2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 前立腺癌

前立腺癌患者における安全性は、未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験（CPH-001）の成績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）の成績を評価資料とした。

2.5.5.1.1 全般的な曝露状況

第 II 相試験（CPH-001）では、治験薬を投与された症例 18 例全例が治験実施計画書を遵守し投与された。すべての群において治験期間中に中止した症例はおらず、全例が 24 週間の本治験を完了した。

第 III 相試験（CPH-002）では、治験実施計画書で規定の治験薬投与回数が、TAP-144-SR(6M)群では 2 回、TAP-144-SR(3M)群では 4 回であるが、TAP-144-SR(6M)群で 2 回投与された症例は 78/81 例（96.3%）、TAP-144-SR(3M)群で 4 回投与された症例は 75/79 例（94.9%）であった。

2.5.5.1.2 患者背景

第 II 相試験（CPH-001）の主な患者背景を表 2.7.4.1-A-5 に、第 III 相試験（CPH-002）の主な患者背景を表 2.7.4.1-A-6 に示した。

CPH-001 試験の患者背景は、年齢（平均値 ± 標準偏差）が SC 22.5 mg 群、SC 30 mg 群、IM 22.5 mg 群で各々71.0 ± 5.83 歳、74.0 ± 2.76 歳、73.5 ± 4.93 歳、BMI（平均値 ± 標準偏差）が SC 22.5 mg 群、SC 30 mg 群、IM 22.5 mg 群で各々24.22 ± 3.145 kg/m^2、24.53 ± 1.508 kg/m^2、22.75 ± 1.785 kg/m^2、TNM 分類が SC 22.5 mg 群、SC 30 mg 群、IM 22.5 mg 群で各々T1c が 4 例、4 例、3 例、T2 が 0 例、2 例、1 例、T3 が 1 例、0 例、0 例、T4 が 1 例、0 例、2 例であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。

CPH-002 試験の患者背景は、TAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群で、それぞれ年齢（平均値 ± 標準偏差）は 73.3 ± 6.32 歳、72.6 ± 6.49 歳、BMI（平均値 ± 標準偏差）は、23.61 ± 2.731 kg/m^2、24.32 ± 2.769 kg/m^2 であった。診断時の TNM 分類は TAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群で、それぞれ T1 が 17 例、16 例、T2 が 32 例、24 例、T3 が 29 例、33 例、T4 が 4 例、6 例、N0 が 69 例、62 例、N1 が 13 例、17 例、M0 が 63 例、62 例、M1 が 19 例、17 例であり、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。

2.5.5.1.3 有害事象

本モジュールでの有害事象は、Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)を掲示した。TEAE は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とした。

第 II 相試験（CPH-001）の有害事象の概要を表 2.5.5.1-1 に、第 III 相試験（CPH-002）の有害事象の概要を表 2.5.5.1-2 に示した。

第 II 相試験（CPH-001）の有害事象の発現頻度及び件数は SC 22.5 mg 群 100%（6/6 例）39 件、SC 30 mg 群 83.3%（5/6 例）38 件、IM 22.5 mg 群 100%（6/6 例）34 件であった。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度及び件数は SC 22.5 mg 群 100%（6/6 例）36 件、SC 30 mg 群 83.3%（5/6 例）35 件、IM 22.5 mg 群 83.3%（5/6 例）22 件であった。

有害事象の程度について、SC 22.5 mg 群及び SC 30 mg 群ではいずれの事象も Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 2 の有害事象の発現頻度は、SC 22.5 mg 群で 83.3%（5/6 例）、SC 30 mg 群で 16.7%（1/6 例）であった。IM 22.5 mg 群での Grade 2 の有害事象の発現頻度は、16.7%（1/6 例）であったが、Grade 3 の有害事象の発現頻度は、50.0%（3/6 例）であり、いずれの事象も高血圧（50.0%、3/6 例）であった。Grade 4 以上の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

第 III 相試験（CPH-002）の有害事象の発現頻度及び件数は TAP-144-SR(6M)群で 92.6%（75/81 例）316 件、TAP-144-SR(3M)群で 89.9%（71/79 例）318 件であった。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度及び件数は TAP-144-SR(6M)群で 55.6%（45/81 例）92 件、TAP-144-SR(3M)群で 45.6%（36/79 例）84 件であった。

有害事象の程度について、その多くが Grade 1 又は Grade 2 であった。程度が Grade 3 であった有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で 12.3%（10/81 例）、TAP-144-SR(3M)群で 13.9%（11/79 例）、Grade 4 は TAP-144-SR(3M)群で 2.5%（2/79 例）、Grade 5 は TAP-144-SR(6M)群で 1.2%（1/81 例）認められた。

投与中止に至った有害事象は TAP-144-SR(6M)群で 2.5%（2/81 例）、TAP-144-SR(3M)群で 3.8%（3/79 例）に認められた。重篤な有害事象は TAP-144-SR(6M)群で 12.3%（10/81 例）、TAP-144-SR(3M)群で 10.1%（8/79 例）であった。重篤な有害事象のうち、死亡は TAP-144-SR(6M)群で 1.2%（1/81 例）認められた。

表 2.5.5.1-1　第 II 相試験（CPH-001）における有害事象の概要

	皮下投与コホート				筋肉内投与コホート	
	22.5 mg (N=6)		30 mg (N=6)		22.5 mg (N=6)	
	件数	例数	件数	例数	件数	例数
全事象	39	6 (100.0)	38	5 (83.3)	34	6 (100.0)
関連あり	36	6 (100.0)	35	5 (83.3)	22	5 (83.3)
関連なし	3	0	3	0	12	1 (16.7)
Grade 1	33	1 (16.7)	37	4 (66.7)	29	2 (33.3)
Grade 2	6	5 (83.3)	1	1 (16.7)	2	1 (16.7)
Grade 3	0	0	0	0	3	3 (50.0)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0
治験薬に関する処置が投与中止である有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
関連あり	0	0	0	0	0	0
関連なし	0	0	0	0	0	0
治験薬に関する処置が投与中止である有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0

数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.3.2-1 付録 16.1.9（表 3.1.1）

表 2.5.5.1-2　第 III 相試験（CPH-002）における有害事象の概要

	TAP-144-SR(6M) (N=81)		TAP-144-SR(3M) (N=79)	
	件数	例数	件数	例数
全事象	316	75(92.6)	318	71(89.9)
関連あり	92	45(55.6)	84	36(45.6)
関連なし	224	30(37.0)	234	35(44.3)
Grade 1	161	16(19.8)	162	16(20.3)
Grade 2	142	48(59.3)	138	42(53.2)
Grade 3	12	10(12.3)	16	11(13.9)
Grade 4	0	0(0.0)	2	2(2.5)
Grade 5	1	1(1.2)	0	0(0.0)
治験薬に関する処置が投与中止である有害事象	3	2(2.5)	4	3(3.8)
重篤な有害事象	11	10(12.3)	10	8(10.1)
関連あり	2	2(2.5)	1	1(1.3)
関連なし	9	8(9.9)	9	7(8.9)
治験薬に関する処置が投与中止である有害事象	1	1(1.2)	1	1(1.3)
死亡	1	1(1.2)	0	0(0.0)

（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.5.1-1 付録 16.1.9（表 3.1.1）

2.5.5.1.3.1 比較的よくみられる有害事象

第 II 相試験（CPH-001）の SC 22.5 mg 群では、6 例全例に有害事象が認められた。6 例中 3 例（50.0%）以上に発現した有害事象は、血中トリグリセリド増加（4/6 例）、ヘモグロビン減少（3/6 例）、赤血球数減少（3/6 例）、注射部位硬結（3/6 例）及び注射部位紅斑（3/6 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、Grade 2 の有害事象は 6 例中 4 例に認められ、その内訳は血中トリグリセリド増加（2/6 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1/6 例）及び糖尿病増悪（1/6 例）であった。Grade 3 以上の有害事象は 1 例も認められなかった。

SC 30 mg 群では、6 例中 5 例に有害事象が認められた。6 例中 3 例（50.0%）以上に発現した有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3/6 例）、血中コレステロール増加（4/6 例）及び低比重リポ蛋白増加（3/6 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、Grade 2 の有害事象は、血中ビリルビン増加（1/6 例）であった。Grade 3 以上の有害事象は 1 例も認められなかった。

IM 22.5 mg 群では、6 例全例に有害事象が認められた。6 例中 3 例（50.0%）以上に発現した有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3/6 例）、ほてり（4/6 例）及び高血圧（3/6 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、Grade 2 の有害事象は便秘（1/6 例）、Grade 3 の有害事象は高血圧（3/6 例）であった。Grade 4 以上の有害事象は 1 例も認められなかった（表 2.7.4.2-A-3、表 2.7.4.2-A-4）。

すべての投与群でみられた治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、ほてり、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であったが、程度はいずれも Grade 1 であった。

第 III 相試験（CPH-002）の治験薬投与後の有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で 92.6%（75/81 例）、TAP-144-SR(3M)群で 89.9%（71/79 例）であった。

いずれかの投与群で10%以上に発現した有害事象は、発現頻度の高い順に、鼻咽頭炎、注射部位硬結、注射部位紅斑及び背部痛であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で55.6%（45/81例）、TAP-144-SR(3M)群で45.6%（36/79例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、いずれかの投与群で10%以上に発現した有害事象は、注射部位硬結及び注射部位紅斑であった（表2.7.4.2-A-12、表2.7.4.2-A-13）。

多くの有害事象はGrade 1又はGrade 2であり、Grade 3以上の有害事象がみられた症例は、TAP-144-SR(6M)群では、Grade 3が12.3%（10/81例）及びGrade 5が1.2%（1/81例）、TAP-144-SR(3M)群では、Grade 3が13.9%（11/79例）及びGrade 4が2.5%（2/79例）認められた。Grade 4の有害事象は、TAP-144-SR(3M)群で2例（肺腺癌1例、血中トリグリセリド増加1例）、Grade 5の有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で1例（遠隔転移を伴う胃癌）であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないGrade 3の有害事象は、TAP-144-SR(6M)群では、肺梗塞及び高血圧が、それぞれ1.2%（1/81例）、また、TAP-144-SR(3M)群では、注射部位潰瘍及び末梢動脈閉塞性疾患が、それぞれ1.3%（1/79例）、Grade 4の有害事象は、血中トリグリセリド増加が1.3%（1/79例）に認められ、Grade 5の有害事象は認められなかった。両群間で有害事象の種類及び発現頻度に大きな違いはなかった。

2.5.5.1.3.2 発現時期別の有害事象

第II相試験（CPH-001）の発現時期別の有害事象を治験薬投与後84日以内と投与後85日以降で区分した場合、SC 22.5 mg群では各々100.0%（6/6例）、66.7%（4/6例）、SC 30 mg群では各々83.3%（5/6例）、66.7%（4/6例）、IM 22.5 mg群では各々100.0%（6/6例）、50.0%（3/6例）であり、治験薬投与後84日以内の発現頻度が高いことが示唆された。

第III相試験（CPH-002）の有害事象の発現時期別発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群及びTAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、投与1～84日目71.6%（58/81例）、57.0%（45/79例）、85～168日目48.1%（39/81例）、55.7%（44/79例）、169～252日目56.8%（46/81例）、63.2%（48/76例）、253～336日目43.6%（34/78例）、49.3%（37/75例）、337日目以降15.4%（10/65例）、4.4%（3/68例）であった。投与初期（投与1～84日目）の有害事象の発現頻度はTAP-144-SR(3M)群に比べTAP-144-SR(6M)群でやや高かったが、以降は、両群間の時期別の有害事象の発現頻度に明らかな傾向は認められなかった。

投与初期（投与1～84日目）に比較的多くみられた有害事象は、両群ともに注射部位硬結であり、その投与初期の有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群14.8%（12/81例）、TAP-144-SR(3M)群11.4%（9/79例）であった。

2.5.5.1.3.3 重篤な有害事象

第II相試験（CPH-001）では、本治験期間中に重篤な有害事象は報告されなかった。

第III相試験（CPH-002）では、重篤な有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で12.3%（10/81例）、TAP-144-SR(3M)群で10.1%（8/79例）であった。このうち、治験薬投与中止後の有害事象の収集期間中に死亡に至った有害事象が、TAP-144-SR(6M)群で1例（遠隔転移を伴う胃癌）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。また、治験薬との因果関係

が否定できない重篤な有害事象は3例であり、TAP-144-SR(6M)群で2例（肺梗塞1例、脳梗塞1例）、TAP-144-SR(3M)群で1例（末梢動脈閉塞性疾患）であった。

2.5.5.1.3.4 その他の重要な有害事象

徐放性の薬剤が注射部位に長くとどまり、硬結に至ることがあること、LH-RHアゴニストの投与による主な副作用としてほてりが観察されることが知られていることから、第II相試験（CPH-001）では、その他の重要な有害事象としては、治験中止に至った有害事象、ほてり及び注射部位に関連する有害事象の検討を行った。さらに、第III相試験（CPH-002）では、TAP-144の添付文書の「重大な副作用」の項に記載されている糖尿病及び血栓塞栓症、また、TAP-144が48週間の治験薬投与期間に加え、治験参加前に24週間以上投与されていたことから、LH-RHアゴニストの長期投与による副作用として報告[21]されている骨折についても検討した。

（1）未治療の前立腺癌患者を対象とした第II相試験（CPH-001）

1）治験中止に至った有害事象

本治験期間中で投与中止した症例はいなかった。

2）ほてり

MedDRA器官別大分類が「血管障害」のうち、基本語が「ほてり」である有害事象は、

SC 22.5 mg 群では6例中2例（33.3%）に、SC 30 mg群では6例中2例（33.3%）に、IM 22.5 mg 群では6例中4例（66.7%）に認められた。

発現時期別では、ほてりは治験薬投与後84日以内に、SC 22.5 mg群で6例中2例に、SC 30 mg群では6例中1例に、IM 22.5 mg群では6例中3例に認められた。治験薬投与後85日以降では、SC 30 mg群及びIM 22.5 mg群に1例ずつ認められた。これらのほてりは、治験薬との因果関係は否定されず、すべてGrade 1であった。

3）注射部位反応

本剤の投与局所での有害事象として、注射部位硬結、紅斑、疼痛等が、SC 22.5 mg群及びSC 30 mg群ではともに6例中3例（50.0%）に、またIM 22.5 mg群では1例（16.7%）に認められた。これらの内訳は、注射部位硬結5例（SC 22.5 mg群3例、SC 30 mg群2例）、注射部位紅斑3例（SC 22.5 mg群3例）、注射部位疼痛3例（SC 22.5 mg群2例、IM 22.5 mg群1例）及び注射部位反応1例（SC 30 mg群1例）であった。いずれも治験薬投与後14日以内に発現したものであり程度はGrade 1であった。またいずれも治験終了時までに消失した。投与局所での有害事象の発現頻度は、筋肉内投与コホートは皮下投与コホートに比べて少なかった。

（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）

1）治験中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で2.5%（2/81例）、TAP-144-SR(3M)群で3.8%（3/79例）であった。その内訳は、TAP-144-SR(6M)群では、遠隔

転移を伴う胃癌 1 例、心室性期外収縮及びほてり（1 例 2 件）、TAP-144-SR(3M)群では、肺腺癌 1 例、注射部位紅斑及び注射部位硬結（1 例 2 件）、注射部位潰瘍 1 例であった。これらのうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で 1 例（ほてり）、TAP-144-SR(3M)群で 2 例（注射部位紅斑及び注射部位硬結 1 例、注射部位潰瘍 1 例）であった。

2）ほてり

ほてりの発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順に、6.2%（5/81 例）、6.3%（5/79 例）であった。これらの有害事象の程度はすべて Grade 1 又は Grade 2 であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

3）注射部位反応

注射部位反応（硬結、疼痛、紅斑等）が、TAP-144-SR(6M)群で 30.9%（25/81 例）に、TAP-144-SR(3M)群で 22.8%（18/79 例）に認められた。主な注射部位反応は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、注射部位硬結 17.3%（14/81 例）、13.9%（11/79 例）、注射部位紅斑 14.8%（12/81 例）、7.6%（6/79 例）、注射部位疼痛 7.4%（6/81 例）、6.3%（5/79 例）であった。注射部位反応のうち、多くの有害事象は Grade 2 以下であった。Grade 3 の有害事象は、TAP-144-SR(3M)群の 1 例に注射部位潰瘍が認められた。なお、Grade 4 以上の有害事象は 1 例も認められなかった。注射部位紅斑については、その多くが Grade 1 であり、Grade 2 は、TAP-144-SR(6M)群で 1 例、TAP-144-SR(3M)群で 2 例に認められ、Grade 3 以上は認められなかった。治験薬の投与中止に至る注射部位反応は、TAP-144-SR(3M)群で 2 例（注射部位紅斑及び注射部位硬結 1 例、注射部位潰瘍 1 例）にみられ、TAP-144-SR(6M)群ではみられなかった。両群ともに、これら注射部位反応は初回投与後に比べて反復投与後の発現が減少する傾向がみられた。また、注射部位反応の消失時期は、両群間で大きな違いはみられなかった。

4）糖尿病及び血栓塞栓症

糖尿病（事象名に糖尿病を含む有害事象）及び血栓塞栓症（事象名に血栓、梗塞又は塞栓を含む有害事象）の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、糖尿病 7.4%（6/81 例）、3.8%（3/79 例）、血栓塞栓症 3.7%（3/81 例）、0.0%（0/79 例）、であった。これら有害事象の程度は、多くが Grade 2 以下であり、Grade 3 は TAP-144-SR(6M)群で血栓塞栓症（肺梗塞）が 1 例にみられた。Grade 4 以上はみられなかった。

治験薬との因果関係が否定できないこれら有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、糖尿病 7.4%（6/81 例）、1.3%（1/79 例）、血栓塞栓症 2.5%（2/81 例）、0.0%（0/79 例）であった。

5）骨折

骨折（事象名に骨折を含む有害事象）の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群 6.2%（5/81 例）、TAP-144-SR(3M)群 2.5%（2/79 例）であった。これら有害事象の程度は、多くが Grade 2 以下であり、Grade 3 は TAP-144-SR(6M)群で大腿骨骨折が 1 例にみられた。Grade 4 以上はみら

れなかった。治験薬との因果関係が否定できない骨折は、TAP-144-SR(6M)群の 1 例（脊椎圧迫骨折）にみられた。

2.5.5.1.3.5 臨床検査

第 II 相試験（CPH-001）の器官別大分類で「臨床検査」に分類される有害事象は、SC 22.5 mg 群で 100.0%（6/6 例）、SC 30 mg 群で 83.3%（5/6 例）、IM 22.5 mg 群で 83.3%（5/6 例）に認められた（表 2.7.4.3-A-1）。いずれの事象も程度は Grade 1 又は Grade 2 であった。

「臨床検査」に分類される有害事象のため治験の中止に至った症例は、いずれの投与群でも認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない「臨床検査」の有害事象のうち、Grade 2 の有害事象は、SC 22.5 mg 群では血中トリグリセリド増加が 2 例及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例であり、SC 30 mg 群では血中ビリルビン増加が 1 例であったことから、SC 22.5 mg 群、SC 30 mg、IM 22.5 mg 群のこれら投与群で違いはなかった。

第 III 相試験（CPH-002）の器官別大分類が「臨床検査」に分類される有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で 27.2%（22/81 例）、TAP-144-SR(3M)群で 31.6%（25/79 例）に認められた。両群で最も多くみられた有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり、TAP-144-SR(6M)群で 6.2%（5/81 例）、TAP-144-SR(3M)群で 8.9%（7/79 例）にみられた。治験薬との因果関係が否定できない血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、TAP-144-SR(6M)群で 1.2%（1/81 例）、TAP-144-SR(3M)群で 2.5%（2/79 例）であった。

「臨床検査」に分類される有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であったが、Grade 3 の有害事象は、TAP-144-SR(6M)群でリンパ球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 例に認められ、TAP-144-SR(3M)群で、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 例に認められた。Grade 4 の有害事象は、TAP-144-SR(3M)群で、血中トリグリセリド増加が 1 例に認められた。これら「臨床検査」の有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、Grade 4 の血中トリグリセリド増加 1 例が TAP-144-SR(3M)群に認められた。TAP-144-SR(6M)群で Grade 3 以上の報告はなかった。

「臨床検査」に分類される有害事象のため治験の中止に至った症例は、いずれの投与群でもみられなかった。

2.5.5.1.3.6 心電図

第 II 相試験（CPH-001）では、治験薬投与による心電図への影響を 12 誘導心電図で検討したが、治験責任医師又は治験分担医師による判定の結果、いずれの症例も投与期間を通じて臨床的に問題のない変動と判定された。

QTcF 間隔の治験薬投与開始前からの変化量について、SC 22.5 mg 群では、投与前（平均値 ± SD）が 406.8 ± 12.69 msec、投与 24 週後が 423.5 ± 13.69 msec を示し、投与 24 週後の変化量は、16.7 ± 11.96 msec であった。投与前から投与 24 週後までの SC 30 mg 群及び IM 22.5 mg 群の QTcF の変化量は、SC 22.5 mg 群と同様に 10 msec 以上を示した。

投与前から投与 24 週後までの変化量が 30 msec を超えた症例は、SC 22.5 mg 群で 1 例、IM 22.5 mg 群で 2 例の合計 3 例であった（表 2.7.4.4-A-1）。

第 III 相試験（CPH-002）では、治験薬投与 48 週後の投与前からの QTcF 変化量（平均値 ± SD）について、TAP-144-SR(6M)群では、-0.9±12.16 msec、TAP-144-SR(3M)群では、-4.6±11.64 msec であり、治験期間中の QTcF 値は、治験薬投与前からほぼ変化しなかった。

投与前から投与 48 週後までの変化量が 30 msec を超えた症例は、TAP-144-SR(6M)群で、投与 48 週後に 1 例、TAP-144-SR(3M)群では、投与 24 週後及び投与 48 週後に各 1 例みられた。両群ともに、変化量が 60 msec を超えた症例はいなかった。また、投与前から投与 48 週後までの QTcF 間隔が 480 msec を超えた症例は、TAP-144-SR(6M)群ではいなかったが、TAP-144-SR(3M)群では、投与 1 時間後及び投与 48 週後に各 1 例みられた。

2.5.5.2 閉経前乳癌

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）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

2.5.5.3.1 全般的な曝露状況

治験実施計画書で規定の治験薬投与開始後 96 週時点までの投与回数は TAP-144-SR(6M)群では 4 回、TAP-144-SR(3M)群は 8 回であるが、TAP-144-SR(6M)群で 4 回投与された症例は 77/83 例（92.8%）、TAP-144-SR(3M)群で 8 回投与された症例は 77/84 例（91.7%）であった。

2.5.5.3.2 患者背景

患者背景を表 2.7.4.1-B-5 に示した。

患者背景は、TAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群でそれぞれ年齢（平均値 ± 標準偏差）が 44.2 ± 4.90 歳、44.0 ± 5.18 歳、BMI（平均値 ± 標準偏差）が 21.50 ± 3.042 kg/m^2、21.45 ± 2.902 kg/m^2、TNM 分類が T1 63 例、64 例、T2 19 例、18 例、T3 1 例、2 例、また N0 78 例、81 例、N1 5 例、3 例、全例が M0 であり、TAP-144-SR(6M)群と TAP-144-SR(3M)群間で大きな違いはみられなかった。

2.5.5.3.3 有害事象

本モジュールでの有害事象は、Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)を掲示した。TEAE は治験薬投与開始後に発現した事象又は合併症が悪化した事象とした。

有害事象の概要を表 2.5.5.3-1 に示した。

有害事象の発現頻度及び件数は TAP-144-SR(6M)群で 98.8%（82/83 例）929 件、TAP-144-SR(3M)群で 97.6%（82/84 例）897 件であった。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度及び件数は TAP-144-SR(6M)群で 92.8%（77/83 例）444 件、TAP-144-SR(3M)群で 95.2%（80/84 例）427 件であった。

有害事象の程度について、その多くが Grade 1 又は Grade 2 であった。程度が Grade 3 であった有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で 16.9%（14/83 例）、TAP-144-SR(3M)群で 21.4%（18/84 例）、Grade 4 は TAP-144-SR(6M)群で 1.2%（1/83 例）認められた。

投与中止に至った有害事象は TAP-144-SR(6M)群で 4 例（4.8%）、TAP-144-SR(3M)群で 5 例（6.0%）に認められた。重篤な有害事象は TAP-144-SR(6M)群で 7.2%（6/83 例）、TAP-144-SR(3M)群で 8.3%（7/84 例）であった。重篤な有害事象のうち、死亡は認められなかった。

表 2.5.5.3-1　有害事象の概要

	TAP-144-SR(6M) (N=83)		TAP-144-SR(3M) (N=84)	
	件数	例数	件数	例数
全事象	929	82(98.8)	897	82(97.6)
関連あり	444	77(92.8)	427	80(95.2)
関連なし	485	5(6.0)	470	2(2.4)
Grade 1	586	4(4.8)	622	9(10.7)
Grade 2	323	63(75.9)	256	55(65.5)
Grade 3	19	14(16.9)	19	18(21.4)
Grade 4	1	1(1.2)	0	0(0.0)
Grade 5	0	0(0.0)	0	0(0.0)
治験薬に関する処置が投与中止である有害事象	6	4(4.8)	5	5(6.0)
重篤な有害事象	7	6(7.2)	8	7(8.3)
関連あり	2	2(2.4)	1	1(1.2)
関連なし	5	4(4.8)	7	6(7.1)
治験薬に関する処置が投与中止である有害事象	1	1(1.2)	1	1(1.2)
死亡	0	0(0.0)	0	0(0.0)

（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.5.1-2 付録 16.1.9（表 3.1.1）

2.5.5.3.3.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で 98.8%（82/83 例）、TAP-144-SR(3M)群で 97.6%（82/84 例）であった。

いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象は、発現頻度の高い順に、ほてり、鼻咽頭炎、放射線皮膚損傷、注射部位硬結、注射部位疼痛、白血球数減少、頭痛、関節痛、倦怠感、注射部位紅斑、筋骨格硬直、体重増加、背部痛、不眠症、注射部位腫脹、多汗症、悪心、便秘、浮動性めまい、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、発疹及び湿疹であった。また、多くの有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群でそれぞれ、18.1%（15/83 例）、21.4%（18/84 例）であった。このうち、Grade 4 の有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で 1 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）にみられたが、Grade 5 の有害事象はいずれの群でも認められず、両群間で有害事象の種類及び発現頻度に大きな違いはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で 92.8%（77/83 例）、TAP-144-SR(3M)群で 95.2%（80/84 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象は、発現頻度の高い順に、ほてり、注射部位硬結、注射部位疼痛、白血球数減少、関節痛、注射部位紅斑、倦怠感、体重増加、頭痛、筋骨格硬直、注射部位腫脹、多汗症及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった（表 2.7.4.2-B-2、表 2.7.4.2-B-3）。

2.5.5.3.3.2 発現時期別の有害事象

有害事象の時期別発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、投与 1～84 日目 96.4%、90.5%、85～168 日目 69.9%、76.2%、169～252 日目 77.1%、76.8%、

253～336 日目 60.5%、61.3%、337～420 日目 55.7%（44/79 例）、46.3%（37/80 例）、421～504 日目 46.8%（36/77 例）、44.9%（35/78 例）、505～588 日目 45.5%（35/77 例）、39.7%（31/78 例）、588 日目以降 37.7%（29/77 例）、40.3%（31/77 例）であった。有害事象の発現頻度は、両群ともに投与初期（投与 1～84 日目）に最も多くみられ、その後、発現頻度は時期が経つとともに低下する傾向がみられた。

投与初期（投与 1～84 日目）に比較的多くみられた有害事象として、発現頻度が高い順に、TAP-144-SR(6M)群で放射線皮膚損傷、注射部位硬結、ほてり、注射部位疼痛、白血球数減少、頭痛、注射部位紅斑、倦怠感及び便秘、TAP-144-SR(3M)群で放射線皮膚損傷、ほてり、注射部位硬結、注射部位疼痛、白血球数減少、頭痛、倦怠感、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、咳嗽及び注射部位紅斑であった。投与初期以降に比較的多くみられた有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で関節痛、TAP-144-SR(3M)群で脂肪肝及び関節痛であった。

2.5.5.3.3.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度は TAP-144-SR(6M)群で 7.2%（6/83 例）、TAP-144-SR(3M)群で 8.3%（7/84 例）であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 3 例であり、TAP-144-SR(6M)群で 2 例（痔瘻 1 例、間質性肺疾患 1 例）、TAP-144-SR(3M)群で 1 例（間質性肺疾患）が認められた。両群ともに、死亡例はなかった。

2.5.5.3.3.4 その他の重要な有害事象

徐放性の薬剤が注射部位に長くとどまり、硬結に至ることがあること、LH-RH アゴニストの投与による主な副作用として更年期様症状が観察されることが知られていることから、その他の重要な有害事象として、治験中止に至った有害事象、薬理作用による更年期様症状及び投与局所反応に関連する有害事象の検討を行った。

（1）治験期間中に投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で 4.8%（4/83 例）、TAP-144-SR(3M)群で 6.0%（5/84 例）であった。その内訳は、TAP-144-SR(6M)群では、関節硬直、閉経期症状及び皮膚乾燥（1 例 3 件）、肝機能検査異常（1 例）、間質性肺疾患（1 例）及び動悸（1 例）、TAP-144-SR(3M)群では、肝機能異常、放射線性肺臓炎、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、性器出血及び間質性肺疾患がそれぞれ 1 例であった。これらのうち、治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で 4 例（関節硬直、閉経期症状及び皮膚乾燥 1 例、肝機能検査異常 1 例、間質性肺疾患 1 例、動悸 1 例）、TAP-144-SR(3M)群で 4 例（放射線性肺臓炎 1 例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例、性器出血 1 例、間質性肺疾患 1 例）であった。

（2）更年期様症状

TAP-144-SR の薬理作用による更年期様症状と考えられるほてり、頭痛、関節痛、倦怠感、筋骨格硬直、背部痛及び多汗症の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR (3M)群の順にそれぞれほてり 51.8%（43/83 例）、57.1%（48/84 例）、頭痛 25.3%（21/83 例）、22.6%（19/84 例）、関節痛 21.7%（18/83 例）、23.8%（20/84 例）、倦怠感 15.7%（13/83 例）、

15.5%（13/84 例）、筋骨格硬直 13.3%（11/83 例）、10.7%（9/84 例）、背部痛 15.7%（13/83 例）、7.1%（6/84 例）及び多汗症 10.8%（9/83 例）、8.3%（7/84 例）であった。また、これら有害事象の程度はすべて Grade 1 又は Grade 2 であった。

有害事象の時期別発現頻度では、両群ともに、ほてり、頭痛、倦怠感が投与初期（投与 1～84 日目）に多く認められ、一方、関節痛が投与初期以降で比較的多く認められた。

（3）注射部位反応

注射部位反応が、TAP-144-SR(6M)群で 57.8%（48/83 例）に、TAP-144-SR(3M)群で 60.7%（51/84 例）に認められ、発現頻度は両群間で違いはなかった。このうち主な注射部位反応は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、注射部位硬結 43.4%（36/83 例）、39.3%（33/84 例）、注射部位疼痛 28.9%（24/83 例）、31.0%（26/84 例）、注射部位紅斑 15.7%（13/83 例）、9.5%（8/84 例）、注射部位腫脹 14.5%（12/83 例）、6.0%（5/84 例）及び注射部位内出血 6.0%（5/83 例）、8.3%（7/84 例）であった。いずれも Grade 2 以下で、非重篤であり、治験薬の投与中止に至る注射部位反応はみられなかった。両群に共通して、いずれの注射部位反応も初回投与後と比べて反復投与後の発現が減少する傾向がみられ、また、大部分は発現後 28 日以内に消失した。

2.5.5.3.3.5 臨床検査

器官別大分類が「臨床検査」に分類される有害事象は、TAP-144-SR(6M)群 72.3%（60/83 例）、TAP-144-SR(3M)群 58.3%（49/84 例）に認められた。両群で最も多くみられた有害事象は白血球数減少であり、TAP-144-SR(6M)群で 32.5%（27/83 例）、TAP-144-SR(3M)群で 22.6%（19/84 例）にみられた。治験薬との因果関係が否定できない白血球数減少は、TAP-144-SR(6M)群で 18.1%（15/83 例）、TAP-144-SR(3M)群で 16.7%（14/84 例）であった。

「臨床検査」に分類される有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 の有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で血中トリグリセリド増加、肝機能検査異常がそれぞれ 1 例に、TAP-144-SR(3M)群ではγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 3 例に、血中トリグリセリド増加、好中球数減少、体重増加がそれぞれ 1 例に認められた。

「臨床検査」に分類される有害事象のため治験の中止に至った症例は、TAP-144-SR(6M)群で 1 例（肝機能検査異常）、TAP-144-SR(3M)群で 1 例（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）にみられた。

2.5.5.3.3.6 心電図

治験薬投与開始後の QTcF の変化量は、投与 6 時間後まで、両群ともに投与開始前に比べ減少し、Cmax 付近で一過性に延長することはなかった。その後、両群ともに投与 4 週後以降、10 msec 前後の QTcF の延長がみられた。QTcF の変化量が 60 msec を超えた症例は、TAP-144-SR(6M)群で投与 12 週後及び投与 24 週後にそれぞれ 1 例、TAP-144-SR(3M)群で 1 例にみられた。TAP-144-SR(6M)群で QTcF 変化量が投与 12 週後に 62 msec（QTcF 間隔：476 msec）であった症例は、その他の測定時点では、-7～19 msec 以内の変化量であった。また、投与 24 週後に 63 msec（QTcF 間隔：518 msec）であった他の症例も、その他の測定時点

では、-19～15 msec 以内の変化量であった。なお、本症例の心電図はセントラルリーディングでも測定しており、その結果、投与開始後の QTcF 変化量が 60 msec 又は QTcF 間隔が 500 msec を超えることはなかった。TAP-144-SR(3M)群で QTcF 変化量が 60 msec を超えた症例は、QTcF 間隔が 583 msec（変化量：142 msec）と著しく延長した投与 96 週後を除く、他の測定時点は-14～14 msec 以内の変化量であった。

なお、本治験では、QT 間隔の延長が報告されている TAM [22]を併用しており、QTcF の延長がみられた要因として、TAM の可能性も考えられた。

2.5.5.3.3.7 骨塩量

TAP-144-SR(6M)群では、治験薬投与開始前からの腰椎平均骨密度変化率は投与 24 週後で-2.878%、投与 48 週後で-5.126%、投与 72 週後で-6.778%及び投与 96 週後で-7.606%であった。一方、TAP-144-SR(3M)群では、腰椎平均骨密度変化率は投与 24 週後で-2.478%、投与 48 週後で-4.746%、投与 72 週後で-6.020%及び投与 96 週後で-6.739%であった。両群ともにエストロゲン抑制作用に基づく骨塩量の低下が示唆された。

2.5.5.4 部分集団における有害事象

a. 前立腺癌

第 III 相試験（CPH-002）では、年齢（64 歳以下、65 歳～74 歳、75 歳以上）及び BMI（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上）による部分集団の有害事象の解析を行った。いずれの部分集団解析でも、両群間に有害事象の発現頻度に大きな違いは認められず、これらの因子は、TAP-144-SR(6M)の安全性に影響しないと考えられた。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、部分集団解析を行わなかった。

b. 閉経前乳癌

年齢（39 歳以下、40 歳～44 歳、45 歳以上）、BMI（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上）、合併症の有無、及び放射線照射の有無による部分集団の有害事象の解析を行った。いずれの部分集団解析でも、両群間に有害事象の発現頻度に違いは認められず、これらの因子は、TAP-144-SR(6M)の安全性に影響しないと考えられた。

2.5.5.5 長期投与時の安全性

a. 前立腺癌

ホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象とした試験（CPH-002）において 48 週間までの TAP-144-SR(6M)の長期安全性成績が得られており、その成績は TAP-144-SR(3M)と同様であった。

b. 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た試験（CPH-202）において 96 週間までの TAP-144-SR(6M)の長期安全性成績が得られており、その成績は TAP-144-SR(3M)と同様であった。

2.5.5.6 過量投与

いずれの試験においても、TAP-144-SR(6M)又はTAP-144-SR(3M)の過量投与となる症例はいなかった。

2.5.5.7 市販後データ

以下に、最新のPSUR（調査期間：2014年2月1日～2014年7月31日）に基づき、市販後の安全性情報を要約する。

リュープロレリン酢酸塩（Leuprorelin acetate）は、連日注射製剤、1ヵ月徐放性製剤、3ヵ月徐放性製剤、4ヵ月徐放性製剤、6ヵ月徐放性製剤があり、前立腺癌、閉経前乳癌、子宮内膜症、子宮筋腫、不妊症、中枢性思春期早発症等の効能を有し、1984年7月にドイツで承認されて以来、約100ヵ国で医療用医薬品として承認されている。6ヵ月徐放性製剤（30 mg又は45 mg）については、米国等約40ヵ国で前立腺癌を効能として承認されている。

リュープロレリン酢酸塩は、累積2,500万人以上の患者に30年の間、前述した疾患の治療薬として使用されている。一方、重要な特定されたリスクとして、注射部位反応、骨密度減少、メタボリックシンドローム、重要な潜在的リスクとして高血圧、間質性肺疾患、重度うつ病、脳血管障害、痙攣が挙げられ、通常の安全性監視活動が行われている。

当該調査期間のすべての安全性情報を分析･評価した結果、リュープロレリン酢酸塩は、引き続き確立した管理可能なプロファイルを有していることから、そのベネフィットは、最新の企業中核データシート（CCDS）に基づくリスク最小化活動によって、リスクを上回っていると結論づけることができた。したがって、全効能におけるベネフィット・リスクはポジティブであり、CCDSの変更や追加のリスク最小化活動は不要と結論づけた。

2.5.5.8 安全性に関するまとめ

a. 前立腺癌

未治療の前立腺癌患者を対象とした安全性の評価は、治験薬が投与された症例18例全例を対象として実施した。

SC 22.5 mg群で、6例中3例（50.0%）以上に発現した有害事象は、血中トリグリセリド増加（4/6例）、ヘモグロビン減少（3/6例）、赤血球数減少（3/6例）、注射部位硬結（3/6例）及び注射部位紅斑（3/6例）であった。Grade 3以上の有害事象は1例も認められなかった。

注射部位反応はSC 22.5 mg群で6例中3例（50.0%）に認められた。これらの内訳は、注射部位硬結及び注射部位紅斑が各3例、注射部位疼痛が2例であった。いずれも治験薬投与後14日以内に発現したものであり程度はGrade 1であった。またいずれも治験終了時までに消失した。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、本治験で認められなかった。

12誘導心電図は、いずれの症例も投与期間を通じて臨床的に問題のない変動と判定されたが、治験薬投与開始前から投与24週後までのQTcFの変化量は、いずれの投与群も10 msec以上を示した。

臨床検査及びバイタルサインの推移について特に顕著な変化はみられなかった。

以上のことから、未治療の前立腺癌患者を対象として、TAP-144の安全性プロファイルから新たに懸念される有害事象は認められなかった。

ホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象とした安全性の評価は、治験薬が投与された症例 160 例全例［TAP-144-SR(6M)群：81 例、TAP-144-SR(3M)群：79 例］を対象として実施した。

いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象は、発現頻度が高い順に、鼻咽頭炎、注射部位硬結、注射部位紅斑及び背部痛であった。また、多くの有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であった。

主な注射部位反応は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、注射部位硬結 17.3%、13.9%、注射部位紅斑 14.8%、7.6%、注射部位疼痛 7.4%、6.3%であった。注射部位反応のうち、多くの有害事象は Grade 2 以下であった。Grade 3 の有害事象は、TAP-144-SR(3M)群の 1 例に注射部位潰瘍が認められた。治験薬の投与中止に至る注射部位反応は、TAP-144-SR(3M)群で 2 例（注射部位紅斑及び注射部位硬結 1 例、注射部位潰瘍 1 例）にみられ、TAP-144-SR(6M)群ではみられなかった。両群ともに、これら注射部位反応は初回投与後に比べて反復投与後の発現が減少する傾向がみられた。また、注射部位反応の消失時期は、両群間で大きな違いはみられなかった。

重篤な有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で 12.3%（10/81 例）、TAP-144-SR(3M)群で 10.1%（8/79 例）であった。このうち、治験薬投与中止後、有害事象の収集期間中に死亡に至った有害事象が、TAP-144-SR(6M)群で 1 例（遠隔転移を伴う胃癌）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。また、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 3 例であり、TAP-144-SR(6M)群で 2 例（肺梗塞 1 例、脳梗塞 1 例）、TAP-144-SR(3M)群で 1 例（末梢動脈閉塞性疾患）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で 2.5%（2/81 例）、TAP-144-SR(3M)群で 3.8%（3/79 例）に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で 1 例（ほてり）、TAP-144-SR(3M)群で 2 例（注射部位紅斑及び注射部位硬結 1 例、注射部位潰瘍 1 例）であった。

SOC が「臨床検査」に分類される有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、Grade 4 の血中トリグリセリド増加 1 例が TAP-144-SR(3M)群に認められた。TAP-144-SR(6M)群で Grade 3 以上の報告はなかった。

臨床検査値、バイタルサインの変化量及び QTcF の変化量等の評価項目において、両群間で大きな違いはなかった。

以上のことから、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)は、TAP-144-SR(3M)と同様の安全性を示すことが確認された。

b. 閉経前乳癌

安全性の評価は、CPH-202 試験で治験薬が投与された症例 167 例全例（TAP-144-SR(6M)群：83 例、TAP-144-SR(3M)群：84 例）を対象として実施した。

いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象は、発現頻度が高い順に、ほてり、鼻咽頭炎、放射線皮膚損傷、注射部位硬結、注射部位疼痛、白血球数減少、頭痛、関節痛、倦怠感、注射部位紅斑、筋骨格硬直、体重増加、背部痛、不眠症、注射部位腫脹、多汗症、悪心、

便秘、浮動性めまい、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、発疹及び湿疹であった。また、多くの有害事象はGrade 1又はGrade 2であった。

主な注射部位反応は、TAP-144-SR(6M)群及びTAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、注射部位硬結43.4%、39.3%、注射部位疼痛28.9%、31.0%、注射部位紅斑15.7%、9.5%、注射部位腫脹14.5%、6.0%及び注射部位内出血6.0%、8.3%であった。いずれもGrade 2以下で、非重篤であり、治験薬の投与中止に至る注射部位反応はみられなかった。両群に共通して、いずれの注射部位反応も初回投与後と比べて反復投与後の発現が減少する傾向がみられ、大部分は発現後28日以内に消失した。

重篤な有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で7.2%、TAP-144-SR(3M)群で8.3%であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で2例（痔瘻1例、間質性肺疾患1例）、TAP-144-SR(3M)群で1例（間質性肺疾患）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で4例（4.8%）、TAP-144-SR(3M)群で5例（6.0%）に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で4例（関節硬直、閉経期症状及び皮膚乾燥1例、肝機能検査異常1例、間質性肺疾患1例、動悸1例）、TAP-144-SR(3M)群で4例（放射線性肺臓炎1例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加1例、性器出血1例、間質性肺疾患1例）であった。

臨床検査値、バイタルサインの変動、QTcF及び骨塩量の変化量等の評価項目において、両群間で大きな違いはなかった。

以上のことから、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)は、TAP-144-SR(3M)と同様の安全性を示すことが確認された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

TAP-144-SR(6M)の有効性及び安全性の成績と、24 週間の徐放性製剤という製剤的特性から得られるベネフィットを、以下に示す。

（1）TAP-144-SR(3M)と同様に有効性が期待できる。

1）前立腺癌

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）において、治験薬投与期の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 100.0%、TAP-144-SR(3M)群 98.7%であり、その群間差（TAP-144-SR(6M)群－TAP-144-SR(3M)群）の点推定値及び両側 95%信頼区間は 1.3%及び-3.380～6.828%であった。下側信頼限界が事前に設定した許容限界値の-10%を上回っており、TAP-144-SR(3M)に対する TAP-144-SR(6M)の非劣性が検証された。抗腫瘍効果において、PSA の病勢進行がみられた症例は TAP-144-SR(6M)群 7.5%、TAP-144-SR(3M)群 6.5%、RECIST の最良総合効果に基づく治験薬投与前からの抗腫瘍効果の維持率は TAP-144-SR(6M)群 100.0%、TAP-144-SR(3M)群 81.8%、骨病変の病勢の進行は、投与 48 週後に TAP-144-SR(6M)群 1.3%、TAP-144-SR(3M)群 1.3%となり、TAP-144-SR(6M)の抗腫瘍効果は TAP-144-SR(3M)と同程度であった。

また、未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験（CPH-001）において、治験薬投与期の全例の血清中テストステロン濃度は去勢レベル以下へ抑制され、未治療の前立腺癌患者に対しても TAP-144-SR(6M)の有効性が確認された。

以上のことから、前立腺癌患者に対するホルモン療法として TAP-144-SR(6M)は TAP-144-SR(3M)と同様に有用であると考えられた。

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た第 III 相試験（CPH-202）において、投与 4 週から 48 週後の血清中 E_2（エストラジオール）濃度の閉経期レベルへの抑制率は、TAP-144-SR(6M)群 97.6%、TAP-144-SR(3M)群 96.4%であり、その群間差（TAP-144-SR(6M)群－TAP-144-SR(3M)群）の点推定値及び 95%信頼区間は 1.2%及び-5.241～7.806%であった。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)の TAP-144-SR(3M)に対する非劣性が示された。

また、投与 96 週後の無病生存率は TAP-144-SR(6M)群 97.3%、TAP-144-SR(3M)群 97.5%、無遠隔再発生存率は TAP-144-SR(6M)群 98.5%、TAP-144-SR(3M)群 98.8%で、いずれの有効性の評価項目でも TAP-144-SR(6M)と TAP-144-SR(3M)は同程度であった。

以上のことから、閉経前乳癌患者に対するホルモン療法として TAP-144-SR(6M)は TAP-144-SR(3M)と同様に有用であると考えられた。

（2）TAP-144-SR(3M)に比べ投与回数が減少することにより患者及び医療従事者の負担を軽減でき、治療の選択肢を広げることができる。

1）投与回数の減少により、患者の身体的負担及び精神的負担を軽減できQOLの向上が期待できる。また、ホルモン療法に新たな投与方法の選択肢を提供することで、患者の病状等に応じた治療が可能となる。

① 前立腺癌

前立腺癌の進行は一般的に緩徐であり、長期間のホルモン療法が必要となるため、投与回数の減少は、患者の身体的負担及び精神的負担を軽減し、患者のQOL向上につながると考えられる。実際に6ヵ月製剤について、前立腺癌と診断された200名の患者を対象に欧州で実施したインタビューの結果では、68%の患者が3ヵ月製剤や1ヵ月製剤よりも注射回数の少ない6ヵ月製剤を好むこと、また、6ヵ月製剤の利点として不快感や痛みの減少、より良いQOL、前立腺癌であることを思いだすことが少なくなる、制限されることなくより活動的になれるといった点が挙げられた[23]。

また、未治療の前立腺癌患者を対象とした第II相試験（CPH-001）に参加した症例の平均年齢は72.8歳、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）では73.0歳であり、いずれも70歳を超えていたことから、前立腺癌患者の多くは高齢者と考えられる。高齢者では診察のために家族の付き添いが必要となる場合があり、24週間の来院間隔を可能にすることで、患者のみでなく、家族の負担軽減も期待される。

以上のことから、TAP-144-SR(6M)は、投与回数の減少及び前立腺癌患者の治療の選択肢を広げることにより、患者のQOL向上が期待できると考えられる。

② 閉経前乳癌

閉経前乳癌患者に対する術後補助療法としてのLH-RHアゴニストの投与期間は一般的に2年間程度とされているが、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]。

投与期間延長の治療方針を選択した場合には、患者の投与回数が増加することになるが、より長期持続型のTAP-144-SR(6M)の使用は、投与回数を減少させ、閉経前乳癌術後患者のQOLの向上、更には医療従事者の業務負担を軽減することが期待できる。特に、閉経前の患者は仕事や家事で多忙であり、治療の選択肢を広げるTAP-144-SR(6M)のメリットは大きくなるものと考えられる。

2）医療従事者にとっても、投与回数の減少により、業務負担を軽減できる。また、1ヵ月製剤及び3ヵ月製剤と同様に、針刺し事故を防ぐための安全装置により、医療従事者に対し安全な医療環境を提供できる。

2.5.6.2 リスク

（1）前立腺癌

1）薬理作用に基づくリスク：ほてり

第II相試験（CPH-001）のSC 22.5 mg群では、ほてりは6例中2例（33.3%）に認められ、第III相試験（CPH-002）のほてりの発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群及びTAP-144-SR(3M)群

の順に、6.2%、6.3%であった。これらの有害事象の程度はすべてGrade 1又はGrade 2であった。

2）注射部位反応

第II相試験（CPH-001）のSC 22.5 mg群で、注射部位反応は6例中3例に認められた。これらの内訳は、注射部位硬結及び注射部位紅斑が各3例、注射部位疼痛が2例であった。いずれも治験薬投与後14日以内に発現したものであり程度はGrade 1であった。またいずれも治験終了時までに消失した。

第III相試験（CPH-002）の注射部位反応は、TAP-144-SR(6M)群で30.9%に、TAP-144-SR(3M)群で22.8%に認められた。主な注射部位反応は、TAP-144-SR(6M)群及びTAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、注射部位硬結17.3%、13.9%、注射部位紅斑14.8%、7.6%、注射部位疼痛7.4%、6.3%であった。注射部位反応のうち、多くの有害事象はGrade 2以下であった。Grade 3の有害事象は、TAP-144-SR(3M)群の1例に注射部位潰瘍が認められた。治験薬の投与中止に至る注射部位反応は、TAP-144-SR(3M)群で2例（注射部位紅斑及び注射部位硬結1例、注射部位潰瘍1例）にみられ、TAP-144-SR(6M)群ではみられなかった。両群ともに、これら注射部位反応は初回投与後に比べて反復投与後の発現が減少する傾向がみられた。また、注射部位反応の消失時期は、両群間で大きな違いはみられなかった。

注射部位反応に関しては、「使用上の注意（2.重要な基本的注意）」案に反映し、注意喚起することとした。

3）糖尿病及び血栓塞栓症

糖尿病（事象名に糖尿病を含む有害事象）及び血栓塞栓症（事象名に血栓、梗塞又は塞栓を含む有害事象）の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群及びTAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、糖尿病7.4%（6/81例）、3.8%（3/79例）、血栓塞栓症3.7%（3/81例）、0.0%（0/79例）、であった。これら有害事象の程度は、多くがGrade 2以下であり、Grade 3はTAP-144-SR(6M)群で血栓塞栓症（肺梗塞）が1例にみられた。Grade 4以上はみられなかった。

治験薬との因果関係が否定できないこれら有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群及びTAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、糖尿病7.4%（6/81例）、1.3%（1/79例）、血栓塞栓症2.5%（2/81例）、0.0%（0/79例）であった。

これら有害事象の発現頻度は、両群間で大きな違いはみられなかったことから、TAP-144-SR(1M)及びTAP-144-SR(3M)と同様に「使用上の注意（4.副作用）」案に、「糖尿病の発症又は増悪」及び「心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症」があらわれること反映し、注意喚起することとした。

4）骨折

骨折（事象名に骨折を含む有害事象）の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群6.2%（5/81例）、TAP-144-SR(3M)群2.5%（2/79例）であった。これら有害事象の程度は、多くがGrade 2以下であり、Grade 3はTAP-144-SR(6M)群で大腿骨骨折が1例にみられた。Grade 4以上は、みられなかった。治験薬との因果関係が否定できない骨折は、TAP-144-SR(6M)群の1例（脊椎圧迫骨折）にみられた。

5）投与/予約/来院忘れのリスク

2013 年にリュープリンを 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科医（42 医療機関 65 人）を対象に TAP-144-SR(6M)投与について、メリット及びデメリットに関する意見聴取を行っており、想定されるリスクについても確認した。その結果、2 人以上の医師が挙げたデメリットのうち、副作用以外では、投与/予約/来院忘れ等の間接的なリスクが意見としてあった。

（2）閉経前乳癌

1）薬理作用に基づくリスク

① 更年期様症状

TAP-144-SR の薬理作用による更年期様症状と考えられるほてり、頭痛、関節痛、倦怠感、筋骨格硬直、背部痛及び多汗症の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、ほてり 51.8%、57.1%、頭痛 25.3%、22.6%、関節痛 21.7%、23.8%、倦怠感 15.7%、15.5%、筋骨格硬直 13.3%、10.7%、背部痛 15.7%、7.1%及び多汗症 10.8%、8.3%であった。また、これら有害事象の程度はすべて Grade 1 又は Grade 2 であった。

② 骨密度減少

投与 96 週後の腰椎平均骨密度変化率は、両群ともに 7%程度低下し、エストロゲン抑制作用に基づく骨塩量の低下が示唆されたことから、TAP-144-SR(1M)及び TAP-144-SR(3M)と同様に「用法・用量に関する使用上の注意」案には、長期にわたり投与する場合には、可能な限り、骨塩量の検査を行い慎重に投与することとした。

なお、骨折（事象名に骨折を含む有害事象）の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群 3.6%（3/83 例）、TAP-144-SR(3M)群 8.3%（7/84 例）であった。これら有害事象の程度は、いずれも Grade 2 以下であり、また、治験薬との因果関係は否定された。

2）注射部位反応

注射部位反応が、TAP-144-SR(6M)群で 57.8%に、TAP-144-SR(3M)群で 60.7%に認められ、発現頻度は両群間で違いはなかった。このうち主な注射部位反応は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、注射部位硬結 43.4%、39.3%、注射部位疼痛 28.9%、31.0%、注射部位紅斑 15.7%、9.5%、注射部位腫脹 14.5%、6.0%及び注射部位内出血 6.0%、8.3%であった。いずれも Grade 2 以下で、非重篤であり、治験薬の投与中止に至る注射部位反応はみられなかった。両群に共通して、いずれの注射部位反応も初回投与後と比べて反復投与後の発現が減少する傾向がみられ、また、大部分は発現後 28 日以内に消失した。注射部位反応に関しては、「使用上の注意（2.重要な基本的注意）」案に反映し、注意喚起することとした。

3）投与/予約/来院忘れのリスク

2013 年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 TAP-144-SR(6M)投与について、メリット及びデメリットに関する意見聴取を行っており、想定されるリスクについても確認した。その結果、2 人以上の医師

が挙げたデメリットのうち、副作用以外では、併用される内服薬（TAM）の処方間隔と合せられないことや、投与/予約/来院忘れ等の間接的なリスクが意見としてあった。

2.5.6.3 結論

TAP-144-SR(6M)は、ホルモン療法既治療の前立腺癌患者及びホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者において3ヵ月製剤に劣らない効果を示し、未治療の前立腺癌患者においても有効性が期待できた。また、安全性についても、臨床の現場で長期にわたり使用されている3ヵ月製剤と同様の安全性プロファイルを示し、新たに懸念される有害事象が認められなかったことから、TAP-144-SR(6M)が臨床の場に供された場合に、3ヵ月製剤の使用経験から、医師は副作用の予測／対応が比較的容易であると考えられた。また、既存のホルモン製剤よりも更に持続期間の長いTAP-144-SR(6M)が加わることにより、投与回数が減少し、治療の選択肢が広がることで、患者のQOL向上や医療機関での業務負担軽減が期待できると考えられた。

以上のことから、TAP-144-SR(6M)を医療現場へ提供することは意義があると考えた。

2.5.7 参考文献

[1] 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 24 年(2012)人口動態統計の年間推計 [monograph on the Internet]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suikei12/

[2] Hinotsu S. An international comparison of epidemiologic factors of prostate cancer. Nihon Rinsho. 2011 Jun;69 Suppl 5:187-92.

[3] 国立がん研究センターがん対策情報センター. 罹患データ(全国推計値) [monograph on the Internet]. Available from: http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html

[4] 国立がん研究センターがん対策情報センター. 最新がん統計/3.がん罹患 [monograph on the Internet]. Available from: http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics01.html#prg4_1

[5] 国立がん研究センターがん対策情報センター. 将来推計データ [monograph on the Internet]. Available from: http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html

[6] Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol. 1993;150(1):110-4.

[7] Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. Urology. 2007 Jun;69(6):1095-101.

[8] Naito S, Kuroiwa K, Kinukawa N, Goto K, Koga H, Ogawa O, et al. Validation of Partin tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer using 2005 International Society of Urological Pathology consensus on Gleason grading: data from the Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer. J Urol. 2008 Sep;180(3):904-9; discussion 909-10. doi:10.1016/j.juro.2008.05.047. Epub 2008 Jul 17.

[9] 日本泌尿器科学会編. 前立腺癌診療ガイドライン 2012 年版. 金原出版株式会社; 2012.

[10] Mizota Y, Yamamoto S. Recent trends of breast cancer epidemiology in Japan. Nihon Rinsho. 2012 Sep;70 Suppl 7:37-41.

[11] 菰池佳史. 疫学. 乳腺腫瘍学. 日本乳癌学会編; 2012.

[12] Fisher B, et al. A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. N Engl J Med. 1989 Feb 23;320(8):473-8.

[13] Fisher B, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. N Engl J Med. 1989 Feb 23;320(8):479-84.

[14] Sorlie T, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jul 8;100(14):8418-23. Epub 2003 Jun 26.

[15] Yamashita H, et al. Estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women: trends in incidence, characteristics, and prognosis. Ann Oncol. 2011 Jun;22(6):1318-25. doi: 10.1093/annonc/mdq596. Epub 2010 Nov 30.

[16] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. J Clin Oncol. 2001 Sep 15;19(18):3817-27.

[17] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 1998 Nov 4;90(21):1601-8.

[18] Khatcheressian JL, et al. Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2013 Mar 1;31(7):961-5. doi: 10.1200/JCO.2012.45.9859. Epub 2012 Nov 5.

[19] Bando H. Adjuvant endocrine therapy in premenopausal breast cancer. Nihon Rinsho. 2012 Sep; 70 Suppl 7:627-35.

[20] Goldhirsch A, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. Ann Oncol. 2009 Aug;20(8):1319-29. doi: 10.1093/annonc/mdp322. Epub 2009 Jun 17.

[21] Stoch SA, Parker RA, Chen L, Bubley G, Ko YJ, Vincelette A, et al. Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jun;86(6):2787-91.

[22] Liu BA, Juurlink DN. Drugs and the QT interval - caveat doctor. N Engl J Med. 2004 Sep 9;351(11):1053-6.

[23] Schulman C. Assessing the attitudes to prostate cancer treatment among European male patients. BJU Int. 2007 Jul;100(Suppl 1):6-11.