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 試験結果の要約 6
2.7.3.2.1 ホルモン療法未治療の閉経前乳癌患者を対象とした第 III 相試験（CPH-202） 6
2.7.3.2.2 部分集団における結果の比較 11
2.7.3.3 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 12
2.7.3.4 効果の持続、耐薬性 12
2.7.3.5 付録 12

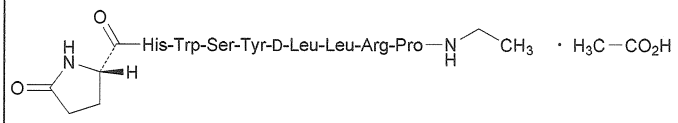
表

表 2.7.3.1-B-1　試験デザイン 4
表 2.7.3.2-B-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） 6
表 2.7.3.2-B-2　月経状況（FAS） 11

図

図 2.7.3.2-B-1　投与開始 96 週後までの無病生存分布（FAS） 9
図 2.7.3.2-B-2　投与開始 96 週後までの無遠隔再発生存分布（FAS） 10

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］
BMI	Body mass index［体格指数］
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event［有害事象共通用語基準］
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］
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］
PAS	Pharmacodynamic Analysis Set［薬物動態データの解析対象集団］
P.S.	Performance Status［一般状態］
SAS	Safety data Analysis Set［安全性データの解析対象集団］

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

[redacted]について治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]相談）を行った。相談の結果、[redacted]との回答を得た。

前述の第 II 相試験の結果から、国内の臨床用量は 22.5 mg が妥当と考えられた。

[redacted]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、[redacted]試験を実施した。

試験のデザインを表 2.7.3.1-B-1 に示した。

表 2.7.3.1-B-1　試験デザイン

国内試験［第 III 相試験（CPH-202）：評価］

対象	閉経前乳癌術後患者（ホルモン療法未治療例）
目的	閉経前乳癌術後患者（ホルモン療法未治療例）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（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（投与開始 4 週後から投与 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) 日本人で原発巣が病理組織学的に乳癌と診断されている者 (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である者 (3) 原発巣の Estrogen Receptor（ER）、Progesterone Receptor（PgR）の少なくとも一方が陽性であり、また、HER-2 が陰性である者 (4) TNM 分類（UICC, Seventh Edition, 2009 年分類に準拠）で T1～T3、N 不問、M0 である（登録時点の画像診断より、少なくとも肺・肝・骨への遠隔転移がないことが確認されている。ただし、画像診断は登録時点 12 週間前以内の成績を利用することも可とする）。また、腋窩リンパ節転移個数（n）は制限しない。 (5) 術式は不問とする。ただし、乳房温存術を施行した場合、原則として温存乳房に対する術後放射線照射を行うこととする。 (6) 術前治療及び本治験に先行する術後補助療法としての化学療法の有無は不問とする（化学療法の内容は医療機関ごとに統一することが望ましい）。 (7) 本登録時点の 12 週間前以内に月経が確認されている。又は、登録時点の 12 週間前以内に測定した FSH が 40 mIU/mL 未満かつ E_2 が 10 pg/mL 以上である。なお、化学療法を実施した場合、化学療法終了後 12 週間以内に化学閉経していないこと（FSH が 40 mIU/mL 未満かつ E_2 が 10 pg/mL 以上）が確認されている。 (8) 手術後 12 週間以内又は本治験に先行する術後補助療法（術後放射線照射を除く）終了後 12 週間以内に治験薬及びタモキシフェンクエン酸塩（TAM）の投与開始が可能である。ただし、本治験に先行する術後補助療法は登録時点には完了していること。 (9) 本登録時点の ECOG Performance Status（P.S.）が Grade 0 又は 1 である。 (10) スクリーニング時の検査において、肝機能、腎機能及び骨髄機能が以下の基準を満たす。 ・肝機能：AST（GOT）≤3.0 × 基準値上限

表 2.7.3.1-B-1　試験デザイン（続き）

選択基準	ALT（GPT）≤3.0 × 基準値上限 ・腎機能：クレアチニン＜1.5 × 基準値上限 ・骨髄機能：白血球数≥3,000 /mm^3 血小板数≥100,000 /μL ヘモグロビン≥10.0 g/dL (11) 治験期間中を通して非ホルモン性の避妊の実施に同意する者 (12) 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 (13) 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
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)製剤を閉経前乳癌患者に投与した試験成績が存在しないことから、TAP-144-SR (3M)/CPH-101 試験［5］の TAP-144-SR(3M)群の「投与 4 週から 24 週後の血清中 E_2 濃度の閉経期レベル（≤30 pg/mL）への抑制率」が 96.8%であることを参考に、各群の抑制率の想定値を共通で 96.8%とした。 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)群と TAP-144-SR(3M)群との比較」について、検出力を 80%確保するには 1 群あたり 74 例、合計 148 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。
併用薬	治験薬投与開始（Day 1）から投与 96 週後（Day 673）又は中止時までタモキシフェンクエン酸塩（TAM）20 mg/日を併用する。
投与期間	96 週間
主要評価項目	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
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［8］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 E_2 濃度の閉経期レベルへの抑制率」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(3M)/CPH-101 試験における TAP-144-SR(3M)群の抑制率は 96.8%であったことから、10%という値は TAP-144-SR(3M)群とプラセボ群の投与群間差の点推定値〔TAP-144-SR(3M)群－プラセボ群〕の 1/3 以下の値であると考えた。 また、既承認の TAP-144-SR(1M)及び TAP-144-SR(3M)は定常状態において一定の血清中 TAP-144 濃度が得られていれば、閉経前乳癌、前立腺癌いずれに対しても血清中ホルモン濃度を一定レベル以下に抑制することにより抗腫瘍効果を示すことが認められている。これまでに得られている TAP-144-SR(3M)の国内試験成績から、閉経前乳癌患者及び前立腺癌患者における血清中ホルモン濃度の抑制率（閉経期レベル又は去勢レベル）はともに 90%を超える高い値が示されている。これらを考慮すると、同じ「抑制率」で評価する場合、許容限界値は閉経前乳癌と前立腺癌で同じ考え方が適用できると考え、TAP-144-SR(6M)IP/CPH-002 試験［6］と同様に、許容限界値を 10%と設定することは可能と判断した。

2.7.3.2 試験結果の要約

2.7.3.2.1 ホルモン療法未治療の閉経前乳癌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）

2.7.3.2.1.1 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 週後から投与 48 週後までの期間）を検証する試験を実施した。

主要評価項目については、投与 4 週から 48 週後までの血清中 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ることとした。

副次評価項目については、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）を検討した。

2.7.3.2.1.2 試験対象集団

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)群の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.2-B-1 に示した。

年齢（平均値 ± 標準偏差）は TAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群でそれぞれ 44.2 ± 4.90 歳、44.0 ± 5.18 歳、BMI（平均値 ± 標準偏差）は 21.50 ± 3.042 kg/m^2、21.45 ± 2.902 kg/m^2、TNM 分類の病期は、両群とも Stage I が 70%以上であった。

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 2.7.3.2-B-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
身長（cm）	Min<= -<=149	2 (2.4)	3 (3.6)	5 (3.0)
	150<= - <=159	40 (48.2)	53 (63.1)	93 (55.7)
	160<=- <=Max	41 (49.4)	28 (33.3)	69 (41.3)
	平均値 ± SD	159.3 ± 5.11	158.1 ± 5.00	158.7 ± 5.08

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）

表 2.7.3.2-B-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）（続き）

		TAP-144-SR(6M)群 (N=83)	TAP-144-SR(3M)群 (N=84)	合計 (N=167)
体重 (kg)	Min <= -< 50.0	25 (30.1)	29 (34.5)	54 (32.3)
	50.0 <= - < 60.0	40 (48.2)	40 (47.6)	80 (47.9)
	60.0 <= -<= Max	18 (21.7)	15 (17.9)	33 (19.8)
	平均値 ± SD	54.48 ± 7.670	53.57 ± 7.498	54.02 ± 7.574
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
術式	乳房温存手術	53 (63.9)	58 (69.0)	111 (66.5)
	乳房切除術	30 (36.1)	26 (31.0)	56 (33.5)
病理診断名	乳頭腺管癌	33 (39.8)	36 (42.9)	69 (41.3)
	充実腺管癌	7 (8.4)	4 (4.8)	11 (6.6)
	硬癌	30 (36.1)	34 (40.5)	64 (38.3)
	粘液癌	4 (4.8)	1 (1.2)	5 (3.0)
	浸潤性小葉癌	6 (7.2)	6 (7.1)	12 (7.2)
	管状腺癌	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
	浸潤性微小乳頭癌	1 (1.2)	3 (3.6)	4 (2.4)
	特殊癌（その他）	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
TNM 分類	T1	63 (75.9)	64 (76.2)	127 (76.0)
	T2	19 (22.9)	18 (21.4)	37 (22.2)
	T3	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)
	N0	78 (94.0)	81 (96.4)	159 (95.2)
	N1	5 (6.0)	3 (3.6)	8 (4.8)
	M0	83 (100.0)	84 (100.0)	167 (100.0)
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)
組織学的腫瘍径（cm）	Min<=- <=2.0	65 (78.3)	66 (78.6)	131 (78.4)
	2.0 <- <=Max	18 (21.7)	18 (21.4)	36 (21.6)
	平均値 ± SD	1.64 ± 1.312	1.55 ± 1.023	1.59 ± 1.173
腋窩リンパ節転移個数	有	15 (18.1)	14 (16.7)	29 (17.4)
	無	68 (81.9)	70 (83.3)	138 (82.6)
	0	68 (81.9)	70 (83.3)	138 (82.6)
	1 <= -<= 3	15 (18.1)	14 (16.7)	29 (17.4)
	4 <= -<= Max	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	平均値 ± SD	0.2 ± 0.46	0.2 ± 0.57	0.2 ± 0.52
手術又は先行する術後補助療法から治験薬投与開始までの期間（日）	Min <= -<= 28	6 (7.2)	9 (10.7)	15 (9.0)
	29 <= -<= 56	42 (50.6)	43 (51.2)	85 (50.9)
	57 <= -<= Max	35 (42.2)	32 (38.1)	67 (40.1)
	平均値 ± SD	55.4 ± 21.69	51.8 ± 16.01	53.6 ± 19.08
原発巣 ER・PgR	ER 陽性・PgR 陽性	82 (98.8)	82 (97.6)	164 (98.2)
	ER 陽性・PgR 陰性	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)
	ER 陰性・PgR 陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
HER2（IHC 法）	0	37 (44.6)	33 (39.3)	70 (41.9)
	1+	33 (39.8)	28 (33.3)	61 (36.5)
	2+	7 (8.4)	13 (15.5)	20 (12.0)
	3+	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	未実施	6 (7.2)	10 (11.9)	16 (9.6)

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）

表 2.7.3.2-B-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）（続き）

		TAP-144-SR(6M)群 (N=83)	TAP-144-SR(3M)群 (N=84)	合計 (N=167)
HER2（FISH 法）	陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	陰性	13 (15.7)	23 (27.4)	36 (21.6)
	equivocal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	未実施	70 (84.3)	61 (72.6)	131 (78.4)
ECOG P.S.	0	83 (100.0)	84 (100.0)	167 (100.0)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経（初回投与前まで）	有	82 (98.8)	81 (96.4)	163 (97.6)
	無	1 (1.2)	3 (3.6)	4 (2.4)
最終月経から初回投与までの期間（日）	Min <= -<= 28	72 (87.8)	73 (90.1)	145 (89.0)
	29 <= -<= 56	8 (9.8)	6 (7.4)	14 (8.6)
	57 <= -<= Max	2 (2.4)	2 (2.5)	4 (2.5)
	平均値 ± SD	17.0 ± 13.27	15.9 ± 14.28	16.4 ± 13.75
血清中 E_2 濃度（pg/mL）（投与前）	Min <= -<= 29	7 (8.4)	11 (13.1)	18 (10.8)
	30 <= -<= Max	76 (91.6)	73 (86.9)	149 (89.2)
	平均値 ± SD	168.0 ± 162.99	138.2 ± 125.45	153.0 ± 145.66
放射線照射	有	52 (62.7)	59 (70.2)	111 (66.5)
	無	31 (37.3)	25 (29.8)	56 (33.5)
術前及び術後化学療法	有	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)
	無	83 (100.0)	83 (98.8)	166 (99.4)
乳癌治療歴（その他）	有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	無	83 (100.0)	84 (100.0)	167 (100.0)
骨粗鬆症治療薬の併用の有無	有	6 (7.2)	9 (10.7)	15 (9.0)
	無	77 (92.8)	75 (89.3)	152 (91.0)
喫煙歴	喫煙経験なし	55 (66.3)	54 (64.3)	109 (65.3)
	現在喫煙している	9 (10.8)	11 (13.1)	20 (12.0)
	過去に喫煙していたが現在は喫煙していない	19 (22.9)	19 (22.6)	38 (22.8)

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）

2.7.3.2.1.3 有効性

（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、2.7.2.2 に薬力学的作用として記述した。

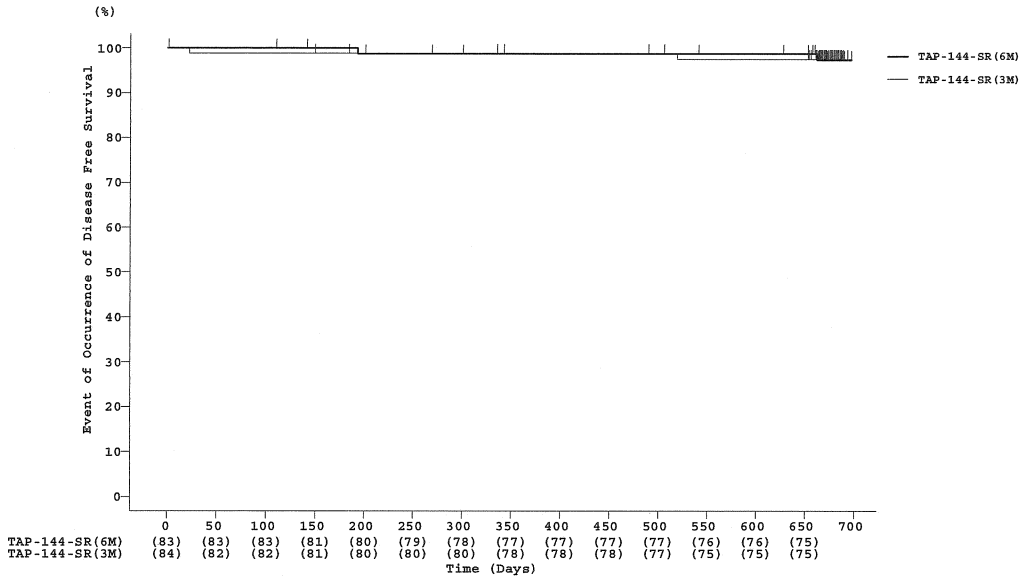
（2）DFS（Disease Free Survival）

無作為化した日を起点とし、再発（同側乳房の再発を含む）、二次癌（対側乳房の乳癌を含む）、死亡のいずれか最も早期に発現したものをイベントとして DFS を算出した。イベントが発現していない場合は、あらゆる再発も二次癌もなく生存していることが確認された最終時点を打ち切り日とし、無作為化した日以降にこれらのことが確認されていない症例は、無作為化された日で打ち切りとして取り扱った。また、例外的な他因死例については、死亡の時点で打ち切りとして取り扱った。

FAS を対象に、無病生存分布を図 2.7.3.2-B-1 に示した。

投与 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（Day 190、投与 27 週後）に腋窩リンパ節転移（再発）が 1 例、662 日後（Day 661、投与 94 週後）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（Day 15、投与 2 週後）に子宮頚部癌第 0 期（二次癌）が 1 例、519 日後（Day 515、投与 73 週後）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。投与 96 週後の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。



Source：5.3.5.1-2（図 11.4-4）

図 2.7.3.2-B-1　投与開始 96 週後までの無病生存分布（FAS）

（3）DDFS（Distant Disease Free Survival）

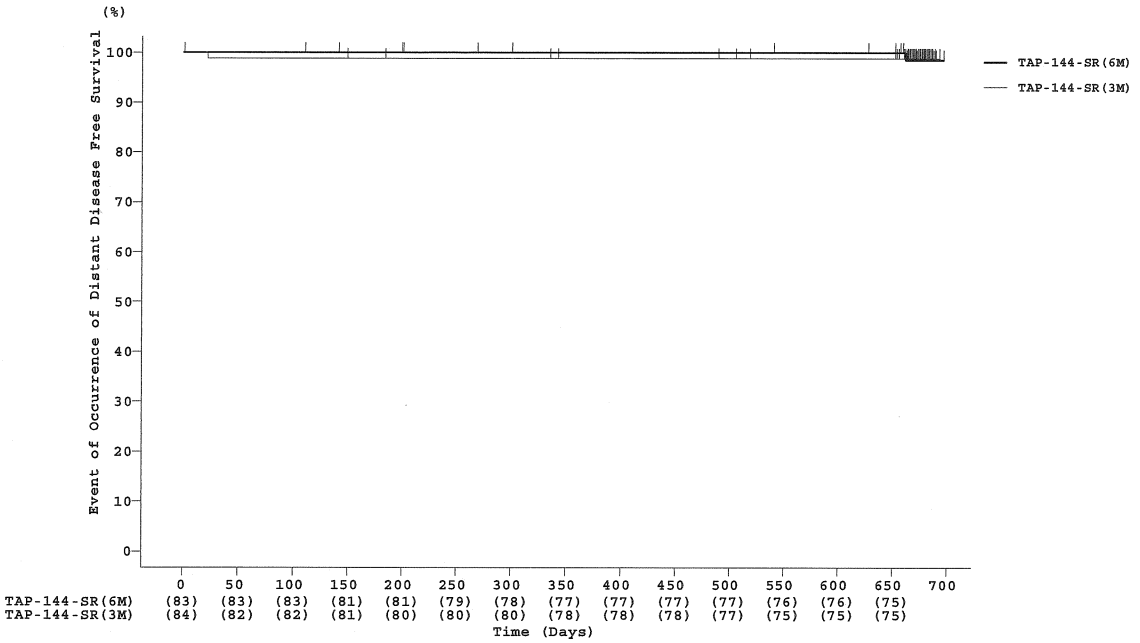
無作為化した日を起点とし、遠隔再発、二次癌（対側乳房の乳癌を含む）、死亡のいずれか最も早期に発現したものをイベントとして DDFS を算出した。イベントが発現していない場合は、あらゆる遠隔再発も二次癌もなく生存していることが確認された最終時点を打ち切り日とし、無作為化した日以降にこれらのことが確認されていない症例は、無作為化された日で打ち切りとして取り扱った。また、例外的な他因死例については、死亡の時点で打ち切りとして取り扱った。

FAS を対象に、無遠隔再発生存分布を図 2.7.3.2-B-2 に示した。

治験薬投与 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（Day 15、投与 2 週後）に子宮頚部癌第 0 期（二次癌）が

TAP-144-SR(3M)群に1例、662日後(Day 661、投与94週後)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。投与96週後の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。



Source：5.3.5.1-2（図 11.4-5）

図 2.7.3.2-B-2　投与開始96週後までの無遠隔再発生存分布（FAS）

(4) 月経状況

FASを対象に評価時点ごとの月経の有無を表2.7.3.2-B-2に示した。

FAS167例〔TAP-144-SR(6M)群：83例、TAP-144-SR(3M)群：84例〕において、163例〔TAP-144-SR(6M)群：82例、TAP-144-SR(3M)群：81例〕が選択基準で規定した登録時点の12週間以内に月経が認められていたことを確認した。その他の症例4例〔TAP-144-SR(6M)群：1例、TAP-144-SR(3M)群：3例〕は、登録時点の12週間以内に測定した血清中FSH濃度が40 mIU/mL未満かつ血清中E_2濃度が10 pg/mL以上であったことを確認した。なお、術後補助療法として化学療法を実施したTAP-144-SR(3M)群1例は、化学療法終了後12週間以内に化学閉経していないことを確認した。治験薬投与前には、TAP-144-SR(6M)群では32例(38.6%)で、TAP-144-SR(3M)群では30例(35.7%)に月経が認められたが、投与8週後以降は、投与8週後に月経が認められたTAP-144-SR(6M)群の1例を除き、全例で月経が認められなかった。

表 2.7.3.2-B-2　月経状況（FAS）

項目／評価時点／カテゴリ		TAP-144-SR(6M)群			TAP-144-SR(3M)群		
		例数	月経有（%）	月経無（%）	例数	月経有（%）	月経無（%）
解析対象例数		83			84		
月経状況	投与前	83	32(38.6)	51(61.4)	84	30(35.7)	54(64.3)
	4 週	83	50(60.2)	33(39.8)	84	42(50.0)	42(50.0)
	8 週	83	1(1.2)	82(98.8)	84	0(0.0)	84(100.0)
	12 週	83	0(0.0)	83(100.0)	83	0(0.0)	83(100.0)
	16 週	82	0(0.0)	82(100.0)	82	0(0.0)	82(100.0)
	20 週	81	0(0.0)	81(100.0)	82	0(0.0)	82(100.0)
	24 週	80	0(0.0)	80(100.0)	81	0(0.0)	81(100.0)
	28 週	80	0(0.0)	80(100.0)	80	0(0.0)	80(100.0)
	32 週	78	0(0.0)	78(100.0)	80	0(0.0)	80(100.0)
	36 週	79	0(0.0)	79(100.0)	80	0(0.0)	80(100.0)
	40 週	78	0(0.0)	78(100.0)	80	0(0.0)	80(100.0)
	44 週	77	0(0.0)	77(100.0)	80	0(0.0)	80(100.0)
	48 週	77	0(0.0)	77(100.0)	80	0(0.0)	80(100.0)
	60 週	77	0(0.0)	77(100.0)	79	0(0.0)	79(100.0)
	72 週	77	0(0.0)	77(100.0)	78	0(0.0)	78(100.0)
	84 週	76	0(0.0)	76(100.0)	77	0(0.0)	77(100.0)
	96 週	75	0(0.0)	75(100.0)	75	0(0.0)	75(100.0)

Source：5.3.5.1-2（表 11.4-8）

（5）腫瘍マーカー（CEA、CA15-3）

FAS167 例〔TAP-144-SR(6M)群：83 例、TAP-144-SR(3M)群：84 例〕において、いずれの群も投与開始から投与 96 週後まで同様な推移を示した。

（6）ECOG Performance（P.S）

いずれの症例も P.S.は治験薬投与開始から投与 96 週後まで「0」であった。

2.7.3.2.2 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 週後から投与 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。

2.7.3.3 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

閉経前乳癌術後患者 167 例を対象に、血清中 E_2 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 E_2 濃度を抑制した。その他の有効性評価項目である、DFS 及び DDFS でも両薬剤で同程度であった。

以上、TAP-144-SR(6M)22.5 mg は 24 週間に 1 回投与で、閉経前乳癌術後患者に対する有効性が示された。

2.7.3.4 効果の持続、耐薬性

閉経前乳癌術後患者 167 例を対象とした試験において、投与 24 週以降も投与 96 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。

2.7.3.5 付録

該当せず。

目次

略号一覧表 4
2.7.4 臨床的安全性 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 9
2.7.4.1.4 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
2.7.4.2 有害事象 13
2.7.4.2.1 有害事象の解析 13
2.7.4.2.2 器官別又は症候群別有害事象の解析 40
2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明 42
2.7.4.3 臨床検査値の評価 42
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 46
2.7.4.4.1 バイタルサイン 46
2.7.4.4.2 心電図 47
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 50
2.7.4.5.1 内因性要因 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） 50
2.7.4.5.2 外因性要因 50
2.7.4.5.3 薬物相互作用 51
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 51
2.7.4.5.5 過量投与 51
2.7.4.5.6 薬物乱用 51
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 51
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 51
2.7.4.6 市販後データ 52
2.7.4.7 付録 53

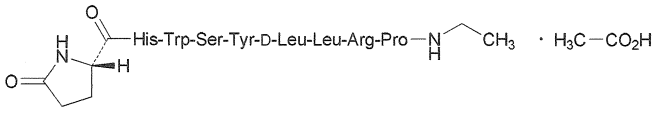
表

表 2.7.4.1-A-1　臨床試験の概要 6
表 2.7.4.1-A-2　有害事象以外の安全性評価項目の一覧 6
表 2.7.4.1-A-3　Takeda Medically Significant AE List 7
表 2.7.4.1-A-4　因果関係の分類・定義 8
表 2.7.4.1-A-5　第 II 相試験（CPH-001）における患者背景 10
表 2.7.4.1-A-6　第 III 相試験（CPH-002）における患者背景 11
表 2.7.4.2-A-1　第 II 相試験（CPH-001）における有害事象の概要 14

表 2.7.4.2-A-2　第 III 相試験（CPH-002）における有害事象の概要 15
表 2.7.4.2-A-3　第 II 相試験（CPH-001）における主な有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で 2 例以上） 16
表 2.7.4.2-A-4　第 II 相試験（CPH-001）における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 17
表 2.7.4.2-A-5　程度別有害事象の発現頻度（SC 22.5 mg 群）（合計で 2 例以上） 18
表 2.7.4.2-A-6　程度別有害事象の発現頻度（SC 30 mg 群）（合計で 2 例以上） 18
表 2.7.4.2-A-7　程度別有害事象の発現頻度（IM 22.5 mg 群）（合計で 2 例以上） 19
表 2.7.4.2-A-8　程度別因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（SC 22.5 mg 群） 20
表 2.7.4.2-A-9　程度別因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（SC 30 mg 群） 21
表 2.7.4.2-A-10　程度別因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（IM 22.5 mg 群） 22
表 2.7.4.2-A-11　第 II 相試験（CPH-001）における有害事象の時期別発現頻度 23
表 2.7.4.2-A-12　第 III 相試験（CPH-002）における有害事象の発現頻度 （いずれかの投与群で 2%以上） 26
表 2.7.4.2-A-13　第 III 相試験（CPH-002）における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（SAS）（いずれかの投与群で 2%以上） 27
表 2.7.4.2-A-14　死亡した症例のすべての有害事象一覧 28
表 2.7.4.2-A-15　TAP-144-SR(6M)群で重篤な有害事象を発現した症例のすべての有害事象一覧 29
表 2.7.4.2-A-16　TAP-144-SR(3M)群で重篤な有害事象を発現した症例のすべての有害事象一覧 33
表 2.7.4.2-A-17　注射部位反応の発現から消失まで　TAP-144-SR(6M)群 39
表 2.7.4.2-A-18　注射部位反応の発現から消失まで　TAP-144-SR(3M)群 39
表 2.7.4.2-A-19　第 II 相試験（CPH-001）における器官別有害事象 40
表 2.7.4.2-A-20　第 II 相試験（CPH-001）における因果が否定できない器官別有害事象 41
表 2.7.4.2-A-21　第 III 相試験（CPH-002）における器官別有害事象 41
表 2.7.4.2-A-22　第 III 相試験（CPH-002）における因果が否定できない器官別有害事象 42
表 2.7.4.3-A-1　第 II 相試験（CPH-001）における器官別大分類で「臨床検査」に分類される有害事象 43
表 2.7.4.3-A-2　第 II 相試験（CPH-001）における器官別大分類で「臨床検査」に分類される治験薬との因果関係が否定できない有害事象 44
表 2.7.4.3-A-3　第 III 相試験（CPH-002）における器官別大分類で「臨床検査」に分類される有害事象 45
表 2.7.4.3-A-4　第 III 相試験（CPH-002）における器官別大分類で「臨床検査」に分類される治験薬との因果関係が否定できない有害事象 46
表 2.7.4.4-A-1　第 II 相試験（CPH-001）における心電図パラメータ QTcF 間隔の投与前からの変化量 47
表 2.7.4.4-A-2　第 II 相試験（CPH-001）における心電図パラメータ QTcF 間隔絶対値の延長 48

表 2.7.4.4-A-3　第 III 相試験（CPH-002）における心電図パラメータ QTcF 間隔及び変化量の要約統計量 49
表 2.7.4.4-A-4　第 III 相試験（CPH-002）における心電図パラメータ QTcF 間隔の治験薬投与前からの変化量 49
表 2.7.4.4-A-5　第 III 相試験（CPH-002）における心電図パラメータ QTcF 間隔絶対値の延長 50
表 2.7.4.5-A-1　部分集団における有害事象発現頻度（内因性要因） 50
表 2.7.4.7-A-付録-1　第 III 相試験（CPH-002）における程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS） 54
表 2.7.4.7-A-付録-2　第 III 相試験（CPH-002）における程度別（Grade 別）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（SAS） 65
表 2.7.4.7-A-付録-3　第 III 相試験（CPH-002）における発現時期別の有害事象（SAS） 68
表 2.7.4.7-A-付録-4　第 III 相試験（CPH-002）における有害事象の発現頻度（年齢） 79
表 2.7.4.7-A-付録-5　第 III 相試験（CPH-002）における有害事象の発現頻度（BMI 別） 88

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］
AUC0-26 week	0 週から 26 週までの AUC
BMI	Body mass index［体格指数］
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］
DMPA	dimethylbenzanthracene［ジメチルベンツアントラセン］
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group［米国東海岸癌臨床試験グループ］
EOD	Extent of disease on bone scan［骨転移の広がり］
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］
HPLC	high performance liquid chromatography［高速液体クロマトグラフィー］
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］
LD_{50}	50% lethal dose［半数致死量］
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］
P.S.	Performance Status［一般状態］
PSA	Prostate specific antigen［前立腺特異抗原］
PT	Preferred Term［基本語］
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］
RIA	放射免疫測定［Radioimmunoassay］
SAS	Safety data Analysis Set［安全性データの解析対象集団］
SOC	System Organ Class［器官別大分類］
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］
T1/2	elimination half-life［消失半減期］

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

(1) 国内では、未治療の前立腺癌患者を対象にTAP-144-SR(6M)を単回投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため国内第II相試験（CPH-001）を実施し、皮下投与コホートでは22.5 mg及び30 mgが、その後、筋肉内投与コホートでは22.5 mgが投与された。国内第II相試験の皮下投与コホートで22.5 mgが国内の臨床用量として妥当と考えられた後、ホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象として、12週間隔で1回投与のTAP-144-SR(3M)を対照に、24週間隔で1回投与のTAP-144-SR(6M)を48週間皮下投与したときのホルモン動態、薬物動態、安全性及び有効性を検討した（CPH-002）。これらの臨床試験の概要を表2.7.4.1-A-1に、有害事象以外の安全性評価項目の一覧を表2.7.4.1-A-2に示した。

表 2.7.4.1-A-1　臨床試験の概要

試験区分 （試験番号） [添付資料番号]	試験デザイン	試験の目的	対象	試験薬 対照薬 投与量・投与経路・投与方法	投与例数	評価期間
国内第II相試験 （CPH-001） [5.3.3.2-1]	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
国内第III相試験 （CPH-002） [5.3.5.1-1]	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

表 2.7.4.1-A-2　有害事象以外の安全性評価項目の一覧

試験名	国内第II相試験	国内第III相試験
試験番号	CPH-001	CPH-002
投与期間	24週間	48週間
血液学的検査	赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画（好中球、好塩基球、好酸球、リンパ球、単球）	赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画（好中球、好塩基球、好酸球、リンパ球、単球）
血液生化学検査	総蛋白、アルブミン、インスリン、グルコース、中性脂肪、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、クレアチニン、BUN、尿酸、総ビリルビン、ALT（GPT）、AST（GOT）、LDH、γ-GTP、ALP、CK（CPK）、Na、K、Cl、Ca、P	総蛋白、アルブミン、インスリン（空腹時）、グルコース（空腹時）、中性脂肪（空腹時）、総コレステロール（空腹時）、HDL-コレステロール（空腹時）、LDL-コレステロール（空腹時）、クレアチニン、BUN、尿酸、総ビリルビン、ALT（GPT）、AST（GOT）、LDH、γ-GTP、ALP、CK（CPK）、Na、K、Cl、Ca、P
尿検査	蛋白（定性）、糖（定性）、潜血（定性）	蛋白（定性）、糖（定性）、潜血（定性）
バイタルサン	体温、血圧、脈拍	体温、血圧、脈拍
心電図	12誘導心電図	12誘導心電図

(2) 有害事象

有害事象とは、医薬品（治験薬を含む）が投与された患者又は症例に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該医薬品（治験薬を含む）の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。

つまり有害事象とは、医薬品（治験薬を含む）が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、又は意図しない徴候（臨床検査値の異常、臨床的に問題があるを含む）、症状又は病気のことであり、当該医薬品（治験薬を含む）との因果関係の有無は問わない。

なお、有害事象の程度はNCI-CTCAE v4.0に基づき分類・定義し、有害事象の治験薬との因果関係は、関連あり又は関連なしのどちらかとした。

(3) 重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、医薬品が投与された（投与量にかかわらない）際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものをいう。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの*
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害若しくは機能不全に陥るもの
- 先天異常をきたすもの
- その他の医学的に重大な状態　即座に生命を脅かしたり、死や入院には至らなくとも、症例を危険にさらしたり、上記のような結果に至らぬように処置や治療を必要とするような重大な医学的事象。なお、Takeda Medically Significant AE List（表 2.7.4.1-A-3）に記載されているものは本項に含まれる。

*「生命を脅かす」とは、その事象が起こった際に症例が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。

表 2.7.4.1-A-3　Takeda Medically Significant AE List

急性呼吸不全／急性呼吸窮迫症候群（ARDS）	肝壊死
トルサード　ド　ポアン／心室細動／心室性頻脈	急性肝不全
悪性高血圧	アナフィラキシーショック
痙攣性発作（痙攣、てんかんを含む）	急性腎不全
無顆粒球症	肺高血圧症
再生不良性貧血	肺線維症（間質性肺炎を含む）
中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）	悪性症候群／悪性高熱
	自然流産／死産及び胎児死
	薬剤を介した感染症の伝播又は伝播の疑い
	エンドトキシンショック又はその疑い

(4) 有害事象の収集期間

国内第 II 相試験では、有害事象の収集は、症例への治験薬投与時点（Day 1）より開始し、Day 169 まで継続して行うこととした。治験を中止する場合の有害事象の収集期間は、中止時までとした。

国内第 III 相試験では、症例への治験薬投与開始時点（VISIT 2）より開始し、VISIT 18 まで継続して行うこととした。

規定の最終観察前に中止した症例の有害事象収集期間は、本治験薬は徐放性製剤という性質上、本人による同意撤回以外は、症例の安全性確保の観点から、可能な限り治験実施計画書で規定されている次回投与予定日*（又は最終観察予定日）まで実施することとした。

*：次回投与予定日とは TAP-144-SR(6M)群は投与 169 日後、TAP-144-SR(3M)群は投与 85 日後を指す。

(5) 有害事象の因果関係

有害事象の治験薬との因果関係は表 2.7.4.1-A-4 のように分類・定義し、因果関係を判定した。

表 2.7.4.1-A-4　因果関係の分類・定義

分類	定義
関連あり	時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある。又は、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因も推定されるが、当該被験薬、対照薬による可能性も考えられる有害事象。
関連なし	当該被験薬、対照薬との時間的に明白な相関関係がない。又は、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる有害事象。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験（CPH-001）における曝露

：添付資料番号 5.3.3.2-1（評価）

未治療の前立腺癌患者を対象とし、皮下投与で 22.5 mg、30 mg 又は筋肉内投与で 22.5 mg を各 6 例ずつに単回投与した。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。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。

2.7.4.1.2.2 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）における曝露

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

治験実施計画書で規定の治験薬投与回数は、TAP-144-SR(6M)群では 2 回、TAP-144-SR(3M)群は 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。なお、TAP-144-SR(6M)群では、2 回目の投与以降に 2 例［その他（PSA の悪化）2 例］が治験を中止したため、完

了例は 76 例であった。一方、TAP-144-SR(3M)群では、4 回目の投与以降に 1 例［その他（PSA の悪化）1 例］が治験を中止したため、完了例は 74 例であった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

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

患者背景を表 2.7.4.1-A-5 に示した。

年齢（平均値 ± 標準偏差）は皮下投与コホート 22.5 mg 群（以下、SC 22.5 mg 群）、皮下投与コホート 30 mg 群（以下、SC 30 mg 群）、筋肉内投与コホート 22.5 mg 群（以下、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）は 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 であり、Gleason 分類（Primary Pattern）はいずれの群も 3～4 であった。Gleason Score は、SC 22.5 mg 群、SC 30 mg 群、IM 22.5 mg 群で各々6～8、6～7、6～9 であり、組織型はいずれの群もすべての症例が腺癌であった。TNM 分類は 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、ECOG P.S.はいずれの群もすべての症例が 0 であった。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。また、FAS の人口統計学的特性は、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と同様であった。

表 2.7.4.1-A-5　第 II 相試験（CPH-001）における患者背景

		皮下投与コホート		筋肉内投与コホート	併合
		22.5 mg 群 (N=6)	30 mg 群 (N=6)	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 (Primary Pattern)	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	4 (66.7)	5 (83.3)	4 (66.7)	13 (72.2)
	4	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (27.8)
	5	0	0	0	0
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
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

表 2.7.4.1-A-5　第 II 相試験（CPH-001）における患者背景（続き）

		皮下投与コホート		筋肉内投与コホート	併合
		22.5 mg 群	30 mg 群	22.5 mg 群	
		(N=6)	(N=6)	(N=6)	(N=18)
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）

2.7.4.1.4 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）

患者背景を表 2.7.4.1-A-6 に示した。

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。Gleason 分類（Primary Pattern）はいずれの群も、多くが 3～4 であった。Gleason Score はいずれの群も、多くが 7～9 であり、組織型はいずれの群もすべての症例が腺癌であった。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 例であった。ECOG P.S.はいずれの群も、多くが 0 であった。市販薬 3 ヵ月製剤（リュープリン SR 注射用キット 11.25）の投与開始日から治験薬投与開始日までの期間は、TAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群で、それぞれ 48 週未満が 51 例、42 例、48 週以上が 30 例、37 例であった。

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 2.7.4.1-A-6　第 III 相試験（CPH-002）における患者背景

		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)

表 2.7.4.1-A-6　第 III 相試験（CPH-002）における患者背景（続き）

		TAP-144-SR (6M)群 (N=82)	TAP-144-SR (3M)群 (N=80)	合計 (N=162)
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)
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）

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

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。

(1) TEAE

以下に示したTEAEについて、器官別大分類（System Organ Class；以下、SOC）かつ基本語（Preferred Term；PT）別に頻度集計を投与群別に行った。

・すべてのTEAE
・程度別のTEAE
・発現時期別のTEAE
・治験薬との因果関係が否定できないTEAE
・程度別の治験薬との因果関係が否定できないTEAE
・投与中止に至ったTEAE
・重篤なTEAE

症例単位の頻度集計では、同一の症例において、同一の事象が複数回発現した場合、その事象に1例として計上した。同一の症例において、同一のPTが複数回発現した場合、そのPTに1例として計上した。同様に、同一の症例において、同一のSOCが複数回発現した場合、そのSOCに1例として計上した。程度別の症例単位の頻度集計では、同一の症例において、同一のPT又は同一のSOCが複数回発現した場合、PT又はSOCそれぞれの最も程度の高いカテゴリーに1例として計上した。なお、TEAEは、医薬規制用語集日本語版（MedDRA/J）のversion16.1を用いて読み替えた。

(2) 臨床検査成績、12誘導心電図、体重及びバイタルサイン

計量値について、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別に算出した。検査項目ごとに治験薬投与前後のシフトテーブル（正異判定や定性の臨床検査値等）を投与群別に作成した。

2.7.4.2.1.1 安全性の検討

(1) 未治療の前立腺癌患者を対象とした第II相試験（CPH-001）における安全性の検討

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2.7.4.2-A-1に示した。

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。

表 2.7.4.2-A-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

（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.3.2-1 付録 16.1.9（表 3.1.1）

（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 相試験（CPH-002）における安全性の検討

有害事象の概要を表 2.7.4.2-A-2 に示した。

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 2.7.4.2-A-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）

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

（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）頻度が高くみられた有害事象

いずれかの投与群で発現頻度が 2 例以上であった有害事象を表 2.7.4.2-A-3 に、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を表 2.7.4.2-A-4 に、また投与群ごとの程度別（Grade 1～5）有害事象の発現頻度（SOC 別、PT 別）及び投与群ごとの程度別（Grade 1～5）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（SOC 別、PT 別）をそれぞれ表 2.7.4.2-A-5～表 2.7.4.2-A-10 に示した。

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。高血圧については、いずれも治験薬投与後29日以内の比較的早期に認められたものであるが、発現が認められた3例のうち2例は治験薬投与開始前から高血圧を合併していた（高血圧の悪化）。このうち1例は治験開始前から降圧剤を服用中であったが、治験薬投与開始直前に血圧が160/84 mmHgと上昇し、投与2日目には166/73 mmHgとなり有害事象と判断された。当該症例は降圧剤が増量されたことにより、また、残りの2例についても降圧剤が新たに処方されたことにより、いずれも治験期間中に治験薬投与前と同程度まで血圧の低下が認められた。

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。

表 2.7.4.2-A-3　第II相試験（CPH-001）における主な有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で2例以上）

	皮下投与コホート		筋肉内投与コホート
器官別大分類 基本語	22.5 mg (N=6)	30 mg (N=6)	22.5 mg (N=6)
全事象	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)
胃腸障害	0	2 (33.3)	4 (66.7)
便秘	0	2 (33.3)	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	3 (50.0)	1 (16.7)
注射部位硬結	3 (50.0)	2 (33.3)	0
注射部位紅斑	3 (50.0)	0	0
注射部位疼痛	2 (33.3)	0	1 (16.7)
臨床検査	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)
血中コレステロール増加	2 (33.3)	4 (66.7)	0
血中トリグリセリド増加	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)
ヘモグロビン減少	3 (50.0)	2 (33.3)	0
赤血球数減少	3 (50.0)	2 (33.3)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (16.7)	3 (50.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (33.3)	0	1 (16.7)
血中リン増加	2 (33.3)	1 (16.7)	0
血中尿素増加	1 (16.7)	2 (33.3)	0
ヘマトクリット減少	2 (33.3)	1 (16.7)	0
血管障害	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (83.3)
ほてり	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)
高血圧	0	0	3 (50.0)

N及び数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.3.2-1（表 12.2-1）

表 2.7.4.2-A-4　第 II 相試験（CPH-001）における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

	皮下投与コホート		筋肉内投与コホート
器官別大分類 基本語	22.5 mg (N=6)	30 mg (N=6)	22.5 mg (N=6)
全事象	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)
胃腸障害	0	2 (33.3)	3 (50.0)
便秘	0	2 (33.3)	1 (16.7)
上腹部痛	0	0	1 (16.7)
口内炎	0	0	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	3 (50.0)	1 (16.7)
注射部位硬結	3 (50.0)	2 (33.3)	0
注射部位紅斑	3 (50.0)	0	0
注射部位疼痛	1 (16.7)	0	1 (16.7)
疲労	0	0	1 (16.7)
注射部位反応	0	1 (16.7)	0
臨床検査	6 (100.0)	5 (83.3)	4 (66.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)
血中コレステロール増加	2 (33.3)	4 (66.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)
血中トリグリセリド増加	4 (66.7)	1 (16.7)	0
ヘモグロビン減少	3 (50.0)	2 (33.3)	0
赤血球数減少	3 (50.0)	2 (33.3)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (16.7)	3 (50.0)	0
血中リン増加	2 (33.3)	1 (16.7)	0
血中尿素増加	1 (16.7)	2 (33.3)	0
ヘマトクリット減少	2 (33.3)	1 (16.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (16.7)	0	1 (16.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (33.3)	0	0
好酸球数増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (16.7)	1 (16.7)
体重増加	1 (16.7)	0	1 (16.7)
白血球数減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0
血中ビリルビン増加	0	1 (16.7)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (16.7)
血小板数減少	0	1 (16.7)	0
代謝および栄養障害	1 (16.7)	0	0
糖尿病	1 (16.7)	0	0
神経系障害	0	0	1 (16.7)
頭痛	0	0	1 (16.7)
血管障害	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (83.3)
ほてり	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)
高血圧	0	0	3 (50.0)

N 及び数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.3.2-1（表 12.2-2）

表 2.7.4.2-A-5　程度別有害事象の発現頻度（SC 22.5 mg 群）（合計で 2 例以上）

器官別大分類 基本語	程度					合計
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
全事象	1 (16.7)	5 (83.3)	0	0	0	6 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	0	0	0	0	3 (50.0)
注射部位硬結	3 (50.0)	0	0	0	0	3 (50.0)
注射部位紅斑	3 (50.0)	0	0	0	0	3 (50.0)
注射部位疼痛	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
臨床検査	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0	0	6 (100.0)
血中コレステロール増加	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
血中トリグリセリド増加	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	0	4 (66.7)
ヘモグロビン減少	3 (50.0)	0	0	0	0	3 (50.0)
赤血球数減少	3 (50.0)	0	0	0	0	3 (50.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)
血中リン増加	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
ヘマトクリット減少	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
血管障害	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
ほてり	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)

数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.3.2-1（表 12.2-3）

表 2.7.4.2-A-6　程度別有害事象の発現頻度（SC 30 mg 群）（合計で 2 例以上）

器官別大分類 基本語	程度					合計
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
全事象	4 (66.7)	1 (16.7)	0	0	0	5 (83.3)
胃腸障害	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
便秘	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	0	0	0	0	3 (50.0)
注射部位硬結	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
臨床検査	4 (66.7)	1 (16.7)	0	0	0	5 (83.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	0	0	0	0	3 (50.0)
血中コレステロール増加	4 (66.7)	0	0	0	0	4 (66.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
ヘモグロビン減少	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
赤血球数減少	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
低比重リポ蛋白増加	3 (50.0)	0	0	0	0	3 (50.0)
血中尿素増加	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
血管障害	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
ほてり	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)

数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.3.2-1（表 12.2-4）

表 2.7.4.2-A-7　程度別有害事象の発現頻度（IM 22.5 mg 群）（合計で 2 例以上）

器官別大分類 基本語	程度					合計
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
全事象	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	0	0	6 (100.0)
臨床検査	5 (83.3)	0	0	0	0	5 (83.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	0	0	0	0	3 (50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
血管障害	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	0	5 (83.3)
ほてり	4 (66.7)	0	0	0	0	4 (66.7)
高血圧	0	0	3 (50.0)	0	0	3 (50.0)

数字は症例数、（　）内は発現頻度（%）
Source：5.3.3.2-1（表 12.2-5）

表 2.7.4.2-A-8　程度別因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（SC 22.5 mg 群）

器官別大分類 基本語	程度				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
全事象	2 (33.3)	4 (66.7)	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	0	0	0	0
注射部位硬結	3 (50.0)	0	0	0	0
注射部位紅斑	3 (50.0)	0	0	0	0
注射部位疼痛	1 (16.7)	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0
注射部位反応	0	0	0	0	0
臨床検査	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	0
血中コレステロール増加	2 (33.3)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	0
ヘモグロビン減少	3 (50.0)	0	0	0	0
赤血球数減少	3 (50.0)	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (16.7)	0	0	0	0
血中リン増加	2 (33.3)	0	0	0	0
血中尿素増加	1 (16.7)	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	2 (33.3)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0
好酸球数増加	1 (16.7)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
体重増加	1 (16.7)	0	0	0	0
白血球数減少	1 (16.7)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (16.7)	0	0	0
糖尿病	0	1 (16.7)	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0
血管障害	2 (33.3)	0	0	0	0
ほてり	2 (33.3)	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0

数字は症例数、（　）内は発現頻度（%）

Source：5.3.3.2-1（表 12.2-6）

表 2.7.4.2-A-9　程度別因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（SC 30 mg 群）

器官別大分類	程度				
基本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
全事象	4 (66.7)	1 (16.7)	0	0	0
胃腸障害	2 (33.3)	0	0	0	0
便秘	2 (33.3)	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	0	0	0	0
注射部位硬結	2 (33.3)	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0
注射部位反応	1 (16.7)	0	0	0	0
臨床検査	4 (66.7)	1 (16.7)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	0	0	0	0
血中コレステロール増加	4 (66.7)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (16.7)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	2 (33.3)	0	0	0	0
赤血球数減少	2 (33.3)	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	3 (50.0)	0	0	0	0
血中リン増加	1 (16.7)	0	0	0	0
血中尿素増加	2 (33.3)	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (16.7)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (16.7)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	0	0
白血球数減少	1 (16.7)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (16.7)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (16.7)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0
血管障害	2 (33.3)	0	0	0	0
ほてり	2 (33.3)	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0

数字は症例数、（　）内は発現頻度（%）
Source：5.3.3.2-1（表 12.2-7）

表 2.7.4.2-A-10　程度別因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（IM 22.5 mg 群）

器官別大分類	程度				
基本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
全事象	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	0	0
胃腸障害	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0
便秘	0	1 (16.7)	0	0	0
上腹部痛	1 (16.7)	0	0	0	0
口内炎	1 (16.7)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	0	0	0	0
注射部位硬結	0	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	1 (16.7)	0	0	0	0
疲労	1 (16.7)	0	0	0	0
注射部位反応	0	0	0	0	0
臨床検査	4 (66.7)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	0	0	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0
血中リン増加	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	0
体重増加	1 (16.7)	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (16.7)	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (16.7)	0	0	0	0
頭痛	1 (16.7)	0	0	0	0
血管障害	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	0
ほてり	4 (66.7)	0	0	0	0
高血圧	0	0	3 (50.0)	0	0

数字は症例数、（　）内は発現頻度（%）
Source：5.3.3.2-1（表 12.2-8）

2）発現時期別の有害事象

発現時期別の有害事象を表 2.7.4.2-A-11 に示した。

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。

表 2.7.4.2-A-11　第 II 相試験（CPH-001）における有害事象の時期別発現頻度

	皮下投与コホート				筋肉内投与コホート	
器官別大分類 基本語	22.5 mg (N=6)		30 mg (N=6)		22.5 mg (N=6)	
発現時期（日）	1～84	85～	1～84	85～	1～84	85～
全事象	6 (100.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	4 (66.7)	6 (100.0)	3 (50.0)
耳および迷路障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0
片耳難聴	0	0	1 (16.7)	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	2 (33.3)	4 (66.7)	0
上腹部痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0
便秘	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0
下痢	0	0	0	0	1 (16.7)	0
悪心	0	0	0	0	1 (16.7)	0
口内炎	0	0	0	0	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	1 (16.7)
疲労	0	0	0	0	0	1 (16.7)
異常感	0	0	0	0	0	1 (16.7)
注射部位紅斑	3 (50.0)	0	0	0	0	0
注射部位硬結	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	0	0
注射部位疼痛	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
注射部位反応	0	0	1 (16.7)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
鼻咽頭炎	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (16.7)	0
挫傷	0	0	0	0	1 (16.7)	0
転倒	0	0	0	0	1 (16.7)	0
臨床検査	6 (100.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	1 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (16.7)	0	0	0
血中コレステロール増加	2 (33.3)	0	3 (50.0)	2 (33.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (33.3)	0	0	0	0	1 (16.7)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0
血中リン増加	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	0	0
血中トリグリセリド増加	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
血中尿素増加	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	0	0

表 2.7.4.2-A-11　第 II 相試験（CPH-001）における有害事象の時期別発現頻度（続き）

	皮下投与コホート				筋肉内投与コホート	
器官別大分類 基本語	22.5 mg (N=6)		30 mg (N=6)		22.5 mg (N=6)	
臨床検査（続き）						
好酸球数増加	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
ヘマトクリット減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0
ヘモグロビン減少	3 (50.0)	0	0	2 (33.3)	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (16.7)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0
血小板数減少	0	0	0	1 (16.7)	0	0
赤血球数減少	2 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	0
体重増加	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
白血球数減少	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0
代謝および栄養障害	1 (16.7)	0	0	0	0	0
糖尿病	1 (16.7)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
筋骨格痛	0	0	1 (16.7)	0	0	0
弾発指	0	0	0	0	0	1 (16.7)
神経系障害	0	0	0	0	1 (16.7)	0
頭痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0
精神障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)
不安	0	0	0	0	0	1 (16.7)
生殖系および乳房障害	1 (16.7)	0	0	0	0	0
精巣上体炎	1 (16.7)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (16.7)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
皮膚乾燥	0	0	1 (16.7)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	1 (16.7)
血管障害	2 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)
ほてり	2 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)
高血圧	0	0	0	0	3 (50.0)	0

N 及び数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.3.2-1（表 14.3-1）

（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）

1）頻度が高くみられた有害事象

いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-A-12 に、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を表 2.7.4.2-A-13 に、また投与群ごとの程度別（Grade 1～5）有害事象の発現頻度（SOC 別、PT 別）及び投与群ごとの程度別（Grade 1～5）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（SOC 別、PT 別）を表 2.7.4.7-A-付録-1 及び表 2.7.4.7-A-付録-2 に示した。

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、TAP-144-SR(6M)群及びTAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ鼻咽頭炎22.2%（18/81例）、31.6%（25/79例）、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）、背部痛2.5%（2/81例）、10.1%（8/79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、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）、12.7%（10/79例）、注射部位紅斑13.6%（11/81例）、7.6%（6/79例）であった。

有害事象の多くはGrade 1又はGrade 2であった。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。

投与群間の発現頻度に5%以上の差が認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、糖尿病（2型糖尿病含む）、注射部位紅斑であり、いずれもTAP-144-SR(6M)群に多く認められたが、程度はいずれもGrade 2以下であった。

表 2.7.4.2-A-12　第 III 相試験（CPH-002）における有害事象の発現頻度
（いずれかの投与群で 2%以上）

器官別大分類	Number of Subjects (%)	
基本語	TAP-144-SR(6M) (N=81)	TAP-144-SR(3M) (N=79)
全事象	75(92.6)	71(89.9)
心臓障害	3(3.7)	-
心室性期外収縮	2(2.5)	-
耳および迷路障害	2(2.5)	7(8.9)
耳鳴	-	2(2.5)
回転性めまい	-	2(2.5)
眼障害	9(11.1)	5(6.3)
結膜炎	2(2.5)	-
アレルギー性結膜炎	2(2.5)	-
胃腸障害	21(25.9)	21(26.6)
便秘	3(3.7)	5(6.3)
齲歯	6(7.4)	1(1.3)
鼡径ヘルニア	1(1.2)	4(5.1)
痔核	3(3.7)	1(1.3)
胃食道逆流性疾患	1(1.2)	2(2.5)
口内炎	2(2.5)	1(1.3)
下痢	2(2.5)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	28(34.6)	23(29.1)
注射部位硬結	14(17.3)	11(13.9)
注射部位紅斑	12(14.8)	6(7.6)
注射部位疼痛	6(7.4)	5(6.3)
注射部位そう痒感	2(2.5)	3(3.8)
注射部位腫脹	2(2.5)	1(1.3)
肝胆道系障害	3(3.7)	2(2.5)
肝機能異常	3(3.7)	1(1.3)
免疫系障害	-	3(3.8)
季節性アレルギー	-	3(3.8)
感染症および寄生虫症	33(40.7)	40(50.6)
鼻咽頭炎	18(22.2)	25(31.6)
歯肉炎	1(1.2)	3(3.8)
口腔ヘルペス	1(1.2)	3(3.8)
帯状疱疹	2(2.5)	1(1.3)
歯周炎	1(1.2)	2(2.5)
気管支炎	2(2.5)	-
蓄膿	-	2(2.5)
インフルエンザ	2(2.5)	-
足部白癬	2(2.5)	-
傷害、中毒および処置合併症	21(25.9)	11(13.9)
転倒	6(7.4)	3(3.8)
挫傷	6(7.4)	1(1.3)
節足動物刺傷	3(3.7)	1(1.3)
肋骨骨折	3(3.7)	1(1.3)
創傷	1(1.2)	3(3.8)
処置による疼痛	2(2.5)	1(1.3)
創合併症	-	2(2.5)
臨床検査	22(27.2)	25(31.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5(6.2)	7(8.9)
血中ブドウ糖増加	3(3.7)	3(3.8)
血中トリグリセリド増加	4(4.9)	2(2.5)
体重増加	1(1.2)	5(6.3)
血中クレアチニン増加	2(2.5)	3(3.8)
血中インスリン増加	3(3.7)	1(1.3)
血中尿素増加	3(3.7)	1(1.3)
血中コレステロール増加	2(2.5)	1(1.3)
尿中血陽性	-	3(3.8)
白血球数減少	3(3.7)	-
代謝および栄養障害	11(13.6)	7(8.9)
糖尿病	5(6.2)	3(3.8)
高脂血症	3(3.7)	-
高尿酸血症	-	2(2.5)

表 2.7.4.2-A-12　第 III 相試験（CPH-002）における有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で 2%以上）（続き）

器官別大分類 基本語	Number of Subjects (%) TAP-144-SR(6M) (N=81)	 TAP-144-SR(3M) (N=79)
筋骨格系および結合組織障害	19(23.5)	19(24.1)
関節痛	5(6.2)	5(6.3)
背部痛	2(2.5)	8(10.1)
筋骨格硬直	2(2.5)	4(5.1)
四肢痛	2(2.5)	2(2.5)
筋骨格痛	1(1.2)	2(2.5)
腰部脊柱管狭窄症	2(2.5)	-
筋力低下	2(2.5)	-
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2(2.5)	7(8.9)
癌疼痛	-	2(2.5)
神経系障害	11(13.6)	6(7.6)
坐骨神経痛	2(2.5)	-
精神障害	3(3.7)	5(6.3)
不眠症	3(3.7)	5(6.3)
腎および尿路障害	4(4.9)	9(11.4)
腎機能障害	2(2.5)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11(13.6)	10(12.7)
咳嗽	1(1.2)	2(2.5)
アレルギー性鼻炎	1(1.2)	2(2.5)
上気道の炎症	3(3.7)	-
労作性呼吸困難	2(2.5)	-
鼻出血	-	2(2.5)
湿性咳嗽	-	2(2.5)
鼻漏	-	2(2.5)
皮膚および皮下組織障害	10(12.3)	9(11.4)
接触性皮膚炎	1(1.2)	3(3.8)
皮膚乾燥	-	3(3.8)
皮脂欠乏性湿疹	2(2.5)	-
そう痒症	2(2.5)	-
血管障害	10(12.3)	9(11.4)
ほてり	5(6.2)	5(6.3)
高血圧	5(6.2)	3(3.8)

N 及び数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）、Source： 5.3.5.1-1（表 12.2-1）

表 2.7.4.2-A-13　第 III 相試験（CPH-002）における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（SAS）（いずれかの投与群で 2%以上）

器官別大分類 基本語	Number of Subjects (%) TAP-144-SR(6M) (N=81)	 TAP-144-SR(3M) (N=79)
全事象	45(55.6)	36(45.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	24(29.6)	18(22.8)
注射部位硬結	14(17.3)	10(12.7)
注射部位紅斑	11(13.6)	6(7.6)
注射部位疼痛	5(6.2)	5(6.3)
注射部位そう痒感	2(2.5)	3(3.8)
注射部位腫脹	2(2.5)	1(1.3)
臨床検査	11(13.6)	11(13.9)
血中トリグリセリド増加	3(3.7)	2(2.5)
体重増加	1(1.2)	4(5.1)
血中コレステロール増加	2(2.5)	1(1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.2)	2(2.5)
代謝および栄養障害	7(8.6)	2(2.5)
糖尿病	5(6.2)	1(1.3)
筋骨格系および結合組織障害	2(2.5)	5(6.3)
筋骨格硬直	1(1.2)	4(5.1)
血管障害	7(8.6)	7(8.9)
ほてり	5(6.2)	5(6.3)
高血圧	2(2.5)	1(1.3)

N 及び数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）、Source： 5.3.5.1-1（表 12.2-2）

2）発現時期別の有害事象

発現時期別の有害事象を表 2.7.4.7-A-付録-3 に示した。

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。

2.7.4.2.1.3 死亡

（1）未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験（CPH-001）

本治験期間中に死亡例は報告されなかった。

（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）

本治験では治験薬の投与中止後、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。

本症例は、治験薬投与開始前の CT 検査にて肝腫瘤が指摘され、治験参加時に胃癌を合併していた可能性があったことから、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-A-14　死亡した症例のすべての有害事象一覧

症例番号	年齢	投与開始日	有害事象名	発現日 消失日	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬に関する措置	転帰
0219-008	[redacted]歳	20[redacted]11/13	遠隔転移を伴う胃癌	翌年※ 1/8 翌年※ 4/6	関連なし	Grade 5	重篤	投与中止	死亡
			呼吸困難	同年※ 12/30 －	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復

Source：5.3.5.1-1（表 14.3-7）

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

（1）未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験（CPH-001）

本治験期間中に重篤な有害事象は報告されなかった。

※新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

（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）

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。

表 2.7.4.2-A-15　TAP-144-SR(6M)群で重篤な有害事象を発現した症例のすべての有害事象一覧

症例番号	年齢	投与開始日	有害事象名	発現日 消失日	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬に関する措置	転帰
0203-006	7[redacted]歳	20[redacted]7/24	大腿骨骨折	同年※ 12/3 翌年※ 3/5	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
			注射部位硬結	同年※ 7/31 同年※ 9/10	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			高血圧	同年※ 8/8 —	関連あり	Grade 3	非重篤	投与量変更せず	未回復
			血中ブドウ糖増加	同年※ 10/16 —	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	軽快
			鼻咽頭炎	翌年※ 4/23 翌年※ 5/1	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
0204-010	6[redacted]歳	20[redacted]1/7	鼠径ヘルニア	同年※ 3/30 同年※ 5/6	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
0213-007	5[redacted]歳	20[redacted]10/11	肺の悪性新生物	翌年※ 4/9 翌年※ 8/23	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
			注射部位紅斑	同年※ 10/13 同年※ 11/1	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			インフルエンザ	翌年※ 1/23 翌年※ 2/1	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			肝機能異常	翌年※ 3/28 翌年※ 9/12	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			処置による疼痛	翌年※ 8/15 翌年※ 11/13	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			不眠症	翌年※ 8/13 翌年※ 8/23	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			創傷	翌年※ 8/14 翌年※ 8/15	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			譫妄	翌年※ 8/20 翌年※ 8/20	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			そう痒症	翌年※ 8/20 翌年※ 8/20	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復

※新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

表 2.7.4.2-A-15　TAP-144-SR(6M)群で重篤な有害事象を発現した症例のすべての有害事象一覧
（続き）

症例番号	年齢	投与開始日	有害事象名	発現日 消失日	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬に関する措置	転帰
0215-009	7[redacted]歳	20[redacted]9/12	肺梗塞	翌年※ 6/12 —	関連あり	Grade 3	重篤	投与量変更せず	軽快
			鼻咽頭炎	同年※ 10/25 同年※ 11/7	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			鼻咽頭炎	同年※ 12/7 同年※ 12/21	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			鼻咽頭炎	翌年※ 1/11 翌年※ 1/18	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			鼻咽頭炎	翌年※ 1/25 翌年※ 2/1	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			感覚鈍麻	同年※ 12/27 翌年※ 11/20	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			腎結石症	翌年※ 5/8 —	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
0216-014	8[redacted]歳	20[redacted]11/5	レヴィ小体型認知症	翌年※ 10/11 —	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	未回復
			ラクナ梗塞	翌年※ 10/2 —	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
0222-003	8[redacted]歳	20[redacted]11/7	脳梗塞	翌年※ 9/16 —	関連あり	Grade 2	重篤	投与量変更せず	軽快
			鼻咽頭炎	翌年※ 1/2 翌年※ 1/28	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			肋骨骨折	同年※ 11/24 翌年※ 1/19	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			糖尿病	翌年※ 8/20 翌年※ 11/12	関連あり	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			脂質代謝障害	翌年※ 9/24 翌年※ 10/15	関連あり	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			腎機能障害	翌年※ 6/19 —	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
0222-006	7[redacted]歳	20[redacted]2/6	胃腸出血	同年※ 10/26 同年※ 10/30	関連なし	Grade 1	重篤	投与量変更せず	回復
			ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	翌年※ 1/2 —	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	軽快

※新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

表 2.7.4.2-A-15　TAP-144-SR(6M)群で重篤な有害事象を発現した症例のすべての有害事象一覧
（続き）

症例番号	年齢	投与開始日	有害事象名	発現日 消失日	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬に関する措置	転帰
0222-006 (続き)			注射部位紅斑	同年※ 2/8 同年※ 2/20	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			注射部位腫脹	同年※ 2/8 同年※ 2/20	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			注射部位硬結	同年※ 2/8 同年※ 4/3	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			注射部位疼痛	同年※ 2/8 同年※ 2/20	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			痛風	同年※ 4/3 同年※ 6/19	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			発疹	同年※ 4/30 同年※ 9/17	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			甲状腺機能低下症	同年※ 6/19 —	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	軽快
			鼻咽頭炎	同年※ 7/28 同年※ 7/31	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			注射部位紅斑	同年※ 7/24 同年※ 8/21	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			注射部位腫脹	同年※ 7/24 同年※ 8/21	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			注射部位硬結	同年※ 7/24 同年※ 9/17	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			注射部位疼痛	同年※ 7/24 同年※ 8/21	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			痛風	同年※ 10/7 同年※ 11/10	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			口腔咽頭痛	同年※ 11/11 —	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	軽快
			貧血	同年※ 12/11 —	関連あり	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	軽快
			血小板数減少	翌年※ 1/31 翌年※ 2/26	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復

※新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

表 2.7.4.2-A-15　TAP-144-SR(6M)群で重篤な有害事象を発現した症例のすべての有害事象一覧（続き）

症例番号	年齢	投与開始日	有害事象名	発現日 消失日	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬に関する措置	転帰
0222-006 (続き)			不眠症	翌年※ 1/5 翌年※ 1/6	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			体重減少	翌年※ 1/14 —	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	未回復
0223-002	[redacted]歳	20[redacted]8/27	意識消失	翌年※ 2/20 翌年※ 3/2	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
			筋力低下	翌年※ 3/2 —	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	未回復
			メニエール病	同年※ 9/25 —	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	軽快
			挫傷	翌年※ 5/2 翌年※ 5/21	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			転倒	翌年※ 5/2 翌年※ 5/2	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
0223-003	[redacted]歳	20[redacted]4/9	大腸ポリープ	同年※ 7/18 同年※ 10/10	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
			注射部位硬結	同年※ 5/1 同年※ 7/30	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			注射部位紅斑	同年※ 5/1 同年※ 7/30	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			背部痛	同年※ 6/18 —	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
			前立腺炎	同年※ 10/26 —	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	未回復
			結膜炎	翌年※ 2/13 翌年※ 2/15	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			高脂血症	同年※ 11/19 翌年※ 1/14	関連なし	Grade 3	非重篤	投与量変更せず	回復
			痔核	翌年※ 3/18 —	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復

Source：5.3.5.1-1（表 14.3-8）
※死亡例については表 2.7.4.2-A-14 参照

※新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

表 2.7.4.2-A-16　TAP-144-SR(3M)群で重篤な有害事象を発現した症例のすべての有害事象一覧

症例番号	年齢	投与開始日	有害事象名	発現日 消失日	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬に関する措置	転帰
0201-002	7[redacted]歳	20[redacted]7/18	**糖尿病**	同年※ 8/15 翌年※ 1/21	関連なし	Grade 2	**重篤**	投与量変更せず	回復
			肺腺癌	同年※ 12/5 翌年※ 4/5	関連なし	Grade 4	**重篤**	投与中止	回復
			注射部位内出血	同年※ 7/25 同年※ 8/1	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			注射部位硬結	同年※ 8/1 翌年※ 4/5	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			血中トリグリセリド増加	同年※ 10/10 翌年※ 4/5	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			血中アルカリホスファターゼ増加	同年※ 11/7 翌年※ 1/10	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			尿中蛋白陽性	同年※ 8/15 同年※ 12/28	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
0205-001	7[redacted]歳	20[redacted]10/22	**膀胱癌**	翌年※ 6/8 —	関連なし	Grade 3	**重篤**	投与量変更せず	軽快
			不眠症	翌年※ 7/29 翌年※ 7/29	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			便秘	翌年※ 7/31 —	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	軽快
			ブドウ膜炎	翌年※ 8/7 —	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	未回復
			尿道狭窄	翌年※ 9/13 翌年※ 9/13	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			処置による疼痛	翌年※ 7/30 翌年※ 8/7	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			前立腺炎	翌年※ 8/7 翌年※ 8/11	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			痔核	翌年※ 8/2 —	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復

※新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

表 2.7.4.2-A-16　TAP-144-SR(3M)群で重篤な有害事象を発現した症例のすべての有害事象一覧（続き）

症例番号	年齢	投与開始日	有害事象名	発現日 消失日	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬に関する措置	転帰
0216-017	7[redacted]歳	20[redacted]12/21	末梢動脈閉塞性疾患	翌年※ 10/4 －	関連あり	Grade 3	重篤	投与量変更せず	軽快
			鼻咽頭炎	翌年※ 1/7 翌年※ 1/11	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			鼻出血	翌年※ 5/7 翌年※ 7/8	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			肺嚢胞	翌年※ 6/5 －	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	軽快
			筋痙縮	翌年※ 5/30 翌年※ 6/4	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
0217-009	7[redacted]歳	20[redacted]11/7	膀胱結石	翌年※ 1/28 翌年※ 1/31	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
			処置後出血	翌年※ 1/29 翌年※ 2/27	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			季節性アレルギー	翌年※ 3/27 翌年※ 4/24	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			女性化乳房	翌年※ 4/24 －	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
0218-002	7[redacted]歳	20[redacted]9/6	胃癌	同年※ 10/23 翌年※ 1/9	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
			ヘリコバクター感染	翌年※ 1/30 翌年※ 6/7	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			注射部位硬結	翌年※ 5/16 翌年※ 7/22	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			節足動物刺傷	翌年※ 5/19 翌年※ 5/28	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			節足動物刺傷	翌年※ 6/3 翌年※ 6/5	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			アレルギー性鼻炎	翌年※ 6/10 －	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	未回復
			背部痛	翌年※ 4/15 －	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	軽快
			関節痛	翌年※ 7/1 －	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	軽快

※新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

表 2.7.4.2-A-16　TAP-144-SR(3M)群で重篤な有害事象を発現した症例のすべての有害事象一覧（続き）

症例番号	年齢	投与開始日	有害事象名	発現日 消失日	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬に関する措置	転帰
0219-002	8[redacted]歳	20[redacted]8/3	穿孔性虫垂炎	翌年※ 5/20 翌年※ 6/17	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
			廃用症候群	翌年※ 5/30 翌年※ 9/23	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
			創合併症	翌年※ 5/27 －	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	未回復
			血中ブドウ糖増加	翌年※ 5/28 翌年※ 5/29	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			おむつ皮膚炎	翌年※ 5/31 翌年※ 6/13	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			皮膚乾燥	翌年※ 5/31 －	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	未回復
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	翌年※ 5/31 翌年※ 6/13	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	翌年※ 5/31 翌年※ 6/17	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			足変形	翌年※ 6/1 －	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	未回復
			不眠症	翌年※ 6/4 翌年※ 6/30	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			カンジダ性亀頭炎	翌年※ 6/4 翌年※ 6/19	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			便秘	翌年※ 6/14 －	関連なし	Grade 3	非重篤	投与量変更せず	未回復
			転倒	翌年※ 6/25 翌年※ 6/25	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			創傷	翌年※ 6/25 翌年※ 7/5	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			挫傷	翌年※ 6/25 －	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	未回復
			処置後合併症	翌年※ 5/29 翌年※ 6/14	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復

※新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

表 2.7.4.2-A-16　TAP-144-SR(3M)群で重篤な有害事象を発現した症例のすべての有害事象一覧
（続き）

症例番号	年齢	投与開始日	有害事象名	発現日 消失日	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬に関する措置	転帰
0219-002 (続き)			食欲減退	翌年※ 7/5 －	関連なし	Grade 3	非重篤	投与量変更せず	未回復
0219-010	[redacted]歳	20[redacted]3/7	白内障	同年※ 10/19 同年※ 12/13	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
			喘息	同年※ 5/13 同年※ 5/17	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			蕁麻疹	同年※ 5/22 同年※ 5/23	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			亜イレウス	同年※ 9/26 同年※ 10/10	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			蓄膿	同年※ 4/4 翌年※ 3/6	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			発疹	同年※ 11/5 同年※ 11/14	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			鼻咽頭炎	翌年※ 1/27 翌年※ 2/10	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			口腔ヘルペス	翌年※ 1/27 翌年※ 2/10	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			肝機能検査異常	翌年※ 2/6 翌年※ 3/6	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
0219-011	[redacted]歳	20[redacted]3/28	鼡径ヘルニア	同年※ 6/10 同年※ 7/17	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
			緊張性膀胱	同年※ 5/16 －	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	未回復
			憩室炎	同年※ 5/20 同年※ 6/10	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
			倦怠感	同年※ 4/17 同年※ 7/17	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			口渇	同年※ 5/24 同年※ 5/25	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			創合併症	同年※ 7/17 同年※ 7/28	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
			尿中血陽性	同年※ 7/25 同年※ 8/21	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復

※新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

表 2.7.4.2-A-16　TAP-144-SR(3M)群で重篤な有害事象を発現した症例のすべての有害事象一覧（続き）

症例番号	年齢	投与開始日	有害事象名	発現日 消失日	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬に関する措置	転帰
0219-011 (続き)			ほてり	同年※ 9/13 —	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
			脂肪肝	同年※ 5/27 —	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
			糖尿病	同年※ 11/7 —	関連あり	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	未回復
			不眠症	同年※ 12/25 —	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復

Source：5.3.5.1-1（表 14.3-9）

2.7.4.2.1.5 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、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[7]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

※新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

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。本事象（症例番号：0203-002）は、外科的処置及び薬剤による治療によって回復した。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（表 2.7.4.2-A-17、表 2.7.4.2-A-18）。