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；以下、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、医薬品規制用語集日本語版（MedDRA/J）のバージョン16.1を用いて読み替えた。

（2）バイタルサイン、体重、臨床検査成績、12誘導心電図、骨塩量（DXA法）

「安全性データの解析対象集団」を対象として、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量について、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を投与群別に作成した。

2.7.4.2.1.1 安全性の検討

有害事象の概要を表2.7.4.2-B-1に示した。

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

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

投与中止に至った有害事象は9例〔TAP-144-SR(6M)群：4例、TAP-144-SR(3M)群：5例〕に認められ、重篤な有害事象はTAP-144-SR(6M)群で7.2%（6/83例）、TAP-144-SR(3M)群で8.3%（7/84例）であった。重篤な有害事象のうち、死亡は認められなかった。

表 2.7.4.2-B-1　有害事象の概要

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

N 及び数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.5.1-2 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）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-B-2 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-B-3 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-B-付録-1 及び表 2.7.4.7-B-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 98.8%（82/83 例）、TAP-144-SR(3M)群で 97.6%（82/84 例）であった。

いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、ほてり 51.8%（43/83 例）、57.1%（48/84 例）、鼻咽頭炎 56.6%（47/83 例）、50.0%（42/84 例）、放射線皮膚損傷 37.3%（31/83 例）、46.4%（39/84 例）、注射部位硬結 43.4%（36/83 例）、39.3%（33/84 例）、注射部位疼痛 28.9%（24/83 例）、31.0%（26/84 例）、白血球数減少 32.5%（27/83 例）、22.6%（19/84 例）、頭痛 25.3%（21/83 例）、22.6%（19/84 例）、関節痛 21.7%（18/83 例）、23.8%（20/84 例）、倦怠感 15.7%（13/83 例）、15.5%（13/84 例）、注射部位紅斑 15.7%（13/83 例）、9.5%（8/84 例）、筋骨格硬直 13.3%（11/83 例）、10.7%（9/84 例）、体重増加 14.5%（12/83 例）、9.5%（8/84 例）、背部痛 15.7%（13/83 例）、7.1%（6/84 例）、不眠症 12.0%（10/83 例）、10.7%（9/84 例）、注射部位腫脹 14.5%（12/83 例）、6.0%（5/84 例）、多汗症 10.8%（9/83 例）、8.3%（7/84 例）、悪心 8.4%（7/83 例）、10.7%（9/84 例）、便秘 15.7%（13/83 例）、2.4%（2/84 例）、浮動性めまい 7.2%（6/83 例）、10.7%（9/84 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 3.6%（3/83 例）、14.3%（12/84 例）、発疹 10.8%（9/83 例）、7.1%（6/84 例）及び湿疹 3.6%（3/83 例）、10.7%（9/84 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で92.8%（77/83例）、TAP-144-SR(3M)群で95.2%（80/84例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度のうち、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、ほてり50.6%（42/83例）、56.0%（47/84例）、注射部位硬結43.4%（36/83例）、39.3%（33/84例）、注射部位疼痛28.9%（24/83例）、28.6%（24/84例）、白血球数減少18.1%（15/83例）、16.7%（14/84例）、注射部位紅斑15.7%（13/83例）、9.5%（8/84例）、関節痛16.9%（14/83例）、17.9%（15/84例）、倦怠感12.0%（10/83例）、11.9%（10/84例）、体重増加14.5%（12/83例）、8.3%（7/84例）、頭痛13.3%（11/83例）、8.3%（7/84例）、筋骨格硬直12.0%（10/83例）、8.3%（7/84例）、注射部位腫脹14.5%（12/83例）、4.8%（4/84例）、多汗症10.8%（9/83例）、8.3%（7/84例）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加3.6%（3/83例）、11.9%（10/84例）であった。

有害事象の程度は多くが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16.9%（14/83例）及びGrade 4が1.2%（1/83例）、TAP-144-SR(3M)群では、Grade 3が21.4%（18/84例）に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、TAP-144-SR(6M)群では、Grade 3の血中トリグリセリド増加、痔瘻、肝機能検査異常、高脂血症及び間質性肺疾患が、それぞれ1.2%（1/83例）、また、TAP-144-SR(3M)群では、Grade 3のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加3.6%（3/84例）、高血圧が2.4%（2/84例）、体重増加、好中球数減少、血中トリグリセリド増加及び間質性肺疾患が、それぞれ1.2%（1/84例）認められた。なお、TAP-144-SR(6M)群で認められたGrade 4の1例は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり、治験薬との因果関係は否定された。

両群間の発現頻度に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、注射部位紅斑、注射部位腫脹、体重増加、頭痛、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びほてりであり、注射部位紅斑、注射部位腫脹、体重増加及び頭痛は、TAP-144-SR(6M)群に多く認められた。多くの有害事象の程度はGrade 1又はGrade 2であり、Grade 3の有害事象はTAP-144-SR(3M)群で体重増加が1例（症例番号：2217-001）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が3例に認められた（症例番号：2205-001、2205-002、2214-008）。2217-001でみられた体重増加は、Day 169から徐々に変動がみられていたものの、担当医は試験継続可能と判断し、試験を継続し、完了した。治験終了時には投与開始前の52.7 kgから63.4 kgに増加したため（20.3%増）、担当医は、2217-001でみられた体重増加を治験薬との因果関係が否定できないGrade 3の有害事象と判定し、また、TAMによる非アルコール性脂肪性肝炎と考えられる有害事象（脂肪肝）との関連性を示唆した。2205-001でみられたγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は、治験薬による可能性も完全に否定できないことから治験薬との因果関係は否定されなかったが、TAMが原因として強く疑われたため、TAMの併用が必要な本治験の継続は困難と担当医が判断し、治験を中止した。なお、本事象は治験中止後の追跡調査中に軽快した。2205-002では、投与期間中にγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は回復傾向が認められたものの、治験終了時まで継続した。担当医は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加はTAMの影響も強いと考えたが、治験終了後もホルモン療法を継続する治療方針のため、回復を見込むことが難しく、追跡不要と判断し、通常診療下で追跡するこ

とになった。また、2214-008 では、投与期間中にγ-グルタミルトランスフェラーゼ値が上昇したことから、TAM を一時休薬し、その後、改善傾向が認められたことから、TAM の投薬を再開した。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は治験終了時に回復した。

表 2.7.4.2-B-2　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 基本語	Number of Subjects (%)			
	TAP-144-SR(6M) (N=83)		TAP-144-SR(3M) (N=84)	
全事象	82	(98.8)	82	(97.6)
心臓障害	7	(8.4)	3	(3.6)
動悸	7	(8.4)	3	(3.6)
耳および迷路障害	7	(8.4)	6	(7.1)
回転性めまい	4	(4.8)	3	(3.6)
耳鳴	2	(2.4)	-	
眼障害	13	(15.7)	10	(11.9)
結膜炎	5	(6.0)	3	(3.6)
アレルギー性結膜炎	1	(1.2)	2	(2.4)
眼乾燥	1	(1.2)	2	(2.4)
霧視	-		2	(2.4)
胃腸障害	38	(45.8)	35	(41.7)
悪心	7	(8.4)	9	(10.7)
便秘	13	(15.7)	2	(2.4)
嘔吐	6	(7.2)	4	(4.8)
胃炎	6	(7.2)	3	(3.6)
上腹部痛	4	(4.8)	3	(3.6)
下痢	5	(6.0)	2	(2.4)
口内炎	3	(3.6)	2	(2.4)
腹部不快感	-		4	(4.8)
腹痛	3	(3.6)	2	(2.4)
齲歯	4	(4.8)	2	(2.4)
下腹部痛	-		4	(4.8)
胃食道逆流性疾患	-		3	(3.6)
歯痛	-		7	(8.3)
腹部膨満	1	(1.2)	2	(2.4)
裂肛	-		2	(2.4)
胃腸障害	2	(2.4)	-	
一般・全身障害および投与部位の状態	59	(71.1)	59	(70.2)
注射部位硬結	36	(43.4)	33	(39.3)
注射部位疼痛	24	(28.9)	26	(31.0)
倦怠感	13	(15.7)	13	(15.5)
注射部位紅斑	13	(15.7)	8	(9.5)
注射部位腫脹	12	(14.5)	5	(6.0)
注射部位内出血	5	(6.0)	7	(8.3)
発熱	4	(4.8)	5	(6.0)
易刺激性	2	(2.4)	2	(2.4)
末梢性浮腫	2	(2.4)	4	(4.8)
異常感	3	(3.6)	1	(1.2)
注射部位そう痒感	1	(1.2)	3	(3.6)
疲労	2	(2.4)	-	
熱感	-		2	(2.4)
肝胆道系障害	8	(9.6)	12	(14.3)
脂肪肝	6	(7.2)	8	(9.5)
肝機能異常	3	(3.6)	3	(3.6)
免疫系障害	6	(7.2)	5	(6.0)
季節性アレルギー	4	(4.8)	3	(3.6)
造影剤アレルギー	2	(2.4)	1	(1.2)
感染症および寄生虫症	64	(77.1)	58	(69.0)
鼻咽頭炎	47	(56.6)	42	(50.0)
インフルエンザ	8	(9.6)	4	(4.8)
上気道感染	4	(4.8)	1	(1.2)
膀胱炎	5	(6.0)	3	(3.6)

表 2.7.4.2-B-2　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=83)		TAP-144-SR(3M) (N=84)	
感染症および寄生虫症（続き）	64	(77.1)	58	(69.0)
胃腸炎	3	(3.6)	3	(3.6)
口腔ヘルペス	4	(4.8)	2	(2.4)
咽頭炎	2	(2.4)	1	(1.2)
鼻炎	4	(4.8)	1	(1.2)
白癬感染	-		3	(3.6)
蜂巣炎	1	(1.2)	2	(2.4)
ヘリコバクター性胃炎	2	(2.4)	-	
麦粒腫	2	(2.4)	1	(1.2)
尿路感染	2	(2.4)	-	
腟感染	-		3	(3.6)
外陰部腟カンジダ症	2	(2.4)	1	(1.2)
傷害、中毒および処置合併症	46	(55.4)	57	(67.9)
放射線皮膚損傷	31	(37.3)	39	(46.4)
放射線性肺臓炎	7	(8.4)	3	(3.6)
処置による疼痛	3	(3.6)	6	(7.1)
創合併症	2	(2.4)	5	(6.0)
節足動物刺傷	2	(2.4)	3	(3.6)
挫傷	2	(2.4)	2	(2.4)
転倒	2	(2.4)	4	(4.8)
肋骨骨折	3	(3.6)	1	(1.2)
足骨折	-		3	(3.6)
裂傷	2	(2.4)	-	
放射線関連痛	-		2	(2.4)
創傷	-		2	(2.4)
臨床検査	60	(72.3)	49	(58.3)
白血球数減少	27	(32.5)	19	(22.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(3.6)	12	(14.3)
体重増加	12	(14.5)	8	(9.5)
心電図 QT 延長	7	(8.4)	4	(4.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	(6.0)	3	(3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)	4	(4.8)
血中トリグリセリド増加	4	(4.8)	3	(3.6)
骨密度減少	3	(3.6)	5	(6.0)
好中球数減少	1	(1.2)	3	(3.6)
体重減少	3	(3.6)	2	(2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)	3	(3.6)
血中インスリン増加	1	(1.2)	2	(2.4)
血圧上昇	3	(3.6)	1	(1.2)
血中尿酸増加	2	(2.4)	1	(1.2)
尿中血陽性	3	(3.6)	1	(1.2)
肝機能検査異常	1	(1.2)	4	(4.8)
ヘモグロビン減少	-		2	(2.4)
リンパ球数減少	2	(2.4)	-	
代謝および栄養障害	5	(6.0)	5	(6.0)
高脂血症	3	(3.6)	-	
高トリグリセリド血症	1	(1.2)	2	(2.4)
食欲減退	-		2	(2.4)
筋骨格系および結合組織障害	49	(59.0)	43	(51.2)
関節痛	18	(21.7)	20	(23.8)
筋骨格硬直	11	(13.3)	9	(10.7)
背部痛	13	(15.7)	6	(7.1)
骨粗鬆症	5	(6.0)	3	(3.6)

表 2.7.4.2-B-2　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=83)		TAP-144-SR(3M) (N=84)	
筋骨格系および結合組織障害（続き）	49	(59.0)	43	(51.2)
筋骨格系胸痛	2	(2.4)	4	(4.8)
筋骨格痛	4	(4.8)	2	(2.4)
四肢痛	3	(3.6)	4	(4.8)
筋肉痛	2	(2.4)	2	(2.4)
関節周囲炎	1	(1.2)	3	(3.6)
関節硬直	2	(2.4)	1	(1.2)
筋痙縮	2	(2.4)	2	(2.4)
滑液嚢腫	2	(2.4)	-	
骨嚢腫	2	(2.4)	-	
椎間板突出	-		2	(2.4)
頚部痛	-		2	(2.4)
腱鞘炎	2	(2.4)	1	(1.2)
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	(2.4)	3	(3.6)
子宮平滑筋腫	2	(2.4)	1	(1.2)
神経系障害	28	(33.7)	33	(39.3)
頭痛	21	(25.3)	19	(22.6)
浮動性めまい	6	(7.2)	9	(10.7)
傾眠	-		6	(7.1)
自律神経失調	-		2	(2.4)
末梢性感覚ニューロパチー	2	(2.4)	-	
精神障害	13	(15.7)	15	(17.9)
不眠症	10	(12.0)	9	(10.7)
うつ病	1	(1.2)	4	(4.8)
不安	2	(2.4)	2	(2.4)
腎および尿路障害	7	(8.4)	3	(3.6)
頻尿	1	(1.2)	2	(2.4)
血尿	3	(3.6)	-	
生殖系および乳房障害	20	(24.1)	18	(21.4)
閉経期症状	5	(6.0)	6	(7.1)
性器出血	3	(3.6)	4	(4.8)
子宮内膜肥厚	3	(3.6)	2	(2.4)
性器分泌物	2	(2.4)	3	(3.6)
不正子宮出血	2	(2.4)	3	(3.6)
月経困難症	2	(2.4)	-	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19	(22.9)	13	(15.5)
咳嗽	5	(6.0)	6	(7.1)
喘息	3	(3.6)	-	
アレルギー性鼻炎	1	(1.2)	2	(2.4)
呼吸困難	-		2	(2.4)
上気道の炎症	3	(3.6)	1	(1.2)
口腔咽頭痛	2	(2.4)	-	
皮膚および皮下組織障害	40	(48.2)	37	(44.0)
多汗症	9	(10.8)	7	(8.3)
発疹	9	(10.8)	6	(7.1)
湿疹	3	(3.6)	9	(10.7)
接触性皮膚炎	3	(3.6)	4	(4.8)
そう痒症	3	(3.6)	3	(3.6)
紅斑	3	(3.6)	2	(2.4)
爪の障害	3	(3.6)	2	(2.4)
汗腺障害	3	(3.6)	2	(2.4)
蕁麻疹	3	(3.6)	2	(2.4)

表 2.7.4.2-B-2　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=83)		TAP-144-SR(3M) (N=84)	
皮膚および皮下組織障害（続き）	40	(48.2)	37	(44.0)
皮膚乾燥	3	(3.6)	1	(1.2)
ケロイド瘢痕	1	(1.2)	2	(2.4)
汗疹	2	(2.4)	1	(1.2)
爪甲離床症	-		2	(2.4)
色素沈着障害	-		2	(2.4)
血管障害	45	(54.2)	51	(60.7)
ほてり	43	(51.8)	48	(57.1)
高血圧	5	(6.0)	4	(4.8)
リンパ浮腫	-		2	(2.4)

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

表 2.7.4.2-B-3　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
（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=83)		TAP-144-SR(3M) (N=84)	
全事象	77	(92.8)	80	(95.2)
心臓障害	7	(8.4)	3	(3.6)
動悸	7	(8.4)	3	(3.6)
耳および迷路障害	4	(4.8)	1	(1.2)
耳鳴	2	(2.4)	-	
胃腸障害	11	(13.3)	9	(10.7)
悪心	2	(2.4)	3	(3.6)
便秘	4	(4.8)	1	(1.2)
下腹部痛	-		2	(2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	58	(69.9)	54	(64.3)
注射部位硬結	36	(43.4)	33	(39.3)
注射部位疼痛	24	(28.9)	24	(28.6)
注射部位紅斑	13	(15.7)	8	(9.5)
倦怠感	10	(12.0)	10	(11.9)
注射部位腫脹	12	(14.5)	4	(4.8)
注射部位内出血	5	(6.0)	5	(6.0)
易刺激性	2	(2.4)	2	(2.4)
注射部位そう痒感	1	(1.2)	3	(3.6)
疲労	2	(2.4)	-	
異常感	2	(2.4)	-	
末梢性浮腫	1	(1.2)	2	(2.4)
肝胆道系障害	8	(9.6)	9	(10.7)
脂肪肝	6	(7.2)	7	(8.3)
肝機能異常	3	(3.6)	2	(2.4)
感染症および寄生虫症	3	(3.6)	2	(2.4)
腟感染	-		2	(2.4)
臨床検査	44	(53.0)	42	(50.0)
白血球数減少	15	(18.1)	14	(16.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(3.6)	10	(11.9)
体重増加	12	(14.5)	7	(8.3)
心電図 QT 延長	5	(6.0)	4	(4.8)
骨密度減少	3	(3.6)	5	(6.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)	3	(3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)	3	(3.6)
血中インスリン増加	1	(1.2)	2	(2.4)
血中トリグリセリド増加	2	(2.4)	3	(3.6)
血中尿酸増加	2	(2.4)	1	(1.2)
血圧上昇	2	(2.4)	1	(1.2)
肝機能検査異常	1	(1.2)	3	(3.6)
好中球数減少	-		2	(2.4)
体重減少	2	(2.4)	-	
代謝および栄養障害	5	(6.0)	3	(3.6)
高脂血症	3	(3.6)	-	
高トリグリセリド血症	1	(1.2)	2	(2.4)

表 2.7.4.2-B-3　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
（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=83)		TAP-144-SR(3M) (N=84)	
筋骨格系および結合組織障害	29	(34.9)	25	(29.8)
関節痛	14	(16.9)	15	(17.9)
筋骨格硬直	10	(12.0)	7	(8.3)
骨粗鬆症	5	(6.0)	3	(3.6)
背部痛	3	(3.6)	2	(2.4)
関節硬直	2	(2.4)	1	(1.2)
筋痙縮	2	(2.4)	2	(2.4)
四肢痛	-		2	(2.4)
関節周囲炎	-		2	(2.4)
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	(2.4)	-	
子宮平滑筋腫	2	(2.4)	-	
神経系障害	16	(19.3)	16	(19.0)
頭痛	11	(13.3)	7	(8.3)
浮動性めまい	4	(4.8)	5	(6.0)
傾眠	-		3	(3.6)
精神障害	8	(9.6)	11	(13.1)
不眠症	5	(6.0)	6	(7.1)
うつ病	1	(1.2)	4	(4.8)
腎および尿路障害	3	(3.6)	2	(2.4)
頻尿	1	(1.2)	2	(2.4)
血尿	2	(2.4)	-	
生殖系および乳房障害	16	(19.3)	14	(16.7)
閉経期症状	5	(6.0)	5	(6.0)
性器出血	2	(2.4)	4	(4.8)
子宮内膜肥厚	3	(3.6)	1	(1.2)
不正子宮出血	1	(1.2)	3	(3.6)
性器分泌物	1	(1.2)	3	(3.6)
皮膚および皮下組織障害	18	(21.7)	18	(21.4)
多汗症	9	(10.8)	7	(8.3)
汗腺障害	3	(3.6)	2	(2.4)
爪の障害	2	(2.4)	1	(1.2)
そう痒症	-		3	(3.6)
発疹	3	(3.6)	1	(1.2)
湿疹	-		2	(2.4)
血管障害	44	(53.0)	49	(58.3)
ほてり	42	(50.6)	47	(56.0)
高血圧	5	(6.0)	4	(4.8)

N 及び数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.5.1-2（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-B-付録-3 に示した。

有害事象の時期別発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群及びTAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、投与1～84日目96.4%（80/83例）、90.5%（76/84例）、85～168日目69.9%（58/83例）、76.2%（64/84例）、169～252日目77.1%（64/83例）、76.8%（63/82例）、253～336日目60.5%（49/81例）、61.3%（49/80例）、337～420日目55.7%（44/79例）、46.3%（37/80例）、421～504日目46.8%（36/77例）、44.9%（35/78例）、505～588日目45.5%（35/77例）、39.7%（31/78例）、588日目以降37.7%（29/77例）、40.3%（31/77例）であった。有害事象の発現頻度は、両群ともに投与初期（投与1～84日目）に最も多くみられ、その後、発現頻度は時期が経つとともに低下する傾向がみられた。

投与初期に比較的多くみられた有害事象の投与初期の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で放射線皮膚損傷37.3%（31/83例）、注射部位硬結36.1%（30/83例）、ほてり32.5%（27/83例）、注射部位疼痛24.1%（20/83例）、白血球数減少24.1%（20/83例）、頭痛10.8%（9/83例）、注射部位紅斑9.6%（8/83例）、倦怠感8.4%（7/83例）、便秘7.2%（6/83例）、TAP-144-SR(3M)群で放射線皮膚損傷46.4%（39/84例）、ほてり35.7%（30/84例）、注射部位硬結29.8%（25/84例）、注射部位疼痛22.6%（19/84例）、白血球数減少16.7%（14/84例）、頭痛11.9%（10/84例）、倦怠感10.7%（9/84例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加10.7%（9/84例）、咳嗽7.1%（6/84例）、注射部位紅斑7.1%（6/84例）であった。一方、投与初期以降に比較的多くみられた有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で関節痛が169～252日目に9.6%（8/83例）、TAP-144-SR(3M)群で脂肪肝が169～252日目に7.3%（6/82例）、関節痛が337～420日目に7.5%（6/80例）であった。

2.7.4.2.1.3 死亡

本治験期間中に死亡例は報告されなかった。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

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

表 2.7.4.2-B-4　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

群	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
6M	2207-011	[redacted]歳	20[redacted]8/8	間質性肺疾患	翌年※ 1/23 翌年※ 12/11	関連あり	Grade 3	重篤	投与中止	回復
				白血球数減少	同年※ 9/5 同年※ 10/3	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				うつ病	同年※ 9/5 翌年※ 4/17	関連あり	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	翌年※ 1/6 翌年※ 1/23	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				不眠症	翌年※ 3/18 翌年※ 4/17	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				鼻炎	翌年※ 2/20 翌年※ 4/30	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				排尿困難	翌年※ 4/24 翌年※ 6/17	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				眼精疲労	翌年※ 6/5 翌年※ 9/4	関連なし	Grade 2	非重篤	該当せず	回復
				クッシング様	翌年※ 6/12 翌年※ 9/4	関連なし	Grade 1	非重篤	該当せず	回復
6M	2209-003	[redacted]歳	20[redacted]7/31	痔瘻	翌年※ 3/11 翌年※ 5/10	関連あり	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
				放射線皮膚損傷	同年※ 8/3 同年※ 9/1	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				ほてり	同年※ 8/11 -	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				筋骨格系胸痛	同年※ 11/2 同年※ 11/3	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				咽頭炎	同年※ 11/28 同年※ 12/7	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※ 1/16 翌年※ 2/19	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				動悸	翌年※ 2/8 翌年※ 2/8	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※ 2/18 翌年※ 2/23	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				浮動性めまい	翌年※ 2/8 翌年※ 2/8	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				尿路感染	翌年※ 3/27 翌年※ 4/19	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				咽頭炎	2年後※ 5/9 2年後※ 5/19	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
6M	2201-002	[redacted]歳	20[redacted]9/10	多発性硬化症	2年後※ 1/29 2年後※ 2/3	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
				インフルエンザ様疾患	同年※ 10/28 同年※ 10/31	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				ほてり	同年※ 11/8 -	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				易刺激性	同年※ 11/7 翌年※ 4/17	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				筋骨格硬直	翌年※ 4/17 -	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				歯肉炎	翌年※ 2/1 翌年※ 9/30	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-B-4　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）

群	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
6M	2201-002（続き）	4[redacted]歳	20[redacted]9/10	腎盂腎炎	翌年※ 11/16 翌年※ 11/26	関連なし	Grade 3	非重篤	投与量変更せず	回復
				腎盂腎炎	翌年※ 12/7 翌年※ 12/18	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				胃腸の炎症	翌年※ 12/11 翌年※ 12/18	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				体重増加	2年後※ 1/27 -	関連あり	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	未回復
				膀胱炎	2年後※ 3/26 2年後※ 4/21	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				胃腸の炎症	2年後※ 4/14 2年後※ 4/21	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
6M	2212-012	4[redacted]歳	20[redacted]1/22	眼瞼下垂	翌年※ 3/6 翌年※ 4/19	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
				頭痛	同年※ 1/29 同年※ 1/31	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				放射線皮膚損傷	同年※ 2/12 同年※ 5/14	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				ほてり	同年※ 2/10 -	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				鼻咽頭炎	同年※ 2/14 同年※ 2/15	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				爪の障害	同年※ 2/15 -	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				乳房痛	同年※ 3/7 同年※ 3/8	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				倦怠感	同年※ 2/25 同年※ 3/5	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				季節性アレルギー	同年※ 2/19 同年※ 5/16	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				頭痛	同年※ 3/21 同年※ 3/22	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				頭痛	同年※ 5/21 同年※ 5/29	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				頭痛	同年※ 6/28 同年※ 6/29	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				関節痛	同年※ 6/25 -	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				注射部位疼痛	同年※ 7/9 同年※ 7/11	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				脱毛症	同年※ 8/6 -	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				頭痛	同年※ 7/30 同年※ 8/1	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				回転性めまい	同年※ 8/7 同年※ 10/3	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				頭痛	同年※ 9/13 同年※ 9/14	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				頭痛	同年※ 9/26 同年※ 9/28	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				口腔咽頭痛	同年※ 9/19 同年※ 9/20	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-B-4　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）

群	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
6M	2212-012（続き）	4[redacted]歳	20[redacted]1/22	頭痛	同年※ 11/19 同年※ 11/20	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				頭痛	同年※ 12/7 同年※ 12/8	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※ 12/24 翌年※ 12/31	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※ 12/24 翌年※ 1/14	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				頭痛	翌年※ 10/17 翌年※ 10/19	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				発熱	翌年※ 1/7 翌年※ 1/8	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				頭痛	翌年※ 9/25 翌年※ 9/27	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				頭痛	翌年※ 8/22 翌年※ 8/24	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				浮動性めまい	翌年※ 2/10 翌年※ 3/3	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				関節痛	翌年※ 2/18 -	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				便秘	翌年※ 5/3 翌年※ 11/25	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				頭痛	翌年※ 7/18 翌年※ 7/20	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	翌年※ 8/1 翌年※ 8/8	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				頭痛	翌年※ 2/20 翌年※ 2/21	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				頭痛	翌年※ 2/8 翌年※ 2/10	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				頭痛	翌年※ 1/21 翌年※ 1/23	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
6M	2211-008	3[redacted]歳	20[redacted]10/30	胃腸炎	2年後※ 5/12 2年後※ 5/22	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
				伝染性単核症	2年後※ 6/23 2年後※ 9/2	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
				白血球数減少	同年※ 10/30 同年※ 11/13	-	Grade 2	非重篤	-	回復
				鼻咽頭炎	同年※ 11/17 同年※ 11/19	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				発疹	同年※ 11/17 同年※ 11/27	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※ 11/6 同年※ 11/13	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				肝機能異常	同年※ 11/27 翌年※ 5/17	関連あり	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				白血球数減少	翌年※ 1/22 翌年※ 2/15	関連あり	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				麦粒腫	翌年※ 8/9 翌年※ 8/23	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				白血球数減少	2年後※ 3/14 2年後※ 6/13	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-B-4　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）

群	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
6M	2215-005	4●歳	20●9/25	第7脳神経麻痺	翌年※ 1/16 2年後※ 7/30	関連なし	Grade 2	重篤	投与量変更せず	回復
				異常感	同年※ 9/25 同年※ 9/26	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				上気道感染	翌年※ 3/9 翌年※ 3/20	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				歯肉感染	翌年※ 3/25 翌年※ 5/31	関連なし	Grade 3	非重篤	投与量変更せず	回復
				白血球数減少	同年※ 11/21 翌年※ 1/16	関連あり	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				頭痛	翌年※ 7/3 翌年※ 7/5	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				悪心	翌年※ 7/3 翌年※ 7/5	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				白血球数減少	翌年※ 4/10 翌年※ 5/8	関連あり	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
3M	2201-006	4●歳	20●11/12	子宮頚部癌第0期	同年※ 11/26 翌年※ 3/12	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※ 11/13 同年※ 11/19	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				注射部位内出血	同年※ 11/19 同年※ 11/26	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				閉経期症状	同年※ 11/25 同年※ 12/1	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				閉経期症状	翌年※ 1/7 -	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				湿疹	翌年※ 3/20 翌年※ 4/9	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				腰椎穿刺後症候群	翌年※ 3/13 翌年※ 3/14	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
3M	2211-005	4●歳	20●9/18	胆石症	翌年※ 3/28 翌年※ 8/1	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
				気胸	2年後※ 7/1 2年後※ 7/6	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
				処置による疼痛	同年※ 9/25 -	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	未回復
				浮動性めまい	同年※ 12/18 同年※ 12/19	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				回転性めまい	同年※ 12/18 -	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				処置による疼痛	翌年※ 7/29 2年後※ 4/22	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				頭痛	翌年※ 7/30 翌年※ 7/30	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				悪心	翌年※ 7/30 翌年※ 7/30	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				腹部不快感	翌年※ 7/30 翌年※ 7/30	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				骨粗鬆症	翌年※ 7/23 -	関連あり	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	未回復
				浮動性めまい	翌年※ 11/5 翌年※ 11/6	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-B-4　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）

群	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
3M	2211-005（続き）	4[redacted]歳	20[redacted]9/18	食欲減退	2年後※ 7/3 2年後※ 7/5	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				注射部位疼痛	翌年※ 11/26 翌年※ 11/26	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
3M	2206-008	4[redacted]歳	20[redacted]9/4	副鼻腔炎	翌年※ 3/19 翌年※ 5/14	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	回復
				放射線皮膚損傷	同年※ 9/24 同年※ 11/27	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				アレルギー性結膜炎	同年※ 10/1 同年※ 10/30	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	同年※ 10/2 翌年※ 1/22	関連あり	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				呼吸困難	同年※ 11/27 翌年※ 2/13	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				胃食道逆流性疾患	翌年※ 1/22 -	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	軽快
				注射部位硬結	同年※ 11/29 同年※ 12/25	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※ 11/29 同年※ 12/25	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	翌年※ 2/19 翌年※ 7/9	関連あり	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				関節痛	翌年※ 8/7 -	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				光視症	翌年※ 8/11 翌年※ 8/11	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				湿疹	翌年※ 9/26 翌年※ 10/30	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				神経痛	翌年※ 8/10 -	関連あり	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	未回復
				上顆炎	翌年※ 8/16 翌年※ 11/14	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				傾眠	翌年※ 12/5 -	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				浮動性めまい	翌年※ 12/5 -	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				ほてり	2年後※ 4/15 -	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				血圧上昇	2年後※ 4/15 -	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				歯痛	2年後※ 7/6 -	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
3M	2207-012	4[redacted]歳	20[redacted]8/28	便潜血陽性	翌年※ 5/29 翌年※ 9/12	関連なし	Grade 1	重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	翌年※ 3/10 翌年※ 3/13	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-B-4　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）

群	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
3M	2213-010	4[redacted]歳	20[redacted]2/5	椎間板突出	同年※ 4/15 -	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	軽快
				放射線皮膚損傷	同年※ 2/15 同年※ 8/22	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				咳嗽	同年※ 2/14 同年※ 2/26	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				頭痛	同年※ 3/8 -	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				鼻咽頭炎	同年※ 3/16 同年※ 4/2	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				性器出血	同年※ 5/24 翌年※ 2/25	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				挫傷	同年※ 6/20 同年※ 6/27	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				転倒	同年※ 6/20 同年※ 6/20	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				脂肪肝	同年※ 7/25 -	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				子宮ポリープ	翌年※ 2/19 翌年※ 2/19	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				倦怠感	翌年※ 8/14 -	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
3M	2209-013	4[redacted]歳	20[redacted]11/6	ベーチェット症候群	2年後※ 7/5 -	関連なし	Grade 3	重篤	投与量変更せず	未回復
				注射部位硬結	同年※ 11/7 同年※ 11/13	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※ 11/18 同年※ 11/25	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				ブドウ膜炎	翌年※ 1/30 -	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	未回復
				注射部位硬結	翌年※ 4/24 翌年※ 4/26	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				注射部位疼痛	翌年※ 4/24 翌年※ 4/26	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				貧血	翌年※ 4/24 翌年※ 12/25	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				歯痛	翌年※ 5/11 翌年※ 5/13	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				ほてり	翌年※ 6/1 -	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				眼乾燥	翌年※ 8/5 翌年※ 9/9	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				関節痛	翌年※ 9/15 -	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				腟感染	2年後※ 3/1 2年後※ 3/20	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
3M	2210-001	4[redacted]歳	20[redacted]1/23	間質性肺疾患	翌年※ 1/30 翌年※ 4/30	関連あり	Grade 3	重篤	投与中止	回復
				表在性静脈炎	同年※ 1/16 同年※ 9/4	-	Grade 1	非重篤	-	回復
				耳不快感	同年※ 2/21 同年※ 2/28	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				季節性アレルギー	同年※ 3/1 同年※ 5/30	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-B-4　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）

群	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
3M	2210-001（続き）	4●歳	20●1/23	放射線皮膚損傷	同年※ 3/6 同年※ 9/4	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				傾眠	同年※ 2/15 同年※ 5/30	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	同年※ 4/11 同年※ 4/12	関連なし	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				ほてり	同年※ 4/13 -	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				多汗症	同年※ 4/13 -	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	未回復
				関節周囲炎	同年※ 6/1 翌年※ 3/8	関連あり	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	回復
				注射部位硬結	同年※ 7/17 同年※ 9/4	関連あり	Grade 1	非重篤	投与量変更せず	回復
				皮膚乾燥	翌年※ 2/27 -	関連なし	Grade 2	非重篤	投与量変更せず	未回復

Source：5.3.5.1-2（表 14.3-8、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更年期様症状が観察されることが知られていることから、その他の重要な有害事象としては、治験中止に至った有害事象、薬理作用による更年期様症状及び投与局所反応に関連する有害事象の検討を行った。

1）治験中止に至った有害事象

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

2）更年期様症状

TAP-144-SR の薬理作用による更年期様症状と考えられるほてり、頭痛、関節痛、倦怠感、筋骨格硬直、背部痛及び多汗症の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれほてり 51.8%（43/83 例）、57.1%（48/84 例）、頭痛 25.3%（21/83 例）、22.6%（19/84 例）、関節痛 21.7%（18/83 例）、23.8%（20/84 例）、倦怠感 15.7%（13/83 例）、15.5%（13/84 例）、筋骨格硬直 13.3%（11/83 例）、10.7%（9/84 例）、背部痛 15.7%（13/83

※新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

例）、7.1%（6/84 例）及び多汗症 10.8%（9/83 例）、8.3%（7/84 例）であった。また、これら有害事象の程度はすべて Grade 1 又は Grade 2 であった。

治験薬との因果関係が否定できないこれら有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、ほてり 50.6%（42/83 例）、56.0%（47/84 例）、関節痛 16.9%（14/83 例）、17.9%（15/84 例）、倦怠感 12.0%（10/83 例）、11.9%（10/84 例）、筋骨格硬直 12.0%（10/83 例）、8.3%（7/84 例）、多汗症 10.8%（9/83 例）、8.3%（7/84 例）、頭痛 13.3%（11/83 例）、8.3%（7/84 例）及び背部痛 3.6%（3/83 例）、2.4%（2/84 例）であった。

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

3）注射部位反応

TAP-144-SR の投与局所での有害事象として、注射部位反応（硬結、紅斑、疼痛等）が、TAP-144-SR(6M)群で 57.8%（48/83 例）に、TAP-144-SR(3M)群で 60.7%（51/84 例）に認められ、発現頻度は両群間で違いはなかった。このうち、主な注射部位反応は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、注射部位硬結 43.4%（36/83 例）、39.3%（33/84 例）、注射部位疼痛 28.9%（24/83 例）、31.0%（26/84 例）、注射部位紅斑 15.7%（13/83 例）、9.5%（8/84 例）、注射部位腫脹 14.5%（12/83 例）、6.0%（5/84 例）、注射部位内出血 6.0%（5/83 例）、8.3%（7/84 例）、注射部位そう痒感 1.2%（1/83 例）、3.6%（3/84 例）であった。いずれも Grade 2 以下で、非重篤であり、治験薬の投与中止に至る注射部位反応はみられなかった。両群に共通して、いずれの注射部位反応も初回投与後と比べて反復投与後の発現が減少する傾向がみられ、また、大部分は発現後 28 日以内に消失した（表 2.7.4.2-B-5、表 2.7.4.2-B-6）。

表 2.7.4.2-B-5　注射部位反応の発現から消失まで　TAP-144-SR(6M)群

器官別大分類 基本語	TAP-144-SR(6M)群　(N=83)					
	1<= - <=7[a]	8<= - <=14[a]	15<= - <=21[a]	22<= - <=28[a]	28<= - <=Max[a]	継続
一般・全身障害および投与部位の状態	25　(30.1)	20　(24.1)	15　(18.1)	11　(13.3)	15　(18.1)	1　(1.2)
注射部位硬結	7　(8.4)	10　(12.0)	9　(10.8)	8　(9.6)	11　(13.1)	1　(1.2)
注射部位疼痛	15　(18.1)	8　(9.6)	2　(2.4)	2　(2.4)	3　(3.6)	-
注射部位紅斑	7　(8.4)	3　(3.6)	3　(3.6)	1　(1.2)	2　(2.4)	-
注射部位腫脹	5　(6.0)	3　(3.6)	-	1　(1.2)	4　(4.8)	-
注射部位内出血	-	1　(1.2)	2　(2.4)	-	2　(2.4)	-
注射部位そう痒感	1　(1.2)	-	1　(1.2)	-	-	-
注射部位無菌性膿瘍	-	-	1　(1.2)	-	-	-
注射部位知覚消失	-	-	-	-	-	-
注射部位不快感	-	-	-	-	-	-

SAS の症例数を母数として%を算出。数字は症例数、（　）内は発現頻度

[a] 発現から消失までの日数

Source：5.3.5.1-2（表 14.3-6）

表 2.7.4.2-B-6　注射部位反応の発現から消失まで　TAP-144-SR(3M)群

器官別大分類 基本語	TAP-144-SR(3M)群　(N=84)					
	1<= - <=7[a]	8<= - <=14[a]	15<= - <=21[a]	22<= - <=28[a]	28<= - <=Max[a]	継続
一般・全身障害および投与部位の状態	28　(33.3)	19　(22.6)	9　(10.7)	6　(7.1)	13　(15.5)	1　(1.2)
注射部位硬結	11　(13.1)	9　(10.7)	4　(4.8)	3　(3.6)	11　(13.1)	1　(1.2)
注射部位疼痛	18　(21.4)	8　(9.5)	2　(2.4)	2　(2.4)	-	-
注射部位紅斑	6　(7.1)	3　(3.6)	-	1　(1.2)	1　(1.2)	-
注射部位腫脹	3　(6.0)	2　(2.4)	1　(1.2)	-	-	-
注射部位内出血	2　(2.4)	2　(2.4)	1　(1.2)	1　(1.2)	1　(1.2)	-
注射部位そう痒感	2　(2.4)	1　(1.2)	-	-	-	-
注射部位無菌性膿瘍	-	-	-	-	-	-
注射部位知覚消失	1　(1.2)	-	-	-	-	-
注射部位不快感	-	-	1　(1.2)	-	-	-

SAS の症例数を母数として%を算出。数字は症例数、（　）内は発現頻度
[a] 発現から消失までの日数
Source：5.3.5.1-2（表 14.3-6）

2.7.4.2.2 器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別大分類に基づいた器官別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-B-7 に、また器官別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現頻度を表 2.7.4.2-B-8 に示した。

器官別で最も発現した器官別有害事象は、感染症および寄生虫症であった。感染症および寄生虫症の内訳の多くは鼻咽頭炎であり、その多くは治験薬との因果関係が否定された。器官別の治験薬との因果関係が否定できなかった有害事象の発現頻度は、両群間で違いはみられなかった。

表 2.7.4.2-B-7　器官別の有害事象発現頻度

器官別大分類	TAP-144-SR(6M) (N=83)		TAP-144-SR(3M) (N=84)	
全事象	82	(98.8)	82	(97.6)
感染症および寄生虫症	64	(77.1)	58	(69.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	59	(71.1)	59	(70.2)
臨床検査	60	(72.3)	49	(58.3)
傷害、中毒および処置合併症	46	(55.4)	57	(67.9)
血管障害	45	(54.2)	51	(60.7)
筋骨格系および結合組織障害	49	(59.0)	43	(51.2)
皮膚および皮下組織障害	40	(48.2)	37	(44.0)
胃腸障害	38	(45.8)	35	(41.7)
神経系障害	28	(33.7)	33	(39.3)
生殖系および乳房障害	20	(24.1)	18	(21.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19	(22.9)	13	(15.5)
精神障害	13	(15.7)	15	(17.9)
眼障害	13	(15.7)	10	(11.9)
肝胆道系障害	8	(9.6)	12	(14.3)
耳および迷路障害	7	(8.4)	6	(7.1)
免疫系障害	6	(7.2)	5	(6.0)
心臓障害	7	(8.4)	3	(3.6)
代謝および栄養障害	5	(6.0)	5	(6.0)
腎および尿路障害	7	(8.4)	3	(3.6)
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	(2.4)	3	(3.6)
血液およびリンパ系障害	-		1	(1.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(1.2)	-	
内分泌障害	1	(1.2)	-	

N 及び数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.5.1-2 付録 16.1.9（表 3.4.2）

表 2.7.4.2-B-8　器官別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現頻度

器官別大分類	TAP-144-SR(6M) (N=83)		TAP-144-SR(3M) (N=84)	
全事象	77	(92.8)	80	(95.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	58	(69.9)	54	(64.3)
血管障害	44	(53.0)	49	(58.3)
臨床検査	44	(53.0)	42	(50.0)
筋骨格系および結合組織障害	29	(34.9)	25	(29.8)
皮膚および皮下組織障害	18	(21.7)	18	(21.4)
神経系障害	16	(19.3)	16	(19.0)
生殖系および乳房障害	16	(19.3)	14	(16.7)
胃腸障害	11	(13.3)	9	(10.7)
精神障害	8	(9.6)	11	(13.1)
肝胆道系障害	8	(9.6)	9	(10.7)
心臓障害	7	(8.4)	3	(3.6)
代謝および栄養障害	5	(6.0)	3	(3.6)
耳および迷路障害	4	(4.8)	1	(1.2)
腎および尿路障害	3	(3.6)	2	(2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(3.6)	3	(3.6)
感染症および寄生虫症	3	(3.6)	2	(2.4)
眼障害	-		2	(2.4)
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	(2.4)	-	
傷害、中毒および処置合併症	-		1	(1.2)

N 及び数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.5.1-2 付録 16.1.9（表 3.4.4）

2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明

国内第 III 相（CPH-202）における死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象については、2.7.4.2.1.3～2.7.4.2.1.5 項に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

器官別大分類が「臨床検査」に分類される有害事象の発現頻度を表 2.7.4.3-B-1 に、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を表 2.7.4.3-B-2 に示した。

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

「臨床検査」に分類される臨床検査値に関連した有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であったが、Grade 3 の有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で白血球数減少、リンパ球数減少がそれぞれ 2 例に、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中トリグリセリド増加、肝機能検査異常、血圧上昇及び好中球数減少がそれぞれ 1 例に、TAP-144-SR(3M)群では γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 3 例に、体重増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中トリグリセリド増加、好中球数減少がそれぞれ 1 例に認められた。Grade 4 の有害事象は TAP-144-SR(6M)群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例に認められた。

これら「臨床検査」の有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 の有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で 2 例（血中トリグリセリド増加 1 例、肝機能検査異常 1 例）、TAP-144-SR(3M)群では 6 例（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 例、体重増加 1 例、血中トリグリセリド増加 1 例、好中球数減少 1 例）に認められた。

最も多くみられた有害事象に関する白血球数の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順に、それぞれ治験薬投与開始 2 週後で-324.1 ± 1335.41 /μL、-510.7 ± 1040.28 /μL、投与 4 週後で、-757.8 ± 1124.03 /μL、-646.4 ± 1147.91 /μL、投与 12 週後で-669.9 ± 1299.22 /μL、-783.3 ± 1291.48 /μL、投与 24 週後で-428.8 ± 1390.04 /μL、-695.1 ± 1075.30 /μL、投与 48 週後で-419.5 ± 1401.51 /μL、-496.3 ± 1146.20 /μL、投与 72 週後で-367.5 ± 1221.35 /μL、-285.7 ± 1077.61 /μL、投与 96 週後で-381.3 ± 1367.65 /μL、-196.0 ± 1319.95 /μL であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 の有害事象として両群に血中トリグリセリド増加がみられたが、血中トリグリセリドの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ投与 24 週後で 20.3 ± 50.50 mg/dL、15.2 ± 40.98 mg/dL、投与 48 週後で 20.6 ± 49.69 mg/dL、20.4 ± 47.16 mg/dL、投与 72 週後で 10.7 ± 47.96 mg/dL、19.2 ± 51.66 mg/dL、投与 96 週後で 13.0 ± 57.47 mg/dL、17.1 ± 69.88 mg/dL であった。いずれの臨床検査値の変化量も、両群間で大きな違いはみられなかった。

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

表 2.7.4.3-B-1　器官別大分類で「臨床検査」に分類される有害事象の発現頻度

器官別大分類 基本語	TAP-144-SR(6M) (N=83)		TAP-144-SR(3M) (N=84)	
臨床検査	60	(72.3)	49	(58.3)
白血球数減少	27	(32.5)	19	(22.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(3.6)	12	(14.3)
体重増加	12	(14.5)	8	(9.5)
心電図 QT 延長	7	(8.4)	4	(4.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	(6.0)	3	(3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)	4	(4.8)
血中トリグリセリド増加	4	(4.8)	3	(3.6)
骨密度減少	3	(3.6)	5	(6.0)
好中球数減少	1	(1.2)	3	(3.6)
体重減少	3	(3.6)	2	(2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)	3	(3.6)
血中インスリン増加	1	(1.2)	2	(2.4)
血圧上昇	3	(3.6)	1	(1.2)
血中尿酸増加	2	(2.4)	1	(1.2)
尿中血陽性	3	(3.6)	1	(1.2)
肝機能検査異常	1	(1.2)	4	(4.8)
血中コレステロール増加	1	(1.2)	1	(1.2)
ヘモグロビン減少	-		2	(2.4)
リンパ球数減少	2	(2.4)	-	
血中ビリルビン増加	-		1	(1.2)
血圧低下	1	(1.2)	-	
心電図 ST-T 部分異常	1	(1.2)	-	
好酸球数増加	1	(1.2)	1	(1.2)
尿中ブドウ糖陽性	1	(1.2)	-	
便潜血陽性	-		1	(1.2)
尿蛋白	-		1	(1.2)

N 及び数字は症例数、（　）内は発現頻度（%）
Source：5.3.5.1-2 付録 16.1.9（表 3.4.1）

表 2.7.4.3-B-2　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の発現頻度

器官別大分類 基本語	TAP-144-SR(6M) (N=83)		TAP-144-SR(3M) (N=84)	
臨床検査	44	(53.0)	42	(50.0)
白血球数減少	15	(18.1)	14	(16.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(3.6)	10	(11.9)
体重増加	12	(14.5)	7	(8.3)
心電図 QT 延長	5	(6.0)	4	(4.8)
骨密度減少	3	(3.6)	5	(6.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)	3	(3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)	3	(3.6)
血中インスリン増加	1	(1.2)	2	(2.4)
血中トリグリセリド増加	2	(2.4)	3	(3.6)
血中尿酸増加	2	(2.4)	1	(1.2)
血中コレステロール増加	1	(1.2)	1	(1.2)
血圧上昇	2	(2.4)	1	(1.2)
肝機能検査異常	1	(1.2)	3	(3.6)
好中球数減少	-		2	(2.4)
血中ビリルビン増加	-		1	(1.2)
尿中血陽性	1	(1.2)	-	
心電図 ST-T 部分異常	1	(1.2)	-	
尿中ブドウ糖陽性	1	(1.2)	-	
ヘモグロビン減少	-		1	(1.2)
体重減少	2	(2.4)	-	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-		1	(1.2)

N 及び数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.5.1-2 付録 16.1.9（表 3.4.4）

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

2.7.4.4.1 バイタルサイン

器官別大分類が「臨床検査」に分類される有害事象のうち、バイタルサインに関連した有害事象として TAP-144-SR(6M)群に体重増加 12 例、心電図 QT 延長 7 例、血圧上昇 3 例、体重減少 3 例、血圧低下 1 例及び心電図 ST-T 部分異常 1 例、TAP-144-SR(3M)群に体重増加 8 例、心電図 QT 延長 4 例、体重減少 2 例、血圧上昇 1 例に認められた。TAP-144-SR(6M)群でみられた「血圧上昇」3 例のうち 1 例、また TAP-144-SR(3M)群でみられた「体重増加」8 例のうち 1 例が Grade 3 であったが、その他はいずれも Grade 2 以下であった。

バイタルサインに関連した有害事象として認められた体重（増加／減少）及び血圧（上昇／低下）の変動について、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の治験薬投与開始前からの体重の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ投与 24 週後で 0.39 ± 2.362 kg、-0.08 ± 1.810 kg、投与 48 週後で 0.54 ± 3.031 kg、0.95 ± 2.102 kg、投与 72 週後で 0.89 ± 3.562 kg、1.02 ± 2.410 kg 及び投与 96 週後で 0.98 ± 3.618 kg、1.33 ± 2.574 kg であった。収縮期血圧の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ投与 24 週後で 1.9 ± 11.82 mmHg、3.6 ± 14.14 mmHg、投与 48 週後で 2.0 ± 12.30 mmHg、0.9 ± 12.66 mmHg、投与 72 週後で 3.0 ± 15.18 mmHg、3.9 ± 12.99 mmHg 及び投与 96 週後で 3.4 ± 13.58 mmHg、4.5 ± 12.71 mmHg であった。また、拡張期血圧の変化量（平均値 ± 標準偏差）では、それぞれ投与 24 週後で 2.2 ± 9.80 mmHg、0.2 ±

9.85 mmHg、投与 48 週後で 0.7 ± 10.67 mmHg、0.5 ± 9.09 mmHg、投与 72 週後で 1.4 ± 9.37 mmHg、2.0 ± 10.10 mmHg 及び投与 96 週後で 2.0 ± 10.49 mmHg、1.9 ± 9.48 mmHg であった。いずれのバイタルサインの変化量も、両群間で大きな違いはみられなかった。

その他、脈拍数及び体温に関連した有害事象は認められなかった。

2.7.4.4.2 心電図

本治験では、治験薬投与開始 3 時間後及び投与 6 時間後の心電図測定が可能であった症例［TAP-144-SR(6M)群 27 例、TAP-144-SR(3M)群 27 例］に対しては、全例統一した心電計を用いて測定を行い、これらの時点を含む全測定時点の測定結果をセントラルリーディングセンターに送付し、実施医療機関での心電図測定とは別に、セントラルリーディングセンターにおいても 12 誘導心電図結果を読影した。なお、実際に投与 3 時間後及び投与 6 時間後の心電図測定を実施した症例は TAP-144-SR(6M)群 24 例、TAP-144-SR(3M)群 21 例であった。

SAS を対象に、実施医療機関で心電図を測定した結果について、心電図パラメータ QTcF 間隔及び変化量の要約統計量を表 2.7.4.4-B-1 に、QTcF 間隔の治験薬投与開始前からの変化量を表 2.7.4.4-B-2 に、QTcF 間隔絶対値の延長を表 2.7.4.4-B-3 に示した。

QTcF 変化量について、投与 6 時間後までの変化量は、両群ともに投与開始前に比べ減少し、Cmax 付近で一過性に延長することはなかった。その後、投与 4 週後、投与 48 週後及び投与 96 週後の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、TAP-144-SR(6M)群では、それぞれ 9.7 ± 15.36 msec、9.2 ± 14.76 msec、8.4 ± 14.73 msec であり、TAP-144-SR(3M)群では、それぞれ 11.4 ± 13.83 msec、10.8 ± 15.13 msec、13.1 ± 22.03 msec であった。両群ともに投与 4 週後以降、10 msec 前後の QTcF の延長がみられた。

QTcF の変化量が 30 msec を超えた症例は、TAP-144-SR(6M)群では、投与 4 週後 4.8%（4/83 例）、投与 12 週後 6.0%（5/83 例）、投与 24 週後 6.2%（5/81 例）、投与 48 週後 9.1%（7/77 例）、投与 72 週後 5.2%（4/77 例）及び投与 96 週後 3.9%（3/76 例）にみられた。このうち、投与開始前から投与 96 週後までの変化量が 60 msec を超えた症例は、投与 12 週後 1 例（症例番号：2208-005）及び投与 24 週後 1 例（症例番号：2203-013）であった。2208-005 の症例は、QTcF 変化量が投与 12 週後に 62 msec（QTcF 間隔：476 msec）であったが、その他の測定時点の変化量は、-7～19 msec 以内であった。2203-013 の症例は、QTcF 変化量が投与 24 週後に 63 msec（QTcF 間隔：518 msec）であったが、その他の測定時点の変化量は、-19～15 msec 以内であった。なお、本症例はセントラルリーディングでも測定されたが、セントラルリーディングセンターでの投与 24 週後の QTcF 間隔は 441 msec であり、また、投与開始 1 時間後から投与 96 週後までのそれぞれの測定時点の変化量が 30 msec を超えることはなかった。TAP-144-SR(3M)群で QTcF の変化量が 30 msec を超えた症例は、投与 1 時間後 1.2%（1/84 例）、投与 4 週後 7.1%（6/84 例）、投与 12 週後 9.5%（8/84 例）、投与 24 週後 7.3%（6/82 例）及び投与 48 週後 7.5%（6/80 例）、投与 72 週後 2.6%（2/78 例）及び投与 96 週後 12.0%（9/75 例）にみられた。このうち、投与開始前からの変化量が 60 msec を超えた症例が 1 例（症例番号：2208-002）にみられたが、QTcF 間隔が 583 msec（変化量：142 msec）と著しく延長した投与 96 週後を除く、他の測定時点では-14～14 msec 以内の変化量であった。

治験薬投与開始後 QTcF 間隔が 450 msec を超えた症例は、TAP-144-SR(6M)群では、投与 4 週後以降にみられ、投与 4 週後 14.5%（12/83 例）、投与 12 週後 21.7%（18/83 例）、投与

24 週後 14.8%（12/81 例）、投与 48 週後 10.4%（8/77 例）、投与 72 週後 11.7%（9/77 例）、投与 96 週後 11.8%（9/76 例）にみられた。このうち、投与開始前から投与 96 週後までの QTcF 間隔が 480 msec を超えた症例は、投与 4 週後 1 例（症例番号：2207-011）、投与 12 週後 1 例（症例番号：2207-011）及び投与 24 週後 1 例（症例番号：2203-013）であった。これら症例は、いずれも投与開始前に QTcF 間隔が 450 msec を超えていた症例であった。一方、TAP-144-SR(3M)群では、QTcF 間隔が 450 msec を超えた症例が、投与 1 時間後 3.6%（3/84 例）、投与 3 時間後 4.8%（1/21 例）、投与 6 時間後 4.8%（1/21 例）、投与 4 週後 13.1%（11/84 例）、投与 12 週後 15.5%（13/84 例）、投与 24 週後 12.2%（10/82 例）、投与 48 週後 13.8%（11/80 例）、投与 72 週後 14.1%（11/78 例）及び投与 96 週後 20.0%（15/75 例）にみられた。このうち、QTcF 間隔が 480 msec を超えた症例は 2 例（症例番号：2213-001、2208-002）が該当した。2213-001 の症例は、投与 72 週後に QTcF 間隔が 487 msec であったが、投与開始前の QTcF 間隔は 468 msec と変化量は 19 msec であった。2208-002 の症例は前述のとおり、投与 96 週後で QTcF 間隔が 583 msec を示し、この時点のみでの延長であった。

セントラルリーディングでの測定結果は、実施医療機関での測定結果と同様であった。

表 2.7.4.4-B-1　心電図パラメータ QTcF 間隔及び変化量の要約統計量

評価時点		投与群	N	平均値	SD	最小値	第1四分位	中央値	第3四分位	最大値
投与開始前	測定値	6M	83	421.5	16.05	380	413.0	420.0	431.0	458
		3M	84	420.9	16.53	384	410.0	420.5	432.5	468
1時間	測定値	6M	83	417.8	15.37	377	407.0	417.0	429.0	450
		3M	84	417.1	17.83	367	406.5	415.5	431.5	455
	変化量	6M	83	-3.7	9.08	-38	-10.0	-4.0	3.0	16
		3M	84	-3.8	12.26	-56	-10.0	-2.5	5.0	36
3時間	測定値	6M	24	416.8	11.34	395	407.5	417.0	424.0	439
		3M	21	423.7	18.90	390	412.0	423.0	433.0	471
	変化量	6M	24	-7.2	9.83	-23	-14.0	-6.5	0.5	10
		3M	21	-3.4	10.48	-21	-11.0	-4.0	2.0	27
6時間	測定値	6M	24	415.8	18.68	349	407.0	414.5	430.0	440
		3M	21	424.1	13.76	401	413.0	424.0	431.0	454
	変化量	6M	24	-8.2	18.94	-81	-14.0	-8.0	1.5	25
		3M	21	-3.0	10.79	-18	-11.0	-6.0	1.0	18
4週	測定値	6M	83	431.2	19.30	374	421.0	430.0	443.0	491
		3M	84	432.3	16.90	394	420.0	433.0	444.0	474
	変化量	6M	83	9.7	15.36	-74	3.0	10.0	20.0	38
		3M	84	11.4	13.83	-24	2.0	10.5	22.0	46
12週	測定値	6M	83	433.3	19.44	388	420.0	434.0	447.0	483
		3M	84	432.3	20.01	371	419.0	434.5	447.0	476
	変化量	6M	83	11.8	13.52	-17	3.0	12.0	20.0	63
		3M	84	11.4	16.69	-45	-0.5	12.0	21.0	55
24週	測定値	6M	81	431.0	21.22	389	417.0	431.0	444.0	518
		3M	82	429.0	20.28	336	417.0	432.0	442.0	468
	変化量	6M	81	10.0	13.44	-20	3.0	10.0	17.0	63
		3M	82	8.2	17.34	-60	1.0	10.0	21.0	36
48週	測定値	6M	77	430.0	17.31	382	419.0	431.0	442.0	465
		3M	80	431.4	18.89	348	422.5	431.0	443.5	469
	変化量	6M	77	9.2	14.76	-28	1.0	8.0	17.0	52
		3M	80	10.8	15.13	-48	0.5	12.5	20.0	43
72週	測定値	6M	77	430.9	16.93	389	419.0	432.0	444.0	467
		3M	78	431.1	20.14	342	422.0	432.0	445.0	487
	変化量	6M	77	10.3	11.81	-22	3.0	11.0	19.0	37
		3M	78	10.4	15.63	-54	1.0	12.5	21.0	42
96週	測定値	6M	76	428.8	17.87	376	415.5	428.0	439.0	469
		3M	75	433.8	26.17	356	418.0	432.0	448.0	583
	変化量	6M	76	8.4	14.73	-54	-1.5	9.0	18.5	40
		3M	75	13.1	22.03	-40	4.0	10.0	25.0	142

N：症例数、SD：標準偏差、単位：msec、6M：TAP-144-SR(6M)群、3M：TAP-144-SR(3M)群
Source：5.3.5.1-2（表 12.5-1）

表 2.7.4.4-B-2　心電図パラメータ QTcF 間隔の投与前からの変化量

評価時点	QTcF 間隔変化量 (msec)	TAP-144-SR(6M)群 (N=83)	TAP-144-SR(3M)群 (N=84)
1 時間	Min <= - <= 30	83 (100.0)	83 (98.8)
	30 < - <= 60	0 (0.0)	1 (1.2)
	60 < - <= Max	0 (0.0)	0 (0.0)
3 時間	Min <= - <= 30	24 (100.0)	21 (100.0)
	30 < - <= 60	0 (0.0)	0 (0.0)
	60 < - <= Max	0 (0.0)	0 (0.0)
6 時間	Min <= - <= 30	24 (100.0)	21 (100.0)
	30 < - <= 60	0 (0.0)	0 (0.0)
	60 < - <= Max	0 (0.0)	0 (0.0)
4 週	Min <= - <= 30	79 (95.2)	78 (92.9)
	30 < - <= 60	4 (4.8)	6 (7.1)
	60 < - <= Max	0 (0.0)	0 (0.0)
12 週	Min <= - <= 30	78 (94.0)	76 (90.5)
	30 < - <= 60	4 (4.8)	8 (9.5)
	60 < - <= Max	1 (1.2)	0 (0.0)
24 週	Min <= - <= 30	76 (93.8)	76 (92.7)
	30 < - <= 60	4 (4.9)	6 (7.3)
	60 < - <= Max	1 (1.2)	0 (0.0)
48 週	Min <= - <= 30	70 (90.9)	74 (92.5)
	30 < - <= 60	7 (9.1)	6 (7.5)
	60 < - <= Max	0 (0.0)	0 (0.0)
72 週	Min <= - <= 30	73 (94.8)	76 (97.4)
	30 < - <= 60	4 (5.2)	2 (2.6)
	60 < - <= Max	0 (0.0)	0 (0.0)
96 週	Min <= - <= 30	73 (96.1)	65 (86.7)
	30 < - <= 60	3 (3.9)	9 (12.0)
	60 < - <= Max	0 (0.0)	1 (1.3)

N 及び数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.5.1-2（表 12.5-2）

表 2.7.4.4-B-3　心電図パラメータ QTcF 間隔絶対値の延長

評価時点	QTcF 間隔(msec)	TAP-144-SR(6M)群 (N=83)	TAP-144-SR(3M)群 (N=84)
投与開始前	Min <= - <= 450	80 (96.4)	82 (97.6)
	450 < - <= 480	3 (3.6)	2 (2.4)
	480 < - <= 500	0 (0.0)	0 (0.0)
	500 < - <= Max	0 (0.0)	0 (0.0)
1 時間	Min <= - <= 450	83 (100.0)	81 (96.4)
	450 < - <= 480	0 (0.0)	3 (3.6)
	480 < - <= 500	0 (0.0)	0 (0.0)
	500 < - <= Max	0 (0.0)	0 (0.0)
3 時間	Min <= - <= 450	24 (100.0)	20 (95.2)
	450 < - <= 480	0 (0.0)	1 (4.8)
	480 < - <= 500	0 (0.0)	0 (0.0)
	500 < - <= Max	0 (0.0)	0 (0.0)
6 時間	Min <= - <= 450	24 (100.0)	20 (95.2)
	450 < - <= 480	0 (0.0)	1 (4.8)
	480 < - <= 500	0 (0.0)	0 (0.0)
	500 < - <= Max	0 (0.0)	0 (0.0)
4 週	Min <= - <= 450	71 (85.5)	73 (86.9)
	450 < - <= 480	11 (13.3)	11 (13.1)
	480 < - <= 500	1 (1.2)	0 (0.0)
	500 < - <= Max	0 (0.0)	0 (0.0)
12 週	Min <= - <= 450	65 (78.3)	71 (84.5)
	450 < - <= 480	17 (20.5)	13 (15.5)
	480 < - <= 500	1 (1.2)	0 (0.0)
	500 < - <= Max	0 (0.0)	0 (0.0)
24 週	Min <= - <= 450	69 (85.2)	72 (87.8)
	450 < - <= 480	11 (13.6)	10 (12.2)
	480 < - <= 500	0 (0.0)	0 (0.0)
	500 < - <= Max	1 (1.2)	0 (0.0)
48 週	Min <= - <= 450	69 (89.6)	69 (86.3)
	450 < - <= 480	8 (10.4)	11 (13.8)
	480 < - <= 500	0 (0.0)	0 (0.0)
	500 < - <= Max	0 (0.0)	0 (0.0)
72 週	Min <= - <= 450	68 (88.3)	67 (85.9)
	450 < - <= 480	9 (11.7)	10 (12.8)
	480 < - <= 500	0 (0.0)	1 (1.3)
	500 < - <= Max	0 (0.0)	0 (0.0)
96 週	Min <= - <= 450	67 (88.2)	60 (80.0)
	450 < - <= 480	9 (11.8)	14 (18.7)
	480 < - <= 500	0 (0.0)	0 (0.0)
	500 < - <= Max	0 (0.0)	1 (1.3)

N 及び数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.5.1-2（表 12.5-3）

2.7.4.4.3 骨塩量

同一症例に対して、DXA 法で第 2～4 腰椎（L_2～L_4）を測定部位として骨塩量を測定した。

TAP-144-SR(6M)群では、治験薬投与前からの腰椎平均骨密度変化率は治験薬投与 24 週後で-2.878%（両側 95%信頼区間：-3.4716～-2.2845）、投与 48 週後で-5.126%（両側 95%信頼区間：-5.7539～-4.4981）、投与 72 週後で-6.778%（両側 95%信頼区間：-7.5000～-6.0569）、及び投与 96 週後で-7.606%（両側 95%信頼区間：-8.4520～-6.7608）であった。一方、

TAP-144-SR(3M)群では、腰椎平均骨密度変化率は投与24週後で-2.478%（両側95%信頼区間：-3.1538～-1.8023）、投与48週後で-4.746%（両側95%信頼区間：-5.5243～-3.9677）、投与72週後で-6.020%（両側95%信頼区間：-6.8982～-5.1416）及び投与96週後で-6.739%（両側95%信頼区間：-7.6710～-5.8076）であった。治験薬投与前からの腰椎平均骨密度変化率はいずれの群も投与期間とともに徐々に減少する傾向を示したが、両群間に大きな違いはみられなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

第III相試験(CPH-202)おける各部分集団の有害事象の発現頻度を表2.7.4.5-B-1に示した。

両群ともに年齢、BMI、合併症の有無による有害事象の発現頻度に違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-B-1　部分集団における有害事象発現頻度（内因性要因）

部分集団名		N	TAP-144-SR(6M)群	N	TAP-144-SR(3M)群
年齢	39歳以下	13	12 (92.3)	12	12 (100.0)
	40歳～44歳	29	29 (100.0)	30	30 (100.0)
	45歳以上	41	41 (100.0)	42	40 (95.2)
BMI	25未満	71	70 (98.6)	74	72 (97.3)
	25以上	12	12 (100.0)	10	10 (100.0)
合併症	無	12	12 (100.0)	15	14 (93.3)
	有	71	70 (98.6)	69	68 (98.6)

N及び数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）

Source：5.3.5.1-2 付録16.1.9（表3.4.11、表3.4.12、表3.4.13）

2.7.4.5.2 外因性要因

第III相試験（CPH-202）おける外因性の要因として、放射線照射の有無による有害事象の発現頻度を検討した結果、両群ともに違いは認められなかった（表2.7.4.5-B-2）。

表 2.7.4.5-B-2　部分集団における有害事象発現頻度（外因性要因）

部分集団名		N	TAP-144-SR(6M)群	N	TAP-144-SR(3M)群
放射線照射	無	31	31 (100.0)	25	25 (100.0)
	有	52	51 (98.1)	59	57 (96.6)

N及び数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）

Source：5.3.5.1-2 付録16.1.9（表3.4.14）

2.7.4.5.3 薬物相互作用

閉経前乳癌の患者においてTAP-144-SR(1M)と相互作用がみられる薬剤として性ホルモン剤（E_2誘導体、エストリオール誘導体、結合型エストロゲン製剤、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモンの合剤、両性混合ホルモン剤等）がこれまでに明らかになっている。TAP-144-SR(6M)は性ホルモンの分泌を抑制することにより薬効を示すが、これら性ホルモンの投与はTAP-144-SR(6M)の治療効果を減弱する可能性があることから、治験実施計画書では、TAM

以外の性ホルモン剤は併用禁止薬に規定しており、TAP-144-SR(6M)と性ホルモン剤との相互作用に関する知見はない。

併用薬として規定していたTAMには、特に臨床的問題となる相互作用は認めなかった。

なお、前立腺癌の患者における薬物相互作用については、A-2.7.4.5.3に記載した。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

一般にLH-RH誘導体は流産の報告があり、TAP -144-SR(1M)の非臨床試験において、胎児死亡の増加及び胎児体重の低値（ラット、ウサギ）並びに骨格異常（ウサギ）がみられている。また、ラットでTAP-144 -SR(1M)の乳汁への移行がみられている。

このため、TAP-144-SR(1M)及びTAP-144-SR(3M)では、妊娠又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者には禁忌となっている。

CPH-202試験では治験実施計画書において、妊娠又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者へ投与しないように規定しており、治験薬投与期間中に、妊婦又は妊娠している可能性のある患者並びに授乳中の患者はなかった。

なお、前立腺癌の患者における妊娠及び授乳時の使用については、対象患者が男性であり、該当しない。

2.7.4.5.5 過量投与

第III試験（CPH-202）において、本剤の過量投与となる症例はいなかった。

なお、前立腺癌の患者における過量投与については、A-2.7.4.5.5に記載した。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤はいずれも注射剤であり、治験責任医師等が投与を行うため、乱用はなかった。また、第III試験（CPH-202）において薬物依存を示唆するような有害事象は認められなかった。

なお、前立腺癌の患者における薬物乱用については、A-2.7.4.5.6に記載した。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

第III相試験（CPH-202）について、継続投与している症例について離脱症状又は反跳現象は本剤で確認されなかった。また、治験薬投与を中止した症例においても、離脱症状及び反跳現象は報告されていない。

なお、前立腺癌の患者における離脱症状及び反跳現象については、A-2.7.4.5.7に記載した。

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

第III相試験（CPH-202）においてTAP-144-SR(6M)は、TAP-144-SR(3M)と同様の安全性プロファイルを示し、また、傾眠や意識消失といった事象の報告はなかった。

なお、前立腺癌の患者における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については、A-2.7.4.5.8に記載した。

2.7.4.6 市販後データ

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

リュープロレリン酢酸塩（Leuprorelin acetate）は、連日注射、4 週間持続の徐放性製剤、12 週間持続の徐放性製剤、16 週間持続の徐放性製剤、24 週間持続の徐放性製剤があり、前立腺癌、閉経前乳癌、子宮内膜症、子宮筋腫、不妊症、中枢性思春期早発症などの効能を有し、1984 年 7 月にドイツで承認されて以来、約 100 ヵ国で医療用医薬品として承認されている。24 週間持続の徐放性製剤（30 mg 又は 45 mg）については、米国等約 40 ヵ国で前立腺癌を効能として承認されている。

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

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

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-B-付録-1　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）

器官別大分類 基本語	TAP-144-SR(6M)群						TAP-144-SR(3M)群					
	程度					合計	程度					合計
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
全事象	4(4.8)	63(75.9)	14(16.9)	1(1.2)	-	82(98.8)	9(10.7)	55(65.5)	18(21.4)	-	-	82(97.6)
血液およびリンパ系障害	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
貧血	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
心臓障害	6(7.2)	1(1.2)	-	-	-	7(8.4)	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)
動悸	6(7.2)	1(1.2)	-	-	-	7(8.4)	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)
心室性期外収縮	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
先天性、家族性および遺伝性障害	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
発育性股関節形成不全	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	3(3.6)	4(4.8)	-	-	-	7(8.4)	5(6.0)	1(1.2)	-	-	-	6(7.1)
回転性めまい	3(3.6)	1(1.2)	-	-	-	4(4.8)	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)
耳鳴	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	-	-
耳不快感	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
耳管機能障害	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
外耳痛	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
迷路性回転性めまい	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
頭位性回転性めまい	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
前庭障害	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
内分泌障害	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
クッシング様	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
眼障害	3(3.6)	9(10.8)	1(1.2)	-	-	13(15.7)	4(4.8)	6(7.1)	-	-	-	10(11.9)
結膜炎	-	5(6.0)	-	-	-	5(6.0)	-	3(3.6)	-	-	-	3(3.6)
アレルギー性結膜炎	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)
眼乾燥	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)
霧視	-	-	-	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
眼精疲労	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
結膜出血	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
眼そう痒症	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
眼瞼下垂	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
マイボーム腺機能不全	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
光視症	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)

表 2.7.4.7-B-付録-1　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

器官別大分類 基本語	TAP-144-SR(6M)群						TAP-144-SR(3M)群					
	程度					合計	程度					合計
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
眼障害（続き）	3(3.6)	9(10.8)	1(1.2)	-	-	13(15.7)	4(4.8)	6(7.1)	-	-	-	10(11.9)
網膜裂孔	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
ブドウ膜炎	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
視力低下	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
胃腸障害	18(21.7)	18(21.7)	2(2.4)	-	-	38(45.8)	21(25.0)	14(16.7)	-	-	-	35(41.7)
悪心	5(6.0)	2(2.4)	-	-	-	7(8.4)	9(10.7)	-	-	-	-	9(10.7)
便秘	10(12.0)	3(3.6)	-	-	-	13(15.7)	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)
嘔吐	6(7.2)	-	-	-	-	6(7.2)	3(3.6)	1(1.2)	-	-	-	4(4.8)
胃炎	2(2.4)	4(4.8)	-	-	-	6(7.2)	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)
上腹部痛	2(2.4)	2(2.4)	-	-	-	4(4.8)	2(2.4)	1(1.2)	-	-	-	3(3.6)
下痢	3(3.6)	1(1.2)	1(1.2)	-	-	5(6.0)	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
口内炎	2(2.4)	1(1.2)	-	-	-	3(3.6)	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)
腹部不快感	-	-	-	-	-	-	2(2.4)	2(2.4)	-	-	-	4(4.8)
腹痛	2(2.4)	1(1.2)	-	-	-	3(3.6)	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)
齲歯	3(3.6)	1(1.2)	-	-	-	4(4.8)	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)
下腹部痛	-	-	-	-	-	-	4(4.8)	-	-	-	-	4(4.8)
胃食道逆流性疾患	-	-	-	-	-	-	-	3(3.6)	-	-	-	3(3.6)
歯痛	-	-	-	-	-	-	5(6.0)	2(2.4)	-	-	-	7(8.3)
腹部膨満	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)
裂肛	-	-	-	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
腸炎	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
痔核	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
痔瘻	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
口唇炎	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
口内乾燥	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
胃ポリープ	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
胃潰瘍	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
胃腸の炎症	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
消化不良	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
胃腸障害	-	2(2.4)	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	-	-
痔出血	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-B-付録-1　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

器官別大分類 基本語	TAP-144-SR(6M)群						TAP-144-SR(3M)群					
	程度					合計	程度					合計
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
胃腸障害（続き）	18(21.7)	18(21.7)	2(2.4)	-	-	38(45.8)	21(25.0)	14(16.7)	-	-	-	35(41.7)
大腸ポリープ	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	53(63.9)	6(7.2)	-	-	-	59(71.1)	53(63.1)	6(7.1)	-	-	-	59(70.2)
注射部位硬結	34(41.0)	2(2.4)	-	-	-	36(43.4)	33(39.3)	-	-	-	-	33(39.3)
注射部位疼痛	21(25.3)	3(3.6)	-	-	-	24(28.9)	26(31.0)	-	-	-	-	26(31.0)
倦怠感	12(14.5)	1(1.2)	-	-	-	13(15.7)	12(14.3)	1(1.2)	-	-	-	13(15.5)
注射部位紅斑	10(12.0)	3(3.6)	-	-	-	13(15.7)	8(9.5)	-	-	-	-	8(9.5)
注射部位腫脹	12(14.5)	-	-	-	-	12(14.5)	5(6.0)	-	-	-	-	5(6.0)
注射部位内出血	5(6.0)	-	-	-	-	5(6.0)	7(8.3)	-	-	-	-	7(8.3)
発熱	3(3.6)	1(1.2)	-	-	-	4(4.8)	2(2.4)	3(3.6)	-	-	-	5(6.0)
易刺激性	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
末梢性浮腫	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)	4(4.8)	-	-	-	-	4(4.8)
異常感	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
注射部位そう痒感	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)
悪寒	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
疲労	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	-	-
冷感	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
熱感	-	-	-	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
腋窩痛	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
胸部不快感	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
胸痛	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
宿酔	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
インフルエンザ様疾患	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
注射部位無菌性膿瘍	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
注射部位知覚消失	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
注射部位不快感	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
局所腫脹	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
浮腫	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
疼痛	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
異物感	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-B-付録-1　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

器官別大分類 基本語	TAP-144-SR(6M)群						TAP-144-SR(3M)群					
	程度					合計	程度					合計
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）	53(63.9)	6(7.2)	-	-	-	59(71.1)	53(63.1)	6(7.1)	-	-	-	59(70.2)
腫脹	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
体温調節障害	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
肝胆道系障害	4(4.8)	4(4.8)	-	-	-	8(9.6)	6(7.1)	5(6.0)	1(1.2)	-	-	12(14.3)
脂肪肝	5(6.0)	1(1.2)	-	-	-	6(7.2)	6(7.1)	2(2.4)	-	-	-	8(9.5)
肝機能異常	-	3(3.6)	-	-	-	3(3.6)	-	3(3.6)	-	-	-	3(3.6)
胆石症	-	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)
免疫系障害	5(6.0)	1(1.2)	-	-	-	6(7.2)	2(2.4)	3(3.6)	-	-	-	5(6.0)
季節性アレルギー	3(3.6)	1(1.2)	-	-	-	4(4.8)	2(2.4)	1(1.2)	-	-	-	3(3.6)
造影剤アレルギー	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
植物アレルギー	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
感染症および寄生虫症	15(18.1)	46(55.4)	3(3.6)	-	-	64(77.1)	15(17.9)	40(47.6)	3(3.6)	-	-	58(69.0)
鼻咽頭炎	18(21.7)	29(34.9)	-	-	-	47(56.6)	21(25.0)	21(25.0)	-	-	-	42(50.0)
インフルエンザ	-	8(9.6)	-	-	-	8(9.6)	-	4(4.8)	-	-	-	4(4.8)
上気道感染	4(4.8)	-	-	-	-	4(4.8)	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
膀胱炎	-	5(6.0)	-	-	-	5(6.0)	-	3(3.6)	-	-	-	3(3.6)
胃腸炎	2(2.4)	-	1(1.2)	-	-	3(3.6)	-	3(3.6)	-	-	-	3(3.6)
口腔ヘルペス	-	4(4.8)	-	-	-	4(4.8)	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)
咽頭炎	-	2(2.4)	-	-	-	2(2.4)	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
鼻炎	1(1.2)	3(3.6)	-	-	-	4(4.8)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
白癬感染	-	-	-	-	-	-	-	3(3.6)	-	-	-	3(3.6)
急性扁桃炎	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
蜂巣炎	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	1(1.2)	1(1.2)	-	-	2(2.4)
毛包炎	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
歯肉炎	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
ヘリコバクター性胃炎	-	2(2.4)	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	-	-
麦粒腫	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
気管支炎	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
子宮頚管炎	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
眼感染	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)

表 2.7.4.7-B-付録-1　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

器官別大分類 基本語	TAP-144-SR(6M)群						TAP-144-SR(3M)群					
	程度					合計	程度					合計
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
感染症および寄生虫症（続き）	15(18.1)	46(55.4)	3(3.6)	-	-	64(77.1)	15(17.9)	40(47.6)	3(3.6)	-	-	58(69.0)
ノロウィルス性胃腸炎	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
歯肉感染	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
ヘリコバクター感染	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
ヘルペス眼感染	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
単純ヘルペス	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
ヘルペスウィルス感染	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
帯状疱疹	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
伝染性単核症	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
ムンプス	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
爪囲炎	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
外耳炎	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
耳下腺炎	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
歯冠周囲炎	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
肺炎	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
術後創感染	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
副鼻腔炎	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)
腎盂腎炎	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
縫合糸膿瘍	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
皮下組織膿瘍	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
扁桃炎	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
足部白癬	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
尿路感染	-	2(2.4)	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	-	-
腟感染	-	-	-	-	-	-	-	3(3.6)	-	-	-	3(3.6)
外陰部炎	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)
外陰部腟カンジダ症	-	2(2.4)	-	-	-	2(2.4)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
傷害、中毒および処置合併症	21(25.3)	25(30.1)	-	-	-	46(55.4)	31(36.9)	26(31.0)	-	-	-	57(67.9)
放射線皮膚損傷	14(16.9)	17(20.5)	-	-	-	31(37.3)	26(31.0)	13(15.5)	-	-	-	39(46.4)
放射線性肺臓炎	7(8.4)	-	-	-	-	7(8.4)	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)
処置による疼痛	1(1.2)	2(2.4)	-	-	-	3(3.6)	1(1.2)	5(6.0)	-	-	-	6(7.1)

表 2.7.4.7-B-付録-1　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

器官別大分類 基本語	TAP-144-SR(6M)群						TAP-144-SR(3M)群					
	程度					合計	程度					合計
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
傷害、中毒および処置合併症（続き）	21(25.3)	25(30.1)	-	-	-	46(55.4)	31(36.9)	26(31.0)	-	-	-	57(67.9)
創合併症	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)	4(4.8)	1(1.2)	-	-	-	5(6.0)
節足動物刺傷	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)	1(1.2)	2(2.4)	-	-	-	3(3.6)
挫傷	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
転倒	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)	3(3.6)	1(1.2)	-	-	-	4(4.8)
肋骨骨折	1(1.2)	2(2.4)	-	-	-	3(3.6)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
動物咬傷	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
節足動物咬傷	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
剥離骨折	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
上顎炎	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
擦過傷	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
足骨折	-	-	-	-	-	-	-	3(3.6)	-	-	-	3(3.6)
尾骨骨折	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
創部炎症	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
四肢損傷	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
裂傷	-	2(2.4)	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	-	-
靱帯捻挫	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
筋挫傷	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
腰椎穿刺後症候群	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
処置後合併症	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
処置後浮腫	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
放射線による肺損傷	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
放射線関連痛	-	-	-	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
放射線肺線維症	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
放射線宿酔症候群	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
橈骨骨折	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
皮下血腫	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
熱傷	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
創傷	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)

表 2.7.4.7-B-付録-1　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

器官別大分類 基本語	TAP-144-SR(6M)群						TAP-144-SR(3M)群					
	程度					合計	程度					合計
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
臨床検査	25(30.1)	28(33.7)	6(7.2)	1(1.2)	-	60(72.3)	14(16.7)	28(33.3)	7(8.3)	-	-	49(58.3)
白血球数減少	5(6.0)	20(24.1)	2(2.4)	-	-	27(32.5)	2(2.4)	17(20.2)	-	-	-	19(22.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	3(3.6)	-	-	-	3(3.6)	2(2.4)	7(8.3)	3(3.6)	-	-	12(14.3)
体重増加	6(7.2)	6(7.2)	-	-	-	12(14.5)	5(6.0)	2(2.4)	1(1.2)	-	-	8(9.5)
心電図 QT 延長	6(7.2)	1(1.2)	-	-	-	7(8.4)	3(3.6)	1(1.2)	-	-	-	4(4.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	-	5(6.0)	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	-	-	3(3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	4(4.8)	-	-	-	-	4(4.8)
血中トリグリセリド増加	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	-	-	4(4.8)	-	2(2.4)	1(1.2)	-	-	3(3.6)
骨密度減少	2(2.4)	1(1.2)	-	-	-	3(3.6)	2(2.4)	3(3.6)	-	-	-	5(6.0)
好中球数減少	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)	-	2(2.4)	1(1.2)	-	-	3(3.6)
体重減少	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)
血中インスリン増加	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
血圧上昇	2(2.4)	-	1(1.2)	-	-	3(3.6)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
血中尿酸増加	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
尿中血陽性	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
肝機能検査異常	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)	3(3.6)	1(1.2)	-	-	-	4(4.8)
血中コレステロール増加	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
ヘモグロビン減少	-	-	-	-	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	2(2.4)
リンパ球数減少	-	-	2(2.4)	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	-	-
血中ビリルビン増加	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
血圧低下	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
心電図 ST-T 部分異常	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
好酸球数増加	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
尿中ブドウ糖陽性	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
便潜血陽性	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
尿蛋白	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)

表 2.7.4.7-B-付録-1　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

器官別大分類 基本語	TAP-144-SR(6M)群						TAP-144-SR(3M)群					
	程度					合計	程度					合計
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
代謝および栄養障害	2(2.4)	2(2.4)	1(1.2)	-	-	5(6.0)	2(2.4)	3(3.6)	-	-	-	5(6.0)
高脂血症	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	-	-	3(3.6)	-	-	-	-	-	-
高トリグリセリド血症	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	2(2.4)	-	-	-	2(2.4)
食欲減退	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)
高インスリン血症	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
高カリウム血症	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
筋骨格系および結合組織障害	30(36.1)	19(22.9)	-	-	-	49(59.0)	27(32.1)	15(17.9)	1(1.2)	-	-	43(51.2)
関節痛	17(20.5)	1(1.2)	-	-	-	18(21.7)	14(16.7)	6(7.1)	-	-	-	20(23.8)
筋骨格硬直	9(10.8)	2(2.4)	-	-	-	11(13.3)	9(10.7)	-	-	-	-	9(10.7)
背部痛	5(6.0)	8(9.6)	-	-	-	13(15.7)	5(6.0)	1(1.2)	-	-	-	6(7.1)
骨粗鬆症	1(1.2)	4(4.8)	-	-	-	5(6.0)	1(1.2)	2(2.4)	-	-	-	3(3.6)
筋骨格系胸痛	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)	4(4.8)	-	-	-	-	4(4.8)
筋骨格痛	1(1.2)	3(3.6)	-	-	-	4(4.8)	-	2(2.4)	-	-	-	2(2.4)
四肢痛	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)	4(4.8)	-	-	-	-	4(4.8)
筋肉痛	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
関節周囲炎	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	2(2.4)	-	-	-	3(3.6)
関節硬直	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
筋痙縮	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)
滑液嚢腫	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	-	-
骨嚢腫	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	-	-
肋軟骨炎	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
側腹部痛	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
椎間板突出	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	1(1.2)	-	-	2(2.4)
関節腫脹	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
筋骨格不快感	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
頚部痛	-	-	-	-	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	2(2.4)
変形性関節症	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
変形性脊椎症	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
滑膜炎	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
腱鞘炎	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)

表 2.7.4.7-B-付録-1　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

器官別大分類 基本語	TAP-144-SR(6M)群						TAP-144-SR(3M)群					
	程度					合計	程度					合計
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
筋骨格系および結合組織障害（続き）	30(36.1)	19(22.9)	-	-	-	49(59.0)	27(32.1)	15(17.9)	1(1.2)	-	-	43(51.2)
弾発指	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
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(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	-	-	3(3.6)
子宮平滑筋腫	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
子宮頚部癌第 0 期	-	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)
皮膚乳頭腫	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
神経系障害	19(22.9)	8(9.6)	1(1.2)	-	-	28(33.7)	26(31.0)	7(8.3)	-	-	-	33(39.3)
頭痛	15(18.1)	6(7.2)	-	-	-	21(25.3)	15(17.9)	4(4.8)	-	-	-	19(22.6)
浮動性めまい	5(6.0)	1(1.2)	-	-	-	6(7.2)	8(9.5)	1(1.2)	-	-	-	9(10.7)
傾眠	-	-	-	-	-	-	6(7.1)	-	-	-	-	6(7.1)
自律神経失調	-	-	-	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
末梢性感覚ニューロパチー	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	-	-
坐骨神経痛	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
体位性めまい	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
感覚鈍麻	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
片頭痛	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
多発性硬化症	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
神経痛	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
末梢性ニューロパチー	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
第 7 脳神経麻痺	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
精神障害	4(4.8)	9(10.8)	-	-	-	13(15.7)	8(9.5)	7(8.3)	-	-	-	15(17.9)
不眠症	4(4.8)	6(7.2)	-	-	-	10(12.0)	4(4.8)	5(6.0)	-	-	-	9(10.7)
うつ病	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	4(4.8)	-	-	-	-	4(4.8)
不安	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)
感情不安定	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
抑うつ気分	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
抑うつ症状	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
気分変調性障害	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-B-付録-1　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

器官別大分類 基本語	TAP-144-SR(6M)群						TAP-144-SR(3M)群					
	程度					合計	程度					合計
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
精神障害（続き）	4(4.8)	9(10.8)	-	-	-	13(15.7)	8(9.5)	7(8.3)	-	-	-	15(17.9)
中期不眠症	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
腎および尿路障害	4(4.8)	3(3.6)	-	-	-	7(8.4)	2(2.4)	1(1.2)	-	-	-	3(3.6)
頻尿	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
血尿	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)	-	-	-	-	-	-
尿管結石	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
尿路結石	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
出血性膀胱炎	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
排尿困難	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
生殖系および乳房障害	17(20.5)	3(3.6)	-	-	-	20(24.1)	17(20.2)	1(1.2)	-	-	-	18(21.4)
閉経期症状	4(4.8)	1(1.2)	-	-	-	5(6.0)	6(7.1)	-	-	-	-	6(7.1)
性器出血	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)	4(4.8)	-	-	-	-	4(4.8)
子宮内膜肥厚	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
性器分泌物	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)
不正子宮出血	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)
月経困難症	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	-	-
萎縮性外陰腟炎	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
乳房腫瘤	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
乳房痛	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
子宮頚管ポリープ	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
卵巣嚢胞	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
陰部そう痒症	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
子宮出血	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
子宮腫瘤	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
子宮ポリープ	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(8.4)	11(13.3)	1(1.2)	-	-	19(22.9)	9(10.7)	2(2.4)	2(2.4)	-	-	13(15.5)
咳嗽	3(3.6)	2(2.4)	-	-	-	5(6.0)	6(7.1)	-	-	-	-	6(7.1)
喘息	-	3(3.6)	-	-	-	3(3.6)	-	-	-	-	-	-
アレルギー性鼻炎	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	2(2.4)	-	-	-	2(2.4)
呼吸困難	-	-	-	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
鼻漏	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)

表 2.7.4.7-B-付録-1　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

器官別大分類 基本語	TAP-144-SR(6M)群						TAP-144-SR(3M)群					
	程度					合計	程度					合計
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）	7(8.4)	11(13.3)	1(1.2)	-	-	19(22.9)	9(10.7)	2(2.4)	2(2.4)	-	-	13(15.5)
上気道の炎症	1(1.2)	2(2.4)	-	-	-	3(3.6)	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
間質性肺疾患	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)
口腔咽頭痛	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	-	-
アレルギー性咳嗽	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
発声障害	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
鼻出血	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
鼻粘膜障害	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
口腔咽頭不快感	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
気胸	-	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)
皮膚および皮下組織障害	24(28.9)	16(19.3)	-	-	-	40(48.2)	21(25.0)	15(17.9)	1(1.2)	-	-	37(44.0)
多汗症	7(8.4)	2(2.4)	-	-	-	9(10.8)	6(7.1)	1(1.2)	-	-	-	7(8.3)
発疹	4(4.8)	5(6.0)	-	-	-	9(10.8)	4(4.8)	2(2.4)	-	-	-	6(7.1)
湿疹	2(2.4)	1(1.2)	-	-	-	3(3.6)	5(6.0)	4(4.8)	-	-	-	9(10.7)
接触性皮膚炎	2(2.4)	1(1.2)	-	-	-	3(3.6)	4(4.8)	-	-	-	-	4(4.8)
そう痒症	2(2.4)	1(1.2)	-	-	-	3(3.6)	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)
紅斑	2(2.4)	1(1.2)	-	-	-	3(3.6)	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
爪の障害	2(2.4)	1(1.2)	-	-	-	3(3.6)	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
汗腺障害	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
蕁麻疹	3(3.6)	-	-	-	-	3(3.6)	1(1.2)	-	1(1.2)	-	-	2(2.4)
皮膚乾燥	-	3(3.6)	-	-	-	3(3.6)	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
ケロイド瘢痕	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	2(2.4)	-	-	-	2(2.4)
汗疹	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
皮膚嚢腫	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
寝汗	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
爪甲離床症	-	-	-	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
色素沈着障害	-	-	-	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
脂漏性皮膚炎	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
ざ瘡	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
脱毛症	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-B-付録-1　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

器官別大分類 基本語	TAP-144-SR(6M)群						TAP-144-SR(3M)群					
	程度					合計	程度					合計
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
皮膚および皮下組織障害（続き）	24(28.9)	16(19.3)	-	-	-	40(48.2)	21(25.0)	15(17.9)	1(1.2)	-	-	37(44.0)
皮膚炎	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
アレルギー性皮膚炎	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
皮下出血	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
ざ瘡様皮膚炎	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
アトピー性皮膚炎	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
肥厚性瘢痕	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
爪破損	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
掌蹠角皮症	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)
脂肪織炎	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
全身性そう痒症	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
そう痒性皮疹	1(1.2)	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
皮膚障害	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)
皮膚剥脱	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
血管障害	39(47.0)	6(7.2)	-	-	-	45(54.2)	42(50.0)	6(7.1)	3(3.6)	-	-	51(60.7)
ほてり	42(50.6)	1(1.2)	-	-	-	43(51.8)	45(53.6)	3(3.6)	-	-	-	48(57.1)
高血圧	-	5(6.0)	-	-	-	5(6.0)	-	2(2.4)	2(2.4)	-	-	4(4.8)
リンパ浮腫	-	-	-	-	-	-	2(2.4)	-	-	-	-	2(2.4)
ベーチェット症候群	-	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	1(1.2)
低血圧	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-
静脈炎	-	-	-	-	-	-	-	1(1.2)	-	-	-	1(1.2)

数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）
事象名：MedDRA/J ver. 16.1
Source：5.3.5.1-2（表 12.2-3）