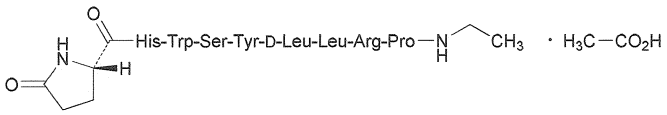
目次

略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 24 週間徐放性製剤 4
2.7.1.1.2 生体試料分析法の概要 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 付録 5

表

表 2.7.1.1-1　粉末部 4
表 2.7.1.1-2　液体部 4
表 2.7.1.1.2-1　生体試料分析法に関する要約 5

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）
PLA(6M)	Polylactic acid 質量平均分子量が[redacted]の範囲の乳酸重合体
FAS	Full Analysis Set［最大の解析対象集団］
HAS	Hormone level Analysis Set［ホルモン動態データの解析対象集団］
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry［液体クロマトグラフィータンデム質量分析］
PAS	Pharmacodynamic Analysis Set［薬物動態データの解析対象集団］
SAS	Safety data Analysis Set［安全性データの解析対象集団］

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 24 週間徐放性製剤

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 2.7.1.1-1 及び表 2.7.1.1-2 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 2.7.1.1-1　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 2.7.1.1-2　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

2.7.1.1.2 生体試料分析法の概要

：添付資料番号 5.3.2.3-1（評価）、-2（評価）、-3（評価）、-4（評価）、-5（評価）、-6（評価）

国内で実施した臨床試験（CPH-001、CPH-002、CPH-202）では、いずれも[redacted]においてヒト血清中のTAP-144濃度を液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法により測定した。血清中濃度測定におけるTAP-144の定量下限は、0.002 ng/mLであった。

いずれの分析法も、真度、精度、特異性、検量線及び希釈再現性の結果から信頼性のある方法と判断した。測定対象化合物の保存安定性試験（凍結融解、室温保存、オートサンプラー中、長期凍結保存）の結果は、臨床試験において血清を分析するまでの期間の安定性を保証する結果であった。

生体試料分析法に関する要約を表2.7.1.1.2-1に示した。

表 2.7.1.1.2-1　生体試料分析法に関する要約

臨床試験	測定対象化合物	定量下限 (ng/mL)	バリデーション結果				バリデーション報告書
			真度(%)		精度(%)		
			日内	日間	日内	日間	
CPH-001	TAP-144	0.002	92.7～112.0	95.2～106.0	≤12.1	≤5.2	5.3.2.3-1 5.3.2.3-2
CPH-002、CPH-202	TAP-144	0.002	95.0～103.3	97.3～101.8	≤11.7	≤4.0	5.3.2.3-3

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4 付録

該当なし。

目次

略号一覧表 3
2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 前立腺癌 5
2.7.2.1.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2 閉経前乳癌 16
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 22
2.7.2.3.1 前立腺癌 22
2.7.2.3.2 閉経前乳癌 23
2.7.2.3.3 内因性要因の影響 23
2.7.2.4 特別な試験 25
2.7.2.5 付録 25

表

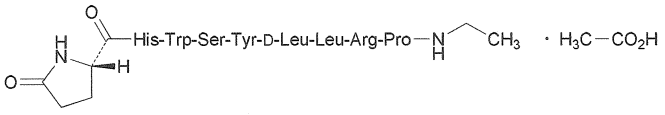
表 2.7.2.1-1 ステップ移行及びコホート移行評価基準 6
表 2.7.2.1-2 投与局所の反応又は薬理作用に起因する有害事象 7
表 2.7.2.1-3 血清中 TAP-144 濃度の薬物動態学的パラメータ（SC 22.5 mg 群） 8
表 2.7.2.1-4 血清中テストステロン濃度の去勢レベル（≤ 100 ng/dL）への維持率（FAS） 13
表 2.7.2.2-1 血清中 TAP-144 濃度の薬物動態的パラメータ 18
表 2.7.2.2-2 血清中 E_2 濃度の閉経期レベル（≤ 30 pg/mL）への抑制率（投与 4 週～48 週後）（FAS） 19
表 2.7.2.3-1 第 II 相試験（CPH-001）における体重別の血清中 TAP-144 濃度の薬物動態的パラメータ（SC 22.5 mg 群） 24
表 2.7.2.3-2 第 III 相試験（CPH-202）における体重別の血清中 TAP-144 濃度の薬物動態的パラメータ　TAP-144-SR(6M)群 25

図

図 2.7.2.1-1 治験デザインの概略 6
図 2.7.2.1-2 血清中 TAP-144 濃度の推移（SC 22.5 mg 群） 7
図 2.7.2.1-3 血清中テストステロン濃度の平均値の推移（SC 22.5 mg 群） 9
図 2.7.2.1-4 血清中 LH 濃度の平均値の推移（SC 22.5 mg 群） 10
図 2.7.2.1-5 血清中 FSH 濃度の平均値の推移（SC 22.5 mg 群） 11
図 2.7.2.1-6 血清中 TAP-144 濃度の推移 12
図 2.7.2.1-7 血清中テストステロン濃度の推移 14

図 2.7.2.1-8　血清中 LH 濃度の推移 15
図 2.7.2.1-9　血清中 FSH 濃度の推移 16
図 2.7.2.2-1　血清中 TAP-144 濃度（投与開始～24 週後） 18
図 2.7.2.2-2　血清中 E_2 濃度の推移（投与 4 週～96 週後）（FAS） 20
図 2.7.2.2-3　血清中 LH 濃度の推移（投与 4 週～96 週後）（FAS） 21
図 2.7.2.2-4　血清中 FSH 濃度の推移（投与 4 週～96 週後）（FAS） 22

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
PLA(3M)	Polylactic acid 質量平均分子量が[redacted]の範囲の乳酸重合体
PLGA	Copoly (DL-lactic acid/glycolic acid) (75:25 mol %) 乳酸、グリコール酸を 3:1 のモル比で含む共重合体 co-poly lactic acid/glycolic acid［乳酸/グリコール酸共重合体］
AUC	area under the serum concentration-time curve［血清中濃度-時間曲線下面積］
Cmax	maximum observed serum concentration［最高血清中濃度］
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events［有害事象共通用語基準］
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］
PAS	Pharmacodynamic Analysis Set［薬物動態データの解析対象集団］
SAS	Safety data Analysis Set［安全性データの解析対象集団］
Tmax	time to reach maximum serum concentration［最高血清中濃度到達時間］
T1/2	elimination half-life［消失半減期］

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 前立腺癌

2.7.2.1.1 背景及び概観

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。

2.7.2.1.1.1 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に、TAP-144-SR(6M)投与後 24 週間の薬物動態及びホルモン動態を検討した。

2.7.2.1.1.2 ホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象とした第 III 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に、TAP-144-SR(3M)を対照として、48 週間の薬物動態及びホルモン動態を比較検討した。

2.7.2.1.2 個々の試験結果の要約

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

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、治験薬投与開始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、前立腺癌患者未治療例とした。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。

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、また欧州においても 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、本剤の安全性、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。

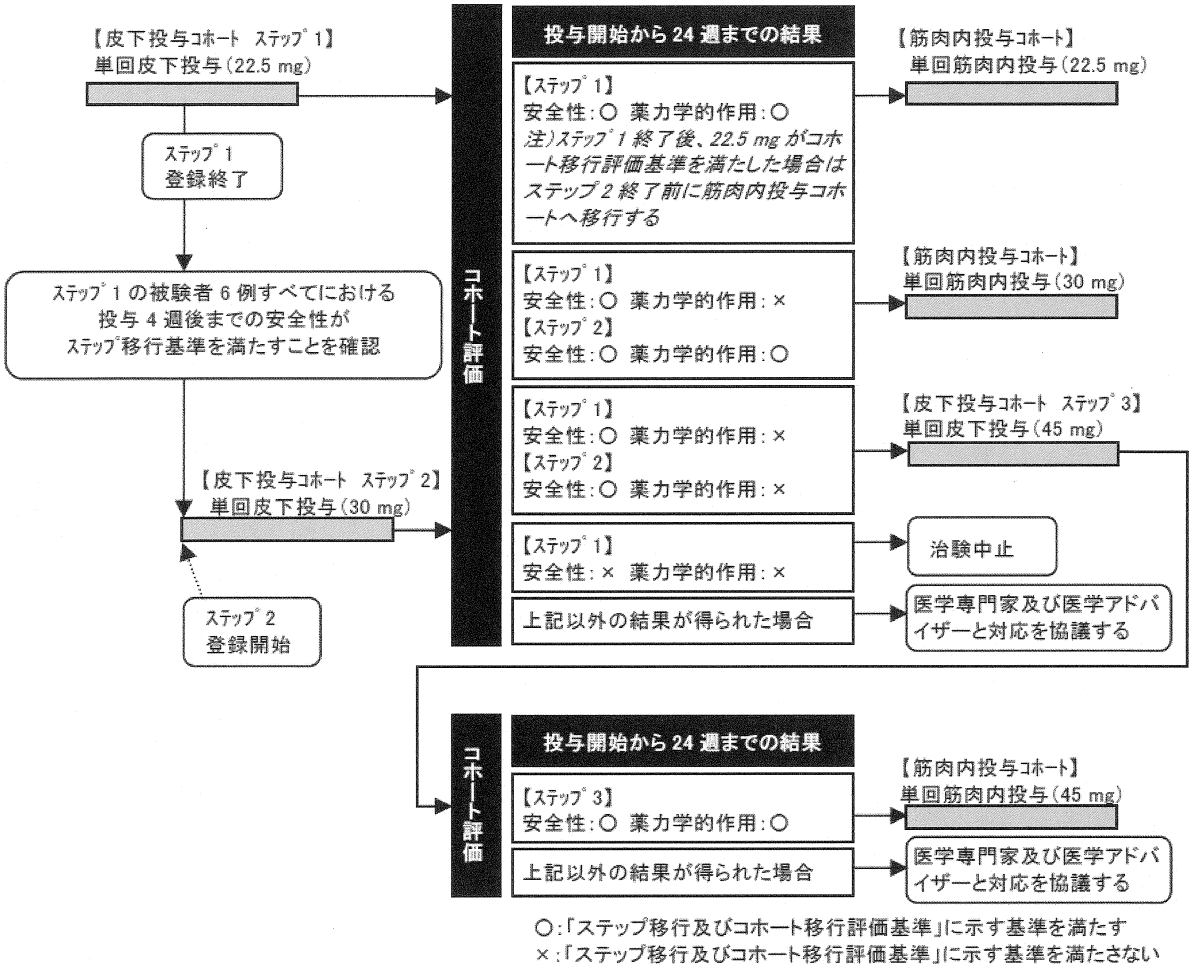


図 2.7.2.1-1　治験デザインの概略

表 2.7.2.1-1　ステップ移行及びコホート移行評価基準

安全性評価基準（以下を満たすことを確認する）
1. 治験薬との因果関係の否定できない有害事象のうち、NCI-CTCAE による分類で Grade 3 以上の有害事象の発現例数が症例数の 1/3 以下である。 2. 治験薬との因果関係の否定できない有害事象のうち、NCI-CTCAE による分類で Grade 2 以上の有害事象の発現例数が症例数の 2/3 以下である。 3. その他、治験責任医師又は治験分担医師が、更に安全性の確認が必要と判断した有害事象が認められない。
薬力学的作用評価基準（以下を満たすことを確認する）
治験薬投与 4 週後から 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）を超えない症例が症例数の 5/6 以上である。

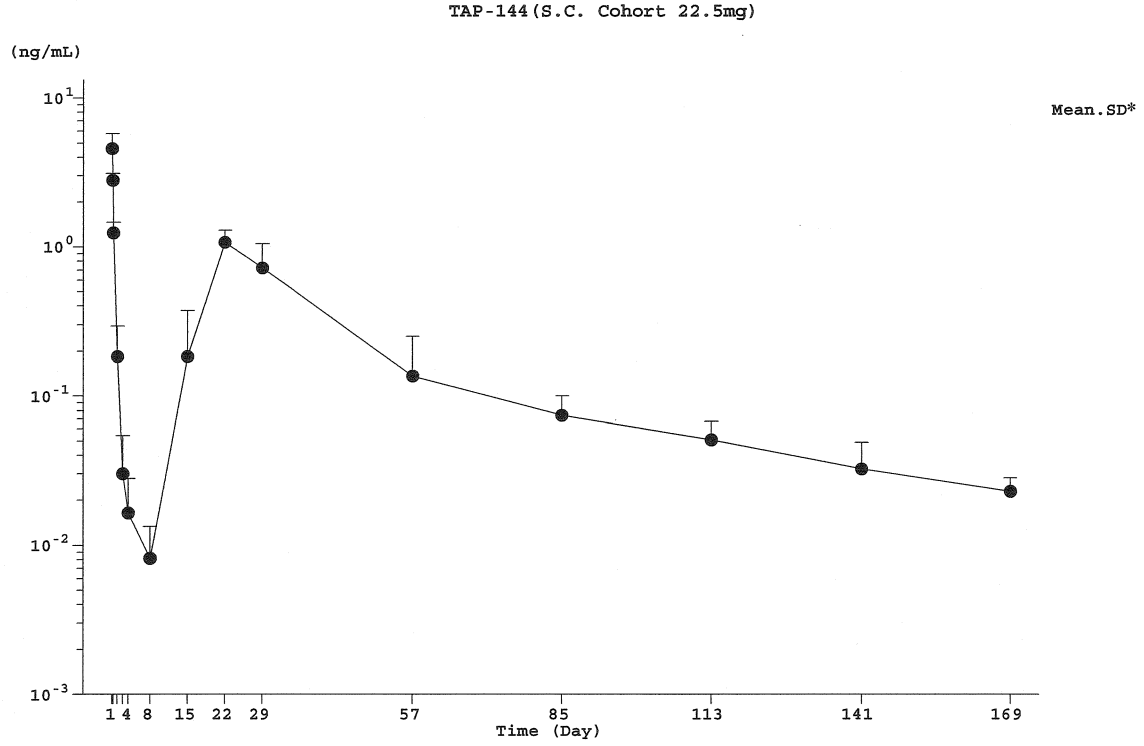
表 2.7.2.1-2　投与局所の反応又は薬理作用に起因する有害事象

分類	有害事象
投与局所における有害事象	注射部位硬結、注射部位反応
薬理作用に起因すると考えられる有害事象	発汗、ほてり、男性生殖器障害、性欲減退、女性化乳房、頭痛、めまい

（1）薬物動態

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 濃度の推移を図 2.7.2.1-2 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.1-3 に、血清中 TAP-144 濃度の要約統計量を表 2.7.6.1-4 に、それぞれ示した。

SC 22.5 mg 群の血清中 TAP-144 濃度は、治験薬投与直後に、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。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。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 2.7.2.1-2　血清中 TAP-144 濃度の推移（SC 22.5 mg 群）

表 2.7.2.1-3　血清中 TAP-144 濃度の薬物動態学的パラメータ（SC 22.5 mg 群）

	SC 22.5 mg 群					
	N	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
AUC (0-4032) (ng·hr/mL)	6	799.5	178.75	648	743.5	1130
AUC (0-tlqc) (ng·hr/mL)	6	798.5	179.27	645	742.5	1130
Cmax (ng/mL)	6	4.653	0.97389	3.08	5.070	5.53
Tmax (hr)	6	0.9945	0.042913	0.917	1.000	1.05
AUC (0-inf) (ng·hr/mL)	6	830.3	172.69	679	783.0	1150
T1/2 (hr)	6	927.2	320.72	528	906.0	1430
CL/F (L/hr)	6	27.92	4.9337	19.5	28.80	33.1
Vz/F (L)	6	37720	15253	19600	38200	56300
MRT (hr)	6	1145	115.18	998	1165	1270

Source：5.3.3.2-1（表 11.4-2）

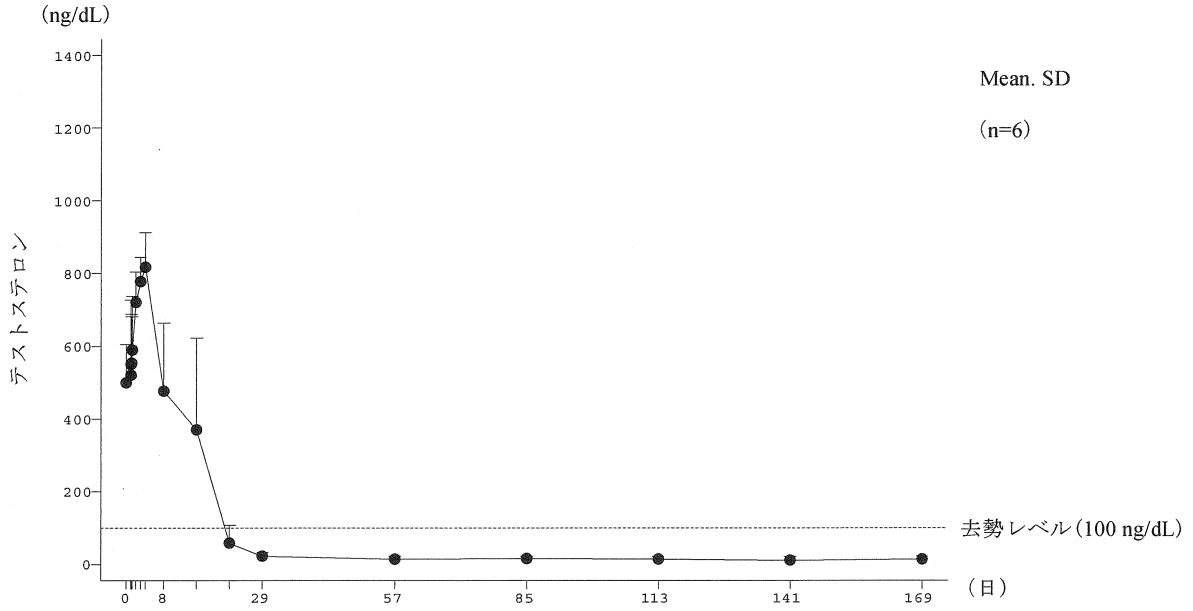
（2）薬力学的作用

1）血清中テストステロン濃度

SC 22.5 mg の血清中テストステロン濃度の推移を図 2.7.2.1-3 に、その要約統計量を表 2.7.6.1-6 に示した。

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。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。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（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 週後から投与 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）。



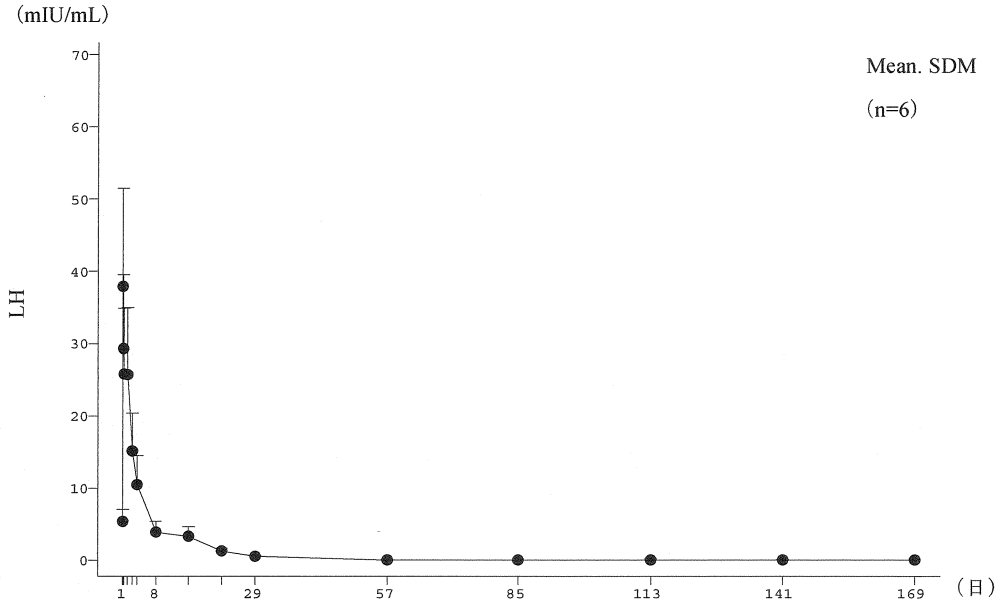
Source：5.3.3.2-1（図 11.4-3）

図 2.7.2.1-3　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）血清中 LH 濃度

SC 22.5 mg の血清中 LH 濃度の推移を図 2.7.2.1-4 に、その要約統計量を表 2.7.6.1-8 に示した。

血清中 LH 濃度は治験薬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。SC 30 mg 群及び IM 22.5 mg 群の血清中 LH 濃度の推移についても SC 22.5 mg 群と同様であった（図 2.7.6.1-8、図 2.7.6.1-13）。

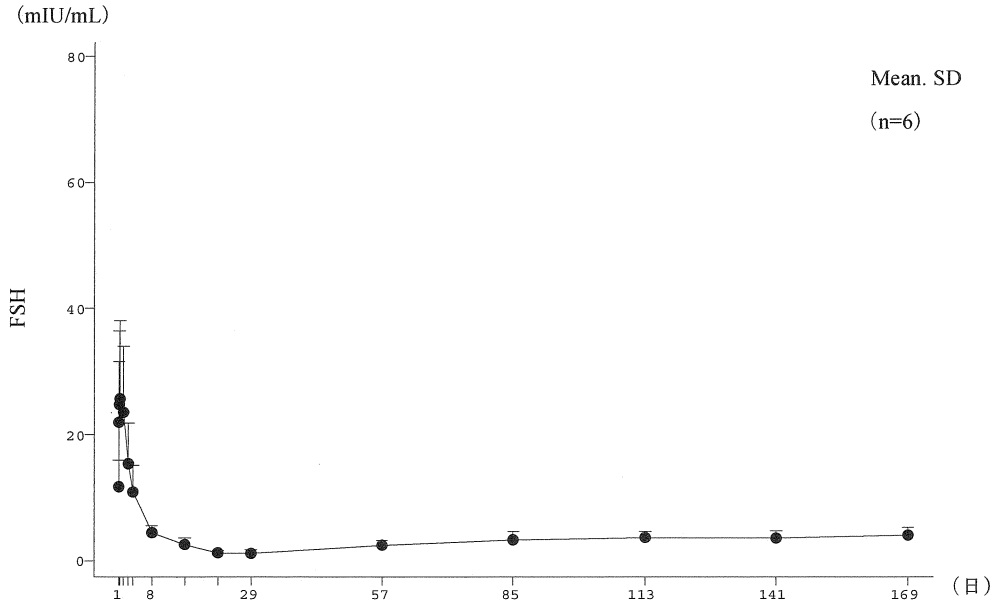


Source：5.3.3.2-1（図 11.4-4）

図 2.7.2.1-4　血清中 LH 濃度の平均値の推移（SC 22.5 mg 群）

3）血清中 FSH 濃度

SC 22.5 mg の血清中 FSH 濃度の推移を図 2.7.2.1-5 に、その要約統計量を表 2.7.6.1-9 に示した。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。また、SC 30 mg 群及び IM 22.5 mg 群の血清中 FSH 濃度の推移についても SC 22.5 mg 群と同様であった（図 2.7.6.1-9、図 2.7.6.1-14）。



Source：5.3.3.2-1（図 11.4-5）

図 2.7.2.1-5　血清中 FSH 濃度の平均値の推移（SC 22.5 mg 群）

2.7.2.1.2.2 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）

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。

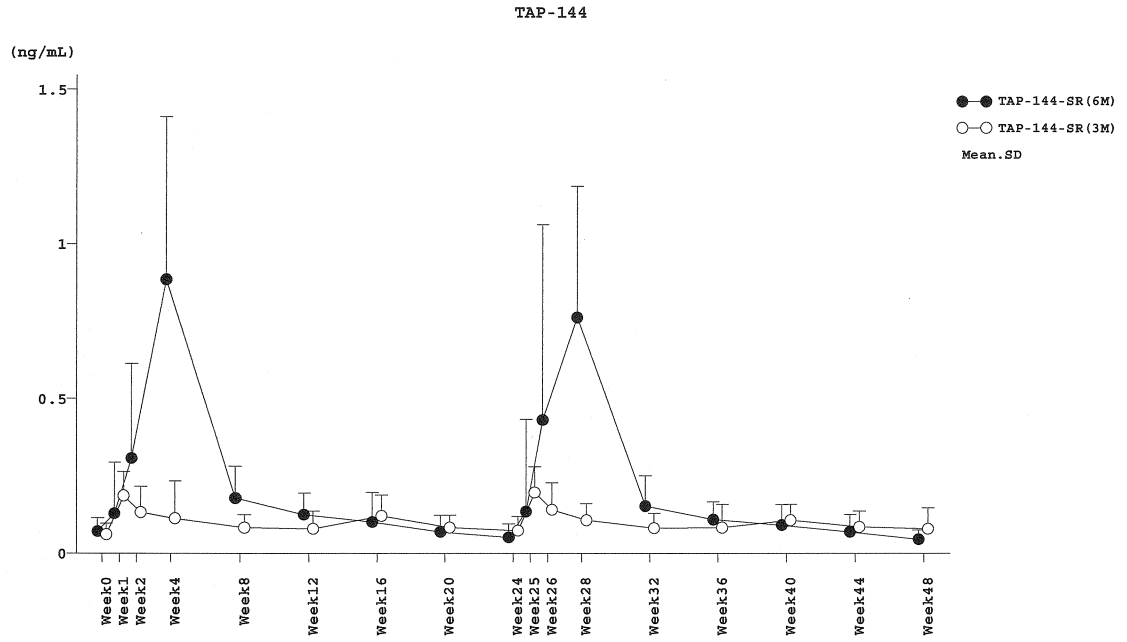
本剤の用量と投与方法については、TAP-144-SR(6M)の第 II 相臨床薬理試験（CPH-001）において、SC 22.5 mg があらかじめ定めた安全性及び薬力学的作用の両方の基準を満たしたことから、本治験では投与量を 22.5 mg に設定した。対照薬の TAP-144-SR(3M)は市販薬 3 ヵ月製剤と同一の投与量の 11.25 mg であり、市販薬 3 ヵ月製剤の投与方法は皮下投与のみであることから、本治験では TAP-144-SR(6M)も同じ皮下投与で検討する計画とした。

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 週間の血清中 TAP-144 濃度の推移図を図 2.7.2.1-6 に、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.2-22 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 2.7.2.1-6　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 2.7.2.1-4 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 2.7.2.1-4　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）

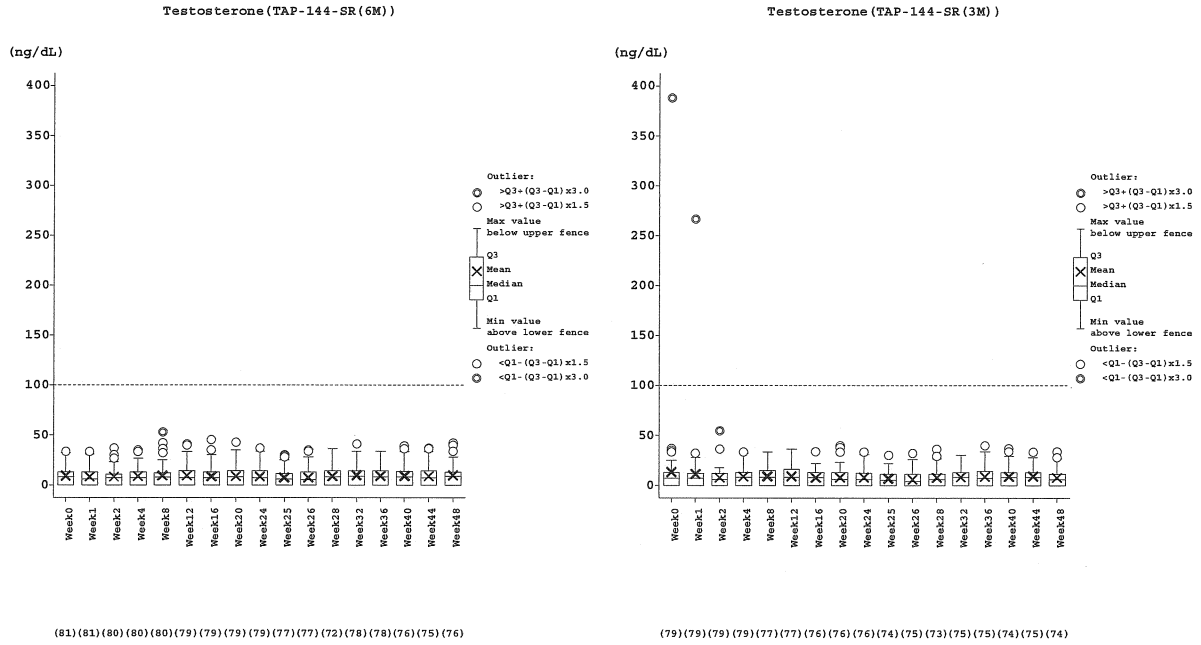
	TAP-144-SR(6M)群	TAP-144-SR(3M)群
対象被験者数（例）	81	79
維持した被験者数（例）	81	78
維持率の点推定値（%） （両側 95%信頼区間）	100.0（95.548, 100.000）	98.7（93.148, 99.968）
群間差（%）（TAP-144-SR(6M)群-TAP-144-SR(3M)群） （両側 95%信頼区間）	1.3（-3.380, 6.828）	

Source：5.3.5.1-1（表 11.4-1）

2）血清中テストステロン濃度

FAS を対象に、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 2.7.2.1-7 に、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.2-7 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。



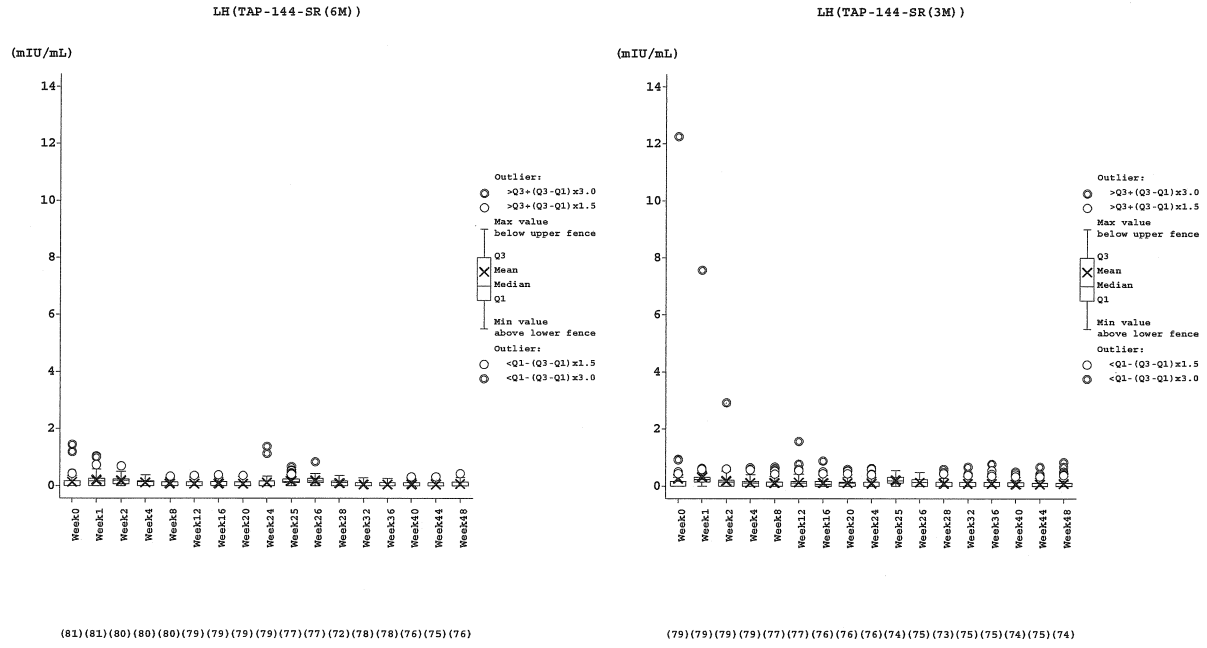
Source：5.3.5.1-1（図 11.4-1）

図 2.7.2.1-7　血清中テストステロン濃度の推移

3）血清中 LH 濃度

FAS を対象に、治験薬投与後 48 週間の血清中 LH 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 2.7.2.1-8 に、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.2-8 に示した。なお、定量限界未満の値は 0 として取り扱った。

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。



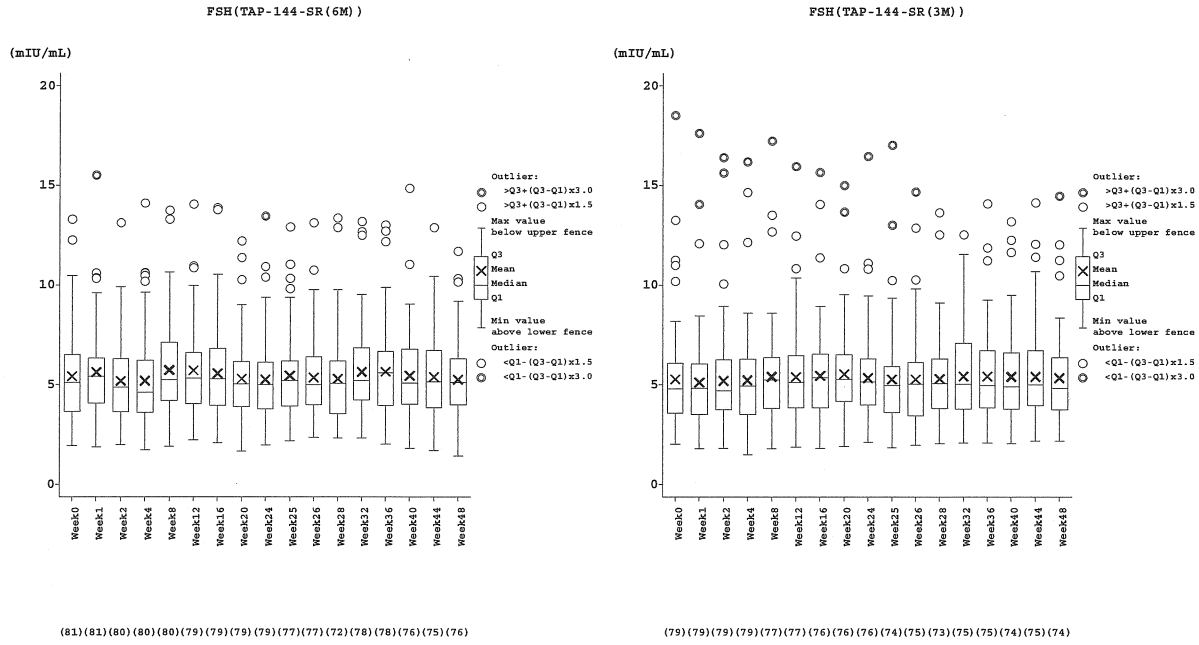
Source：5.3.5.1-1（図 11.4-2）

図 2.7.2.1-8　血清中 LH 濃度の推移

4）血清中 FSH 濃度

FAS を対象に、治験薬投与後 48 週間の血清中 FSH 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 2.7.2.1-9 に、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.2-9 に示した。なお、定量値限界未満の値は 0 として取り扱った。

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 11.4-3）

図 2.7.2.1-9　血清中 FSH 濃度の推移

2.7.2.2 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）：添付資料 5.3.5.1-2（評価資料）

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[1]ことから、本治験では投与期間を 96 週間に設定し、投与開始後 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、これまでに前立腺癌及び閉経前乳癌に対する TAP-144-SR (1M)、TAP-144-SR(3M)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種類に違いはあるもののこれまでに前立腺癌、閉経前乳癌を対象に実施された TAP-144 の臨床試験成績から、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血清中 E_2 濃度の十分な抑制効果が得られることが確かめられていること、また、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 TAP-144-SR(1M)、TAP-144-SR(3M)ともに両効能の承認用量は同一用量であることから、本治験では、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（以下、TAM）を併用するため、TAMを併用することとした。

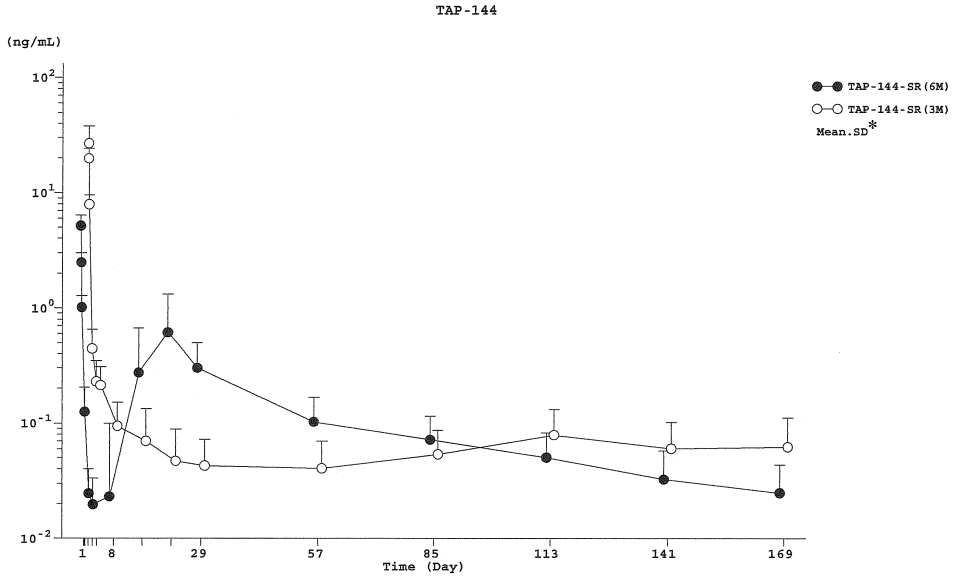
（1）薬物動態

治験薬投与後24週間までのTAP-144-SR(6M)群及びTAP-144-SR(3M)群の推移を図2.7.2.2-1に、血清中TAP-144濃度の薬物動態的パラメータの要約統計量を表2.7.2.2-1に示した。また、血清中TAP-144濃度の評価時点ごとの要約統計量を表2.7.6.3-11に示した。

TAP-144-SR(6M)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、投与後の薬物動態は製剤設計どおりの2峰性を示した。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0.02931 ± 0.019785 ng/mL及び0.02957 ± 0.017147 ng/mLであった。

一方、TAP-144-SR(3M)群の血清中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。投与12週後の血清中TAP-144濃度（平均値±標準偏差）は、0.06028 ± 0.031104 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、0.07634 ± 0.064118 ng/mL、0.06259 ± 0.036687 ng/mL、0.06313 ± 0.032149 ng/mLであり、投与12週後のそれと同程度であった。

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 2.7.2.2-1　血清中 TAP-144 濃度（投与開始～24 週後）

表 2.7.2.2-1　血清中 TAP-144 濃度の薬物動態的パラメータ※1

パラメータ	投与群	要約統計量							
		N	平均値	SD	最小値	第 1 四分位	中央値	第 3 四分位	最大値
AUC（0-t※2）（ng·hr/mL）	6M	22	560.9	190.49	277	400.0	549.5	660.0	1070
	3M	21	309.9	56.051	188	281.0	332.0	349.0	382
AUC（0-tlqc）（ng·hr/mL）	6M	22	558.3	188.10	277	401.0	549.0	657.0	1070
	3M	21	310.6	56.954	190	281.0	342.0	348.0	382
MRT(0-tqlc)（hr）	6M	22	1034	152.64	797	932.0	1008	1120	1400
	3M	21	342.7	115.48	214	253.0	300.0	396.0	594
Cmax（ng/mL）	6M	22	5.195	1.0292	3.59	4.510	5.000	5.960	7.01
	3M	21	26.74	5.9352	15.7	24.10	26.10	29.70	39.6
Tmax（hr）	6M	22	1.001	0.16418	0.767	0.8670	0.9670	1.150	1.40
	3M	21	1.529	0.82093	0.767	0.9670	1.150	2.670	2.93
AUC（0-inf）（ng·hr/mL）	6M	22	596.5	195.24	296	449.0	595.0	683.0	1160
	3M	21	361.0	70.617	223	322.0	379.0	418.0	488
λz（hr^{-1}）	6M	22	0.0008456	0.00025843	0.000428	0.0006420	0.0008400	0.0009460	0.00149
	3M	21	0.001135	0.00031521	0.000662	0.0009290	0.001100	0.001290	0.00178
T1/2（hr）	6M	22	894.9	277.67	465	732.0	825.0	1080	1620
	3M	21	657.7	184.04	389	539.0	633.0	746.0	1050
CL/F（L/hr）	6M	22	41.39	12.886	19.4	33.00	37.85	50.10	76.1
	3M	21	32.53	7.5241	23.1	26.90	29.70	34.90	50.5
Vz/F（L）	6M	22	55460	29650	15500	35700	45200	73200	136000
	3M	21	30410	9606.4	17700	22400	29500	32700	53400
MRT（hr）	6M	22	1324	322.33	921	1150	1255	1460	2350
	3M	21	699.7	246.45	316	532.0	661.0	850.0	1300

※1　初回投与前から 2 回目投与前の測定時点（12 週：TAP-144-SR(3M)群、24 週：TAP-144-SR(6M)群）までの血清中 TAP-144 濃度推移より推定した。

※2　t=2016：TAP-144-SR(3M)群、t=4032：TAP-144-SR(6M)群

Source：5.3.5.1-2（表 11.4-10）

(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 2.7.2.2-2 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）167 例〔TAP-144-SR(6M)群：83 例、TAP-144-SR(3M)群：84 例〕を対象とした主解析では、投与開始 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)に対する非劣性が検証された。

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）156 例〔TAP-144-SR(6M)群：76 例、TAP-144-SR(3M)群：80 例〕を対象とした副解析では、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 2.7.2.2-2　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）	

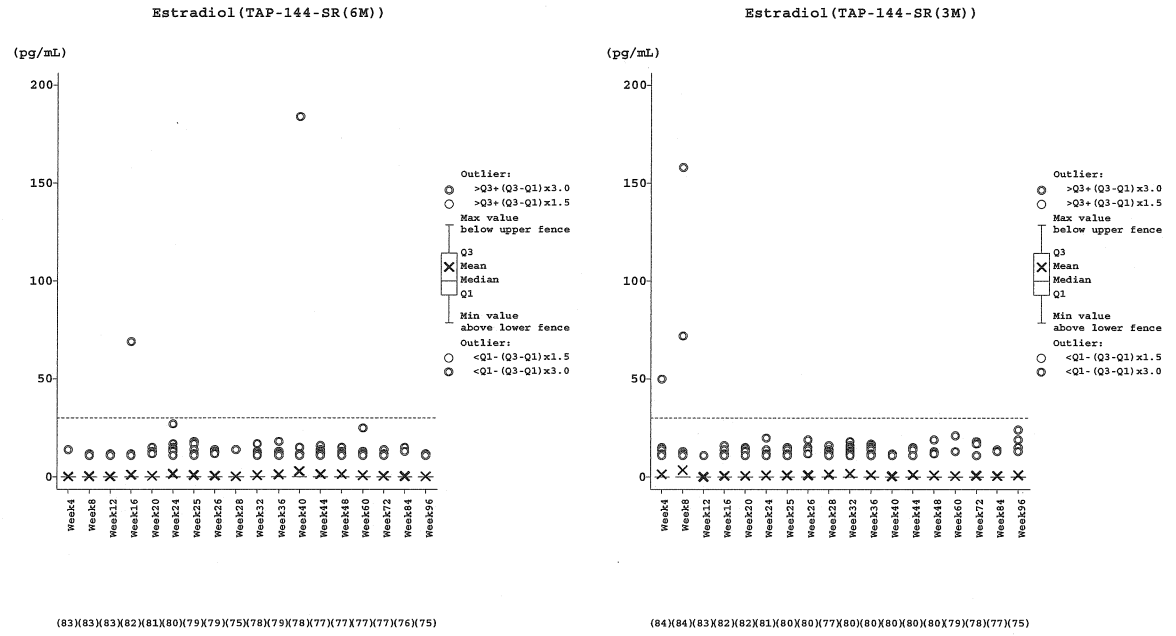
Source：5.3.5.1-2（表 11.4-1）

2) 血清中 E_2 濃度（投与開始～96 週後）

FAS を対象に、治験薬投与開始 4 週後から投与 96 週後までの血清中 E_2 濃度の経時的推移について、中央値の推移を図 2.7.2.2-2 に、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.3-5 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 であり、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 を超えた被験者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。



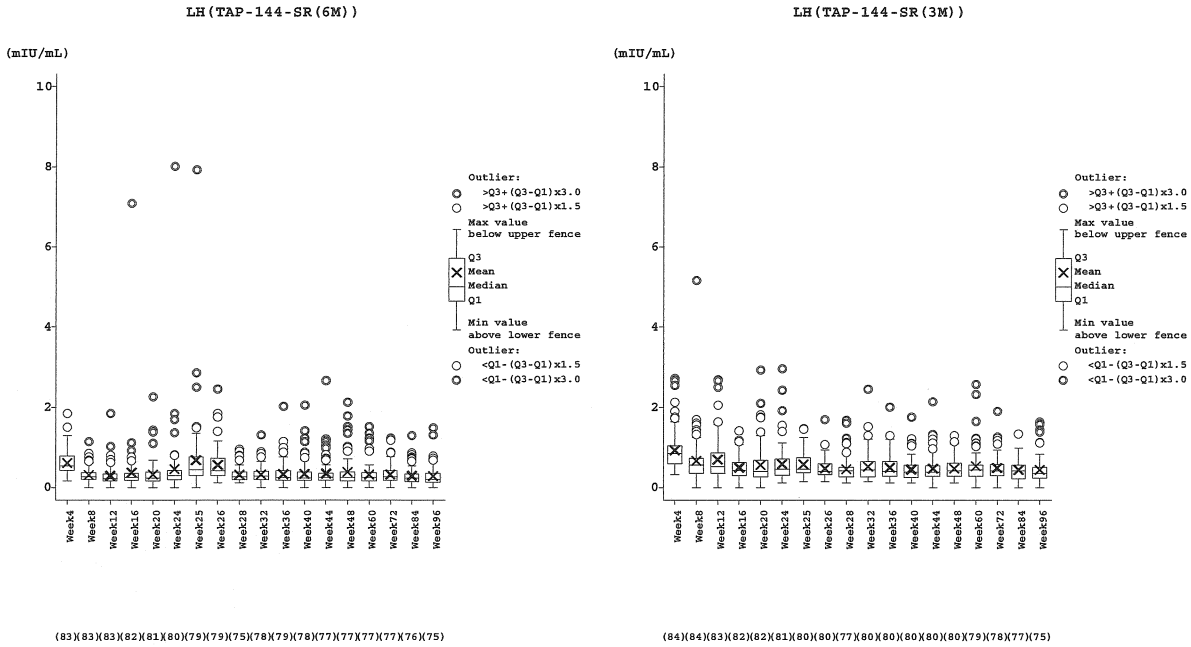
Source：5.3.5.1-2（図 11.4-1）

図 2.7.2.2-2　血清中 E_2 濃度の推移（投与 4 週～96 週後）（FAS）

3）血清中 LH 濃度

FAS を対象に、治験薬投与開始 4 週後から投与 96 週後までの血清中 LH 濃度の経時的推移について、中央値の推移を図 2.7.2.2-3 に、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.3-6 に示した。なお、定量限界未満の値は 0 として取り扱った。

両群ともに投与 4 週後の血清中 LH 濃度は 1 mIU/mL（中央値）以下に抑制され、以降投与 96 週後まで 1 mIU/mL 以下のレベルで維持された。血清中 E_2 濃度と同様に投与 4 週後時点で抑制され、その効果は投与 96 週後まで持続しており、両群間にほとんど差は認められなかった。



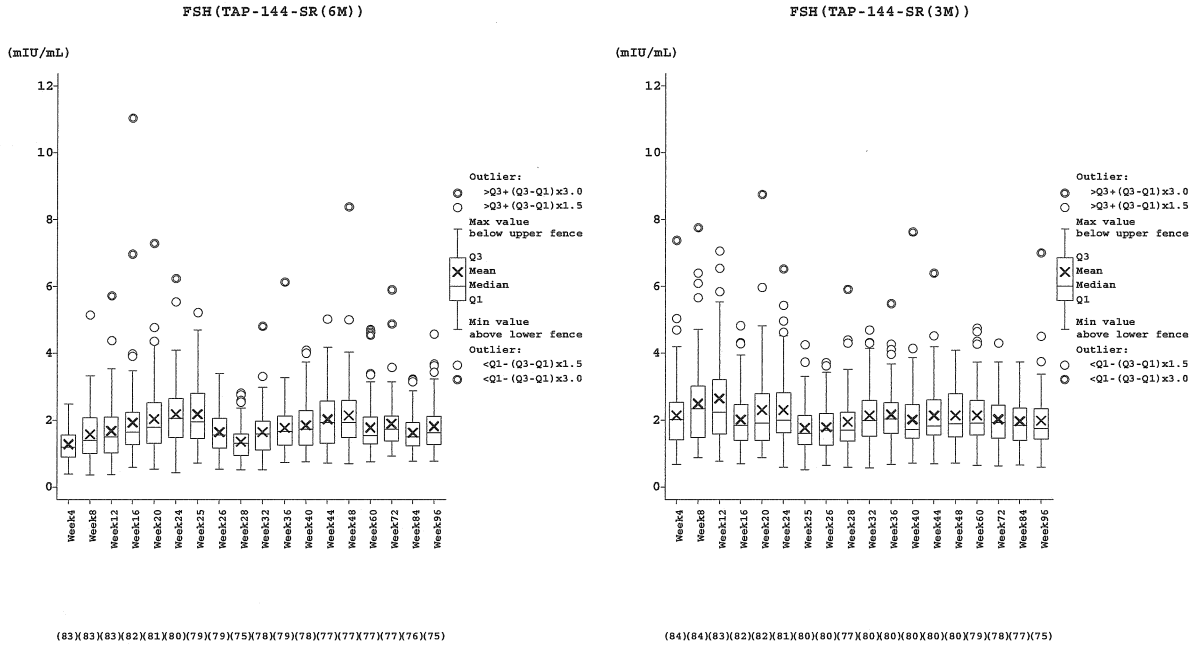
Source：5.3.5.1-2（図 11.4-2）

図 2.7.2.2-3　血清中 LH 濃度の推移（投与 4 週～96 週後）（FAS）

4）血清中 FSH 濃度

FAS を対象に、治験薬投与開始 4 週後から投与 96 週後までの血清中 FSH 濃度の経時的推移について、中央値の推移を図 2.7.2.2-4 に、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.3-7 に示した。なお、定量限界未満の値は 0 として取り扱った。

両群ともに投与 4 週後の血清中 FSH 濃度は、2.5 mIU/mL（中央値）以下に抑制され、以降投与 96 週後まで 2.5 mIU/mL 以下のレベルで維持された。血清中 E_2 濃度と同様に投与 4 週後時点で抑制され、その効果は投与 96 週後まで持続しており、両群間にほとんど差は認められなかった。



Source：5.3.5.1-2（図 11.4-3）

図 2.7.2.2-4　血清中 FSH 濃度の推移（投与 4 週～96 週後）（FAS）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 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 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。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。

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。このことから SC 22.5 mg 群は治験実施計画書で定めた薬力学的作用の評価基準を満たした。血清中 LH 濃度についても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。また血清中 FSH 濃度も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。

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った。

主要評価項目の「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」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た。また、副次評価項目である投与開始から投与 48 週後までの血清中テストステロン濃度の推移は、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 濃度では、両群ともに、血清中テストステロン濃度の推移と同様に、投与開始前からの値が維持された。

2.7.2.3.2 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、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。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。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 0.9670 hr（0.767 hr-1.40 hr）、1.150 hr（0.767 hr-2.93 hr）と大きく異なることはなかった。

主要評価項目の投与 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」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)に対する非劣性が示された。副次評価項目の血清中 E_2 濃度は、両群ともに投与直後（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 濃度の中央値は閉経期レベル（≤30 pg/mL）以下へ抑制され、その効果は両群ともに投与 96 週後まで持続した。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、主要評価項目である血清中 E_2 濃度同様に、両群間に差はみられなかった。

2.7.2.3.3 内因性要因の影響

非臨床試験において、TAP-144-SR(6M)を雄性ラットに 26 週ごとに 2 回反復皮下投与したときの平均血漿中濃度の Cmax は、1 回目投与時に比べ 2 回目投与時に低値を示した(2.6.4.3)。この Cmax の低下は、成長過程にあるラットの体重が大きく増加したことが主な原因と考えられたことから、薬物動態学的パラメータが算出された TAP-144-SR(6M)の臨床試験

（CPH-001 及び CPH-202）について、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。

表 2.7.2.3-1　第 II 相試験（CPH-001）における体重別の血清中 TAP-144 濃度の薬物動態的パラメータ（SC 22.5 mg 群）

パラメータ	項目	N	平均値	SD	最小値	第 1 四分位	中央値	第 3 四分位	最大値
AUC (0-4032) (ng·hr/mL)	65 kg 未満	4	822.0	208.97	671	696.0	743.5	948.0	1130
	65 kg 以上	2	754.5	150.61	648	648.0	754.5	861.0	861
AUC (0-tlqc) (ng·hr/mL)	65 kg 未満	4	821.5	209.15	671	696.0	742.5	947.0	1130
	65 kg 以上	2	752.5	152.03	645	645.0	752.5	860.0	860
Cmax (ng/mL)	65 kg 未満	4	5.253	0.22589	5.04	5.070	5.220	5.435	5.53
	65 kg 以上	2	3.455	0.53033	3.08	3.080	3.455	3.830	3.83
Tmax (hr)	65 kg 未満	4	0.9793	0.041500	0.917	0.9585	1.000	1.000	1.00
	65 kg 以上	2	1.025	0.035355	1.00	1.000	1.025	1.050	1.05
AUC (0-inf) (ng·hr/mL)	65 kg 未満	4	857.3	201.17	713	726.0	783.0	988.5	1150
	65 kg 以上	2	776.5	137.89	679	679.0	776.5	874.0	874

Source:5.3.5.3-2（表 1.1.2）

表 2.7.2.3-2　第 III 相試験（CPH-202）における体重別の血清中 TAP-144 濃度の薬物動態的パラメータ　TAP-144-SR(6M)群

パラメータ	項目	N	平均値	SD	最小値	第1四分位	中央値	第3四分位	最大値
AUC (0-4032) (ng·hr/mL)	55 kg未満	11	582.2	203.78	313	395.0	589.0	666.0	1070
	55 kg以上	11	539.5	183.51	277	400.0	545.0	660.0	959
AUC (0-tlqc) (ng·hr/mL)	55 kg未満	11	581.9	204.46	310	395.0	589.0	665.0	1070
	55 kg以上	11	534.7	176.84	277	401.0	546.0	657.0	927
Cmax (ng/mL)	55 kg未満	11	5.097	0.97771	3.59	4.360	5.010	5.960	6.94
	55 kg以上	11	5.294	1.1168	3.77	4.710	4.980	6.730	7.01
Tmax (hr)	55 kg未満	11	0.9943	0.18384	0.767	0.8830	0.9670	1.150	1.40
	55 kg以上	11	1.008	0.15066	0.783	0.8670	1.080	1.150	1.18
AUC (0-inf) (ng·hr/mL)	55 kg未満	11	631.7	209.67	385	449.0	617.0	699.0	1160
	55 kg以上	11	561.3	182.65	296	434.0	555.0	677.0	973

Source:5.3.5.3-2（表 2.1.2.1）

2.7.2.4 特別な試験

「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について（薬食審査発 1023 第 1 号 平成 21 年 10 月 23 日）」（以下、QT/QTc 評価ガイドライン）では催不整脈作用の潜在リスクを QT/QTc 評価試験で評価することを推奨しているが、科学的に合理的な根拠があれば QT/QTc 評価試験以外の方法により評価することも可能とされている。

[redacted]

[redacted]にて上述に基づき相談し、機構からは[redacted]との助言を得た（CTD1.13）。

2.7.2.5 付録

該当せず。

目次

略号一覧表 2
2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1 未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験（CPH-001） 8
2.7.3.2.2 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） 11
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.3.1 試験対象集団 13
2.7.3.3.2 有効性 16
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 16
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 17
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 17
2.7.3.6 付録 18

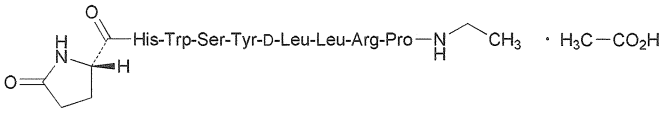
表

表 2.7.3.1-A-1 臨床試験デザイン 4
表 2.7.3.2-A-1 抗腫瘍効果；総合効果（SC 22.5 mg 群） 10
表 2.7.3.2-A-2 抗腫瘍効果；最良総合効果（SC 22.5 mg 群） 11
表 2.7.3.2-A-3 PSA でみた病勢進行の有無（FAS） 12
表 2.7.3.2-A-4 最良総合効果（FAS） 13
表 2.7.3.2-A-5 骨病変の有無（FAS） 13
表 2.7.3.3-A-1 CPH-001 の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） 14
表 2.7.3.3-A-2 CPH-002 の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） 15
表 2.7.3.6-A-1 臨床試験の試験方法の概略 18

図

図 2.7.3.2-A-1 血清中 PSA 濃度の平均値の推移（SC 22.5 mg 群） 10
図 2.7.3.2-A-2 血清中 PSA 濃度の推移（FAS） 12

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（販売名記載予定）（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
PLA(3M)	Polylactic acid 質量平均分子量が[redacted]の範囲の乳酸重合体
PLGA	Copoly (DL-lactic acid/glycolic acid) (75:25 mol %) 乳酸、グリコール酸を 3:1 のモル比で含む共重合体 co-poly lactic acid/glycolic acid［乳酸/グリコール酸共重合体］
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］
CR	Complete Response［完全奏効］
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events［有害事象共通用語基準］
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group［米国東海岸癌臨床試験グループ］
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］
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］

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

第 II 相臨床試験の実施に先立ち、治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]相談）を行い、得られた助言を踏まえ、TAP-144 の 6 ヵ月製剤の安全性、薬物動態、及び薬力学的作用を検討するため未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験（CPH-001）を実施した。

第 II 相試験の皮下投与コホートで、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、国内の臨床用量は 22.5 mg が妥当と考えられた。

国内の臨床用量が決定した後、治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]相談）を行い、得られた助言を踏まえ、ホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象として、本剤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 の 3 ヵ月製剤と比較して臨床的に劣らないことを検証する試験（CPH-002）を実施した。

各試験のデザインを表 2.7.3.1-A-1 に示した。

表 2.7.3.1-A-1　臨床試験デザイン

国内試験［第 II 相試験（CPH-001）：評価］

対象	前立腺癌患者（未治療例）
目的	前立腺癌患者（未治療例）に対する TAP-144-SR(6M)の単回投与時の安全性、薬物動態、薬力学的作用及び有効性を評価する。
治験の種類	非盲検、多施設共同試験
選択基準	以下の基準に基づいて症例の適格性を判定した。 1. 日本人で病理組織学的に前立腺癌と診断が確立された者 2. 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満である者 3. スクリーニング検査時の臨床診断が、TNM 分類で T1b～T4、N 不問、M 不問である者 4. 前立腺癌に対する治療としてホルモン療法が妥当と判断された者 5. スクリーニング検査時の ECOG Performance Status が 0～2 である者 6. 前立腺癌に対する治療歴〔ホルモン療法（LH-RH アゴニスト、LH-RH アンタゴニスト、ステロイド性抗アンドロゲン剤、非ステロイド性抗アンドロゲン剤等）、化学療法、放射線療法、免疫療法、外科的治療、遺伝子治療、高密度焦点式超音波治療法（HIFU）等〕のない者 7. スクリーニング検査時の検査値が、以下の基準を満たしている者 (1) 腎機能：血清クレアチニン値が基準値上限の 1.5 倍未満 (2) 骨髄機能：白血球数 ≥ 3,500/mm^3、血小板数 ≥ 100,000/μL、ヘモグロビン ≥ 10.0 g/dL (3) 肝機能：AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP 及び総ビリルビンが基準値上限の 2.5 倍未満 8. スクリーニング検査時の血清中テストステロンが基準値下限を上回る者 9. スクリーニング検査時の血清中 PSA が 4.0 ng/mL 以上である者 10. スクリーニング検査時の診察所見及び心電図所見から臨床的に問題がないと判断された者 11. 12 ヵ月以上の生存が見込める者 12. 治験薬投与前日から 16 日間の入院が可能である者 13. 治験の内容を理解し、それを遵守する能力がある者 14. 治験への参加に先立って、文書により同意が得られている者

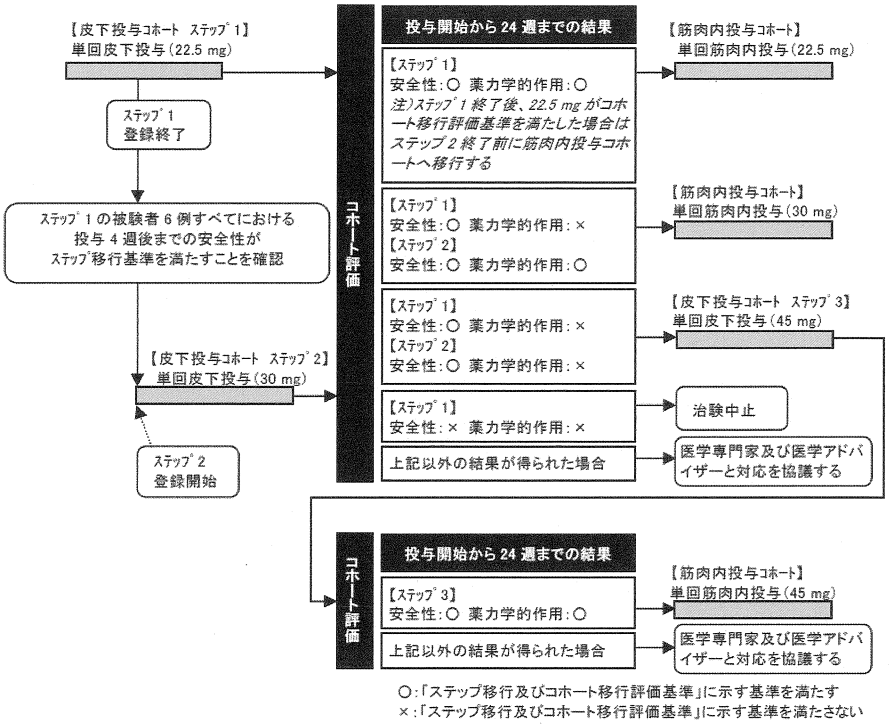
表 2.7.3.1-A-1　臨床試験デザイン（続き）

国内試験［第 II 相試験（CPH-001）：評価］

投与群	皮下投与 22.5 mg 群、皮下投与 30 mg 群、筋肉内投与 22.5 mg 群
計画症例数	治験実施可能性を考慮し、各投与群の症例数を 6 例に設定した。
投与方法・投与量	本治験は、前立腺癌患者（未治療例）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 相試験であり、皮下投与コホート及び筋肉内投与コホートで構成した。 皮下投与コホートは、ステップ 1 として TAP-144-SR(6M) 22.5 mg を 6 例の症例に単回皮下投与した。ステップ 1 の症例 6 例すべてにおける投与 4 週後までの安全性を評価し、ステップ移行基準を満たすことを確認したうえで、ステップ 2 の症例登録を開始した。引き続きステップ 2 として新たな 6 例の症例に TAP-144-SR(6M) 30 mg を単回皮下投与し、それぞれの投与量について、投与後 24 週間の安全性、薬物動態、薬力学的作用を検討し、その結果、安全性及び薬力学的作用の評価基準の両方を満たし、薬物動態についても懸念すべき点が見当たらない場合には、当該用量を TAP-144-SR(6M)の適切な投与量として選択した。いずれの用量も安全性の評価基準を満たすが薬力学的作用の評価基準を満たさない場合又は薬物動態について懸念すべき点が存在する場合には、ステップ 3 として新たな 6 例の症例に TAP-144-SR(6M) 45 mg を投与し、皮下投与コホートの評価を行うこととした。TAP-144-SR(6M)の適切な投与量が決定された以降、皮下投与コホートにおける症例登録を行わず、引き続き当該用量の筋肉内投与時の安全性、薬物動態、薬力学的作用及び有効性を検討するため、筋肉内投与コホートへ移行し、新たな 6 例の症例に TAP-144-SR(6M)の単回筋肉内投与を行った。なお、各投与コホート、各ステップに対する安全性及び薬力学的作用の評価に必要な症例が 6 例に満たない場合、6 例になるまで症例の追加登録を行うこととした。ただし、ステップ 1 の 6 例目のすべての検査・観察が終了した時点で、ステップ 1 の評価を行うため、22.5 mg が TAP-144-SR(6M)の適切な投与量として決定された場合、その時点でステップ 2 の症例登録を終了するとともにステップ 2 の終了前に TAP-144-SR(6M) 22.5 mg の筋肉内投与コホートへ移行することとした。 皮下投与コホートのステップ移行の評価及び筋肉内投与コホートへの移行の評価は、安全性及び薬力学的作用の評価基準に従って行った。なお、本薬の投与局所反応及び薬理作用に起因すると考えられる有害事象については、安全性評価基準とは別に評価することとし、これらの有害事象の内容及びその程度も勘案のうえ、総合的に次のステップ又は筋肉内投与コホートへの移行可否を判断した。なお、皮下投与コホートの各ステップ終了後、次のステップ又は筋肉内投与コホートへの移行が困難と判断された場合、治験依頼者は医学専門家及び医学アドバイザーとその対応を協議することとした。 「治験デザインの概略」、「ステップ移行及びコホート移行評価基準」並びに「投与局所の反応又は薬理作用に起因する有害事象」を以下に示した。

表 2.7.3.1-A-1　臨床試験デザイン（続き）

国内試験［第 II 相試験（CPH-001）：評価］



治験デザインの概略

ステップ移行及びコホート移行評価基準

安全性評価基準（以下を満たすことを確認する）
1. 治験薬との因果関係の否定できない有害事象のうち、NCI-CTCAE による分類で Grade 3 以上の有害事象の発現例数が症例数の 1/3 以下である。 2. 治験薬との因果関係の否定できない有害事象のうち、NCI-CTCAE による分類で Grade 2 以上の有害事象の発現例数が症例数の 2/3 以下である。 3. その他、治験責任医師又は治験分担医師が、更に安全性の確認が必要と判断した有害事象が認められない。
薬力学的作用評価基準（以下を満たすことを確認する）
治験薬投与 4 週後から 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）を超えない症例が症例数の 5/6 以上である。

投与局所の反応又は薬理作用に起因する有害事象

分類	有害事象
投与局所における有害事象	注射部位硬結、注射部位反応
薬理作用に起因すると考えられる有害事象	発汗、ほてり、男性生殖器障害、性欲減退、女性化乳房、頭痛、めまい

投与期間	24 週間
主要評価項目	安全性：有害事象 薬物動態：血清中 TAP-144 濃度 薬力学的作用：血清中テストステロン濃度、血清中黄体形成ホルモン（LH）濃度、血清中卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度
有効性評価方法	抗腫瘍効果（前立腺癌取扱い規約［9］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（v1.1）に従った最良総合効果）、血清中 PSA 濃度、血清中テストステロン濃度が去勢レベル（≤ 100 ng/dL）を超えない症例の割合

表 2.7.3.1-A-1　臨床試験デザイン（続き）

国内試験［第 III 相試験（CPH-002）：評価］

対象	前立腺癌患者（ホルモン療法既治療例）
目的	前立腺癌患者（ホルモン療法既治療例）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（投与開始から 48 週後までの期間）。
治験の種類	多施設共同、非盲検、無作為割付、並行群間比較
選択基準	下記のすべてを満たす患者を対象とした。 1. 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 2. 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に、症例による署名及び日付記入ができる者 3. 日本人で、病理組織学的に前立腺癌と診断が確立された者 4. 診断時の臨床診断が TNM 分類で T1b～T4、N 不問、M 不問である者 5. スクリーニング検査時の米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）による一般状態（P.S.）が 0～2 である者 6. スクリーニング検査時を含め検査前 12 週前の範囲で、測定間隔を 4 週間以上あけて測定した PSA 値が、その期間の最低値から 25%以上かつ 2 ng/mL 以上の悪化を示していない者 7. 同意取得時の年齢が 20 歳以上 85 歳以下である者 8. スクリーニング検査時に市販薬 3 ヵ月製剤（リューブリン SR 注射用キット 11.25）を投与中である者 9. 治験薬投与開始予定日の時点で、市販薬 3 ヵ月製剤（リューブリン SR 注射用キット 11.25）、市販薬 1 ヵ月製剤（リューブリン注射用 3.75 及びキット 3.75）の投与期間の合計が 24 週間以上 96 週間以内の者 ただし、前立腺摘除術及び／又は放射線療法に対するネオアジュバント内分泌療法として投与した期間は上記期間に含めない 10. 非ステロイド性抗アンドロゲン剤を併用している場合は、治験薬投与開始予定日の時点で非ステロイド性抗アンドロゲン剤を 12 週間以上継続して使用している者 11. スクリーニング時の検査値で、血清中テストステロンが 100 ng/dL 未満の者 12. スクリーニング時の検査値で、以下の基準を満たしている者 (1) 腎機能：血清クレアチニン値が基準値上限の 1.5 倍以下 (2) 骨髄機能：白血球数 ≥ 3,500/mm^3、血小板数 ≥ 100,000/μL、ヘモグロビン ≥ 10.0 g/dL (3) 肝機能：AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP 及び総ビリルビンが基準値上限の 2.5 倍以下 13. スクリーニング検査時の診察所見及び 12 誘導心電図所見から臨床的に問題がないと判断された者 14. 同意取得時に 24 ヵ月以上の生存が見込める者
投与群	TAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群
計画症例数	計画症例数の設定にあたっては、TAP-144-SR(6M)/EC404 試験の既治療例における TAP-144-SR(6M)群（皮下投与 30 mg）の「投与 4 週から 48 週後までの血清中テストステロン濃度の去勢レベル（≤ 100 ng/dL）への抑制率」が 96.4%であり、本投与群の用量が欧州での TAP-144-SR(6M)製剤の承認用量であることから、各投与群の抑制率の想定値を共通で 96.4%とした［2］。 このとき許容限界値を 10%とし、有意水準を両側 5%としたとき、「TAP-144-SR(6M)群（皮下投与）と TAP-144-SR(3M)群（皮下投与）との比較」について、検出力を 80%確保するには 1 群あたり 75 例、合計 150 例が必要となる。そこで、主要評価項目の評価不能例の発生を 1 割程度見込んで、無作為化される症例として 1 群あたり 82 例、合計 164 例と設定した。
投与方法	TAP-144-SR(6M)群は、TAP-144 として 22.5 mg を 24 週間隔で 2 回皮下投与した。 TAP-144-SR(3M)群は、TAP-144 として 11.25 mg を 12 週間隔で 4 回皮下投与した。

表 2.7.3.1-A-1　臨床試験デザイン（続き）

国内試験［第 III 相試験（CPH-002）：評価］

併用療法	非ステロイド性抗アンドロゲン剤は、以下の条件に合致する場合に限り、その使用を可能とし、原則として新規併用は不可とした。 ・スクリーニング検査時点において、非ステロイド性抗アンドロゲン剤を併用している症例は、本治験期間中も継続して非ステロイド性抗アンドロゲン剤を併用する ただし、本治験期間中に血清中テストステロン値が去勢レベルを維持しているものの血清中 PSA 値が以下の基準に合致した場合は、非ステロイド性抗アンドロゲン剤の併用の有無にかかわらず、追加（新規投与）・減量・中止・変更を可とした。 ・4 週間以上あけて測定した治験期間中の血清中 PSA が最低値から 25%以上かつ 2 ng/mL 以上上昇した場合 また、スクリーニング検査時より非ステロイド性抗アンドロゲン剤を併用している症例、又は PSA 値が上記の基準に合致し、新規投与を開始した症例で、非ステロイド性抗アンドロゲン剤によると考えられる有害事象を認めた場合も、非ステロイド性抗アンドロゲン剤の減量、中止、変更を可とした。
投与期間	48 週間
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
有効性評価方法	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。なお、投与群間差の両側 95%信頼区間は Newcombe の論文［7］に記載されている method 10 の方法で算出した。 非劣性を検証するための許容限界値は、対照群である TAP-144-SR(3M)群とプラセボ群の投与群間差の点推定値の 1/3 以下の値とした。プラセボ群に関する「血清中テストステロン濃度の去勢レベルへの抑制率」の成績はないが、プラセボ群の抑制率は 0%に近い値と考えられ、TAP-144-SR(6M)/EC404 試験における 6M 群（SC）30 mg の抑制率は 96.4%であったことから、許容限界値の 10%は 3M 群（SC）とプラセボ群との投与群間差の点推定値〔3M 群（SC）－プラセボ群〕の 1/3 以下の値であると考えた。 また、近年実施された同種同効薬の Triptorelin pamoate（LH-RH アゴニスト）及び Degarelix（LH-RH アンタゴニスト）の TAP-144-SR(1M)を対照とした第 3 相比較試験では、主要評価項目を「血清中テストステロン濃度の去勢レベルへの抑制率（去勢レベルは 50 ng/dL）」として TAP-144-SR(1M)との非劣性を示す際の許容限界値をともに 10%としている［3］［4］。これらのことから、許容限界値を 10%と設定することは妥当であると考えた。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 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）

2.7.3.2.1.1 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、皮下投与コホート及び筋肉内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（v1.1）に従った最良総合効果）とした［9］。

2.7.3.2.1.2 有効性

本治験では、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 例の症例の内訳は皮下投与コホート 22.5 mg 群（以下、SC 22.5 mg 群）で 6 例、皮下投与コホート 30 mg 群（以下、SC 30 mg 群）で 6 例及び筋肉内投与コホート 22.5 mg 群（以下、IM 22.5 mg 群）で 6 例であった。なお、皮下投与コホート 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（表 2.7.3.1-A-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。

各群の症例背景はほぼ同様であった（表 2.7.6.1-3）。

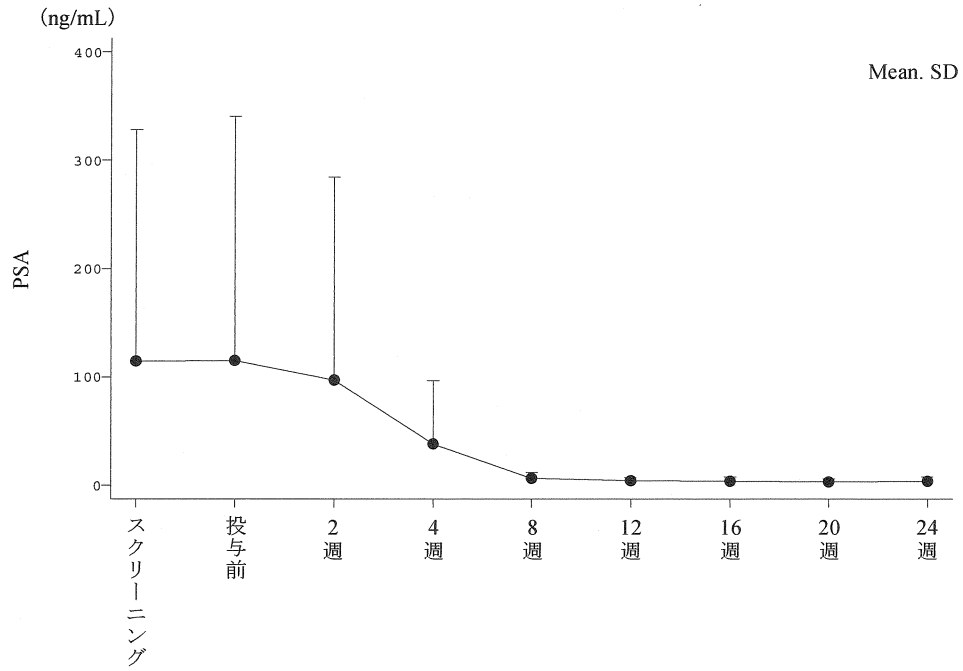
（1）血清中テストステロン濃度及びその他のホルモン動態

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、2.7.2.1.2.1 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 濃度の経時的推移について、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.1-10 に示した。また、平均値の推移を図 2.7.3.2-A-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 2.7.3.2-A-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 2.7.3.2-A-1）。

SC 30 mg 群、IM 22.5 mg 群の総合効果では、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 2.7.3.2-A-1　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（v1.1）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は、stable disease（以下、SD）、not evaluable（以下、NE）と判定された症例の割合は、それぞれ 33.3%（2/6 例）、66.7%（4/6 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 2.7.3.2-A-2）。

SC 30 mg 群、IM 22.5 mg 群の最良総合効果では、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 2.7.3.2-A-2　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）

2.7.3.2.2 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）

2.7.3.2.2.1 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［10］。

2.7.3.2.2.2 有効性

同意を取得した症例は 205 例であり、43 例が無作為化されなかった。無作為化された 162 例のうち、2 例を除く 160 例が治験薬を投与され、その内訳は TAP-144-SR(6M)群で 81 例、TAP-144-SR(3M)群で 79 例であった。

症例背景は投与群間で大きな違いはみられなかった。（表 2.7.6.2-3）。

（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、2.7.2.1.2.2 に薬力学的作用として記述した。

（2）血清中 PSA 濃度

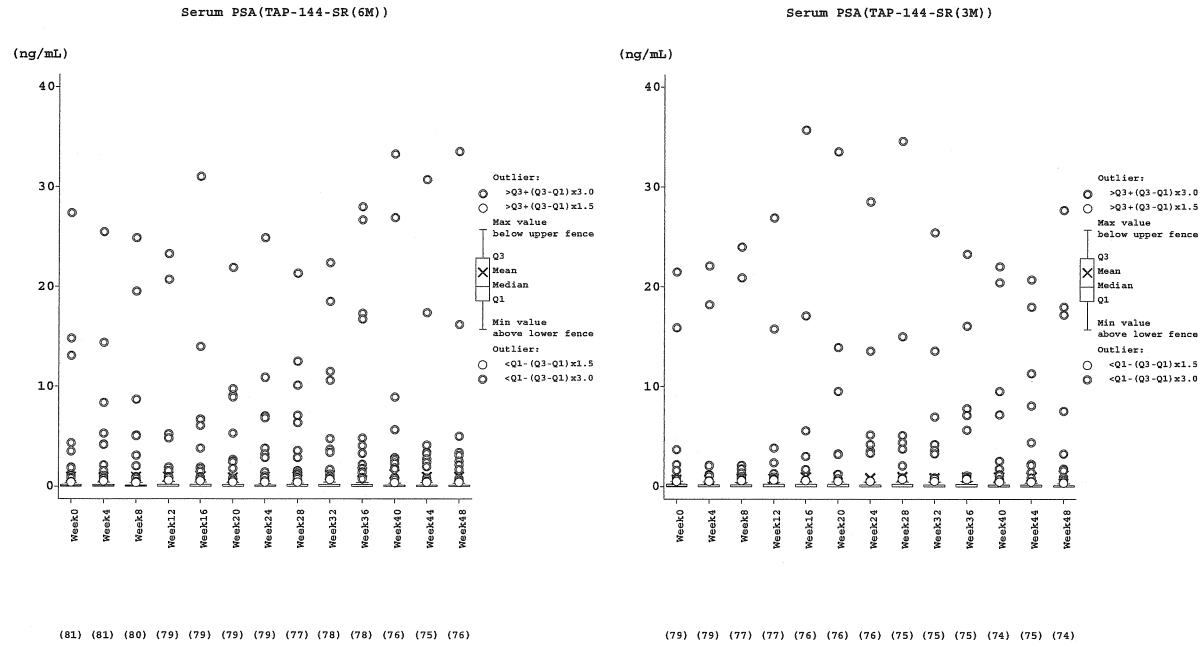
FAS を対象とした治験薬投与 48 週後までの血清中 PSA 濃度の経時的推移について、箱ひげ図で図 2.7.3.2-A-2 に示した。

---

*：固形癌の治療効果判定基準（以下、「RECIST（v1.1）」）に準拠した評価を実施する

†：前立腺癌取扱い規約　第4版「治療効果判定基準」に従った評価を一部改変

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 2.7.3.2-A-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 2.7.3.2-A-3 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 2.7.3.2-A-3　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 2.7.3.2-A-4 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 2.7.3.2-A-4　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）

③ 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2.7.3.2-A-5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 2.7.3.2-A-5　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）

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

前立腺癌患者において有効性を検討した試験（CPH-001、CPH-002）の人口統計学的及び他の基準値の特性について、それぞれ表2.7.3.3-A-1、表2.7.3.3-A-2に示した。

未治療の前立腺癌患者を対象とした試験（CPH-001）の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。また、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）の人口統計学的特性においても、投与群間で大きな違いはみられなかった。

中止症例は、CPH-001試験ではおらず、CPH-002試験では、TAP-144-SR(6M)群5例、TAP-144-SR(3M)群5例であり、各投与群で同程度みられた。

表 2.7.3.3-A-1　CPH-001 の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	合計
		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
性別	男	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)
	女	0	0	0	0
身長（cm）	平均値 ± SD	160.5 ± 5.79	162.8 ± 6.34	165.3 ± 8.02	162.9 ± 6.69
体重（kg）	平均値 ± SD	62.02 ± 5.232	65.28 ± 8.031	62.40 ± 8.933	63.23 ± 7.262
BMI (kg/m^2)	平均値 ± SD	24.22 ± 3.145	24.53 ± 1.508	22.75 ± 1.785	23.83 ± 2.270
喫煙歴	喫煙経験なし	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)
	現在喫煙している	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
	過去に喫煙していたが現在は喫煙していない	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	14 (77.8)
Gleason 分類（Secondary Pattern）	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	6 (33.3)
	4	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	11 (61.1)
	5	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
Gleason Score	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
	6	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (22.2)
	7	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	11 (61.1)
	8	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (11.1)
	9	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
	10	0	0	0	0
組織型	腺癌	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)
	その他	0	0	0	0
腺癌の分類	高分化	4 (66.7)	5 (83.3)	3 (50.0)	12 (66.7)
	中分化	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)
	低分化	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (11.1)
	分化度の評価不可能	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
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
ECOG Performance Status	0	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	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）

表 2.7.3.3-A-2　CPH-002 の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
身長 (cm)	平均値 ± SD	164.5 ± 6.46	164.6 ± 5.76	164.5 ± 6.11
体重 (kg)	平均値 ± SD	64.03 ± 8.689	65.83 ± 8.098	64.92 ± 8.424
BMI (kg/m^2)	Min<= - <25.0	55 (67.9)	47 (59.5)	102 (63.8)
	25.0<= - <=Max	26 (32.1)	32 (40.5)	58 (36.3)
	平均値 ± SD	23.61 ± 2.731	24.32 ± 2.769	23.96 ± 2.764
喫煙歴	喫煙経験なし	14 (17.1)	14 (17.5)	28 (17.3)
	現在喫煙している	12 (14.6)	13 (16.3)	25 (15.4)
	過去に喫煙していたが現在は喫煙していない	56 (68.3)	53 (66.3)	109 (67.3)
Gleason 分類 (Primary Pattern)	1	0	0	0
	2	2 (2.4)	1 (1.3)	3 (1.9)
	3	28 (34.1)	24 (30.0)	52 (32.1)
	4	43 (52.4)	53 (66.3)	96 (59.3)
	5	9 (11.0)	2 (2.5)	11 (6.8)
Gleason 分類 (Secondary Pattern)	1	0	0	0
	2	0	1 (1.3)	1 (0.6)
	3	26 (31.7)	26 (32.5)	52 (32.1)
	4	38 (46.3)	29 (36.3)	67 (41.4)
	5	18 (22.0)	24 (30.0)	42 (25.9)
Gleason Score	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	2 (2.4)	2 (2.5)	4 (2.5)
	6	8 (9.8)	7 (8.8)	15 (9.3)
	7	35 (42.7)	29 (36.3)	64 (39.5)
	8	14 (17.1)	21 (26.3)	35 (21.6)
	9	20 (24.4)	21 (26.3)	41 (25.3)
	10	3 (3.7)	0	3 (1.9)
組織型	腺癌	82 (100.0)	80 (100.0)	162 (100.0)
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
前立腺癌治療歴 （手術又は放射線）	有	25 (30.5)	24 (30.0)	49 (30.2)
	無	57 (69.5)	56 (70.0)	113 (69.8)
非ステロイド性抗アンドロゲン剤の併用の有無	有	62 (75.6)	60 (75.0)	122 (75.3)
	無	20 (24.4)	20 (25.0)	40 (24.7)

表 2.7.3.3-A-2　CPH-002 の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）
（続き）

		TAP-144-SR (6M) 群 (N=82)	TAP-144-SR (3M) 群 (N=80)	合計 (N=162)
初回診断日から同意取得日までの期間（年）	Min<= - <1.00	41 (50.0)	32 (40.0)	73 (45.1)
	1.00<= - <2.00	25 (30.5)	33 (41.3)	58 (35.8)
	2.00<= - <3.00	5 (6.1)	4 (5.0)	9 (5.6)
	3.00<= - <=Max	11 (13.4)	11 (13.8)	22 (13.6)
	平均値 ± SD	1.653 ± 2.0866	1.748 ± 2.0410	1.700 ± 2.0583
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）	Min<= - <48.00	51 (63.0)	42 (53.2)	93 (58.1)
	48.00<= - <=Max	30 (37.0)	37 (46.8)	67 (41.9)
	平均値 ± SD	46.328 ± 20.0833	46.595 ± 20.8584	46.460 ± 20.4056
ECOG Performance Status	0	73 (90.1)	71 (89.9)	144 (90.0)
	1	7 (8.6)	7 (8.9)	14 (8.8)
	2	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.3)
	3	0	0	0
	4	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）

2.7.3.3.2 有効性

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（v1.1）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（v1.1）に従った抗腫瘍効果の最良総合効果は、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）であった。また、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）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。

2.7.3.3.3 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、各層の群間で大きな違いが認められず、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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

ホルモン療法既治療の前立腺癌患者160例を対象に、血清中テストステロン濃度の抑制効果を検討した結果、TAP-144-SR(6M)22.5 mgは24週間に1回投与で、12週間に1回投与のTAP-144-SR(3M)11.25 mgと同程度に血清中テストステロン濃度を抑制した。その他の有効性評価項目である、血清中PSA濃度及び抗腫瘍効果でも両薬剤で同程度であった。また、皮下投与でTAP-144-SR(6M)22.5 mgが1回投与された未治療の前立腺癌患者6例においても、同様に血清中テストステロン濃度が抑制され、その他の有効性評価項目である、血清中PSA濃度及び抗腫瘍効果でも有効性が確認された。

以上、TAP-144-SR(6M)22.5 mgは24週間に1回投与で、前立腺癌患者に対する有効性が示された。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

ホルモン療法既治療の前立腺癌患者160例を対象とした試験においては、投与24週以降も投与48週まで投与を継続し、長期投与における有効性を検討した結果、投与期間中の効果はTAP-144-SR(3M)と同様に維持されており、TAP-144-SR(6M)の効果の持続性及び耐薬性に問題となるものはなかった。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-A-1　臨床試験の試験方法の概略

試験番号	試験施設数	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	年齢 (平均値 ± 標準偏差)	診断選択基準	主たる有効性
CPH-001	3 施設	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 SC 22.5 mg 群：6 例、 SC 30 mg 群：6 例、 IM 22.5 mg 群：6 例	24 週	SC 22.5 mg 群：71.0 ± 5.83、 SC 30 mg 群 74.0 ± 2.76、 IM 22.5 mg 群：73.5 ± 4.93	・日本人で、病理組織学的に前立腺癌と診断が確立された者 ・スクリーニング検査時の臨床診断が、TNM 分類で T1b～T4、N 不問、M 不問である者、 ・スクリーニング検査時の血清中テストステロンが基準値下限を上回る者 ・スクリーニング検査時の血清中 PSA が 4.0 ng/mL 以上である者	血清中テストステロン濃度が去勢レベル（≤ 100 ng/dL）を超えない症例の割合
CPH-002	23 施設	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 TAP-144-SR (6M) 群：81 例、 TAP-144-SR (3M) 群：79 例	48 週	TAP-144-SR (6M) 群：73.3 ± 6.32 TAP-144-SR (3M) 群：72.6 ± 6.49	・日本人で、病理組織学的に前立腺癌と診断が確立された者 ・診断時の臨床診断が TNM 分類で T1b～T4、N 不問、M 不問である者 ・スクリーニング検査時を含め検査前 12 週前の範囲で、測定間隔を 4 週間以上あけて測定した PSA 値が、その期間の最低値から 25%以上かつ 2 ng/mL 以上の悪化を示していない者 ・スクリーニング時の検査値で、血清中テストステロンが 100 ng/dL 未満の者	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