により効果が安定して得られている前立腺癌患者に対し、1ヵ月製剤を対照に3ヵ月製剤へ切替えた時の血清中テストステロン濃度抑制効果、有効性及び安全性を評価し、3ヵ月製剤が1ヵ月製剤と比較して臨床的に劣らないことを確認した。この試験デザインを参考として、本治験では市販薬3ヵ月製剤の治療により効果が安定して得られている前立腺癌患者に対し、3ヵ月製剤を対照にTAP-144-SR(6M)へ切替えた時のホルモン動態、薬物動態、安全性及び有効性を評価することを目的とした第III相非盲検群間比較試験（CPH-002）を実施した。

2.5.1.4.2.2 閉経前乳癌

(1) 国内第III相試験

国内で実施した未治療の前立腺癌を対象とした第II相試験（CPH-001）において、本剤22.5 mgの皮下投与により投与4週後から24週後までの期間を通じて血清中テストステロン濃度を去勢レベル以下に抑制することが示され、かつ安全性に問題ないことも確認した。3ヵ月製剤申請時に実施した第II相試験では、1ヵ月製剤を対照に3ヵ月製剤の血清中E_2濃度抑制効果、有効性及び安全性を評価し、3ヵ月製剤が1ヵ月製剤と同様な成績を示すことを確認した。この試験デザインを参考として、本治験ではホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者に対し、3ヵ月製剤を対照にホルモン動態、薬物動態、安全性及び有効性を比較検討した。

2.5.1.4.3 治験相談の結果

(1) [redacted]相談

[redacted]について[redacted]に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）との[redacted]相談（受付番号[redacted]）を行った。相

談の結果、[redacted]との回答を得た。

(2) [redacted]相談

[redacted]相談の助言を踏まえ、[redacted]について[redacted]相談(受付番号[redacted])を行った。相談の結果、[redacted]との助言を得た。また、[redacted]することを勧められた。

これらの助言に基づき、[redacted]実施した。なお、第 II 相試験（CPH-001）では皮下投与に加え、筋肉内投与の検討も予備的に行ったが、第 III 相試験（CPH-002 及び CPH-202）では既承認製剤と同様、皮下投与のみで実施することとした。

(3) [redacted]相談

[redacted]との助言を得た。この助言に基づき、[redacted]とした。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

24 週間持続型の徐放製剤 TAP-144-SR(6M)（以下、本剤）を開発し、米国において、TAP-144 45 mg 含有製剤が 2011 年に承認されている。

本剤はデュアルチャンバープレフィルドシリンジ中に、有効成分であるリュープロレリン酢酸塩（TAP-144）を含有した粉末注射剤（粉末部）と D-マンニトールを 5w/v%含む水性の懸濁用液（液体部）を一体化した製剤で、2 室に分離して、粉末注射剤と懸濁用液を充てんした製剤である。

国内では、米国製剤と同一処方で TAP-144 の充てん量のみを変えた製剤を用いて未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験（CPH-001）を実施し臨床用量を検討した結果、22.5 mg が選択された。そのため TAP-144 の 22.5 mg 含有製剤を用いてホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象とした第 III 相試験（CPH-002）及びホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象とした第 III 相試験（CPH-202）を実施した。

申請製剤は前述の臨床試験で使用された本剤 22.5 mg と同一の製剤処方であり、皮下投与用として申請する。

臨床試験で使用した本剤の組成は以下の表 2.5.2-1 及び表 2.5.2-2 のとおりである。なお、液体部は既承認の 1 ヵ月製剤及び 3 ヵ月製剤と同一組成である。

表 2.5.2-1　粉末部

成分名	TAP-144-SR(6M)22.5 mg	TAP-144-SR(6M)30 mg
リュープロレリン酢酸塩	22.5 mg	30 mg
PLA(6M)	84.96 mg	113.28 mg
ステアリン酸	5.05 mg	6.73 mg
D-マンニトール	19.9 mg	26.47 mg
臨床試験	CPH-001、002、202	CPH-001

表 2.5.2-2　液体部

成分名	既承認製剤と共通
D-マンニトール	50.0 mg
カルメロースナトリウム	5.0 mg
ポリソルベート 80	1.0 mg
注射用水	1.0 mL（全量）
臨床試験	CPH-001、002、202

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 前立腺癌

前立腺癌患者における臨床薬理は、未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験（CPH-001）及びホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象とした第 III 相試験（CPH-002）の 2 試験で検討を行った。

2.5.3.1.1 未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験（CPH-001）

：添付資料 5.3.3.2-1（評価）

未治療の前立腺癌患者を対象として、TAP-144-SR(6M)投与時の安全性、薬物動態、薬力学的作用及び有効性を評価することを目的とした非盲検第 II 相試験を、皮下投与コホート及び筋肉内投与コホートで実施した。

本治験の対象集団については、薬物動態及び薬力学的作用のデータから 24 週間にわたり効果が持続することを確認するとともに、投与直後の血清中テストステロン濃度の上昇に伴う臨床症状の一過性増悪の有無をはじめとする安全性を確認するため、未治療の前立腺癌患者とした。また、ホルモン療法は幅広いステージの前立腺癌に対する標準的治療となっていることから TNM 分類で T1b～T4、N 不問、M 不問の前立腺癌患者を対象とした。

TAP-144-SR(6M)の用量と投与方法については、国内では 3.75 mg/4 週をベースとした TAP-144-SR の 3 ヵ月製剤 11.25 mg が承認されていること、欧州においても 3.75 mg/4 週をベースとした 3 ヵ月製剤 11.25 mg が承認され、本治験で用いる TAP-144-SR(6M)の処方とは異なるものの欧州では 6 ヵ月製剤として 30 mg が承認されていること、また本治験と同じ処方の 6 ヵ月製剤（高濃度化製剤）を用いて米国で実施された臨床試験において 45 mg/24 週の忍容性が確認されていることを踏まえ、3.75 mg/4 週の 6 倍量である TAP-144-SR(6M) 22.5 mg とそれを超える 30 mg 及び 45 mg の最大で 3 用量を設定した。また同一試験で皮下投与と筋肉内投与における安全性、薬物動態及び薬理学的作用の類似性を確認するため、皮下投与での試験成績に基づき TAP-144-SR(6M)の臨床用量を決定した後、引き続き、当該用量の筋肉内投与の検討を行う試験デザインとした（図 2.7.2.1-1、表 2.7.2.1-1、表 2.7.2.1-2）。なお、皮下投与 22.5 mg で目標とした安全性、薬物動態、薬力学的作用の基準を達成したことから、皮下投与 45 mg の検討はステップ移行及びコホート移行手順に従い、実施しなかった。

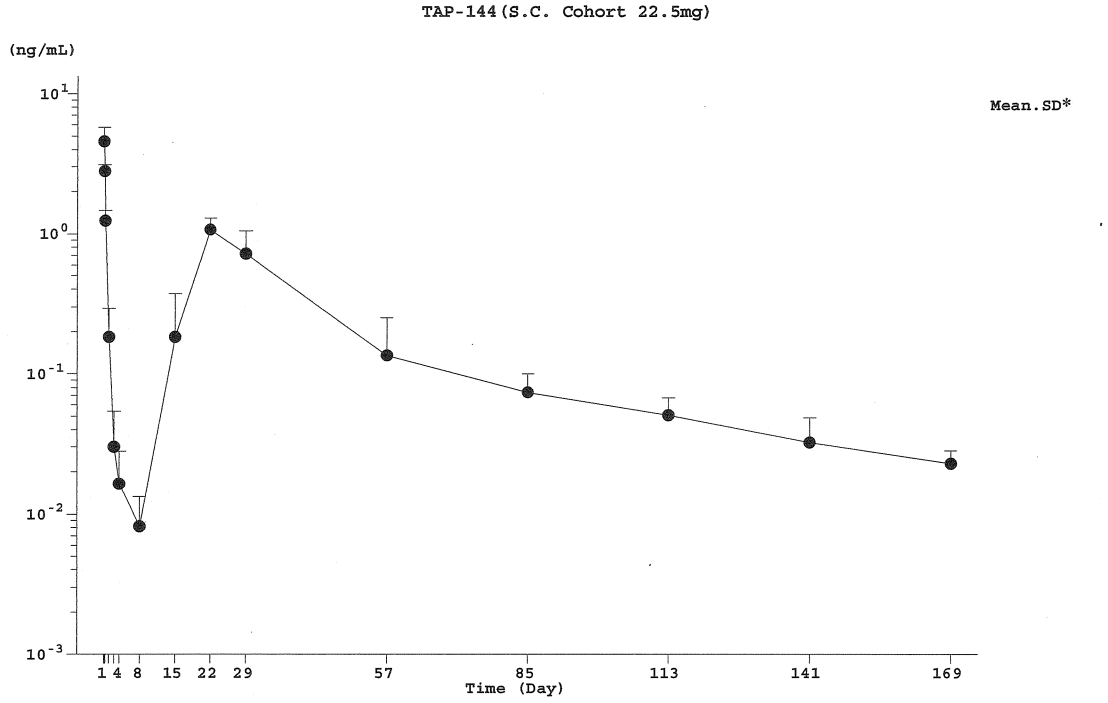
投与期間については、初回投与開始直後からの血清中薬物濃度の推移及び血清中ホルモン動態を観察し、投与開始後 24 週間にわたり安全性に問題がなく、また効果が持続することを確認するため単回投与とし、投与期間を 24 週間とした。

各投与コホートにおける各投与量の症例数は、未治療の前立腺癌患者を対象として、TAP-144-SR(6M)の安全性、薬物動態、薬力学的作用及び有効性を検討するため、治験実施可能性を考慮し、6 例とした。

2.5.3.1.1.1 薬物動態

未治療の前立腺癌患者 6 例を対象に本剤 22.5 mg、30 mg を単回皮下投与、また 22.5 mg を単回筋肉内投与した。図 2.5.3.1-1 に示したように、皮下投与コホート 22.5 mg 群（以下、SC 22.5 mg 群）の血清中 TAP-144 濃度は、治験薬投与開始直後に、急速に上昇した後、投与 8 日後までに急速に低下した。その後、投与 2 週後から投与 3 週後までに再び上昇し、投与 3

週後から投与 24 週後までの期間にわたり徐々に低下した。治験薬投与後の薬物動態は製剤設計どおりの 2 峰性を示した（図 2.5.3.1-1）。全例が投与 1 時間後に Cmax に達し、Cmax は、4.653 ± 0.97389 ng/mL（平均値 ± 標準偏差）、AUC(0-tlqc)は、798.5 ± 179.27 ng·hr/mL（平均値 ± 標準偏差）であった（表 2.7.2.1-3）。皮下投与コホート 30 mg 群（以下、SC 30 mg 群）の薬物動態は、SC 22.5 mg 群と概ね同様の結果を示した。筋肉内投与コホート 22.5 mg 群（以下、IM 22.5 mg 群）の薬物動態については、Cmax が SC 22.5 mg 群のそれと比較して約 1.2 倍高い値を示したものの AUC は同程度であり、22.5 mg の皮下投与時と筋肉内投与時の薬物動態のプロファイルは概ね同じ結果であった（図 2.7.6.1-6、図 2.7.6.1-11）。



*幾何平均値及び幾何標準偏差
Source：5.3.5.3-1（図 3.1）

図 2.5.3.1-1　血清中 TAP-144 濃度の推移（SC 22.5 mg 群）

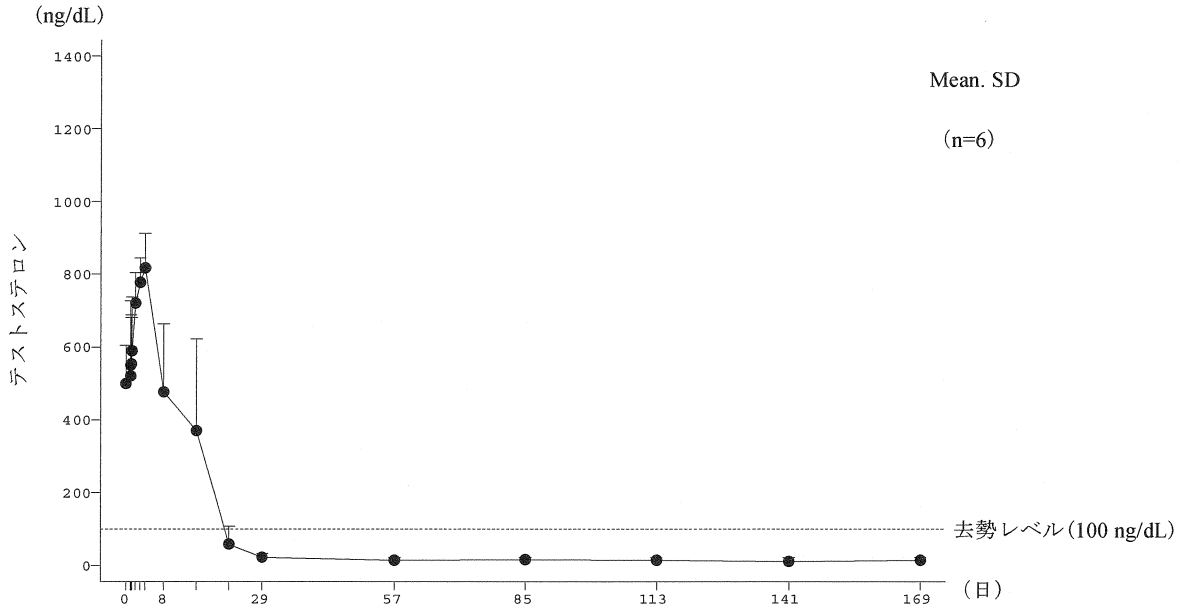
2.5.3.1.1.2 薬力学的作用

未治療の前立腺癌患者 6 例を対象に本剤 22.5 mg を単回皮下投与した結果、薬力学的作用である血清中テストステロン濃度は図 2.5.3.1-2 に示したようにいずれの症例も治験薬投与開始後一旦上昇した後、投与 4 週後までに去勢レベル以下（≤100 ng/dL）へ抑制され、その後、投与 24 週後までその抑制効果が持続した。投与 24 週後の血清中テストステロン濃度（平均値 ± 標準偏差）は、14.5 ± 7.50 ng/dL であった（表 2.7.6.1-6）。血清中 LH 濃度は投与後一過性に上昇したが、その後投与 4 週後まで徐々に低下し、それが投与 24 週後まで維持された。血清中 FSH 濃度は投与後一過性に上昇したが、その後投与 4 週後まで徐々に低下し、投与 8 週後から投与 24 週後までは基準値の範囲内で推移した。

SC 30 mg 群及び IM 22.5 mg 群の血清中テストステロン濃度の推移は SC 22.5 mg 群と同様に、いずれの症例においても投与 4 週後までに去勢レベル以下へ抑制され、その後、投与 24

週後までその抑制効果が持続した。また、SC 30 mg 群及び IM 22.5 mg 群の血清中 LH、FSH 濃度の推移についても SC 22.5 mg 群と同様であった（図 2.7.6.1-7、図 2.7.6.1-12）。

また、SC 22.5 mg 群の薬力学的データの解析対象集団を対象とした、投与 4 週から投与 24 週後までの去勢レベル（≤100 ng/dL）以下の抑制率は、100%（6/6 例）であり、SC 30 mg 群、IM 22.5 mg 群の投与 4 週から投与 24 週後までの去勢レベル（≤100 ng/dL）以下の抑制率は、いずれの群も SC 22.5 mg 群と同様に 100%（6/6 例）であった（表 2.7.6.1-18、表 2.7.6.1-29）。



Source：5.3.3.2-1（図 11.4-3）

図 2.5.3.1-2　血清中テストステロン濃度の平均値の推移（SC 22.5 mg 群）

2.5.3.1.1.3 ホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象とした第 III 相試験（CPH-002）：添付資料 5.3.5.1-1（評価）

ホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象として、TAP-144-SR(6M)投与による血清中テストステロン濃度の抑制効果について、TAP-144-SR(3M)と比較して臨床的に劣らないこと（治験薬投与開始から 48 週後までの期間）を検証する試験を実施した。

本治験の対象集団については、TAP-144-SR(6M)投与時のホルモン動態を、血清中テストステロン濃度の去勢レベルへの維持率を主要評価項目として既存の 3 ヵ月製剤との比較を行い臨床的に劣らないことを確認するため、市販薬 3 ヵ月製剤の治療により効果が安定して得られている前立腺癌のホルモン療法既治療例とした。また、ホルモン療法は幅広いステージの前立腺癌に対する標準的治療となっていることから TNM 分類で T1b～T4、N 不問、M 不問の前立腺癌患者を対象とした。

本剤の用量と投与方法については、国内で先行して実施した TAP-144-SR(6M)の第 II 相臨床薬理試験（CPH-001）において、SC 22.5 mg があらかじめ定めた安全性及び薬力学的作用の両方の基準を満たしたことから、本治験では投与量を 22.5 mg に設定した。対照薬の TAP-144-SR(3M)は市販薬 3 ヵ月製剤と同一の投与量の 11.25 mg であり、市販薬 3 ヵ月製剤

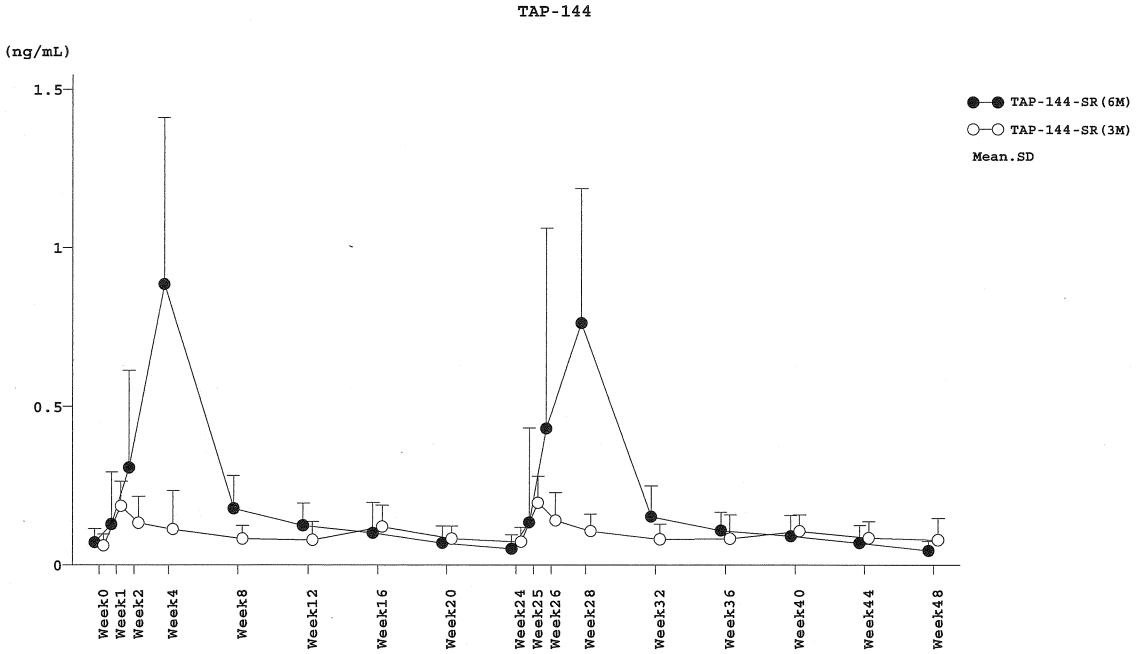
の投与方法は皮下投与のみであることから、本治験ではTAP-144-SR(6M)も同じ皮下投与で検討する計画とした。

投与期間については、血清中テストステロン濃度の去勢レベル（≤100 ng/dL）への維持率を主要評価項目として設定したが、市販薬の3ヵ月製剤からTAP-144-SR(6M)へ切替え後、本剤を連続投与した際に血清中テストステロン濃度の一過性の上昇がみられる可能性も否定できないため、TAP-144-SR(6M)の投与回数を2回に設定し、投与期間を48週間とした。

(1) 薬物動態

治験薬投与後48週間までのTAP-144-SR(6M)群及びTAP-144-SR(3M)群の血清中TAP-144濃度の推移図を図2.5.3.1-3に示した。

TAP-144-SR(6M)群の血清中TAP-144濃度は、投与4週後に最大値を示した後、投与24週後までの期間にわたり徐々に低下した。2回目投与（投与24週）後の血清中濃度の推移は、初回投与後とほぼ同様であり、投与24週後及び投与48週後の血清中TAP-144濃度（平均値±標準偏差）はそれぞれ0.05167±0.043221 ng/mL及び0.04596±0.030006 ng/mLであった。一方、TAP-144-SR(3M)群では、血清中TAP-144濃度は投与1週後に最大値を示した後、投与12週後までの期間にわたり徐々に低下した。投与12週後の血清中TAP-144濃度（平均値±標準偏差）は、0.08039±0.056305 ng/mLであった。投与48週後まで、4回投与されたが、投与24週後、投与36週後及び投与48週後の血清中TAP-144濃度（平均値±標準偏差）はそれぞれ、0.07437±0.045186 ng/mL、0.08407±0.075147 ng/mL、0.07945±0.066980 ng/mLであり、投与12週後と同程度であった。



Source：5.3.5.1-1（図11.4-5）

図2.5.3.1-3　血清中TAP-144濃度の推移

（2）薬力学的作用

1）主要評価項目：治験薬投与期における血清中テストステロン濃度の去勢レベル（≤ 100 ng/dL）への維持率

主解析での血清中テストステロン濃度の去勢レベル（≤100 ng/dL）への維持率を表 2.5.3.1-1 に示した。

最大の解析対象集団（治験薬を少なくても 1 回以上投与された症例。以下、FAS）において、治験薬投与期における血清中テストステロン濃度の去勢レベルへの維持率は TAP-144-SR(6M)群で 100.0%（81/81 例）、TAP-144-SR(3M)群で 98.7%（78/79 例）であった。維持率の群間差の推定値は、1.3%（両側 95%信頼区間：-3.380、6.828）を示し、両側 95%信頼区間の下側信頼限界が事前に設定した許容限界値の-10%を上回っていたことから、TAP-144-SR(6M)投与の血清中テストステロン濃度の抑制効果において、TAP-144-SR(3M)に対する非劣性が検証された。

感度分析の考え方から、ホルモン動態データの解析対象集団（FAS のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、主要評価項目が評価可能な症例。以下、HAS）を対象に、副解析として上記と同様の解析を行った。HAS において、治験薬投与期における血清中テストステロン濃度の去勢レベルへの維持率は TAP-144-SR(6M)群で 100.0%（74/74 例）、TAP-144-SR(3M)群で 100.0%（70/70 例）であった。維持率の群間差の推定値は、0.0%（両側 95%信頼区間：-4.935、5.202）を示し、両側 95%信頼区間の下側信頼限界が事前に設定した許容限界値の-10%を上回っていたことから、TAP-144-SR(6M)投与の血清中テストステロン濃度の抑制効果において、TAP-144-SR(3M)に対する非劣性が示された。

また、FAS を対象に、血清中テストステロン濃度 50 ng/dL 以下への維持率は、TAP-144-SR(6M)群で 98.8%（80/81 例）、TAP-144-SR(3M)群で 98.7%（78/79 例）であった。維持率の群間差の推定値は、0.0%（両側 95%信頼区間：-5.500、5.685）を示した。

表 2.5.3.1-1　血清中テストステロン濃度の去勢レベル（≤ 100 ng/dL）への維持率（FAS）

	TAP-144-SR(6M)群	TAP-144-SR(3M)群
対象被験者数（例）	81	79
維持した被験者数（例）	81	78
維持率の点推定値（%）（両側 95%信頼区間）	100.0（95.548, 100.000）	98.7（93.148, 99.968）
群間差（%）（TAP-144-SR(6M)群-TAP-144-SR(3M)群）（両側 95%信頼区間）	1.3（-3.380, 6.828）	

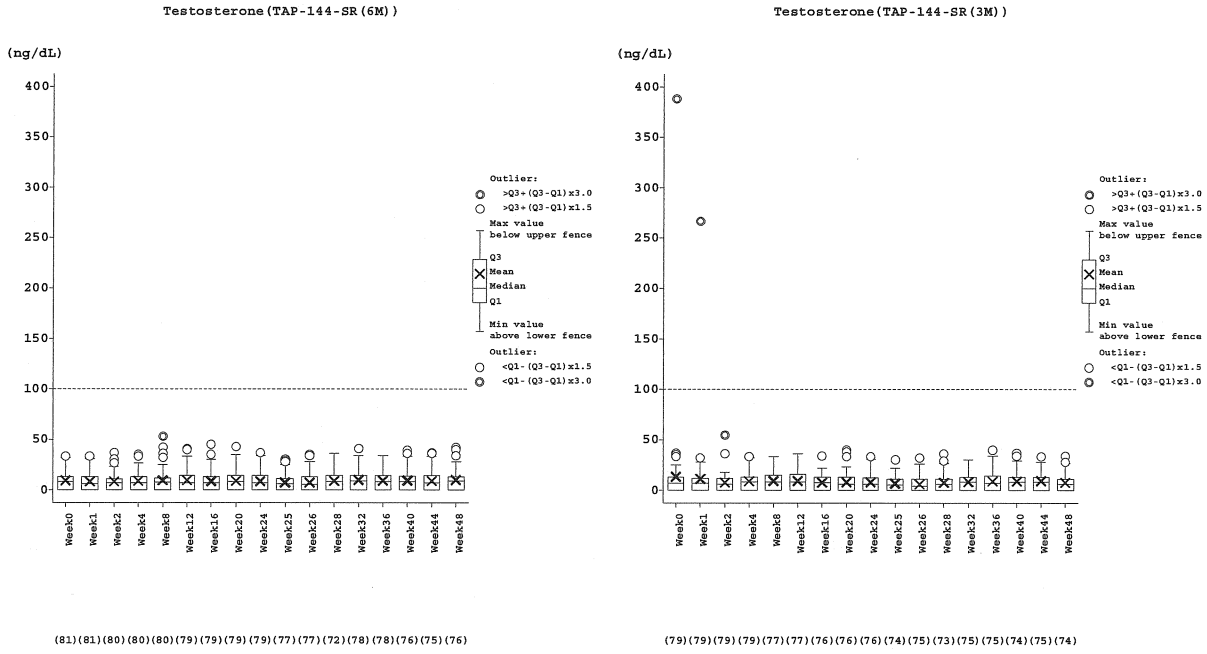
Source：5.3.5.1-1（表 11.4-1）

2）ホルモン動態

治験薬投与後 48 週間の血清中テストステロン濃度の経時的推移について、箱ひげ図を図 2.5.3.1-4 に示した。なお、定量限界未満の値は 0 として取り扱った。

血清中テストステロン濃度は両群ともに同様の推移を示し、投与開始前の血清中テストステロン濃度はTAP-144-SR(3M)群の1例を除き、すべての症例で去勢レベル（100 ng/dL）以下に抑制された。TAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群の血清中テストステロン濃度の中央値は、それぞれ投与開始前で8.0 ng/dL、7.0 ng/dL、投与24週後で7.0 ng/dL、6.0 ng/dL、投与48週後で9.0 ng/dL、6.0 ng/dLを示し、両群ともに投与期間を通じて投与開始前からの血清中テストステロン濃度が維持された。

また、血清中LH濃度及び血清中FSH濃度は、両群ともに、試験期間を通じて治験薬投与開始前の値と比べて大きな変動はみられず、両群間に違いはみられなかった。



Source：5.3.5.1-1（図11.4-1）

図 2.5.3.1-4　血清中テストステロン濃度の推移

2.5.3.2 閉経前乳癌

閉経前乳癌術後患者における臨床薬理は、ホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象とした第III相試験（CPH-202）で検討を行った。

2.5.3.2.1 ホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象とした第III相試験（CPH-202）：添付資料5.3.5.1-2（評価）

ホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象として、TAP-144-SR(6M)投与による血清中エストラジオール（以下、E_2）濃度の抑制効果について、TAP-144-SR(3M)と比較して臨床的に劣らないこと（治験薬投与開始4週から投与48週後までの期間）を検証する試験を実施した。

閉経前乳癌術後補助療法におけるLH-RHアゴニストの標準投与期間は一般的に2年間とされている[17]ことから、本治験では投与期間を96週間に設定し、投与後48週間までは、ホルモン動態、薬物動態、安全性及び有効性を、投与開始から投与96週後まではホルモン動態、安全性及び有効性を評価した。また、ホルモン療法既治療例を対象として本治験を実施した場合、LH-RHアゴニストの総投与期間がLH-RHアゴニストの標準投与期間（2年）を超えてしまうため、本治験の対象集団については、LH-RHアゴニストの標準投与期間を考慮し、ホルモン療法未治療例を対象とした。

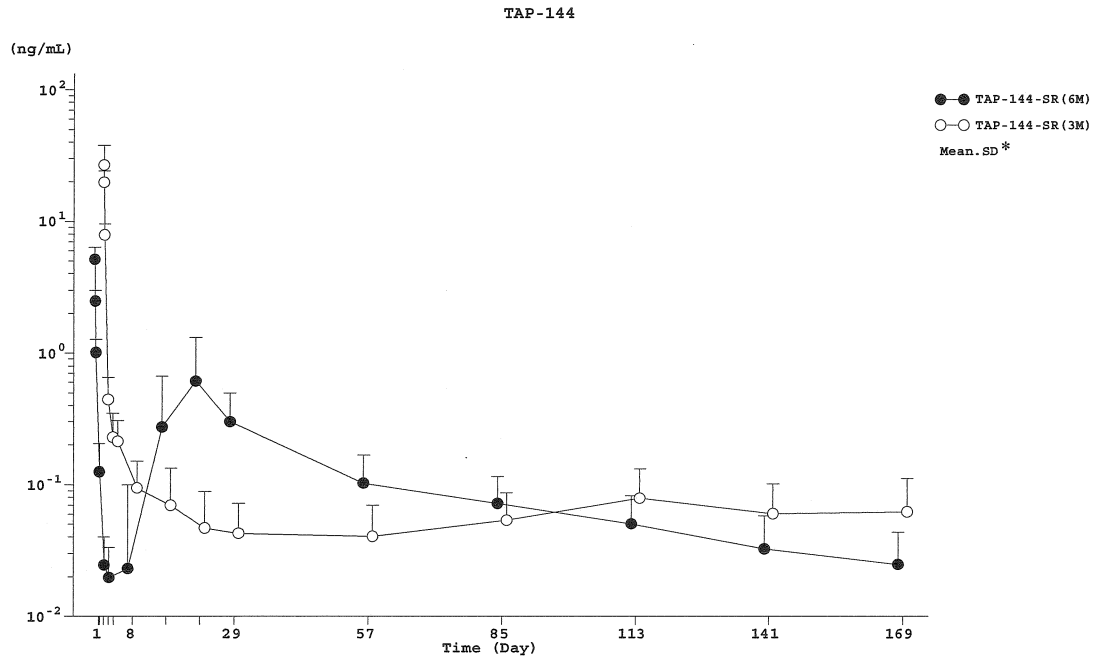
本剤の用量と投与方法については、先行して実施した未治療の前立腺癌患者を対象とした第II相試験（CPH-001）で決定したTAP-144-SR(6M)の臨床用量（1回22.5 mg）を用いることとした。対照薬のTAP-144-SR(3M)は市販薬3ヵ月製剤と同一の投与量の11.25 mgであり、市販薬3ヵ月製剤の投与方法は皮下投与のみであることから、本治験ではTAP-144-SR(6M)も同じ皮下投与で検討する計画とした。また、閉経前乳癌の術後補助療法の標準治療はLH-RHアゴニストにタモキシフェン（TAM）を併用するため、TAMを併用することとした。

（1）薬物動態

投与24週後までのTAP-144-SR(6M)群及びTAP-144-SR(3M)群の血清中TAP-144濃度の推移を図2.5.3.2-1に示した。

TAP-144-SR(6M)群の血清中TAP-144濃度は、治験薬投与開始直後に急激に上昇した後、投与8日後まで急速に低下した。その後、投与2週後から投与3週後までに再び上昇し、投与3週後から投与24週後までの期間にわたり徐々に低下し、治験薬投与後の薬物動態は製剤設計どおりの2峰性を示した。一方、TAP-144-SR(3M)群では、血清中TAP-144濃度は投与1時間後に急激に上昇した後、投与3時間後から投与12週後までの期間にわたり徐々に低下した。

TAP-144-SR(6M)群のCmaxは5.195 ± 1.0292 ng/mL（平均値 ± 標準偏差）、AUC(0-tlqc)は558.3 ± 188.10 ng·hr/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。一方、TAP-144-SR(3M)群のCmaxは26.74 ± 5.9352 ng/mL（平均値 ± 標準偏差）、AUC(0-tlqc)は310.6 ± 56.954 ng·hr/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。TAP-144-SR(6M)群のCmaxは、TAP-144-SR(3M)群の約1/5、AUC(0-tlqc)はTAP-144-SR(3M)群の約1.8倍を示した。なお、Tmaxの中央値（最小値－最大値）はTAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群それぞれに0.9670 hr（0.767 hr-1.40 hr）、1.150 hr（0.767 hr-2.93 hr）と大きく異ならなかった。



*幾何平均値及び幾何標準偏差

Source：5.3.5.1-2（図 11.4-7）

図 2.5.3.2-1　血清中 TAP-144 濃度の推移（投与開始～24 週後）

（2）薬力学的作用

1）主要評価項目：血清中 E_2 濃度の閉経期レベル（≤ 30 pg/mL）への抑制率（投与 4 週～48 週後）

主解析での治験薬投与開始 4 週後から投与 48 週後における血清中 E_2 濃度の閉経期レベル（≤30 pg/mL）への抑制率を表 2.5.3.2-1 に示した。

最大の解析対象集団（治験薬を少なくとも 1 回以上投与された症例。以下、FAS）を対象とした主解析では、投与 4 週後から 48 週後における血清中 E_2 濃度の閉経期レベルへの抑制率は TAP-144-SR(6M)群で 97.6%（81/83 例）、TAP-144-SR(3M)群で 96.4%（81/84 例）であった。抑制率の群間差〔TAP-144-SR(6M)群－TAP-144-SR(3M)群〕の推定値は 1.2%（両側 95%信頼区間：-5.241%～7.806%）を示し、両側 95%信頼区間の下側信頼限界が事前に設定した許容限界値の-10%を上回ったことから、TAP-144-SR(6M)投与の血清中 E_2 濃度の抑制効果において、TAP-144-SR(3M)に対する非劣性が示された。

ホルモン動態データの解析対象集団（無作為化された症例のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の実施計画規定を満たし、主要評価項目が評価可能な症例。以下、HAS）を対象とした副解析では、投与 4 週後から 48 週後における血清中 E_2 濃度の閉経期レベルへの抑制率は TAP-144-SR(6M)群で 98.7%（75/76 例）、TAP-144-SR(3M)群で 96.3%（77/80 例）であった。抑制率の群間差〔TAP-144-SR(6M)群－TAP-144-SR (3M)群〕の推定値は 2.4%（両側 95%信頼区間：-3.839%～9.226%）を示し、両側 95%信頼区間の下側信頼限界が事前に設定した許容限界値の-10%を上回ったことから、FAS を対象とした主解析と同様に、HAS を対象とした場合でも、TAP-144-SR(6M)の TAP-144-SR(3M)に対する非劣性が示された。

表 2.5.3.2-1　血清中 E_2 濃度の閉経期レベル（ ≤30 pg/mL）への抑制率（投与 4 週～48 週後）（FAS）

	TAP-144-SR(6M)群	TAP-144-SR(3M)群
対象症例数（例）	83	84
抑制した症例数（例）	81	81
抑制率の点推定値（%）（両側 95%信頼区間）	97.6（91.565, 99.707）	96.4（89.916, 99.257）
群間差（%）（TAP-144-SR(6M)群-TAP-144-SR(3M)群）（両側 95%信頼区間）	1.2（-5.241, 7.806）	

Source：5.3.5.1-2（表 11.4-1）

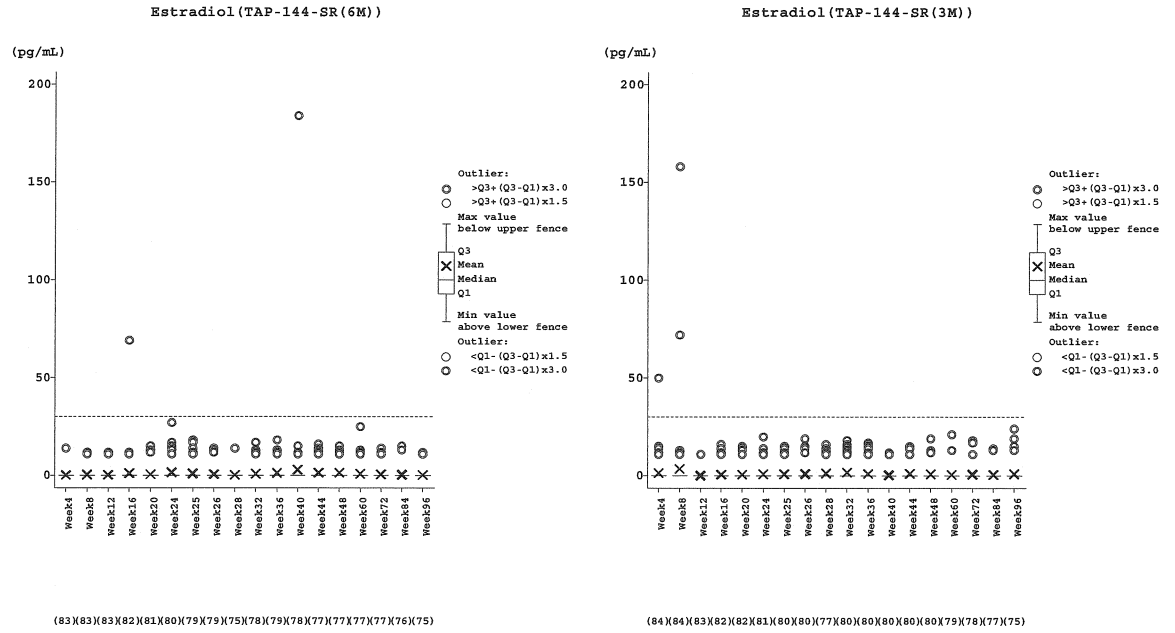
2）ホルモン動態

治験薬投与4週から投与96週後までの血清中E_2濃度の経時的推移を図2.5.3.2-2に示した。なお、定量限界未満の値は0として取り扱った。

本治験では、投与開始前の性周期を考慮した投与を行っていないことから、両群ともに投与開始時の血清中 E_2 濃度のばらつきがあるものの、投与直後（1 時間～6 時間後）に急激に上昇した後、投与 4 週後には、血清中 E_2 濃度の中央値は、両群とも 0 pg/mL と閉経期レベル（≤30 pg/mL）を下回った。その効果は投与 96 週後まで持続し、投与 48 週以降に血清中 E_2 濃度が 30 pg/mL を超えた症例は両群ともにいなかった。

以上のことから、両群の血清中 E_2 濃度の経時的推移は同様であると考えられた。

また、両群ともに投与 4 週後の血清中 LH 濃度は 1 mIU/mL 以下に、血清中 FSH 濃度は 2.5 mIU/mL 以下に抑制され、投与 96 週後まで維持された。血清中 E_2 濃度同様に、両群間にほとんど差はみられなかった。



Source：5.3.5.1-2（図 11.4-1）

図 2.5.3.2-2　血清中 E_2 濃度の推移（投与 4 週～96 週後）

2.5.3.3 内因性要因の影響

TAP-144-SR(6M)を雄性ラットに反復皮下投与したときにみられたCmaxの低下が体重増加による可能性が考えられたため（2.6.4.3）、薬物動態学的パラメータに対する体重の影響を検討した。

未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験（CPH-001）の SC 22.5 mg 群の薬物動態学的パラメータを体重で層別した結果、Cmax は 65 kg 未満で 5.253 ± 0.22589 ng/mL（平均値 ± 標準偏差）、65 kg 以上で 3.455 ± 0.53033 ng/mL であり、65 kg 以上で Cmax がやや低下した。一方、AUC(0-tlqc)は、65 kg 未満で 821.5 ± 209.15 ng·hr/mL（平均値 ± 標準偏差）、65 kg 以上で 752.5 ± 152.03 ng·hr/mL であり、体重間で違いはみられなかった（表 2.7.2.3-1）。

ホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象とした第 III 相試験（CPH-202）の TAP-144-SR(6M)群の薬物動態学的パラメータを体重で層別した結果については、Cmax が 55 kg 未満で 5.097 ± 0.97771 ng/mL（平均値 ± 標準偏差）、55 kg 以上で 5.294 ± 1.1168 ng/mL であった。また、AUC(0-tlqc)は 55 kg 未満で 581.9 ± 204.46 ng·hr/mL（平均値 ± 標準偏差）、55 kg 以上で 534.7 ± 176.84 ng·hr/mL であり、Cmax 及び AUC(0-tlqc)は、いずれも体重間で違いはみられなかった（表 2.7.2.3-2）。

TAP-144-SR(6M)は 24 週間の徐放性製剤であり、薬効発揮に関与するのは一過性の初期放出ではなく、徐放期間を通じての薬剤放出と考えられ、CPH-001 試験及び CPH-202 試験の AUC(0-tlqc)は、いずれも体重間で違いがみられなかったこと、また、CPH-001 試験では、Cmax が体重間でやや違いがみられたものの SC 22.5 mg 群の血清中テストステロン濃度は、いずれの症例も去勢レベル（≤100 ng/dL）に抑制されたことから、薬物動態に対する体重の影響は、薬力学的作用上問題となるものではないと考えられた。

2.5.3.4 臨床薬理に関するまとめ

2.5.3.4.1 前立腺癌

未治療の前立腺癌患者を対象として、TAP-144-SR(6M)を皮下投与したSC 22.5 mgの血清中TAP-144濃度は、治験薬投与開始直後に、急速に上昇した後、投与8日後までに急速に低下した。その後、投与2週後から投与3週後までに再び上昇し、投与3週後から投与24週後までの期間にわたり徐々に低下した。治験薬投与後の薬物動態は製剤設計どおりの2峰性を示した。全例が投与1時間後にCmaxに達し、Cmaxは、4.653 ± 0.97389 ng/mL（平均値 ± 標準偏差）、AUC(0-tlqc)は、798.5 ± 179.27 ng·hr/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。また、血清中テストステロン濃度は、いずれの症例も投与開始後一旦上昇した後、投与4週後までに去勢レベル以下（≤100 ng/dL）へ抑制され、その後、投与24週後までその抑制効果が持続した。

ホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象として、TAP-144-SR(6M)を反復皮下投与した血清中TAP-144濃度は、投与4週後まで上昇し、投与4週後から投与24週後までの期間にわたり徐々に低下した。2回目投与（投与24週）後のそれは、初回投与後とほぼ同様な推移を示した。

主要評価項目の「去勢レベルへの維持率」は主解析（FASを対象とする解析）では、TAP-144-SR(6M)群で100.0%（81/81例）、TAP-144-SR(3M)群で98.7%（78/79例）であった。維持率の群間差の推定値は、1.3%（両側95%信頼区間：-3.380、6.828）を示し、両側95%信頼区間の下側信頼限界が-10%を上回ったことから、TAP-144-SR(6M)投与の血清中テストステロン濃度の抑制効果において、TAP-144-SR(3M)に対する非劣性が検証され、TAP-144-SR(6M)の薬力学的作用はTAP-144-SR(3M)と同様であることが示された。

2.5.3.4.2 閉経前乳癌

ホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象として、TAP-144-SR(6M)を皮下投与した群の血清中TAP-144濃度は、投与直後に、急激に上昇した後、投与8日後まで急速に低下した。その後、投与2週後から投与3週後までに再び上昇し、投与3週後から投与24週後までの期間にわたり徐々に低下し、治験薬投与後の薬物動態は製剤設計どおりの2峰性を示した。また、TAP-144-SR(6M)群のCmaxは5.195 ± 1.0292 ng/mL（平均値 ± 標準偏差）、AUC(0-tlqc)は558.3 ± 188.10 ng·hr/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。一方、TAP-144-SR(3M)群のCmaxは26.74 ± 5.9352 ng/mL（平均値 ± 標準偏差）、AUC(0-tlqc)は310.6 ± 56.954 ng·hr/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。TAP-144-SR(6M)群のCmaxは、TAP-144-SR(3M)群の約1/5、AUC(0-tlqc)はTAP-144-SR(3M)群の約1.8倍を示した。

主要評価項目の「閉経期レベルへの抑制率」は主解析（FASを対象とする解析）ではTAP-144-SR(6M)群で97.6%（両側95%信頼区間：91.565～99.707%）、TAP-144-SR(3M)群で96.4%（両側95%信頼区間：89.916～99.257%）であった。両群の群間差の点推定値は1.2%（両側95%信頼区間：-5.241～7.806%）であり、両側95%信頼区間の下側信頼限界が事前に設定した許容限界値の-10%を上回ったことから、TAP-144-SR(6M)投与の血清中E_2濃度の抑制効果において、TAP-144-SR(3M)に対する非劣性が検証された。このことから、TAP-144-SR(6M)の薬力学的作用はTAP-144-SR(3M)と同様であることが示された。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 前立腺癌

前立腺癌患者における有効性は、未治療の前立腺癌患者を対象としてTAP-144-SR(6M)の適切な投与量を決定するために実施した第II相試験（CPH-001）及びホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象にTAP-144-SR(6M)がTAP-144-SR(3M)と比較して臨床的に劣らないことを検証するために実施した第III相試験（CPH-002）を評価資料とした。

TAP-144は、連続投与することにより血清中テストステロン濃度を去勢レベルに抑制し、前立腺癌に対する抗腫瘍効果を示すことが認められているため、TAP-144-SR(6M)の薬効発現の最大の指標である血清中テストステロン濃度を第II相試験及び第III相試験の有効性の評価項目とした。3ヵ月製剤申請時に実施した国内第II相試験[TAP-144-SR(3M)/CPH-001]及び欧州第II相試験（EC002）は、血清中テストステロン濃度を有効性の主要評価項目として設定しており、また欧州の6ヵ月製剤の申請時に実施したTAP-144-SR(6M)の欧州第III相試験[TAP-144-SR(6M)/EC404]及び米国で実施した第III相試験（L-PC07-169）においても、有効性の主要評価項目は血清中テストステロン濃度としている。

以上を踏まえ、TAP-144-SR(6M)の国内開発においては、血清中テストステロン濃度の去勢レベルへの維持率が検証されているTAP-144-SR(3M)を対照としてホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象に非劣性を示すことで薬効評価が可能と考えた。

なお、前立腺癌患者を対象として1985年に国内で実施されたTAP-144-SRの1ヵ月製剤の臨床第I相以降、前立腺癌患者を対象に国内で実施したTAP-144-SRのすべての試験は、去勢レベルの基準値として100 ng/dLを採用していたことから、本治験においても去勢レベルは100 ng/dL以下とした。

副次評価項目については、第II相試験では血清中PSA濃度及び抗腫瘍効果（前立腺癌取扱い規約（第3版）の「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」に従った総合効果、RECISTに従った最良総合効果）、第III相試験では血清中PSA濃度及び前立腺癌取扱い規約（第4版）「治療効果判定基準」に従った評価（PSAでみた効果判定、軟部組織、骨病変）を設定した。

2.5.4.1.1 未治療の前立腺癌患者を対象とした第II相試験（CPH-001）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（評価）

2.5.4.1.1.1 試験デザイン

未治療の前立腺癌患者を対象として、TAP-144-SR(6M)投与時の安全性、薬物動態、薬力学的作用及び有効性を評価することを目的とした非盲検第II相試験を、SCコホート及びIMコホートで実施した。

本治験の有効性の評価項目については、治験薬投与開始4週後から投与24週後までの間で、4週ごとに測定する血清中テストステロン濃度が連続した2時点以上で去勢レベル（≤100 ng/dL）を超えない症例の割合、血清中PSA濃度及び抗腫瘍効果（前立腺癌取扱い規約の「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」に従った総合効果、RECISTに従った最良総合効果）とした。

2.5.4.1.1.2 患者背景

SC 22.5 mg 群、SC 30 mg 群及び IM 22.5 mg 群の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.5.4.1-1 に示した。

人口統計学的特性は投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.5.4.1-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		皮下投与コホート		筋肉内投与コホート	併合
		SC 22.5 mg 群 (N=6)	SC 30 mg 群 (N=6)	IM 22.5 mg 群 (N=6)	(N=18)
年齢 (歳)	Min<= - <65	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
	65<= - <=Max	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	17 (94.4)
	平均値 ± SD	71.0 ± 5.83	74.0 ± 2.76	73.5 ± 4.93	72.8 ± 4.60
BMI (kg/m^2)	平均値 ± SD	24.22 ± 3.145	24.53 ± 1.508	22.75 ± 1.785	23.83 ± 2.270
TNM 分類 T	T0	0	0	0	0
	T1a	0	0	0	0
	T1b	0	0	0	0
	T1c	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	11 (61.1)
	T2	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (16.7)
	T3	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
	T4	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (16.7)
TNM 分類 N	N0	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)
	N1	0	0	0	0
	NX	0	0	0	0
TNM 分類 M	M0	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	17 (94.4)
	M1	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
	MX	0	0	0	0

N：症例数、（ ）内は症例割合（%）、SD：標準偏差
Source：5.3.3.2-1（表 11.2-1）

2.5.4.1.1.3 有効性の評価

本治験には、22 例が組み入れられ、18 例が治験薬を投与された。

治験薬が投与された 18 例の症例の内訳は SC 22.5 mg 群で 6 例、SC 30 mg 群で 6 例及び IM 22.5 mg 群で 6 例であった。なお、SC 45 mg の検討はステップ移行及びコホート移行手順に従い実施しなかった（図 2.7.2.1-1）。

治験薬を投与された症例 18 例は、全例が最大の解析対象集団（FAS）、薬物動態データの解析対象集団及び薬力学的データの解析対象集団に採用された。

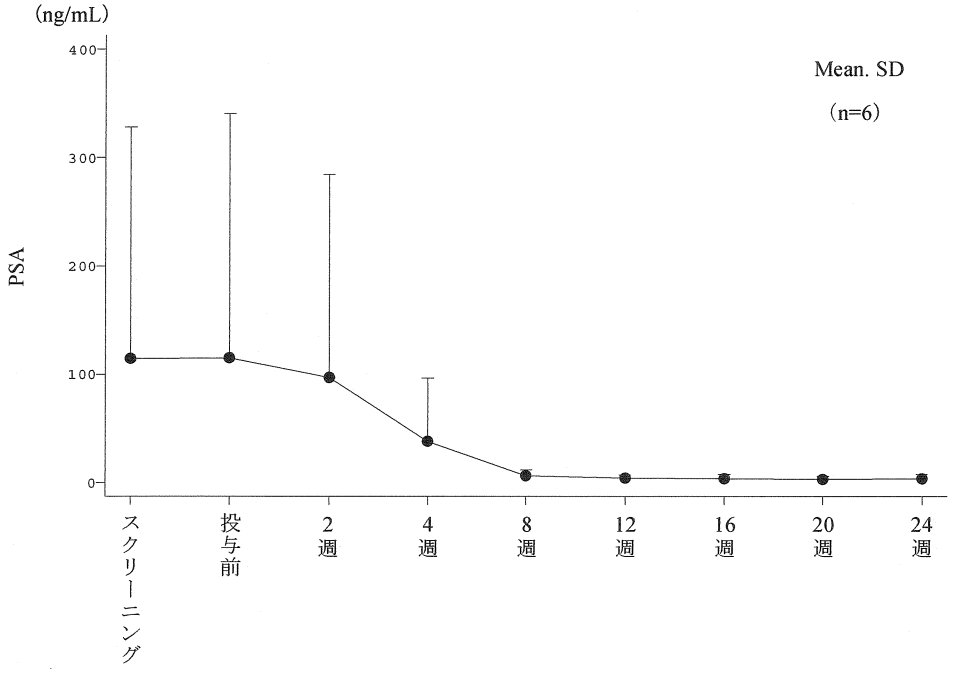
（1）血清中テストステロン濃度及びその他のホルモン動態

血清中テストステロン濃度及びその他のホルモン動態（血清中 LH、FSH 濃度）は、2.5.3.1.1.2 に薬力学的作用として記述した。

（2）血清中 PSA 濃度

SC 22.5 mg 群の FAS を対象とした治験薬投与開始 24 週後までの血清中 PSA 濃度の平均値の推移を図 2.5.4.1-1 に示した。血清中 PSA 濃度はいずれの症例も治験薬投与により低下した。血清中 PSA 濃度の経時的推移について、投与開始前の血清中 PSA 濃度（平均値 ± 標準偏差）115.0383 ± 225.74544 ng/mL は、投与 8 週後では 6.4183 ± 5.27194 ng/mL、投与 24 週後では

3.6688 ± 3.64028 ng/mL へと低下した。SC 30 mg 群、IM 22.5 mg 群の血清中 PSA 濃度は、SC 22.5 mg 群と同様な推移を示した（図 2.7.6.1-10、図 2.7.6.1-15）。



Source：5.3.3.2-1（図 11.4-7）

図 2.5.4.1-1　血清中 PSA 濃度の平均値の推移（SC 22.5 mg 群）

（3）抗腫瘍効果

① 前立腺癌の取扱い規約（第 3 版 2001 年 4 月改訂）に従った抗腫瘍効果；総合効果

SC 22.5 mg 群の FAS を対象とした抗腫瘍効果の総合効果では、complete response（以下、CR）の症例の割合は、投与 12 週後及び投与 24 週後のいずれの時点でも 33.3%（2/6 例）、また partial response（以下、PR）の症例の割合はいずれの時点でも 66.7%（4/6 例）であり、いずれの症例も PR 以上であった（表 2.5.4.1-2）。

SC 30 mg 群、IM 22.5 mg 群の総合効果でも、いずれの症例も PR 以上であった（表 2.7.6.1-22、表 2.7.6.1-33）。

表 2.5.4.1-2　抗腫瘍効果；総合効果（SC 22.5 mg 群）

評価時点	N	評価判定				
		CR	PR	SD	NC	PD
12 週	6	2 (33.3)	4 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
24 週	6	2 (33.3)	4 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）

Source：5.3.3.2-1（表 11.4-11）

② RECIST（v 1.1）に従った抗腫瘍効果；最良総合効果

SC 22.5 mg 群の FAS を対象とした抗腫瘍効果の最良総合効果が、stable disease（以下、SD）と判定された症例の割合は、33.3%（2/6 例）であった。なお、progressive disease（以下、PD）と判定された症例はいなかった（表 2.5.4.1-3）。

SC 30 mg 群、IM 22.5 mg 群では SD と判定された症例の割合はそれぞれ 33.3%（2/6 例）、50.0%（3/6 例）であった。いずれの群も SC 22.5 mg 群と同様に PD と判定された症例はいなかった（表 2.7.6.1-25、表 2.7.6.1-36）。

表 2.5.4.1-3　抗腫瘍効果；最良総合効果（SC 22.5 mg 群）

N	評価判定				
	CR	PR	SD	PD	NE
6	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (66.7)

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-21）

2.5.4.1.2 ホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象とした第 III 相試験（CPH-002）：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

2.5.4.1.2.1 試験デザイン

ホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象として、TAP-144-SR(6M)投与による血清中テストステロン濃度の抑制効果について、TAP-144-SR(3M)と比較して臨床的に劣らないことを検証する（治験薬投与開始から投与 48 週後までの期間）試験を実施した。

主要評価項目については、治験薬投与期における血清中テストステロン濃度の去勢レベル（≤100 ng/dL）への維持率について、投与群別に頻度集計を行い、点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。さらに、投与群間差（TAP-144-SR(6M)群－TAP-144-SR(3M)群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出し、下側信頼限界が-10%を上回れば、TAP-144-SR(3M)群に対する TAP-144-SR(6M)群の非劣性が検証されたとした。

副次評価項目については、前立腺癌取扱い規約（第 4 版 2010 年 12 月改訂）「治療効果判定基準」に従った評価（PSA でみた効果判定、軟部組織、骨病変）及び血清中 PSA 濃度を検討した。

2.5.4.1.2.2 患者背景

TAP-144-SR(6M)群 82 例及び TAP-144-SR(3M)群 80 例の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.5.4.1-4 に示した。

人口統計学的特性は投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.5.4.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された症例）

		TAP-144-SR (6M) 群 (N=82)	TAP-144-SR (3M) 群 (N=80)	合計 (N=162)
年齢 (歳)	Min<= - <=64	9 (11.0)	10 (12.5)	19 (11.7)
	65<= - <=74	30 (36.6)	37 (46.3)	67 (41.4)
	75<= - <=Max	43 (52.4)	33 (41.3)	76 (46.9)
	平均値 ± SD	73.3 ± 6.32	72.6 ± 6.49	73.0 ± 6.39
BMI (kg/m^2)	平均値 ± SD	23.61 ± 2.731	24.32 ± 2.769	23.96 ± 2.764
診断時の TNM 分類 T	T0	0	0	0
	T1	17 (20.7)	16 (20.3)	33 (20.5)
	T2	32 (39.0)	24 (30.4)	56 (34.8)
	T3	29 (35.4)	33 (41.8)	62 (38.5)
	T4	4 (4.9)	6 (7.6)	10 (6.2)
	TX	0	0	0
	Unknown	0	0	0
診断時の TNM 分類 N	N0	69 (84.1)	62 (78.5)	131 (81.4)
	N1	13 (15.9)	17 (21.5)	30 (18.6)
	NX	0	0	0
	Unknown	0	0	0
診断時の TNM 分類 M	M0	63 (76.8)	62 (78.5)	125 (77.6)
	M1	19 (23.2)	17 (21.5)	36 (22.4)
	Unknown	0	0	0

N：症例数、（ ）内は症例割合（%）、SD：標準偏差
Source：5.3.5.1-1（表 11.2-1）

2.5.4.1.2.3 有効性の評価

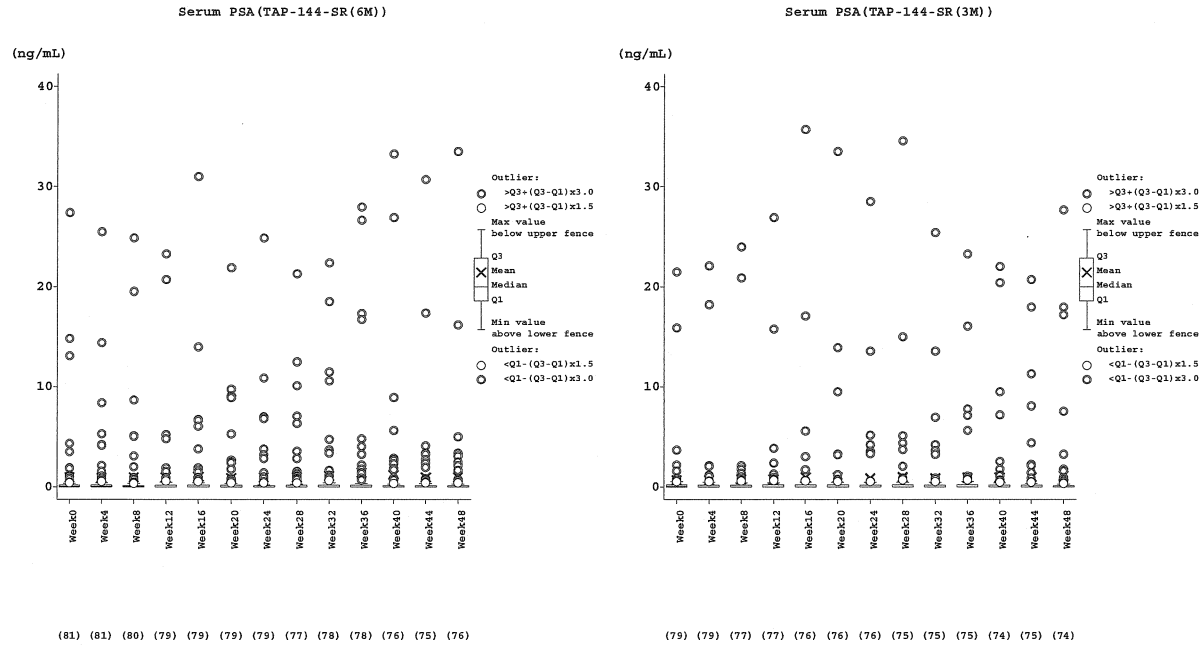
（1）血清中テストステロン濃度及びその他のホルモン動態

血清中テストステロン濃度及びその他のホルモン動態（血清中 LH、FSH 濃度）は、2.5.3.1.1.3 に薬力学的作用として記述した。

（2）血清中 PSA 濃度

FAS を対象とした治験薬投与 48 週後までの血清中 PSA 濃度の経時的推移について、中央値の推移を箱ひげ図で図 2.5.4.1-2 に示した。

TAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群の血清中 PSA 濃度の中央値は、それぞれ投与開始前で 0.0300 ng/mL、0.0220 ng/mL、投与 24 週後で 0.0130 ng/mL、0.0095 ng/mL、投与 48 週後で 0.0000 ng/mL、0.0000 ng/mL であり、投与開始前からの血清中 PSA 濃度の推移は、試験期間を通じて両群で同様であった。



Source：5.3.5.1-1（図 11.4-4）

図 2.5.4.1-2　血清中 PSA 濃度の推移（FAS）

（3）前立腺癌取扱い規約　第 4 版「治療効果判定基準」に従った評価

① PSA でみた効果判定

FAS を対象とした治験薬投与前からの PSA の病勢進行の有無を表 2.5.4.1-5 に示した。

投与前からの PSA の病勢進行がみられた症例の割合は、TAP-144-SR(6M)群で 7.5%（6/80 例）、TAP-144-SR(3M)群で 6.5%（5/77 例）であり、両群で同様であった。

表 2.5.4.1-5　PSA でみた病勢進行の有無（FAS）

投与群	N	有	無
TAP-144-SR(6M)	80	6 (7.5)	74 (92.5)
TAP-144-SR(3M)	77	5 (6.5)	72 (93.5)

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）

Source：5.3.5.1-1（表 11.4-10）

② 軟部組織（RECIST v1.1）

FAS を対象とした最良総合効果を表 2.5.4.1-6 に示した。

最良総合効果が SD と判定された症例は、TAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、13.9%（11/79 例）、11.8%（9/76 例）、PD と判定された症例は 0%（0/79 例）、2.6%（2/76 例）、NE と判定された症例は、86.1%（68/79 例）、85.5%（65/76 例）であった。

また、CR、PR 及び SD と判定された症例を治験薬投与前からの効果が維持されている症例とし、治験薬投与前からの維持症例の割合（算出に NE 除く）を維持率として評価した。その維持率は、TAP-144-SR(6M)群で 100.0%（11/11 例）、TAP-144-SR(3M)群で 81.8%（9/11 例）であった。

表 2.5.4.1-6　最良総合効果（FAS）

投与群	N	評価判定				
		CR	PR	SD	PD	NE
TAP-144-SR(6M)	79	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (13.9)	0 (0.0)	68 (86.1)
TAP-144-SR(3M)	76	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (11.8)	2 (2.6)	65 (85.5)

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.5.1-1（表 11.4-16）

（4）骨病変

FAS を対象とした治験薬投与開始前からの骨病変の病勢進行の有無を表 2.5.4.1-7 に示した。

骨病変の病勢進行がみられたのは、投与 24 週後で TAP-144-SR(6M)群 0%（0/79 例）、TAP-144-SR(3M)群 1.3%（1/76 例）、投与 48 週後では TAP-144-SR(6M)群 1.3%（1/78 例）、TAP-144-SR(3M)群 1.3%（1/75 例）であった。

表 2.5.4.1-7　骨病変の有無（FAS）

投与群	評価時点	N	新規病変 2 ヵ所以上	新規病変 1 ヵ所以下
TAP-144-SR(6M)	24 週	79	0 (0.0)	79 (100.0)
	48 週	78	1 (1.3)	77 (98.7)
TAP-144-SR(3M)	24 週	76	1 (1.3)	75 (98.7)
	48 週	75	1 (1.3)	74 (98.7)

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.5.1-1（表 11.4-17）

2.5.4.1.3 部分集団における結果の比較

第 III 相試験（CPH-002）では、FAS を対象に、主要評価項目である「治験薬投与期における血清中テストステロン濃度の去勢レベルへの維持率」について、主要な症例背景項目（診断時の TNM 分類、非ステロイド性抗アンドロゲン剤の併用の有無、前立腺癌治療歴（手術又は放射線）、BMI（kg/m^2）、年齢、リュープロレリン酢酸塩（市販薬）の投与開始日から治験薬投与開始日までの期間（週））により層別集計した。その結果、血清中テストステロン濃度の去勢レベルへの維持率は、FAS において TAP-144-SR(6M)群で 100%（81/81 例）、TAP-144-SR(3M)群で 98.7%（78/79 例）と、ほぼ全例で血清中テストステロン濃度の去勢レベルが維持されたこともあり、層間、各層の群間に大きな違いは認められず、治験薬投与後の血清中テストステロン濃度の去勢レベルへの維持率に明らかな影響を及ぼす層別因子は特定できなかった。

なお、第 II 相試験（CPH-001）の各投与群の症例は 6 例と少数であったため、部分集団における検討を行わなかった。

2.5.4.1.4 有効性に関するまとめ

未治療の前立腺癌患者を対象にした第 II 相試験（CPH-001）において、TAP-144-SR(6M)を皮下投与した SC 22.5 mg 群では、前立腺癌の取扱い規約（第 3 版）に従った抗腫瘍効果の総合効果で、「CR」の症例の割合は、投与 12 週後及び投与 24 週後のいずれの時点でも 33.3%（2/6 例）、また「PR」の症例の割合はいずれの時点でも 66.7%（4/6 例）であり、いずれの症例も「PR」以上であった。RECIST に従った抗腫瘍効果の最良総合効果については、「SD」

と判定された症例の割合は、33.3%（2/6 例）であり、「PD」と判定された症例はいなかった。

ホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象にした第 III 相試験（CPH-002）では、PSA の病勢進行がみられた症例は、TAP-144-SR(6M)群で 7.5%（6/80 例）、TAP-144-SR(3M)群で 6.5%（5/77 例）であり、両群で同様であった。RECIST に従った抗腫瘍効果の最良総合効果は、TAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、最良総合効果が SD と判定された症例は、13.9%（11/79 例）、11.8%（9/76 例）、PD と判定された症例は、0%（0/79 例）、2.6%（2/76 例）であった。また、治験薬投与前からの効果の維持率（算出に NE 除く）は TAP-144-SR(6M)群で 100.0%（11/11 例）、TAP-144-SR(3M)群で 81.8%（9/11 例）を示し、最良総合効果及び維持率は、両群ともに同様であった。骨病変の病勢進行は、投与 48 週後に TAP-144-SR(6M)群で 1.3%（1/78 例）、TAP-144-SR(3M)群で 1.3%（1/75 例）みられ、両群で同様であった。このことから、ホルモン療法既治療の前立腺癌患者に対して TAP-144-SR(6M)は、TAP-144-SR(3M)と同様に高い有効性を示すことが確認された。

2.5.4.2 閉経前乳癌

閉経前乳癌術後患者における有効性は、ホルモン療法未治療の閉経前乳癌患者を対象に TAP-144-SR(6M)が TAP-144-SR(3M)と比較して臨床的に劣らないことを検証するために実施した第 III 相試験（CPH-202）を評価資料とした。

閉経前乳癌術後患者に対する有効性の検討は、CPH-202 試験において血清中エストラジオール（以下、E_2）濃度、その他のホルモン動態（血清中 LH、FSH 濃度）、無病生存期間（以下、DFS：Disease Free Survival）及び無遠隔再発生存期間（以下、DDFS：Distant Disease Free Survival）により実施した。

2.5.4.2.1 ホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象とした第 III 相試験（CPH-202）：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

2.5.4.2.1.1 試験デザイン

ホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象として、TAP-144-SR(6M)投与による血清中 E_2 濃度の抑制効果について、TAP-144-SR(3M)と比較して臨床的に劣らないことを検証する試験を実施した。

主要評価項目については、治験薬投与開始 4 週後から投与 48 週後における血清中 E_2 濃度の閉経期レベル（≤30 pg/mL）への抑制率について、投与群別に頻度集計を行い、点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。さらに、投与群間差（TAP-144-SR(6M)群－TAP-144-SR(3M)群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出し、下側信頼限界が-10%を上回れば、TAP-144-SR(3M)群に対する TAP-144-SR(6M)群の非劣性が検証されたと判断することとした。

副次評価項目については、DFS 及び DDFS 及び血清中 E_2、黄体形成ホルモン（以下、LH）、卵胞刺激ホルモン（以下、FSH）濃度を検討した。

2.5.4.2.1.2 患者背景

無作為化された症例を対象とした、TAP-144-SR(6M)群及びTAP-144-SR(3M)群の患者背景を表2.5.4.2-1に示した。

試験対象集団は両群間で大きな違いはみられなかった。

表2.5.4.2-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された症例）

		TAP-144-SR(6M)群 (N=83)	TAP-144-SR(3M)群 (N=84)	合計 (N=167)
年齢（歳）	Min<= - <=39	13 (15.7)	12 (14.3)	25 (15.0)
	40<= - <=44	29 (34.9)	30 (35.7)	59 (35.3)
	45<= - <=Max	41 (49.4)	42 (50.0)	83 (49.7)
	平均値 ± SD	44.2 ± 4.90	44.0 ±5.18	44.1 ± 5.03
BMI (kg/m^2)	Min <= -< 18.5	8 (9.6)	13 (15.5)	21 (12.6)
	18.5 <= -< 25.0	63 (75.9)	61 (72.6)	124 (74.3)
	25.0 <= -< 30.0	12 (14.5)	9 (10.7)	21 (12.6)
	30.0<= -<= Max	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)
	平均値 ± SD	21.50 ± 3.042	21.45 ± 2.902	21.48 ± 2.964
TNM分類の病期（Stage）	I	61 (73.5)	61 (72.6)	122 (73.1)
	IIA	19 (22.9)	21 (25.0)	40 (24.0)
	IIB	2 (2.4)	2 (2.4)	4 (2.4)
	IIIA	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)

N：症例数、（ ）内は症例割合（%）、SD：標準偏差
Source：5.3.5.1-2（表11.2-1）

2.5.4.2.1.3 有効性の評価

（1）血清中 E_2 濃度及びその他のホルモン動態

血清中 E_2 濃度及びその他のホルモン動態（血清中LH、FSH濃度）は、2.5.3.2.1に薬力学的作用として記述した。

（2）DFS

治験薬投与開始96週後までに何らかのイベント（再発、二次癌、死亡（原病死、他病死））を発現した症例は、4例〔TAP-144-SR(6M)群：2例、TAP-144-SR(3M)群：2例〕であった。TAP-144-SR(6M)群の2例は、無作為化した日から193日後〔投与27週後（Day 190）〕に腋窩リンパ節転移（再発）が1例に、また662日後〔投与94週後（Day 661）〕に骨転移（再発）が1例に認められた。一方、TAP-144-SR(3M)群の2例は、無作為化した日から22日後〔投与2週後（Day 15）〕に子宮頚部癌第0期（二次癌）が1例に、また519日後〔投与73週後（Day 515）〕に右傍胸骨リンパ節転移（再発）が1例に認められた。投与96週後までの無病生存率はTAP-144-SR(6M)群では97.3%（両側95%信頼区間：93.63～100.00）、TAP-144-SR(3M)群では97.5%（両側95%信頼区間：94.06～100.00）であった。無病生存率の群間差（TAP-144-SR(6M)群－TAP-144-SR(3M)群）の推定値は-0.2%（両側95%信頼区間：-5.22～4.85%）を示し、群間に有意差はみられなかった。

（3）DDFS

治験薬投与開始96週後までに何らかのイベント（遠隔再発、二次癌、死亡（原病死、他病死））を発現した症例は、2例〔TAP-144-SR(6M)群：1例、TAP-144-SR(3M)群：1例〕であった。無作為化した日から22日後〔投与2週後（Day 15）〕に子宮頚部癌第0期（二次癌）がTAP-144-SR(3M)群に1例、662日後〔投与94週後（Day 661）〕に骨転移（再発）がTAP-144-SR(6M)群に1例認められた。

投与96週後までの無遠隔再発生存率はTAP-144-SR(6M)群では98.5%（両側95%信頼区間：95.67～100.00）、TAP-144-SR(3M)群では98.8%（両側95%信頼区間：96.45～100.00）であった。無遠隔再発生存率の群間差（TAP-144-SR(6M)群－TAP-144-SR(3M)群）の推定値は-0.3%（両側95%信頼区間：-3.97～3.43%）を示し、群間に有意差はみられなかった。

2.5.4.2.2 部分集団における結果の比較

FASを対象に、主要評価項目である「投与4週から48週後における血清中E_2濃度の閉経期レベル（≤30 pg/mL）への抑制率」について、主要な症例背景項目［腋窩リンパ節転移の個数、組織学的腫瘍径、年齢、原発巣ER・PgR、術前及び術後化学療法、BMI、開始時の血清中E_2濃度（pg/mL）、TNM分類の病期（Stage）、放射線照射］により層別集計した。その結果、血清中E_2濃度の閉経期レベルへの抑制率は、FASにおいてTAP-144-SR(6M)群で97.6%（81/83例）、TAP-144-SR(3M)で96.4%（81/84例）と、投与4週から投与48週後における血清中E_2濃度を閉経期レベルまで抑制できなかった症例が両群ともに数例と少なかったこともあり、層間、各層の群間で大きな違いは認められず、治験薬投与後の血清中E_2濃度の抑制率に明らかな影響を及ぼす層別因子は特定できなかった。

2.5.4.2.3 有効性に関するまとめ

DFSについては、治験薬投与開始96週後までの無病生存率はTAP-144-SR(6M)群では97.3%、TAP-144-SR(3M)群では97.5%であった。また、DDFSについては、投与96週後までの無遠隔再発生存率はTAP-144-SR(6M)群では98.5%、TAP-144-SR(3M)群では98.8%であったことから、閉経前乳癌患者に対してTAP-144-SR(6M)は、TAP-144-SR(3M)と同様に高い有効性を示すことが確認された。