目次

2.7.5 参考文献 2

2.7.5 参考文献

[1] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 1998 Nov 4;90(21):1601-8.【2.5.7 の No.17 と同じ文献】

[2] Randomised, open-label, multinational, three-arm, parallel group, comparative, phase II study of TAP-144-SR(3M) and two dosages of TAP-144-SR(6M) in patients with prostate cancer【社内資料】

[3] Heyns CF, et al. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer.BJU Int. 2003 Aug;92(3):226-31.

[4] Klotz L, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int. 2008 Dec;102(11):1531-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x.

[5] TAP-144-SR(3M)と TAP-144-SR(1M)のホルモン動態及び安全性に関する比較試験（第 II 相：閉経前乳癌術後患者）-投与 96 週後までの成績-（TAP-144-SR(3M)/CPH-101 試験）【社内資料】

[6] TAP-144-SR(6M)の前立腺癌患者（ホルモン療法既治療例）を対象とした国内第 III 相比較試験（TAP-144-SR(6M)IP/CPH-002 試験）【社内資料】【添付なし】

[7] Stoch SA, Parker RA, Chen L, Bubley G, Ko YJ, Vincelette A, et al. Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jun;86(6):2787-91.【2.5.7 の No.21 と同じ文献】

[8] Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Stat Med. 1998 Apr 30;17(8):873-90.

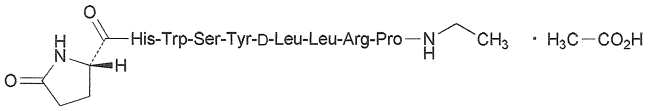
[9] 日本泌尿器科学会 日本病理学会編. 泌尿器科・病理 前立腺癌取扱い規約 2001 年 4 月［第 3 版］. 金原出版株式会社;2001.【添付なし】

[10] 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編. 泌尿器科・病理・放射線科 前立腺癌取扱い規約 2010 年 12 月［第 4 版］. 金原出版株式会社;2010.【添付なし】

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験（CPH-001） 6
2.7.6.2 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） 54
2.7.6.3 閉経前乳癌術後患者（ホルモン療法未治療例）を対象とした試験（CPH-202 試験） 126

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 plasma concentration-time curve［血漿中濃度-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 plasma concentration［最高血漿中濃度］
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］
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］
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］
NE	Not Evaluable［評価不能］
PAS	Pharmacodynamic Analysis Set［薬物動態データの解析対象集団］
PD	Progressive Disease［進行］
PR	Partial Response［部分奏効］
P.S.	Performance Status［一般状態］
PSA	Prostate specific antigen［前立腺特異抗原］
QOL	quality of life
QTc	corrected QT interval［心拍数で補正した QT 間隔］
QTcF	QT interval corrected by Fridericia formula
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors［固形癌の治療効果判定基準］
RIA	Radioimmunoassay［放射免疫測定］

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
SAS	Safety data Analysis Set［安全性データの解析対象集団］
SD	Stable Disease［安定］
TAM	Tamoxifen［タモキシフェンクエン酸塩］
TEAE	Treatment emergent adverse event［治験薬投与後に発現した事象、又は合併症が悪化した事象］
Tmax	time to reach maximum plasma concentration［最高血漿中濃度到達時間］
T1/2	elimination half-life［消失半減期］

2.7.6 個々の試験のまとめ

今回の申請に際し評価資料として評価に利用した臨床試験を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

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

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

：添付資料番号 5.3.3.2-1（評価）

未治療の前立腺癌患者を対象として、TAP-144-SR(6M)の単回投与を実施し、安全性、薬物動態、薬力学的作用及び有効性を検討した。

2.7.6.1.1 試験方法

（1）概要

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

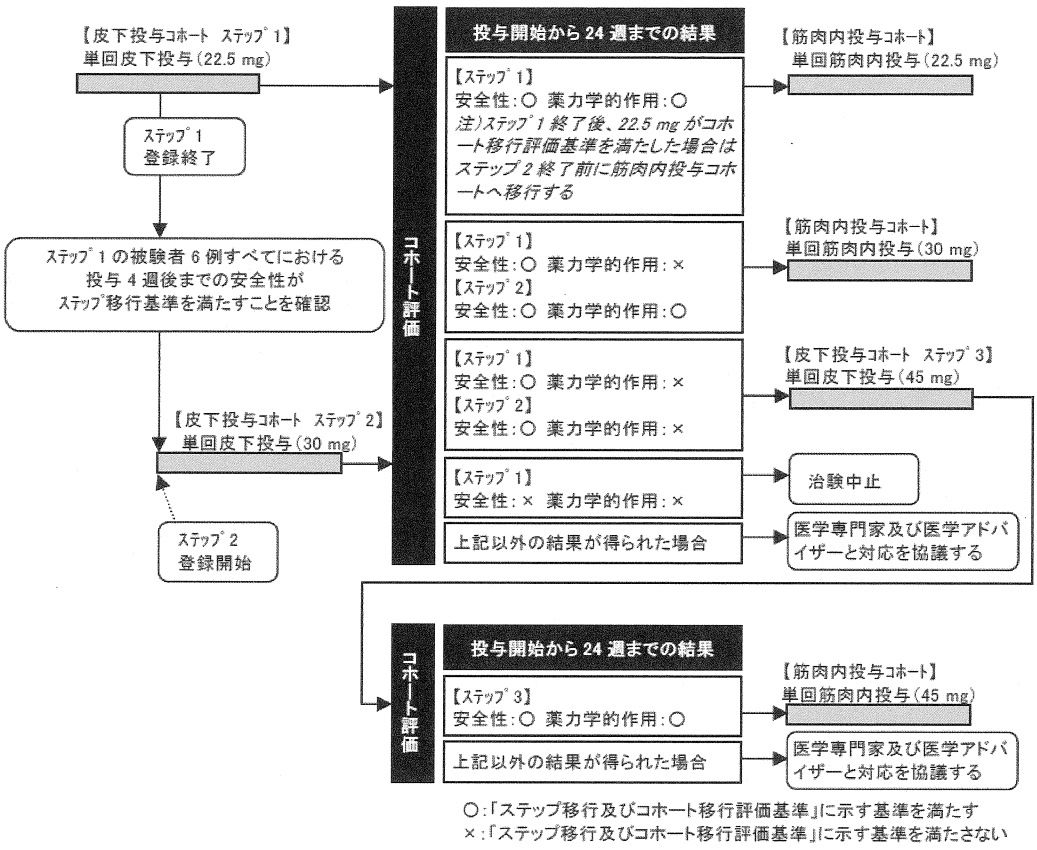
項　　目	内　　容
治験の目的	前立腺癌患者（未治療例）に対する TAP-144-SR(6M)の単回投与時の安全性、薬物動態、薬力学的作用及び有効性を評価する。
治験デザイン	非盲検、多施設共同試験
治験の種類	第 II 相、臨床薬理試験
対象	1. 対象：前立腺癌患者未治療例 2. 選択基準 以下の基準に基づいて症例の適格性を判定した。 (1) 日本人で病理組織学的に前立腺癌と診断が確立された者 (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満である者 (3) スクリーニング検査時の臨床診断が、TNM 分類で T1b～T4、N 不問、M 不問である者 (4) 前立腺癌に対する治療としてホルモン療法が妥当と判断された者 (5) スクリーニング検査時の ECOG Performance Status が 0～2 である者 (6) 前立腺癌に対する治療歴〔ホルモン療法（LH-RH アゴニスト、LH-RH アンタゴニスト、ステロイド性抗アンドロゲン剤、非ステロイド性抗アンドロゲン剤等）、化学療法、放射線療法、免疫療法、外科的治療、遺伝子治療、高密度焦点式超音波治療法（HIFU）等〕のない者 (7) スクリーニング検査時の検査値が、以下の基準を満たしている者 i) 腎機能：血清クレアチニン値が基準値上限の 1.5 倍未満 ii) 骨髄機能：白血球数 ≥3,500/mm^3、血小板数 ≥100,000/μL、ヘモグロビン ≥10.0 g/dL iii) 肝機能：AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP 及び総ビリルビンが基準値上限の 2.5 倍未満 (8) スクリーニング検査時の血清中テストステロンが基準値下限を上回る者 (9) スクリーニング検査時の血清中 PSA が 4.0 ng/mL 以上である者 (10) スクリーニング検査時の診察所見及び心電図所見から臨床的に問題がないと判断された者 (11) 12 ヵ月以上の生存が見込める者 (12) 治験薬投与前日から 16 日間の入院が可能である者 (13) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力がある者 (14) 治験への参加に先立って、文書により同意が得られる者 3. 除外基準 以下の基準のいずれかに該当する症例は本治験の対象としなかった。 (1) 活動性の重複癌（同時性重複癌及び無病期間が 5 年以内の異時性重複癌）を合併している者 (2) 治験薬投与前 4 週（28 日）以内にスピロノラクトン又は副腎皮質ホルモン剤（ただし、吸入剤及び外用剤は除く）を使用した者 (3) 治療を要する又は症候性の中枢神経系転移のある者 (4) 脊髄圧迫又は尿管閉塞による腎障害を既に呈している者又は新たに発生するおそれのある者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
	(5) 過去に重篤な薬物アレルギー反応／過敏症の既往のある者 (6) 心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症又は心不全の既往又は合併のある者 (7) 生存見込みに影響する可能性のある重篤な疾患又は治験実施計画書に従って適切に管理し追跡することが困難と考えられる既往又は合併のある者（重篤な臓器障害、精神疾患、薬物濫用、アルコール依存症等） (8) 治験薬投与時点に、他の治験又は製造販売後臨床試験で治験薬又は製造販売後臨床試験薬の投薬終了後 12 週未満である者、又は最終観察が終了していない者 (9) その他、治験責任医師又は治験分担医師が症例として不適当と判断した者
計画症例数	皮下投与コホート：各用量（22.5 mg、30 mg、45 mg） 6 例、筋肉内投与コホート：6 例、総症例数：24 例 ［計画症例数の設定根拠］ 安全性、薬物動態、薬力学的作用及び有効性を検討するため、治験実施可能性を考慮し、各投与コホートにおける各投与量の症例数を 6 例に設定した。
投与方法・投与量及び投与期間	本治験は、前立腺癌患者（未治療例）を対象として、TAP-144-SR(6M)投与時の安全性、薬物動態、薬力学的作用及び有効性を評価することを目的とした非盲検第 II 相試験であり、皮下投与コホート及び筋肉内投与コホートで構成した。 皮下投与コホートは、ステップ 1 として TAP-144-SR(6M) 22.5 mg を 6 例の症例に単回皮下投与した。ステップ 1 の症例 6 例すべてにおける投与 4 週後までの安全性を評価し、ステップ移行基準を満たすことを確認したうえで、ステップ 2 の症例登録を開始した。引き続きステップ 2 として新たな 6 例の症例に TAP-144-SR(6M) 30 mg を単回皮下投与し、それぞれの投与量について、投与後 24 週間の安全性、薬物動態、薬力学的作用を検討し、その結果、安全性及び薬力学的作用の評価基準の両方を満たし、薬物動態についても懸念すべき点が見当たらない場合には、当該用量を TAP-144-SR(6M)の適切な投与量として選択した。いずれの用量も安全性の評価基準を満たすが薬力学的作用の評価基準を満たさない場合又は薬物動態について懸念すべき点が存在する場合には、ステップ 3 として新たな 6 例の症例に TAP-144-SR(6M) 45 mg を投与し、皮下投与コホートの評価を行うこととした。TAP-144-SR(6M)の適切な投与量が決定された以降、皮下投与コホートにおける症例登録を行わず、引き続き当該用量の筋肉内投与時の安全性、薬物動態、薬力学的作用及び有効性を検討するため、筋肉内投与コホートへ移行し、新たな 6 例の症例に TAP-144-SR(6M)の単回筋肉内投与を行った。なお、各投与コホート、各ステップに対する安全性及び薬力学的作用の評価に必要な症例が 6 例に満たない場合、6 例になるまで症例の追加登録を行うこととした。ただし、ステップ 1 の 6 例目のすべての検査・観察が終了した時点で、ステップ 1 の評価を行うため、22.5 mg が TAP-144-SR(6M)の適切な投与量として決定された場合、その時点でステップ 2 の症例登録を終了するとともにステップ 2 の終了前に TAP-144-SR(6M) 22.5 mg の筋肉内投与コホートへ移行することとした。 皮下投与コホートのステップ移行の評価及び筋肉内投与コホートへの移行の評価は、安全性及び薬力学的作用の評価基準に従って行った。なお、本薬の投与局所反応及び薬理作用に起因すると考えられる有害事象については、安全性評価基準とは別に評価することとし、これらの有害事象の内容及びその程度も勘案のうえ、総合的に次のステップ又は筋肉内投与コホートへの移行可否を判断した。なお、皮下投与コホートの各ステップ終了後、次のステップ又は筋肉内投与コホートへの移行が困難と判断された場合、治験依頼者は医学専門家及び医学アドバイザーとその対応を協議することとした。 「治験デザインの概略」、「ステップ移行及びコホート移行評価基準」並びに「投与局所の反応又は薬理作用に起因する有害事象」を以下に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項目	内　　容



治験デザインの概略

ステップ移行及びコホート移行評価基準

安全性評価基準（以下を満たすことを確認する）
1. 治験薬との因果関係の否定できない有害事象のうち、NCI-CTCAE による分類で Grade 3 以上の有害事象の発現例数が症例数の 1/3 以下である。 2. 治験薬との因果関係の否定できない有害事象のうち、NCI-CTCAE による分類で Grade 2 以上の有害事象の発現例数が症例数の 2/3 以下である。 3. その他、治験責任医師又は治験分担医師が、さらに安全性の確認が必要と判断した有害事象が認められない。
薬力学的作用評価基準（以下を満たすことを確認する）
治験薬投与 4 週後から 24 週後までの間で、4 週ごとに測定する血清中テストステロン濃度が連続した 2 時点以上で去勢レベル（≤ 100 ng/dL）を超えない症例が症例数の 5/6 以上である。

投与局所の反応又は薬理作用に起因する有害事象

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

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及びその評価基準	1. 主要評価項目 安全性：有害事象 薬物動態：血清中 TAP-144 濃度 薬力学的作用：血清中テストステロン濃度、血清中黄体形成ホルモン（LH）濃度、血清中卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度 2. 副次評価項目 有効性：抗腫瘍効果（前立腺癌取扱い規約［9］の「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」に従った総合効果、RECIST に従った最良総合効果）、血清中 PSA 濃度 3. その他の評価項目 安全性：バイタルサイン、体重、臨床検査成績、心電図
解析方法	〔安全性の解析〕 「最大の解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 Treatment emergent AEs(TEAEs)とは、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。TEAE について、MedDRA の基本語及び器官別大分類で要約し、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、重篤な TEAE の頻度集計を投与コホート別・投与量別に行った。 〔薬物動態の解析〕 「薬物動態データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 TAP-144 の血清中濃度について、評価時点ごとに投与コホート別・投与量別の要約統計量を算出するとともに、推移図（個別及び平均・標準偏差）を投与コホート別・投与量別に作成した。さらに TAP-144 の薬物動態学的パラメータ（ただし、AUMC(0-tlqc)は除く）について、投与コホート別・投与量別に要約統計量を算出した。また、皮下投与と筋肉内投与における薬物動態の類似性について探索的に検討した。 〔薬力学的作用の解析〕 「薬力学的データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 血清中テストステロン、黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）について、評価時点ごとに投与コホート別・投与量別の要約統計量を算出するとともに、推移図（個別及び平均・標準偏差）を投与コホート別・投与量別に作成した。 〔有効性の解析〕 「最大の解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 前立腺癌取扱い規約の「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」に従った総合効果、RECIST に従った最良総合効果について、各投与コホート別・投与量別に頻度集計を行った。 血清中 PSA 濃度について、評価時点ごとに投与コホート別・投与量別の要約統計量を算出するとともに、推移図（個別及び平均・標準偏差）を投与コホート別・投与量別に作成した。
代表施設名及び施設数	[redacted]　（治験責任医師：[redacted]　[redacted]）他 計 3 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

（2）治験スケジュール

観察・検査・評価項目及び時期を表 2.7.6.1-2 に示した。

表 2.7.6.1-2　治験スケジュール

試験期間	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ期	治療期																	中止時
日	-28～-1	1					2	3	4	8	15	22	29	57	85	113	141	169	-
週	-4～-1	0					1				2	3	4	8	12	16	20	24	-
投与後時間（時間）	-	投与前	0	1	3	6	24	48	72	168	336	-	-	-	-	-	-	-	-
入院/外来	外来	入院(Day-1～Day15)										外来							
VISIT番号	1	2										3	4	5	6	7	8	9	-
同意取得	X																		
選択基準/除外基準	X																		
人口統計学的データ・既往歴・前治療薬・合併症	X																		
患者登録(a)	X																		
診察	X	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12誘導心電図	X	X									X							X	X
バイタルサイン	X	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長	X																		
体重、ECOG P.S.	X	X													X			X	X
臨床検査(b)	X(f)	X(f)								X	X		X	X	X	X	X	X	X
血清中薬物濃度		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血清中ﾎﾙﾓﾝ濃度(ﾃｽﾄｽﾃﾛﾝ、LH、FSH)	X(d)	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血清中PSA濃度	X	X									X		X	X	X	X	X	X	X
腫瘍評価	X(e)														X			X	X(g)
治験薬 TAP-144-SR(6M) 投与			X																
併用薬・併用療法	X																		X
有害事象(c)	X																		X

(a) 登録後、15日以内に治験薬を投与する。
(b) 血液学的検査、血液生化学検査、尿検査。なお、採血・採尿は空腹時に実施する。
(c) Pretreatment eventの評価も含む
(d) テストステロンのみ
(e) 治験薬投与前4週間（28日）以内であれば同意取得前に実施した検査結果を用いてもよい。
(f) 治験薬投与前2週間（14日）以内であればスクリーニング期とDay1治験薬投与前を兼ねることができる。
(g) 前回の測定日から28日以上経過していること。なお、28日未満又は既にPDが確認されている場合、測定しない。

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 症例の内訳

本治験では、22 例が治験に組み入れられ、18 例が治験薬を投与された。治験薬を投与されなかった 4 例の内訳は、「同意撤回」が 1 例、「組入れ基準を満たさなかった」が 2 例、「その他」が 1 例（治験期間外の登録のため）であった。

治験薬が投与された 18 例の症例の内訳は皮下投与コホート 22.5 mg 群（以下、SC 22.5 mg 群）で 6 例、皮下投与コホート 30 mg 群（以下、SC 30 mg 群）で 6 例及び筋肉内投与コホート 22.5 mg 群（以下、IM 22.5 mg 群）で 6 例であった。治療期間中に中止した症例はおらず、18 例全例が本治験を完了した。

本治験では、ステップ 1 として TAP-144-SR(6M) 22.5 mg を 6 例の症例に単回皮下投与を行い、投与 4 週後までの安全性を評価し、ステップ移行基準を満たすことを確認した後、ステップ 2 として TAP-144-SR(6M) 30 mg の症例登録を開始した。ステップ 1 終了後、6 例全例の投与 24 週間のデータに基づき協議した結果、SC 22.5 mg 群は治験実施計画書で定めた安全性及び薬力学的作用の両方の評価基準を満たしたことから、TAP-144-SR(6M)の国内の臨床用量は 1 回 22.5 mg と考えられた。そのため、皮下投与 30 mg 終了前に筋肉内投与 22.5 mg へ移行するとともに、当初計画していた皮下投与 45 mg の検討はステップ移行及びコホート移行手順に従い実施しなかった。

2.7.6.1.2.2 症例背景

症例背景を表 2.7.6.1-3 に示した。人口統計学的特性は投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.1-3　症例背景（SC 22.5 mg 群、SC 30 mg 群及び IM 22.5 mg 群）（FAS）

		皮下投与コホート		筋肉内投与コホート	併合
		SC 22.5 mg 群 (N=6)	SC 30 mg 群 (N=6)	IM 22.5 mg 群 (N=6)	(N=18)
年齢 (歳)	Min<= - <65	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
	65<= - <=Max	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	17 (94.4)
	平均値 ± SD	71.0 ± 5.83	74.0 ± 2.76	73.5 ± 4.93	72.8 ± 4.60
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

表 2.7.6.1-3　症例背景（SC 22.5 mg 群、SC 30 mg 群及び IM 22.5 mg 群）（FAS）（続き）

		皮下投与コホート		筋肉内投与コホート	併合
		SC 22.5 mg 群 (N=6)	SC 30 mg 群 (N=6)	IM 22.5 mg 群 (N=6)	(N=18)
Gleason 分類（Secondary Pattern）	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	6 (33.3)
	4	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	11 (61.1)
	5	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
Gleason Score	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
	6	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (22.2)
	7	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	11 (61.1)
	8	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (11.1)
	9	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
	10	0	0	0	0
組織型	腺癌	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)
	その他	0	0	0	0
腺癌の分類	高分化	4 (66.7)	5 (83.3)	3 (50.0)	12 (66.7)
	中分化	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)
	低分化	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (11.1)
	分化度の評価不可能	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
TNM 分類　T	T0	0	0	0	0
	T1a	0	0	0	0
	T1b	0	0	0	0
	T1c	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	11 (61.1)
	T2	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (16.7)
	T3	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
	T4	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (16.7)
TNM 分類　N	N0	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)
	N1	0	0	0	0
	NX	0	0	0	0
TNM 分類　M	M0	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	17 (94.4)
	M1	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
	MX	0	0	0	0
ECOG Performance Status	0	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0

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

2.7.6.1.2.3 22.5 mg 皮下投与時の薬物動態、薬力学的作用及び有効性の解析

（1）薬物動態の解析

「薬物動態データの解析対象集団（PK 解析対象集団）」を対象として、治験薬投与後 24 週間の血清中 TAP-144 濃度の評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.1-4 に、その推移図を図 2.7.6.1-1 に示した。

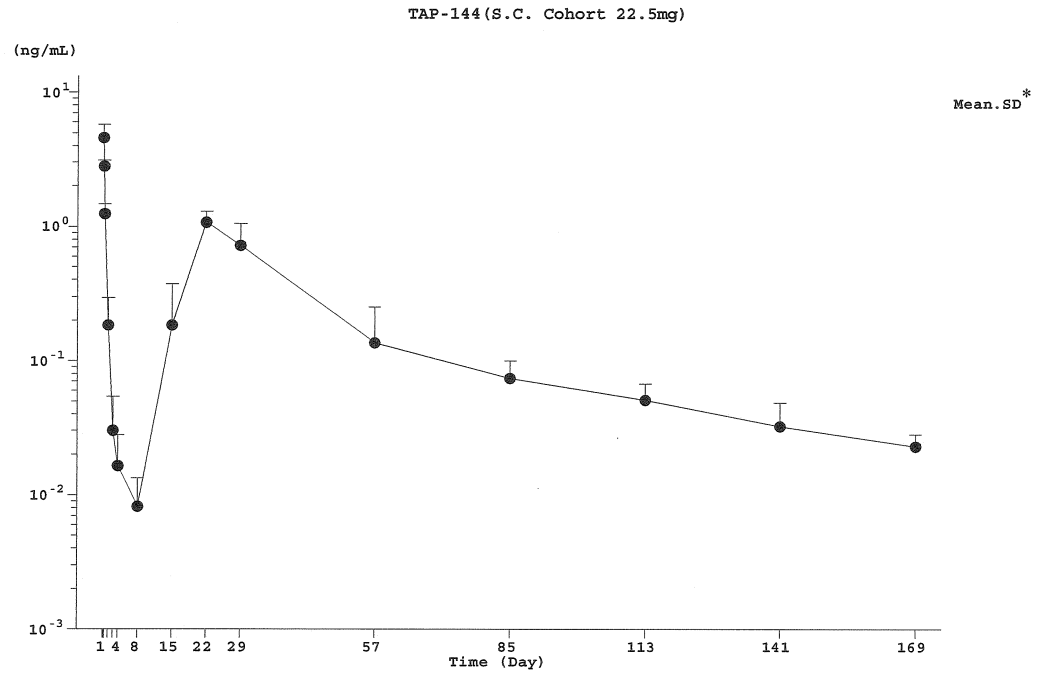
血清中 TAP-144 濃度は、治験薬投与直後に、急速に上昇した後、投与 8 日後までに急速に低下した。その後、投与 2 週後から投与 3 週後までに再び上昇し、投与 3 週後から投与 24 週後までの期間にわたり徐々に低下した。治験薬投与後の薬物動態は 2 峰性を示した。

血清中 TAP-144 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.1-5 に示した。全例が投与 1 時間後に Cmax に達し、Cmax は、4.653 ± 0.97389 ng/mL（平均値 ± 標準偏差）、AUC(0-tlqc)は、798.5 ± 179.27 ng･hr/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。

表 2.7.6.1-4　血清中 TAP-144 濃度の要約統計量（SC 22.5 mg 群）
（PK 解析対象集団）

評価時点	SC 22.5 mg 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
投与前	6	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.000	0.000	0.00
1 時間	6	4.653	0.97389	3.08	3.830	5.070	5.340	5.53
3 時間	6	2.802	0.30420	2.49	2.620	2.665	3.160	3.21
6 時間	6	1.251	0.19804	0.898	1.190	1.295	1.370	1.46
2 日	6	0.2017	0.098510	0.103	0.1180	0.1935	0.2240	0.378
3 日	6	0.03508	0.023065	0.0145	0.02240	0.02655	0.04210	0.0784
4 日	6	0.01846	0.0097329	0.00775	0.01180	0.01590	0.02510	0.0343
8 日	6	0.009095	0.0050938	0.00479	0.005280	0.007750	0.01040	0.0186
2 週	6	0.2183	0.11979	0.0566	0.1120	0.2355	0.2870	0.383
3 週	6	1.091	0.20137	0.836	0.9170	1.095	1.200	1.40
4 週	6	0.7682	0.32235	0.499	0.5150	0.6790	0.8770	1.36
8 週	6	0.1565	0.085229	0.0501	0.1000	0.1500	0.2010	0.288
12 週	6	0.07713	0.024644	0.0560	0.05750	0.07065	0.08900	0.119
16 週	6	0.05245	0.013164	0.0327	0.04130	0.05615	0.06290	0.0655
20 週	6	0.03438	0.012090	0.0166	0.02320	0.03725	0.04530	0.0467
24 週	6	0.02328	0.0049142	0.0180	0.01810	0.02325	0.02670	0.0304

N：症例数、SD：標準偏差、単位：ng/mL
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-1）



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

図 2.7.6.1-1　血清中 TAP-144 濃度の推移（SC 22.5 mg 群）（PK 解析対象集団）

表 2.7.6.1-5　血清中 TAP-144 濃度の薬物動態学的パラメータ（SC 22.5 mg 群）（PK 解析対象集団）

	SC 22.5 mg 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
AUC (0-4032) (ng·hr/mL)	6	799.5	178.75	648	671.0	743.5	861.0	1130
AUC (0-tlqc) (ng·hr/mL)	6	798.5	179.27	645	671.0	742.5	860.0	1130
MRT (0-tlqc) (hr)	6	957.3	74.669	829	933.0	966.0	1020	1030
Cmax (ng/mL)	6	4.653	0.97389	3.08	3.830	5.070	5.340	5.53
Tmax (hr)	6	0.9945	0.042913	0.917	1.000	1.000	1.000	1.05
AUC (0-inf) (ng·hr/mL)	6	830.3	172.69	679	713.0	783.0	874.0	1150
λz (hr^{-1})	6	0.0008282	0.00029570	0.000484	0.0006270	0.0007690	0.001010	0.00131
T1/2 (hr)	6	927.2	320.72	528	683.0	906.0	1110	1430
CL/F (L/hr)	6	27.92	4.9337	19.5	25.80	28.80	31.50	33.1
Vz/F (L)	6	37720	15253	19600	23700	38200	50300	56300
MRT (hr)	6	1145	115.18	998	1030	1165	1240	1270

N：症例数、SD：標準偏差
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-2）

（2）薬力学的作用の評価

1）血清中テストステロン濃度

「薬力学的データの解析対象集団（PD 解析対象集団）」を対象に、治験薬投与後 24 週間の血清中テストステロン濃度の経時的推移について、評価時点ごとの要約統計量を表

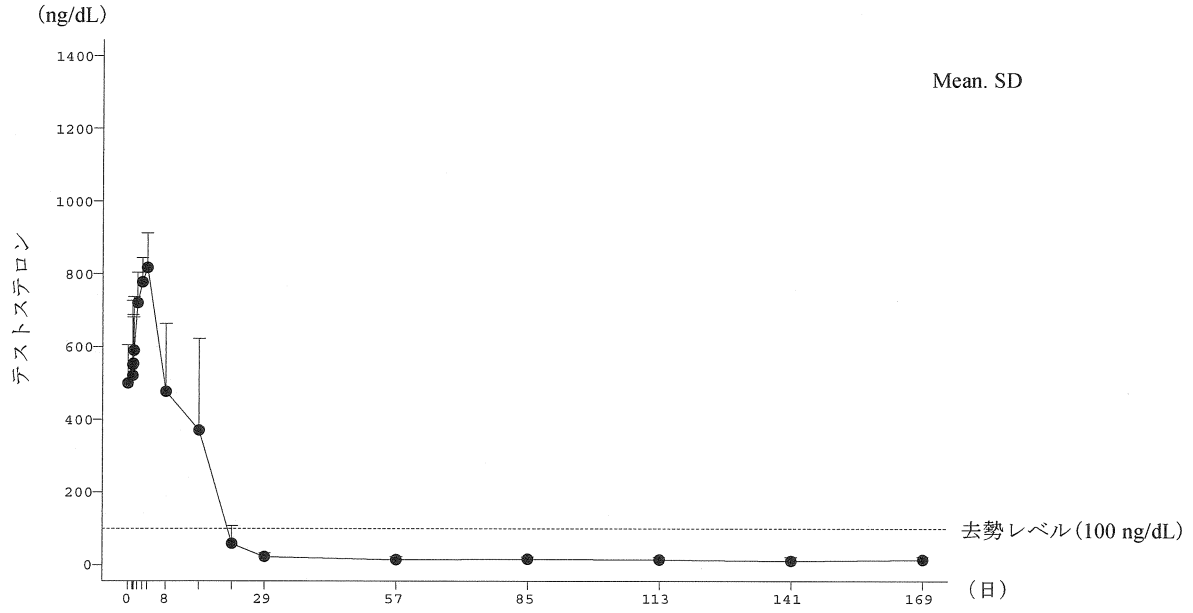
2.7.6.1-6 及び平均値の推移を図 2.7.6.1-2 に示した。また、投与 4 週から投与 24 週後までの去勢レベル維持率を表 2.7.6.1-7 に記載した。

血清中テストステロン濃度は、いずれの症例も投与開始後一旦上昇した後、投与 4 週後までに去勢レベル以下（≤100 ng/dL）へ抑制され、その後、投与 24 週後までその抑制効果が持続した。投与 24 週後の血清中テストステロン濃度（平均値 ± 標準偏差）は、14.5 ± 7.50 ng/dL であった。

表 2.7.6.1-6　血清中テストステロン濃度の要約統計量（SC 22.5 mg 群）（PD 解析対象集団）

評価時点	SC 22.5 mg 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
スクリーニング	6	498.8	104.61	326	473.0	492.5	575.0	634
投与前	6	550.5	175.89	333	382.0	569.5	667.0	782
1 時間	6	521.2	166.75	286	356.0	574.0	612.0	725
3 時間	6	552.8	129.06	360	439.0	590.0	628.0	710
6 時間	6	589.8	147.42	358	452.0	667.5	692.0	702
2 日	6	720.8	82.69	625	665.0	696.5	804.0	838
3 日	6	777.8	66.41	683	740.0	776.5	814.0	877
4 日	6	816.7	96.07	726	756.0	784.0	861.0	989
1 週	6	476.3	186.13	222	395.0	441.5	590.0	768
2 週	6	369.2	252.97	101	157.0	340.0	489.0	788
3 週	6	59.3	48.90	17	27.0	51.0	56.0	154
4 週	6	23.0	9.96	14	15.0	20.0	29.0	40
8 週	6	15.0	7.18	9	11.0	13.0	15.0	29
12 週	6	16.5	6.53	11	13.0	14.0	18.0	29
16 週	6	14.5	6.09	9	11.0	12.5	16.0	26
20 週	6	11.8	9.52	0	8.0	11.0	12.0	29
24 週	6	14.5	7.50	8	9.0	12.5	17.0	28

N：症例数、SD：標準偏差、単位：ng/dL
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-3）



Source：5.3.3.2-1（図 11.4-3）

図 2.7.6.1-2　血清中テストステロン濃度の平均値の推移（SC 22.5 mg 群）（PD 解析対象集団）

表 2.7.6.1-7　投与 4 週から投与 24 週後までの去勢レベル維持率（SC 22.5 mg 群）（PD 解析対象集団）

N	≤ 100 ng/dL	> 100 ng/dL
6	6 (100.0)	0 (0.0)

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-4）

2）血清中 LH 濃度

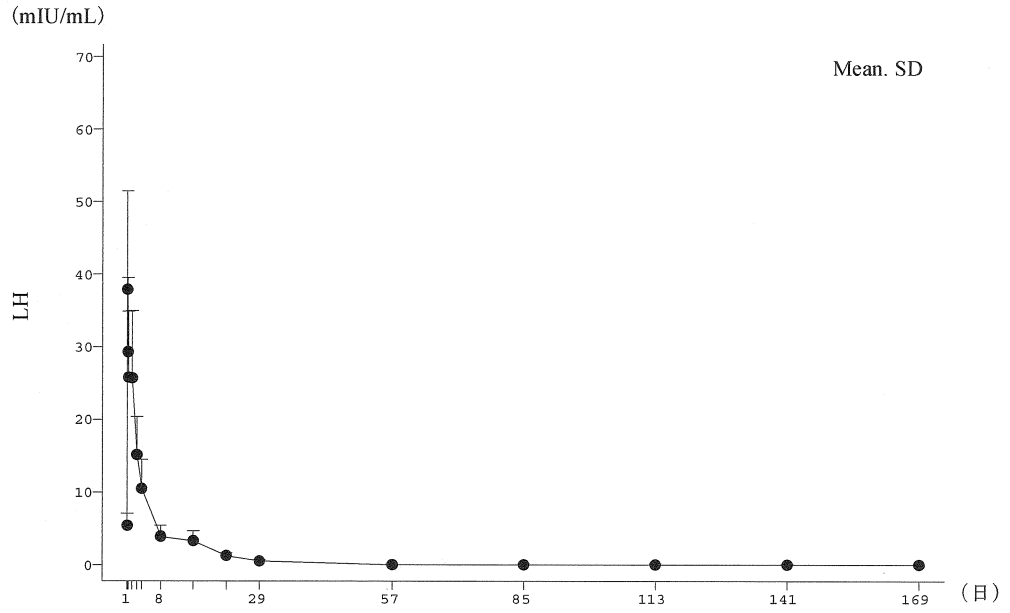
「薬力学的データの解析対象集団（PD 解析対象集団）」を対象に、治験薬投与後 24 週間の血清中 LH 濃度の経時的推移について、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.1-8 に、平均値の推移を図 2.7.6.1-3 に示した。

投与後一過性に上昇したが、その後投与 4 週後まで徐々に低下し、それが投与 24 週後まで維持された。

表 2.7.6.1-8　血清中 LH 濃度の要約統計量（SC 22.5 mg 群）（PD 解析対象集団）

評価時点	SC 22.5 mg 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
投与前	6	5.382	1.6708	3.32	3.830	5.445	6.840	7.41
1 時間	6	37.935	13.5508	17.70	28.910	40.085	50.010	50.82
3 時間	6	29.275	10.2661	15.68	19.250	31.100	38.190	40.33
6 時間	6	25.782	9.1269	13.89	15.130	28.880	32.290	35.62
2 日	6	25.722	9.2773	12.19	20.850	26.010	30.520	38.75
3 日	6	15.143	5.2430	8.10	9.950	16.070	18.890	21.78
4 日	6	10.435	4.0767	4.67	6.630	11.235	13.590	15.25
1 週	6	3.915	1.4557	2.15	2.880	3.575	5.620	5.69
2 週	6	3.367	1.2913	1.79	2.450	3.220	4.210	5.31
3 週	6	1.340	0.3415	0.88	1.130	1.325	1.560	1.82
4 週	6	0.593	0.1586	0.38	0.460	0.610	0.750	0.75
8 週	6	0.083	0.0956	0.00	0.000	0.060	0.170	0.21
12 週	6	0.082	0.1284	0.00	0.000	0.000	0.210	0.28
16 週	6	0.095	0.1173	0.00	0.000	0.055	0.180	0.28
20 週	6	0.075	0.1183	0.00	0.000	0.000	0.190	0.26
24 週	6	0.075	0.1371	0.00	0.000	0.000	0.110	0.34

N：症例数、SD：標準偏差、単位：mIU/mL
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-5）



Source：5.3.3.2-1（図 11.4-4）

図 2.7.6.1-3　血清中 LH 濃度の平均値の推移（SC 22.5 mg 群）（PD 解析対象集団）

3）血清中 FSH 濃度

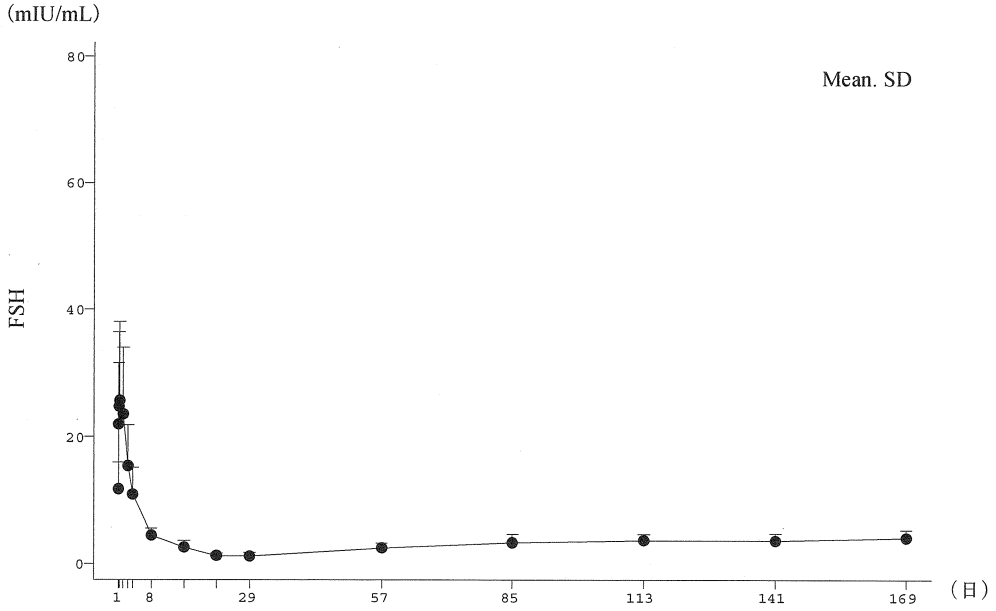
「薬力学的データの解析対象集団（PD 解析対象集団）」を対象に、治験薬投与後 24 週間の血清中 FSH 濃度の経時的推移について、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.1-9 に、平均値の推移を図 2.7.6.1-4 に示した。

投与後一過性に上昇したが、その後投与4週後まで徐々に低下し、投与8週後から投与24週後までは基準値の範囲内で推移した。

表 2.7.6.1-9　血清中 FSH 濃度の要約統計量（SC 22.5 mg 群）（PD 解析対象集団）

評価時点	SC 22.5 mg 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
投与前	6	11.825	4.1615	6.80	8.720	11.445	14.470	18.07
1時間	6	21.968	9.6513	10.60	13.890	21.930	31.660	31.80
3時間	6	24.752	11.7372	11.23	14.990	24.630	35.430	37.60
6時間	6	25.757	12.2932	12.15	15.950	25.155	36.350	39.78
2日	6	23.537	10.5452	13.23	14.240	22.535	34.140	34.54
3日	6	15.407	6.4987	8.47	10.040	14.945	19.290	24.75
4日	6	10.932	4.1887	6.37	7.540	10.135	13.810	17.60
1週	6	4.460	1.1568	3.54	3.880	4.005	4.620	6.71
2週	6	2.563	1.0397	1.52	1.580	2.335	3.560	4.05
3週	6	1.317	0.3096	0.86	1.100	1.330	1.580	1.70
4週	6	1.207	0.5237	0.67	0.750	1.140	1.430	2.11
8週	6	2.470	0.7871	1.42	1.880	2.390	3.340	3.40
12週	6	3.372	1.2564	2.17	2.180	3.145	4.580	5.01
16週	6	3.692	1.0011	2.26	2.980	3.795	4.260	5.06
20週	6	3.623	1.1464	2.56	2.830	3.350	3.920	5.73
24週	6	4.147	1.1574	2.74	3.100	4.115	4.990	5.82

N：症例数、SD：標準偏差、単位：mIU/mL
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-6）



Source：5.3.3.2-1（図 11.4-5）

図 2.7.6.1-4　血清中 FSH 濃度の平均値の推移（SC 22.5 mg 群）
（PD 解析対象集団）

（3）抗腫瘍効果

1）血清中 PSA 濃度

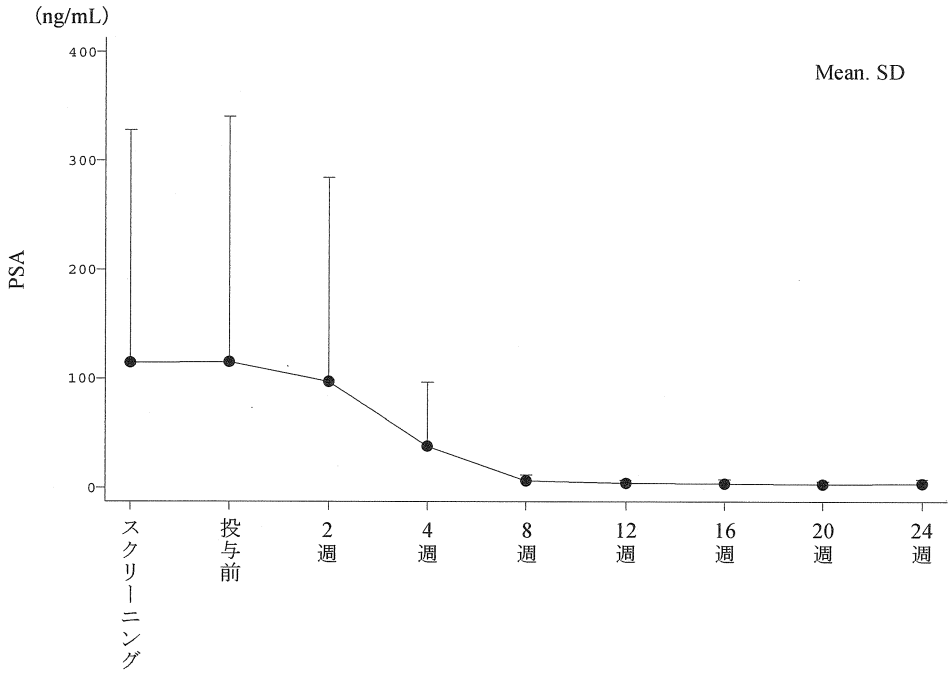
FAS を対象とした投与 24 週後までの血清中 PSA 濃度の経時的推移について、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.1-10 に示した。また、平均値の推移を図 2.7.6.1-5 に示した。

血清中 PSA 濃度はいずれの症例も治験薬投与により低下した。血清中 PSA 濃度の経時的推移について、投与開始前の血清中 PSA 濃度（平均値 ± 標準偏差）115.0383 ± 225.74544 ng/mL は、投与 8 週後では 6.4183 ± 5.27194 ng/mL、投与 24 週後では 3.6688 ± 3.64028 ng/mL へと低下し、投与 8 週後以降は投与 24 週後まで同様の低値で推移した。

表 2.7.6.1-10　血清中 PSA 濃度の要約統計量（SC 22.5 mg 群）（FAS）

評価時点	SC 22.5 mg 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
スクリーニング	6	114.4067	213.76603	4.640	10.3000	21.2000	82.1000	547.000
投与前	6	115.0383	225.74544	4.630	10.6000	19.7000	61.6000	574.000
2 週	6	97.0433	187.09037	4.770	9.4900	16.9000	57.2000	477.000
4 週	6	37.9867	58.43827	5.770	6.1800	8.5350	45.9000	153.000
8 週	6	6.4183	5.27194	0.940	2.9900	4.5400	10.6000	14.900
12 週	6	4.1683	3.02713	0.190	2.1000	4.0150	6.9800	7.710
16 週	6	3.8820	3.41833	0.162	1.2700	3.2500	7.0400	8.320
20 週	6	3.1182	2.86138	0.105	0.9040	2.8050	4.5600	7.530
24 週	6	3.6688	3.64028	0.072	0.6720	2.8595	6.7000	8.850

N：症例数、SD：標準偏差、単位：ng/mL
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-7）



Source：5.3.3.2-1（図 11.4-7）

図 2.7.6.1-5　血清中 PSA 濃度の平均値の推移（SC 22.5 mg 群）（FAS）

2）前立腺癌の取扱い規約（第 3 版）に従った抗腫瘍効果：総合効果

FAS を対象とした投与 12 週後及び投与 24 週後の総合効果を表 2.7.6.1-11 に示した。

総合効果が「complete response（以下、CR）」の症例の割合は、投与 12 週後及び投与 24 週後いずれの時点でも 33.3%（2/6 例）であり、「partial response（以下、PR）」の症例の割合はいずれの時点でも 66.7%（4/6 例）であった。

投与 12 週後及び投与 24 週後のいずれの時点でもすべての症例が「PR」以上であった。

表 2.7.6.1-11　抗腫瘍効果；総合効果（SC 22.5 mg 群）（FAS）

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

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
CR; complete response, PR; partial response, SD; stable disease, NC; no change, PD; progressive disease
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-11）

3）RECIST に従った抗腫瘍効果

① 総合効果

FAS を対象に、投与 12 週後及び投与 24 週後の総合効果を標的病変を有する症例、非標的病変のみを有する症例に分けてそれぞれ表 2.7.6.1-12 及び表 2.7.6.1-13 に示した。

標的病変を有する症例での総合効果について、投与 12 週後に「stable disease（以下、SD）」と判定された症例の割合は、100.0%（1/1 例）であった。当該症例は投与 24 週後に「PR」と評価され、改善が認められた。非標的病変のみを有する症例での総合効果について、「Non-CR / Non-progressive disease（以下、PD）」と判定された症例の割合は投与 12 週後及び投与 24 週後のいずれの時点でも 20.0%（1/5 例）であった。なお、「PD」と判定された症例はいなかった。

表 2.7.6.1-12　総合効果（標的病変を有する症例）（SC 22.5 mg 群）（FAS）

評価時点	N	評価判定				
		CR	PR	SD	PD	NE
12 週	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
24 週	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
CR; complete response, PR; partial response, SD; stable disease, PD; progressive disease, NE; not evaluable
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-19）

表 2.7.6.1-13　総合効果（非標的病変のみを有する症例）（SC 22.5 mg 群）（FAS）

評価時点	N	評価判定			
		CR	Non-CR / Non-PD	PD	NE
12 週	5	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	4 (80.0)
24 週	5	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	4 (80.0)

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-20）

② 最良総合効果

FAS を対象とした最良総合効果を表 2.7.6.1-14 に示した。

最良総合効果が「SD」と判定された症例の割合は、33.3%（2/6 例）であった。なお、「PD」と判定された症例はいなかった。

表 2.7.6.1-14　最良総合効果（SC 22.5 mg 群）（FAS）

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

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

4）その他の評価：ECOG Performance Status（P.S.）

治験期間を通じて、いずれの症例も P.S.は「0」であった。

2.7.6.1.2.4 30 mg 皮下投与時の薬物動態、薬力学的作用及び有効性の解析

（1）薬物動態の解析

「薬物動態データの解析対象集団（PK 解析対象集団）」を対象として、治験薬投与後 24 週間の血清中 TAP-144 濃度の評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.1-15 に、その推移図を図 2.7.6.1-6 に示した。

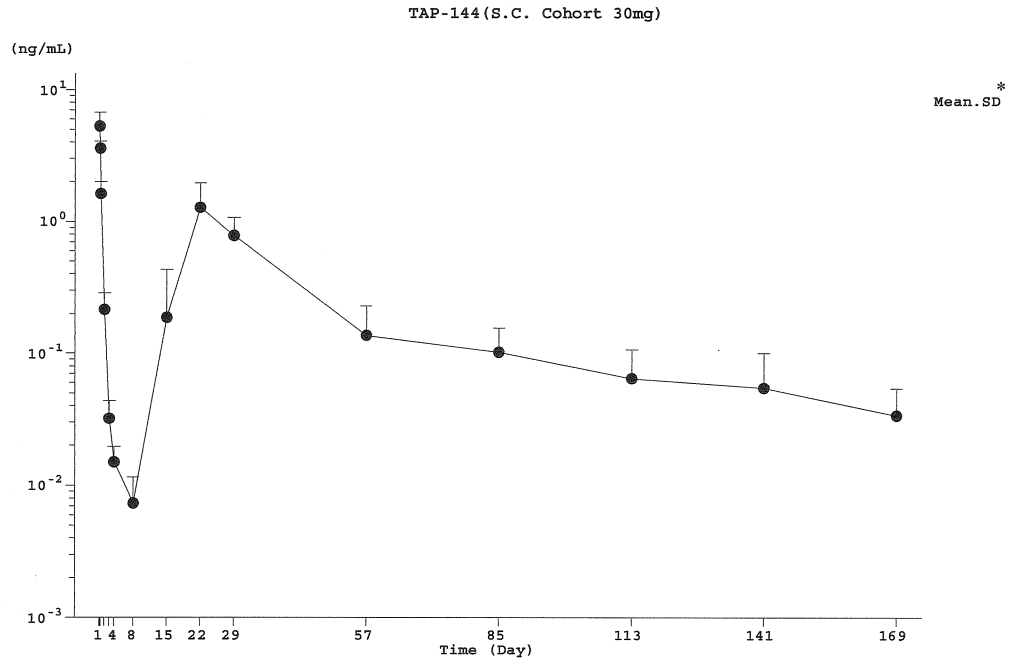
血清中 TAP-144 濃度は、治験薬投与直後に、急速に上昇した後、投与 8 日後までに急速に低下した。その後、投与 2 週後から投与 3 週後までに再び上昇し、投与 3 週後から投与 24 週後までの期間にわたり徐々に低下した。治験薬投与後の薬物動態は 2 峰性を示した。

血清中 TAP-144 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.1-16 に示した。全例が投与 1 時間後に Cmax に達し、Cmax は、5.437 ± 1.4842 ng/mL（平均値 ± 標準偏差）、AUC(0-tlqc)は、912.8 ± 244.00 ng･hr/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。

表 2.7.6.1-15　血清中 TAP-144 濃度の要約統計量（SC 30 mg 群）
（PK 解析対象集団）

評価時点	SC 30 mg 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
投与前	6	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.000	0.000	0.00
1 時間	6	5.437	1.4842	4.12	4.520	4.945	5.870	8.22
3 時間	6	3.627	0.46775	3.11	3.310	3.570	3.790	4.41
6 時間	6	1.665	0.36110	1.36	1.440	1.500	1.890	2.30
2 日	6	0.2222	0.072745	0.158	0.1690	0.2035	0.2410	0.358
3 日	6	0.03343	0.0099629	0.0201	0.02820	0.03155	0.04200	0.0472
4 日	6	0.01542	0.0047524	0.0113	0.01220	0.01370	0.01750	0.0241
8 日	6	0.007978	0.0032675	0.00409	0.004820	0.007830	0.01130	0.0120
2 週	6	0.2392	0.15925	0.0504	0.1240	0.2115	0.4070	0.431
3 週	6	1.377	0.52114	0.613	1.100	1.430	1.490	2.20
4 週	6	0.8148	0.23564	0.496	0.5690	0.8670	1.000	1.09
8 週	6	0.1533	0.080004	0.0770	0.08350	0.1440	0.1810	0.290
12 週	6	0.1102	0.047158	0.0660	0.06850	0.09530	0.1620	0.174
16 週	6	0.07097	0.030664	0.0303	0.04300	0.07305	0.09540	0.111
20 週	6	0.06310	0.035027	0.0216	0.03870	0.05420	0.09790	0.112
24 週	6	0.03695	0.015926	0.0163	0.02650	0.03625	0.04410	0.0623

N：症例数、SD：標準偏差、単位：ng/mL
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-23）



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

図 2.7.6.1-6　血清中 TAP-144 濃度の推移（SC 30 mg 群）（PK 解析対象集団）

表 2.7.6.1-16　血清中 TAP-144 濃度の薬物動態学的パラメータ（SC 30 mg 群）
（PK 解析対象集団）

	SC 30 mg 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
AUC (0-4032) (ng·hr/mL)	6	913.0	243.96	714	776.0	850.0	898.0	1390
AUC (0-tlqc) (ng·hr/mL)	6	912.8	244.00	711	780.0	848.0	900.0	1390
MRT (0-tlqc) (hr)	6	1021	97.603	891	956.0	1020	1090	1150
Cmax (ng/mL)	6	5.437	1.4842	4.12	4.520	4.945	5.870	8.22
Tmax (hr)	6	1.008	0.020412	1.00	1.000	1.000	1.000	1.05
AUC (0-inf) (ng·hr/mL)	6	967.2	275.24	735	829.0	900.0	929.0	1510
λz (hr^{-1})	6	0.0007988	0.00023209	0.000534	0.0005530	0.0008320	0.0009020	0.00114
T1/2 (hr)	6	934.2	280.91	609	769.0	838.5	1250	1300
CL/F (L/hr)	6	32.65	6.9790	19.9	32.30	33.35	36.20	40.8
Vz/F (L)	6	42230	9759.0	35900	36200	38750	42300	61500
MRT (hr)	6	1257	180.19	1010	1150	1225	1440	1490

N：症例数、SD：標準偏差
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-24）

（2）薬力学的作用の評価

1）血清中テストステロン濃度

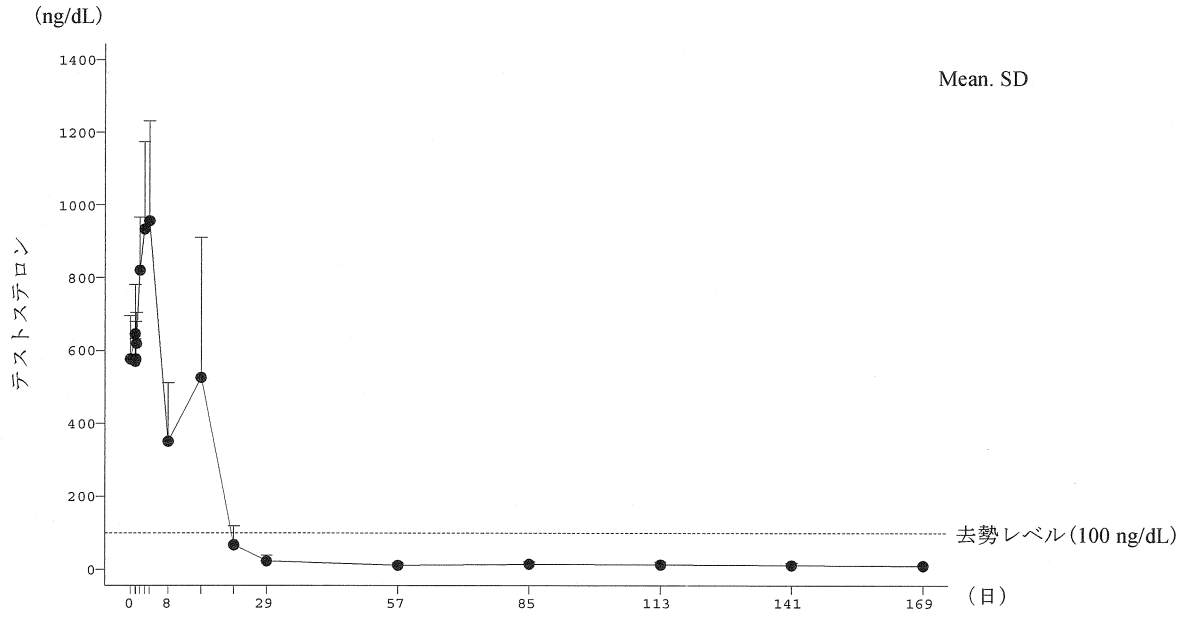
「薬力学的データの解析対象集団（PD 解析対象集団）」を対象に、治験薬投与後 24 週間の血清中テストステロン濃度の経時的推移について、評価時点ごとでの要約統計量を表 2.7.6.1-17 及び平均値の推移を図 2.7.6.1-7 に示した。また、投与 4 週から投与 24 週後までの去勢レベル維持率を表 2.7.6.1-18 に記載した。

血清中テストステロン濃度は、いずれの症例も投与開始後一旦上昇した後、投与 4 週後までに去勢レベル以下（≤100 ng/dL）へ抑制され、その後、投与 24 週後までその抑制効果が持続した。投与 24 週後の血清中テストステロン濃度（平均値 ± 標準偏差）は、9.7 ± 5.68 ng/dL であった。

表 2.7.6.1-17　血清中テストステロン濃度の要約統計量（SC 30 mg 群）（PD 解析対象集団）

評価時点	SC 30 mg 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
スクリーニング	6	575.7	119.67	409	523.0	563.0	627.0	769
投与前	6	645.0	136.53	476	579.0	628.0	675.0	884
1 時間	6	569.0	63.36	463	551.0	571.0	607.0	651
3 時間	6	576.7	102.35	502	514.0	525.0	632.0	762
6 時間	6	619.7	85.24	515	586.0	613.0	616.0	775
2 日	6	820.7	145.04	714	718.0	751.5	919.0	1070
3 日	6	933.2	240.74	744	753.0	831.0	1090.0	1350
4 日	6	956.0	276.24	757	758.0	800.5	1270.0	1350
1 週	6	350.2	160.62	116	234.0	377.0	475.0	522
2 週	6	526.3	384.23	211	230.0	341.5	994.0	1040
3 週	6	67.5	52.05	21	21.0	59.5	88.0	156
4 週	6	23.3	15.38	0	14.0	24.5	32.0	45
8 週	6	11.3	7.00	0	7.0	12.5	17.0	19
12 週	6	13.8	8.01	0	12.0	14.0	21.0	22
16 週	6	12.7	7.94	0	6.0	16.0	17.0	21
20 週	6	11.3	6.50	0	9.0	13.0	16.0	17
24 週	6	9.7	5.68	0	8.0	10.0	13.0	17

N：症例数、SD：標準偏差、単位：ng/dL
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-25）



Source：5.3.3.2-1（図 11.4-12）

図 2.7.6.1-7　血清中テストステロン濃度の平均値の推移（SC 30 mg 群）
（PD 解析対象集団）

表 2.7.6.1-18　投与 4 週から投与 24 週後までの去勢レベル維持率（SC 30 mg 群）（PD 解析対象集団）

N	≤ 100 ng/dL	> 100 ng/dL
6	6 (100.0)	0 (0.0)

N 及び数字は症例数、（　）内は症例割合（%）
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-26）

2）血清中 LH 濃度

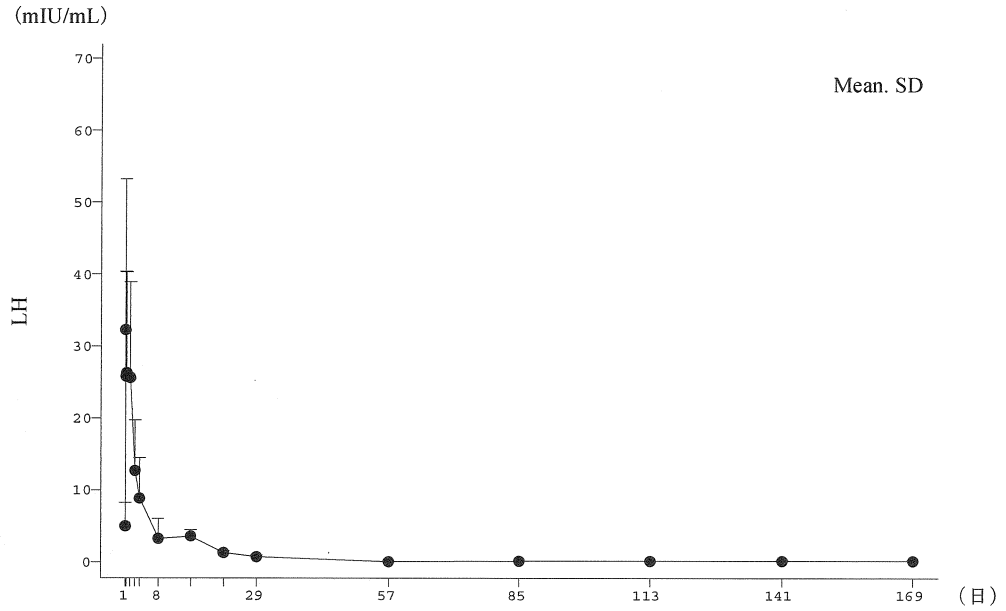
「薬力学的データの解析対象集団（PD 解析対象集団）」を対象に、治験薬投与後 24 週間の血清中 LH 濃度の経時的推移について、評価時点ごとでの要約統計量を表 2.7.6.1-19 に、平均値の推移を図 2.7.6.1-8 に示した。

投与後一過性に上昇したが、その後投与 4 週後まで徐々に低下し、それが投与 24 週後まで維持された。

表 2.7.6.1-19　血清中 LH 濃度の要約統計量（SC 30 mg 群）（PD 解析対象集団）

評価時点	SC 30 mg 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
投与前	6	4.958	3.2812	2.30	2.710	3.510	7.030	10.69
1 時間	6	32.283	20.9100	10.55	12.200	28.695	52.780	60.78
3 時間	6	25.805	14.5455	10.03	11.820	23.745	39.140	46.35
6 時間	6	26.317	13.9840	12.02	13.080	23.115	43.200	43.37
2 日	6	25.637	13.2126	12.19	17.760	22.595	28.540	50.14
3 日	6	12.722	7.0210	4.50	10.550	11.515	12.450	25.80
4 日	6	8.862	5.6371	3.82	5.750	7.465	8.960	19.71
1 週	6	3.255	2.7546	0.83	1.410	2.380	4.150	8.38
2 週	6	3.568	0.9336	1.77	3.520	3.830	4.060	4.40
3 週	6	1.268	0.3020	0.76	1.140	1.320	1.420	1.65
4 週	6	0.722	0.2247	0.40	0.540	0.735	0.940	0.98
8 週	6	0.112	0.0941	0.00	0.000	0.130	0.180	0.23
12 週	6	0.122	0.0662	0.00	0.120	0.130	0.150	0.20
16 週	6	0.120	0.0642	0.00	0.110	0.140	0.140	0.19
20 週	6	0.153	0.0885	0.00	0.120	0.165	0.220	0.25
24 週	6	0.165	0.1673	0.00	0.000	0.135	0.300	0.42

N：症例数、SD：標準偏差、単位：mIU/mL
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-27）



Source：5.3.3.2-1（図 11.4-13）

図 2.7.6.1-8　血清中 LH 濃度の平均値の推移（SC 30 mg 群）（PD 解析対象集団）

3）血清中 FSH 濃度

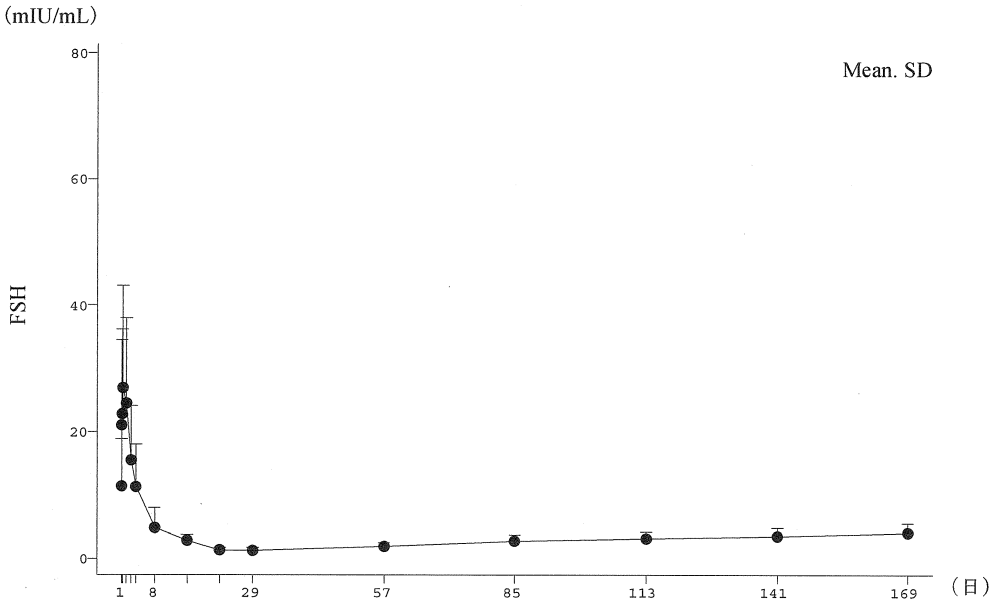
「薬力学的データの解析対象集団（PD 解析対象集団）」を対象に、治験薬投与後 24 週間の血清中 FSH 濃度の経時的推移について、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.1-20 に、平均値の推移を図 2.7.6.1-9 に示した。

投与後一過性に上昇したが、その後投与 4 週後まで徐々に低下し、投与 8 週後から投与 24 週後までは基準値の範囲内で推移した。

表 2.7.6.1-20　血清中 FSH 濃度の要約統計量（SC 30 mg 群）（PD 解析対象集団）

評価時点	SC 30 mg 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
投与前	6	11.418	7.4931	5.27	5.280	8.550	18.070	22.79
1 時間	6	21.032	13.4736	8.07	8.610	17.145	36.140	39.08
3 時間	6	22.813	13.3781	8.16	10.830	20.015	38.250	39.61
6 時間	6	26.970	16.1598	10.27	12.460	23.085	45.050	47.87
2 日	6	24.498	13.4921	10.50	10.510	23.275	35.490	43.94
3 日	6	15.532	8.5912	5.72	7.870	15.395	19.440	29.37
4 日	6	11.302	6.7768	4.31	5.870	10.285	14.250	22.81
1 週	6	4.865	3.2173	1.98	2.650	3.630	7.000	10.30
2 週	6	2.865	0.9669	1.50	2.220	2.890	3.360	4.33
3 週	6	1.355	0.4353	0.89	1.010	1.260	1.720	1.99
4 週	6	1.297	0.4781	0.87	1.020	1.100	1.530	2.16
8 週	6	1.955	0.6059	1.14	1.450	2.065	2.450	2.56
12 週	6	2.840	0.8885	1.44	2.490	2.810	3.410	4.08
16 週	6	3.163	1.0136	1.74	2.760	3.010	3.720	4.74
20 週	6	3.583	1.2341	2.26	2.760	3.325	4.170	5.66
24 週	6	4.088	1.4945	2.75	3.170	3.805	4.020	6.98

N：症例数、SD：標準偏差、単位：mIU/mL
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-28）



Source：5.3.3.2-1（図 11.4-14）

図 2.7.6.1-9　血清中 FSH 濃度の平均値の推移（SC 30 mg 群）
（PD 解析対象集団）

（3）抗腫瘍効果

1）血清中 PSA 濃度

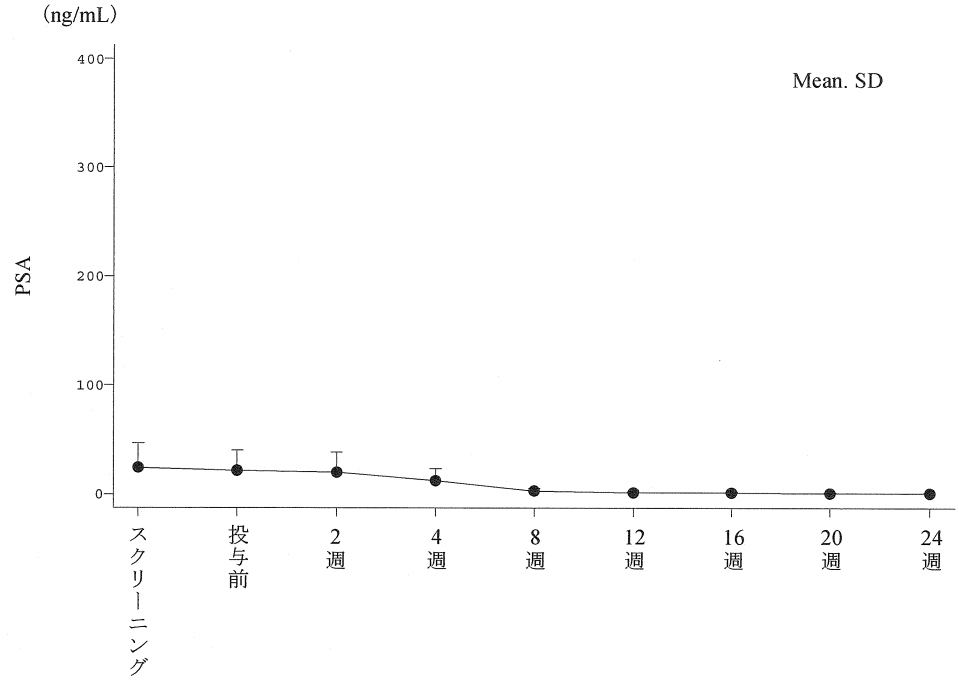
FAS を対象とした投与 24 週後までの血清中 PSA 濃度の経時的推移について、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.1-21 に示した。また、平均値の推移を図 2.7.6.1-10 に示した。

血清中 PSA 濃度はいずれの症例も治験薬投与により低下した。血清中 PSA 濃度の経時的推移について、投与開始前の血清中 PSA 濃度（平均値 ± 標準偏差）21.5983 ± 18.89021 ng/mL は、投与 8 週後では、3.3833 ± 1.86292 ng/mL、投与 24 週後では 0.9930 ± 0.80823 ng/mL へと低下し、投与 8 週後以降は投与 24 週後まで同様の低値で推移した。

表 2.7.6.1-21　血清中 PSA 濃度の要約統計量（SC 30 mg 群）（FAS）

評価時点	SC 30 mg 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
スクリーニング	6	24.3250	22.71369	8.250	11.2000	17.2500	22.6000	69.400
投与前	6	21.5983	18.89021	8.130	8.4600	15.8500	23.0000	58.300
2 週	6	19.9333	18.84206	6.790	9.9100	12.4500	20.9000	57.100
4 週	6	12.6900	10.77947	4.960	5.4800	10.0500	11.6000	34.000
8 週	6	3.3833	1.86292	1.330	1.7300	3.4000	4.7300	5.710
12 週	6	1.6363	1.19866	0.726	0.7340	1.2590	1.9800	3.860
16 週	6	1.3902	1.13814	0.423	0.7520	1.0980	1.3600	3.610
20 週	6	1.0380	0.76986	0.289	0.7110	0.8555	0.9870	2.530
24 週	6	0.9930	0.80823	0.222	0.6560	0.7665	0.9870	2.560

N：症例数、SD：標準偏差、単位：ng/mL
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-29）



Source：5.3.3.2-1（図 11.4-16）

図 2.7.6.1-10　血清中 PSA 濃度の平均値の推移（SC 30 mg 群）（FAS）

2）前立腺癌の取扱い規約（第 3 版）に従った抗腫瘍効果：総合効果

FAS を対象とした投与 12 週後及び投与 24 週後の総合効果を表 2.7.6.1-22 に示した。

総合効果が「CR」の症例の割合は、投与 12 週後及び投与 24 週後いずれの時点でも 50.0%（3/6 例）であり、「PR」の症例の割合はいずれの時点でも 50.0%（3/6 例）であった。

投与 12 週後及び投与 24 週後のいずれの時点でもすべての症例が「PR」以上であった。

表 2.7.6.1-22　抗腫瘍効果；総合効果（SC 30 mg 群）（FAS）

評価時点	N	評価判定				
		CR	PR	SD	NC	PD
12 週	6	3 (50.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
24 週	6	3 (50.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-32）

3）RECIST に従った抗腫瘍効果

① 総合効果

FAS を対象に、投与 12 週後及び投与 24 週後の総合効果を標的病変を有する症例、非標的病変のみを有する症例に分けてそれぞれ表 2.7.6.1-23 及び表 2.7.6.1-24 に示した。

標的病変を有する症例での総合効果について、「SD」と判定された症例の割合は、投与 12 週後及び投与 24 週後のいずれの時点でも 100.0%（2/2 例）であった。非標的病変のみを有する症例での総合効果について、すべての症例は、投与 12 週後及び投与 24 週後のいずれの時点でも「NE」であった。

表 2.7.6.1-23　総合効果（標的病変を有する症例）（SC 30 mg 群）（FAS）

評価時点	N	評価判定				
		CR	PR	SD	PD	NE
12 週	2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
24 週	2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-40）

表 2.7.6.1-24　総合効果（非標的病変のみを有する症例）（SC 30 mg 群）（FAS）

評価時点	N	評価判定			
		CR	Non-CR / Non-PD	PD	NE
12 週	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)
24 週	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-41）

② 最良総合効果

FAS を対象とした最良総合効果を表 2.7.6.1-25 に示した。

最良総合効果が「SD」と判定された症例の割合は、33.3%（2/6 例）であった。なお、「PD」と判定された症例はいなかった。

表 2.7.6.1-25　最良総合効果（SC 30 mg 群）（FAS）

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

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-42）

4）その他の評価：ECOG Performance Status（P.S.）

治験期間を通じて、いずれの症例も P.S.は「0」であった。

2.7.6.1.2.5 22.5 mg 筋肉内投与時の薬物動態、薬力学的作用及び有効性の解析

（1）薬物動態の解析

「薬物動態データの解析対象集団（PK 解析対象集団）」を対象として、治験薬投与後 24 週間の血清中 TAP-144 濃度の評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.1-26 に、その推移図を図 2.7.6.1-11 に示した。

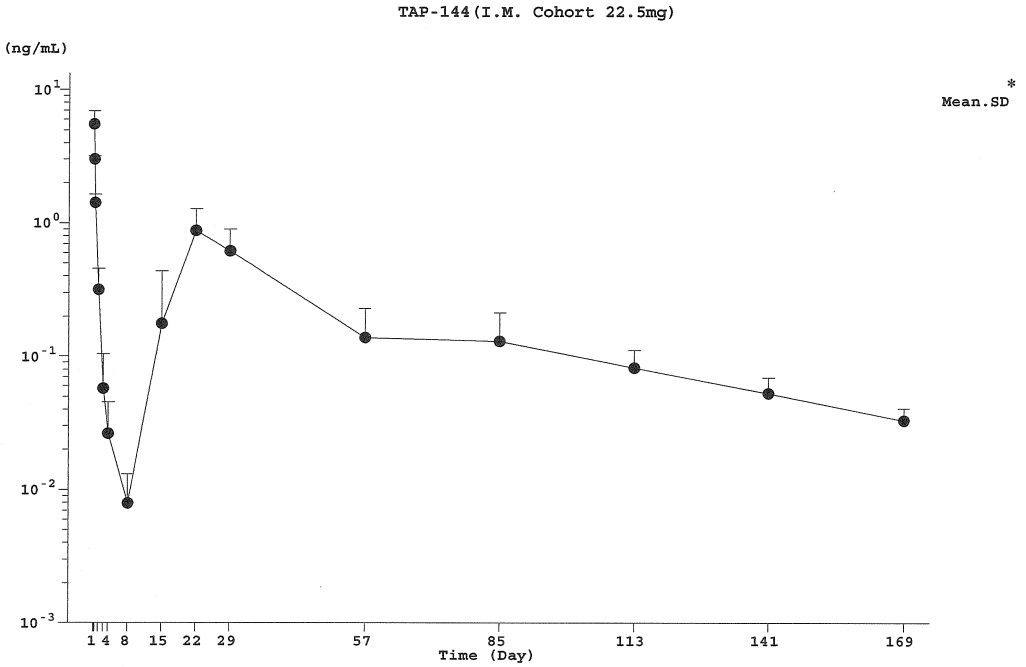
血清中 TAP-144 濃度は、治験薬投与直後に、急速に上昇した後、投与 8 日後までに急速に低下した。その後、投与 2 週後から投与 3 週後までに再び上昇し、投与 3 週後から第 24 週後までの期間にわたり徐々に低下した。治験薬投与後の薬物動態は 2 峰性を示した。

血清中 TAP-144 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.1-27 に示した。全例が投与 1 時間後に Cmax に達し、Cmax は、5.617 ± 1.2273 ng/mL（平均値 ± 標準偏差）、AUC(0-tlqc)は、819.8 ± 174.66 ng･hr/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。

表 2.7.6.1-26　血清中 TAP-144 濃度の要約統計量（IM 22.5 mg 群）
（PK 解析対象集団）

評価時点	IM 22.5 mg 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
投与前	6	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.000	0.000	0.00
1 時間	6	5.617	1.2273	3.85	4.590	5.785	6.470	7.22
3 時間	6	3.020	0.14765	2.94	2.950	2.965	2.980	3.32
6 時間	6	1.430	0.21364	1.19	1.250	1.415	1.520	1.79
2 日	6	0.3367	0.14285	0.224	0.2350	0.2935	0.3650	0.609
3 日	6	0.06837	0.049401	0.0317	0.03700	0.05070	0.07610	0.164
4 日	6	0.02977	0.016641	0.0136	0.01730	0.02620	0.03650	0.0588
8 日	6	0.008703	0.0039312	0.00354	0.005750	0.008715	0.01070	0.0148
2 週	6	0.2362	0.17593	0.0497	0.06830	0.2435	0.2760	0.536
3 週	6	0.9280	0.33141	0.484	0.6990	0.9125	1.120	1.44
4 週	6	0.6515	0.25309	0.379	0.4610	0.5995	0.7900	1.08
8 週	6	0.1535	0.075559	0.0710	0.09270	0.1360	0.2170	0.268
12 週	6	0.1428	0.063710	0.0590	0.1150	0.1250	0.1960	0.237
16 週	6	0.08493	0.023809	0.0521	0.06040	0.09255	0.1040	0.108
20 週	6	0.05480	0.014711	0.0361	0.04700	0.05050	0.07140	0.0733
24 週	6	0.03367	0.0065271	0.0227	0.03080	0.03505	0.03610	0.0423

N：症例数、SD：標準偏差、単位：ng/mL
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-44）



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

図 2.7.6.1-11　血清中 TAP-144 濃度の推移（IM 22.5 mg 群）（PK 解析対象集団）

表 2.7.6.1-27　血清中 TAP-144 濃度の薬物動態学的パラメータ（IM 22.5 mg 群）（PK 解析対象集団）

	IM 22.5 mg 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
AUC (0-4032) (ng·hr/mL)	6	819.0	174.61	563	726.0	798.0	999.0	1030
AUC (0-tlqc) (ng·hr/mL)	6	819.8	174.66	563	726.0	800.0	1000	1030
MRT (0-tlqc) (hr)	6	1143	99.733	1060	1070	1100	1220	1310
Cmax (ng/mL)	6	5.617	1.2273	3.85	4.590	5.785	6.470	7.22
Tmax (hr)	6	1.047	0.068020	1.00	1.000	1.015	1.080	1.17
AUC (0-inf) (ng·hr/mL)	6	891.0	164.51	673	753.0	900.0	1040	1080
λz (hr^{-1})	6	0.0006208	0.00028425	0.000265	0.0002810	0.0007175	0.0008540	0.000890
T1/2 (hr)	6	1438	862.02	779	812.0	979.0	2470	2610
CL/F (L/hr)	6	26.00	5.0243	20.8	21.60	25.15	29.90	33.4
Vz/F (L)	6	55280	38509	26700	30600	34050	87300	119000
MRT (hr)	6	1630	411.00	1250	1340	1445	2130	2170

N：症例数、SD：標準偏差
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-45）

（2）薬力学的作用の評価

1）血清中テストステロン濃度

「薬力学的データの解析対象集団（PD 解析対象集団）」を対象に、治験薬投与後 24 週間の血清中テストステロン濃度の経時的推移について、評価時点ごとの要約統計量を表

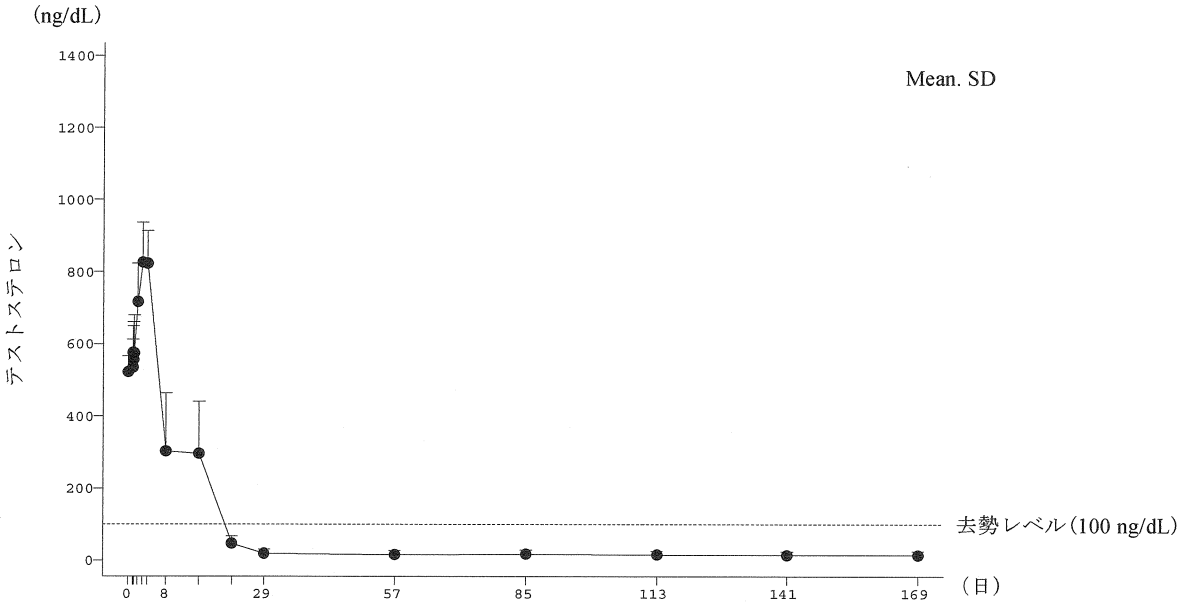
2.7.6.1-28 及び平均値の推移を図 2.7.6.1-12 に示した。また、投与 4 週から投与 24 週後までの去勢レベル維持率を表 2.7.6.1-29 に記載した。

血清中テストステロン濃度は、いずれの症例も投与開始後一旦上昇した後、投与 4 週後までに去勢レベル以下（≦100 ng/dL）へ抑制され、その後、投与 24 週後までその抑制効果が持続した。投与 24 週後の血清中テストステロン濃度（平均値 ± 標準偏差）は、14.7 ± 10.82 ng/dL であった。

表 2.7.6.1-28　血清中テストステロン濃度の要約統計量（IM 22.5 mg 群）（PD 解析対象集団）

評価時点	IM 22.5 mg 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
スクリーニング	6	521.8	45.31	450	487.0	535.5	548.0	575
投与前	6	535.8	76.22	451	485.0	511.0	608.0	649
1 時間	6	577.0	73.83	488	515.0	568.5	637.0	685
3 時間	5	557.0	104.16	415	520.0	533.0	640.0	677
6 時間	6	574.2	104.99	392	533.0	602.0	610.0	706
2 日	6	717.7	105.42	584	639.0	718.0	789.0	858
3 日	6	827.3	109.80	746	749.0	795.0	839.0	1040
4 日	6	823.7	89.50	713	744.0	830.5	901.0	923
1 週	6	303.3	160.23	134	152.0	301.0	395.0	537
2 週	6	296.5	143.09	130	172.0	290.0	430.0	467
3 週	6	47.0	19.18	19	33.0	49.0	65.0	67
4 週	6	20.2	10.11	5	13.0	22.0	25.0	34
8 週	6	16.7	10.48	0	8.0	21.0	22.0	28
12 週	6	17.3	11.15	0	11.0	19.0	22.0	33
16 週	6	15.5	9.81	0	9.0	17.5	21.0	28
20 週	6	14.8	9.85	0	7.0	18.0	18.0	28
24 週	6	14.7	10.82	0	7.0	16.0	17.0	32

N：症例数、SD：標準偏差、単位：ng/dL
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-46）



Source：5.3.3.2-1（図 11.4-21）

図 2.7.6.1-12　血清中テストステロン濃度の平均値の推移（IM 22.5 mg 群）（PD 解析対象集団）

表 2.7.6.1-29　投与 4 週から投与 24 週後までの去勢レベル維持率（IM 22.5 mg 群）（PD 解析対象集団）

N	≤ 100 ng/dL	> 100 ng/dL
6	6 (100.0)	0 (0.0)

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-47）

2）血清中 LH 濃度

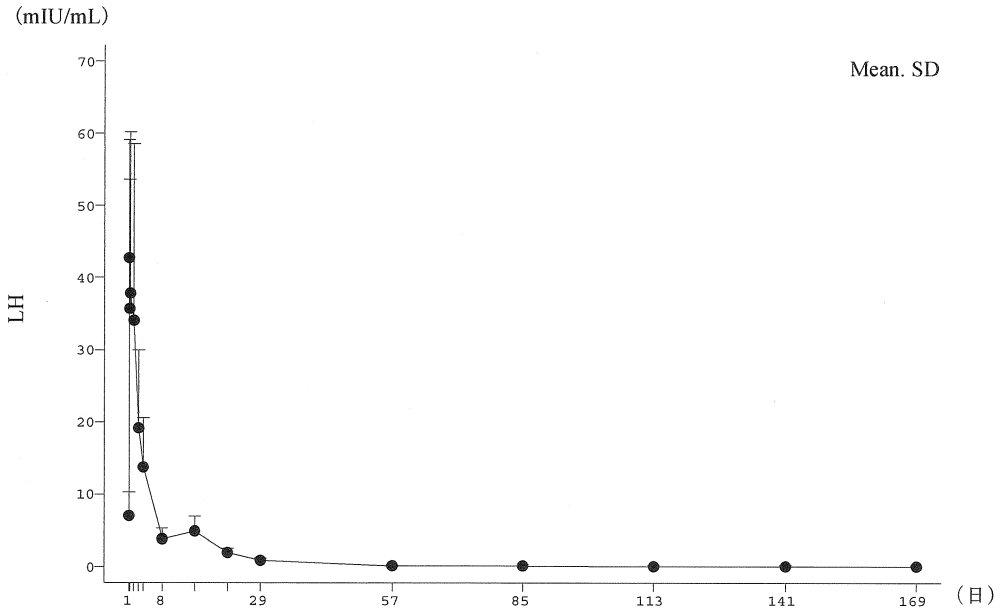
「薬力学的データの解析対象集団（PD 解析対象集団）」を対象に、治験薬投与後 24 週間の血清中 LH 濃度の経時的推移について、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.1-30 に、平均値の推移を図 2.7.6.1-13 に示した。

投与後一過性に上昇したが、その後投与 4 週後まで徐々に低下し、それが投与 24 週後まで維持された。

表 2.7.6.1-30　血清中 LH 濃度の要約統計量（IM 22.5 mg 群）（PD 解析対象集団）

評価時点	IM 22.5 mg 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
投与前	6	7.032	3.2486	3.59	4.360	6.705	8.960	11.87
1 時間	6	42.753	16.3495	20.41	30.910	42.550	55.030	65.07
3 時間	5	35.702	17.9696	15.91	25.370	33.970	39.740	63.52
6 時間	6	37.838	22.3561	15.76	20.260	31.020	54.960	74.01
2 日	6	34.053	24.4841	14.83	20.140	25.280	37.190	81.60
3 日	6	19.160	10.7896	8.57	12.300	16.650	21.690	39.10
4 日	6	13.712	6.8628	5.32	8.290	13.580	17.060	24.44
1 週	6	3.837	1.5070	1.30	2.920	4.250	4.980	5.32
2 週	6	4.933	1.9964	3.04	3.330	4.500	5.740	8.49
3 週	6	1.955	0.6014	0.96	1.710	1.985	2.490	2.60
4 週	6	0.920	0.2832	0.50	0.670	0.980	1.180	1.21
8 週	6	0.147	0.2027	0.00	0.000	0.065	0.240	0.51
12 週	6	0.123	0.1735	0.00	0.000	0.055	0.190	0.44
16 週	6	0.093	0.1633	0.00	0.000	0.000	0.160	0.40
20 週	6	0.103	0.1477	0.00	0.000	0.060	0.120	0.38
24 週	6	0.075	0.1232	0.00	0.000	0.000	0.160	0.29

N：症例数、SD：標準偏差、単位：mIU/mL
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-48）



Source：5.3.3.2-1（図 11.4-22）

図 2.7.6.1-13　血清中 LH 濃度の平均値の推移（IM 22.5 mg 群）（PD 解析対象集団）

3）血清中 FSH 濃度

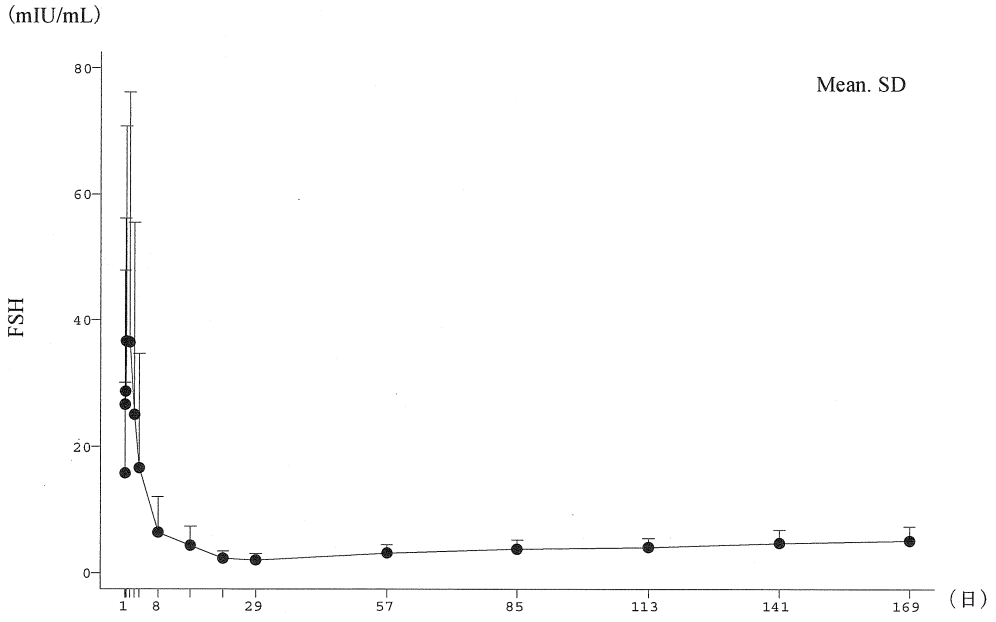
「薬力学的データの解析対象集団（PD 解析対象集団）」を対象に、治験薬投与後 24 週間の血清中 FSH 濃度の経時的推移について、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.1-31 に、平均値の推移図を図 2.7.6.1-14 に示した。

投与後一過性に上昇したが、その後投与 4 週後まで徐々に低下し、投与 8 週後から投与 24 週後までは基準値の範囲内で推移した。

表 2.7.6.1-31　血清中 FSH 濃度の要約統計量（IM 22.5 mg 群）（PD 解析対象集団）

評価時点	IM 22.5 mg 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
投与前	6	15.835	14.2495	4.33	7.590	11.265	16.960	43.60
1 時間	6	26.652	21.3014	7.51	13.170	20.545	31.280	66.86
3 時間	5	28.690	27.4124	7.67	15.220	20.320	23.720	76.52
6 時間	6	36.722	34.0341	10.13	15.400	22.415	50.010	99.96
2 日	6	36.518	39.6844	7.39	14.420	19.585	44.960	113.17
3 日	6	25.072	30.4137	4.41	8.920	13.495	24.480	85.63
4 日	6	16.633	18.0653	3.44	6.600	10.795	15.750	52.42
1 週	6	6.415	5.6053	2.05	2.830	4.595	7.160	17.26
2 週	6	4.388	3.0044	1.75	2.300	3.790	4.670	10.03
3 週	6	2.365	1.0881	0.92	1.510	2.335	3.260	3.83
4 週	6	2.042	1.0808	0.77	1.580	1.855	2.200	3.99
8 週	6	3.217	1.2626	1.47	2.260	3.165	4.480	4.76
12 週	6	3.792	1.4201	1.85	2.950	3.685	4.580	6.00
16 週	6	4.143	1.3948	2.12	2.920	4.375	5.280	5.79
20 週	6	4.768	2.0639	2.24	2.970	4.690	6.240	7.78
24 週	6	5.112	2.2853	2.22	2.990	5.335	6.240	8.55

N：症例数、SD：標準偏差、単位：mIU/mL
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-49）



Source：5.3.3.2-1（図 11.4-23）

図 2.7.6.1-14　血清中 FSH 濃度の平均値の推移（IM 22.5 mg 群）（PD 解析対象集団）

（3）抗腫瘍効果

1）血清中 PSA 濃度

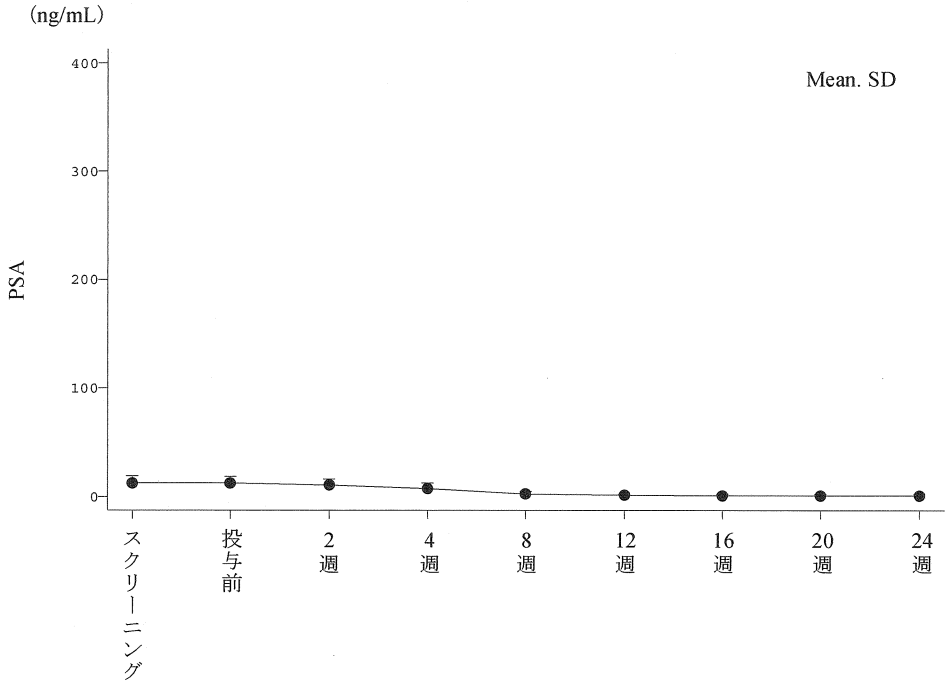
FAS を対象とした投与 24 週後までの血清中 PSA 濃度の経時的推移について、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.1-32 に示した。また、平均値の推移を図 2.7.6.1-15 に示した。

血清中 PSA 濃度はいずれの症例も治験薬投与により低下した。血清中 PSA 濃度の経時的推移について、投与開始前の血清中 PSA 濃度（平均値 ± 標準偏差）12.3950 ± 6.27531 ng/mL は、投与 8 週後では 2.4052 ± 2.42348 ng/mL、投与 24 週後では、1.0098 ± 1.19729 ng/mL へと低下し、投与 8 週後以降は投与 24 週後まで同様の低値で推移した。

表 2.7.6.1-32　血清中 PSA 濃度の要約統計量（IM 22.5 mg 群）（FAS）

評価時点	IM 22.5 mg 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
スクリーニング	6	12.5650	6.23271	6.080	7.7200	11.0950	19.1000	20.300
投与前	6	12.3950	6.27531	6.550	6.9900	10.8650	18.1000	21.000
2 週	6	10.8000	5.37046	6.110	6.1200	9.6850	14.7000	18.500
4 週	6	7.5550	4.81951	2.360	4.4800	6.5950	9.7000	15.600
8 週	6	2.4052	2.42348	0.321	1.2000	1.6000	2.5900	7.120
12 週	6	1.4765	1.34878	0.083	0.9860	1.1750	1.3800	4.060
16 週	6	1.2678	1.43607	0.060	0.6150	0.8060	1.2300	4.090
20 週	6	1.0183	1.18960	0.051	0.4460	0.6700	0.9130	3.360
24 週	6	1.0098	1.19729	0.039	0.3870	0.6165	1.0500	3.350

N：症例数、SD：標準偏差、単位：ng/mL
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-50）



Source：5.3.3.2-1（図 11.4-25）

図 2.7.6.1-15　血清中 PSA 濃度の平均値の推移（IM 22.5 mg 群）（FAS）

2）前立腺癌の取扱い規約（第 3 版）に従った抗腫瘍効果：総合効果

FAS を対象とした投与 12 週後及び投与 24 週後の総合効果を表 2.7.6.1-33 に示した。

投与 12 週後の総合効果が「CR」と判定された症例の割合は 33.3%（2/6 例）、「PR」と判定された症例の割合は 66.7%（4/6 例）であった。投与 12 週後に「PR」であった 1 例が、投与 24 週後に「CR」と判定されたため、投与 24 週後の「CR」の割合は 50.0%（3/6 例）、「PR」の割合は、50.0%（3/6 例）であった。投与 12 週後及び投与 24 週後のいずれの時点でもすべての症例が「PR」以上であった。

表 2.7.6.1-33　抗腫瘍効果；総合効果（IM 22.5 mg 群）（FAS）

評価時点	N	評価判定				
		CR	PR	SD	NC	PD
12 週	6	2 (33.3)	4 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
24 週	6	3 (50.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-53）

3）RECIST に従った抗腫瘍効果

① 総合効果

FAS を対象に、投与 12 週後及び投与 24 週後の総合効果を標的病変を有する症例、非標的病変のみを有する症例に分けてそれぞれ表 2.7.6.1-34 及び表 2.7.6.1-35 に示した。

標的病変を有する症例での総合効果について、「SD」と判定された症例の割合は、投与 12 週後及び投与 24 週後のいずれの時点でも 100.0%（1/1 例）であった。非標的病変のみを有する症例での総合効果について、「Non-CR / Non-PD」と判定された症例の割合は、投与 12 週後及び投与 24 週後のいずれの時点でも 40.0%（2/5 例）であった。なお、「PD」と判定された症例はいなかった。

表 2.7.6.1-34　総合効果（標的病変を有する症例）（IM 22.5 mg 群）（FAS）

評価時点	N	評価判定				
		CR	PR	SD	PD	NE
12 週	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
24 週	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-61）

表 2.7.6.1-35　総合効果（非標的病変のみを有する症例）（IM 22.5 mg 群）（FAS）

評価時点	N	評価判定			
		CR	Non-CR / Non-PD	PD	NE
12 週	5	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	3 (60.0)
24 週	5	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	3 (60.0)

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-62）

② 最良総合効果

FAS を対象とした最良総合効果を表 2.7.6.1-36 に示した。

最良総合効果が「SD」と判定された症例の割合は、50.0%（3/6 例）であった。なお、「PD」と判定された症例はいなかった。

表 2.7.6.1-36　最良総合効果（IM 22.5 mg 群）（FAS）

N	評価判定				
	CR	PR	SD	PD	NE
6	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (50.0)

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.3.2-1（表 11.4-63）

4）その他の評価：ECOG Performance Status（P.S.）

治験期間を通じて、いずれの症例も P.S.は「0」であった。

2.7.6.1.2.6 安全性の評価

（1）有害事象

有害事象の発現頻度（SOC 別、PT 別）及び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 2.7.6.1-37、表 2.7.6.1-38 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 2.7.6.1-39～表 2.7.6.1-44 に示した。

治験薬投与後の有害事象の発現頻度は、SC 22.5 mg 群で 100.0%（6/6 例）、SC 30 mg 群で 83.3%（5/6 例）、IM 22.5 mg 群で 100.0%（6/6 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発現頻度は、SC 22.5 mg 群で 100.0%（6/6 例）、SC 30 mg 群で 83.3%（5/6 例）、IM 22.5 mg 群で 83.3%（5/6 例）であった。

有害事象の程度について、皮下投与コホート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。筋肉内投与コホートの 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。また、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。

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［糖尿病増悪（診断名）］（1/6 例）であった。Grade 3 以上の有害事象は 1 例も認められなかった。

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

い有害事象のうち、Grade 2 の有害事象は、血中ビリルビン増加（1/6 例）であった。Grade 3 以上の有害事象は 1 例も認められなかった。

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

有害事象の時期別発現頻度について、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。

本剤の投与局所での有害事象として、注射部位硬結、紅斑、疼痛等が、SC 22.5 mg 群及び SC 30 mg 群ではともに 6 例中 3 例（50.0%）に、また IM 22.5 mg 群では 1 例（16.7%）に認められた。これらの内訳は、硬結 5 例（SC 22.5 mg 群 3 例、SC 30 mg 群 2 例）、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。

また、本薬の薬理作用に起因すると考えられる有害事象として、ほてり及び頭痛が認められた。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。頭痛は、治験薬投与後 84 日以内に IM 22.5 mg 群で 1 例に認められた。いずれの程度も Grade 1 であった。

いずれの投与群でも重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は 1 例も認められなかった。

表 2.7.6.1-37　有害事象の発現頻度（SC 22.5 mg 群、SC 30 mg 群及び IM 22.5 mg 群）（FAS）

	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	SC 22.5 mg (N=6)	SC 30 mg (N=6)	IM 22.5 mg (N=6)
全事象	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)
耳および迷路障害	0	1 (16.7)	0
片耳難聴	0	1 (16.7)	0
胃腸障害	0	2 (33.3)	4 (66.7)
便秘	0	2 (33.3)	1 (16.7)
上腹部痛	0	0	1 (16.7)
下痢	0	0	1 (16.7)
悪心	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	2 (33.3)	0	1 (16.7)
疲労	0	0	1 (16.7)
異常感	0	0	1 (16.7)
注射部位反応	0	1 (16.7)	0
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	0	1 (16.7)
鼻咽頭炎	1 (16.7)	0	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (16.7)
挫傷	0	0	1 (16.7)
転倒	0	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
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (16.7)	0	1 (16.7)
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

表 2.7.6.1-37　有害事象の発現頻度（SC 22.5 mg 群、SC 30 mg 群及び IM 22.5 mg 群）（FAS）（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	SC 22.5 mg (N=6)	SC 30 mg (N=6)	IM 22.5 mg (N=6)
代謝および栄養障害	1 (16.7)	0	0
糖尿病	1 (16.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7)	1 (16.7)
筋骨格痛	0	1 (16.7)	0
弾発指	0	0	1 (16.7)
神経系障害	0	0	1 (16.7)
頭痛	0	0	1 (16.7)
精神障害	0	0	1 (16.7)
不安	0	0	1 (16.7)
生殖系および乳房障害	1 (16.7)	0	0
精巣上体炎	1 (16.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (16.7)
口腔咽頭痛	0	0	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (16.7)	1 (16.7)
皮膚乾燥	0	1 (16.7)	0
皮脂欠乏性湿疹	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 12.2-1）

表 2.7.6.1-38　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（SC 22.5 mg 群、SC 30 mg 群及び IM 22.5 mg 群）（FAS）

	皮下投与コホート		筋肉内投与コホート
器官別大分類	SC 22.5 mg	SC 30 mg	IM 22.5 mg
基本語	(N=6)	(N=6)	(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 2.7.6.1-39　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SC 22.5 mg 群）（FAS）

器官別大分類	程度					合計
基本語	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)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0
片耳難聴	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	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	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)
疲労	0	0	0	0	0	0
異常感	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	0	0	0	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	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0
臨床検査	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0	0	6 (100.0)
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	1 (16.7)
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)
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	1 (16.7)
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)
低比重リポ蛋白増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
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)
血中尿素増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
ヘマトクリット減少	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
好酸球数増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
体重増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
白血球数減少	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
糖尿病	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1-39　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SC 22.5 mg 群）（FAS）（続き）

器官別大分類	程度					合計
基本語	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）	0	0	0	0	0	0
弾発指	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0
不安	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
精巣上体炎	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0
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)
高血圧	0	0	0	0	0	0

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

表 2.7.6.1-40　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SC 30 mg 群）（FAS）

器官別大分類	程度					合計
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	5 (83.3)
耳および迷路障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
片耳難聴	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
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)
上腹部痛	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	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	3 (50.0)
注射部位硬結	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0
異常感	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0
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)
血中トリグリセリド増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
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)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0
血中リン増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
血中尿素増加	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
ヘマトクリット減少	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
体重増加	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
血中ビリルビン増加	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1-40　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SC 30 mg 群）（FAS）（続き）

器官別大分類	程度					合計
基本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
筋骨格痛	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
弾発指	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0
不安	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0
精巣上体炎	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
皮膚乾燥	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0
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)
高血圧	0	0	0	0	0	0

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

表 2.7.6.1-41　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（IM 22.5 mg 群）（FAS）

器官別大分類	程度					合計
基本語	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)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0
片耳難聴	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	4 (66.7)
便秘	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
上腹部痛	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
下痢	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
悪心	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
口内炎	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
注射部位硬結	0	0	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
疲労	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
異常感	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
注射部位反応	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
鼻咽頭炎	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
挫傷	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
転倒	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)

表 2.7.6.1-41　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（IM 22.5 mg 群）（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	程度					合計
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
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)
血中コレステロール増加	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
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	0	0	0	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
血中リン増加	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	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	1 (16.7)
好酸球数増加	0	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	1 (16.7)
体重増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
白血球数減少	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
血小板数減少	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0
弾発指	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
神経系障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
頭痛	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
精神障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
不安	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0
精巣上体炎	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
口腔咽頭痛	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
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 2.7.6.1-42　程度別（Grade 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）（FAS）

器官別大分類	程度				
基本語	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 2.7.6.1-43　程度別（Grade 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）（FAS）

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 2.7.6.1-44　程度別（Grade 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）（FAS）

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）臨床検査及びバイタルサイン

SOC が「臨床検査」に分類される有害事象は、SC 22.5 mg 群で 100.0%（6/6 例）、SC 30 mg 群で 83.3%（5/6 例）、IM 22.5 mg 群で 83.3%（5/6 例）に認められた。いずれの事象も程度は Grade 1 又は Grade 2 であった。

治験薬との因果関係が否定できない「臨床検査」の有害事象のうち、Grade 2 の有害事象は、SC 22.5 mg 群で 50.0%（3/6 例）、SC 30 mg 群で 16.7%（1/6 例）であり、IM 22.5 mg 群では 1 例も認められなかった。その内訳は、SC 22.5 mg 群では血中トリグリセリド増加が 2 例及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例であり、SC 30 mg 群では血中ビリルビン増加が 1 例であった。

SOC 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「体重増加」が SC 22.5 mg 群及び IM 22.5 mg 群にそれぞれ 1 例ずつ認められたが、いずれも Grade 1 であった。その他坐位血圧、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。

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

（3）12 誘導心電図

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

心電図パラメータ QTcF 間隔の投与前からの変化量を表 2.7.6.1-45 に、QTcF 間隔絶対値の延長を表 2.7.6.1-46 に示した。

QTcF 変化量について、SC 22.5 mg 群では、治験薬投与開始前（平均値 ± SD）が 406.8 ± 12.69 msec、投与 24 週後が 423.5 ± 13.69 msec を示し、投与 24 週後の変化量は、16.7 ± 11.96 msec であった。SC 30 mg 群では、治験薬投与開始前（平均値 ± SD）が 419.2 ± 9.91 msec、投与 24 週後が 430.8 ± 15.59 msec を示し、投与 24 週後の変化量は、11.7 ± 13.29 msec であった。また IM 22.5 mg 群では、治験薬投与開始前（平均値 ± SD）が 415.3 ± 20.46 msec、投与 24 週後が 437.0 ± 24.54 msec を示し、投与 24 週後の変化量は、21.7 ± 12.45 msec であった。治験薬投与開始前から投与 24 週後までの QTcF の変化量は、いずれの投与群も 10 msec 以上を示した。

QTcF 間隔が 450 msec を超えた症例は SC 30 mg 群で 1 例、480 msec を超えた症例は、IM 22.5 mg 群で 1 例あった。また、治験薬投与開始前から投与 24 週後までの変化量が 30 msec を超えた症例は、SC 22.5 mg 群で 1 例、IM 22.5 mg 群で 2 例の合計 3 例（このうち IM 22.5 mg 群の 1 例は QTcF 間隔が 480 msec を超えた前述の症例と同一症例）であった。

表 2.7.6.1-45　心電図パラメータ QTcF 間隔の投与前からの変化量（FAS）

評価時点	QTcF 間隔変化量 (msec)	皮下投与コホート		筋肉内投与コホート
		SC 22.5 mg	SC 30 mg	IM 22.5 mg
		(N=6)	(N=6)	(N=6)
2 週	≤ 30	6（100.0）	6（100.0）	6（100.0）
	30< - ≤ 60	0	0	0
	60<	0	0	0
24 週	≤ 30	5（83.3）	6（100.0）	4（66.7）
	30< - ≤ 60	1（16.7）	0	2（33.3）
	60<	0	0	0

N 及び数字は発現例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.3.2-1（表 12.5-4）

表 2.7.6.1-46　心電図パラメータ QTcF 間隔絶対値の延長（FAS）

評価時点	QTcF 間隔 (msec)	皮下投与コホート		筋肉内投与コホート
		SC 22.5 mg	SC 30 mg	IM 22.5 mg
		(N=6)	(N=6)	(N=6)
スクリーニング	≤ 450	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
	450 < - ≤ 480	0	0	0
	480 < - ≤ 500	0	0	0
	500 <	0	0	0
投与前	≤ 450	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
	450 < - ≤ 480	0	0	0
	480 < - ≤ 500	0	0	0
	500 <	0	0	0
2 週	≤ 450	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
	450 < - ≤ 480	0	0	0
	480 < - ≤ 500	0	0	0
	500 <	0	0	0
24 週	≤ 450	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)
	450 < - ≤ 480	0	1 (16.7)	0
	480 < - ≤ 500	0	0	1 (16.7)
	500 <	0	0	0

N 及び数字は発現例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.3.2-1（表 12.5-5）

2.7.6.1.2.7 結論

前立腺癌患者（未治療例）を対象に、TAP-144-SR(6M)の単回皮下及び筋肉内投与時の安全性、薬物動態、薬力学的作用及び有効性を非盲検下で検討した。

有効性について、SC 22.5 mg 群では、血清中テストステロン濃度は、いずれの症例も投与開始後一旦上昇した後、投与 4 週後までに去勢レベル以下（≤ 100 ng/dL）へ抑制され、その後、投与 24 週後まで抑制効果が持続した。また、血清中 TAP-144 濃度は治験薬投与後、2 峰性を示し、投与 24 週後まで血清中濃度が検出された。

安全性については、SC 22.5 mg 群で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のうち、Grade 2 の有害事象は 6 例中 4 例に、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）が認められたが、Grade 3 以上の有害事象は 1 例も認められなかった。また、投与局所反応及び薬理作用に起因すると考えられる有害事象についても特に問題となるものは認められなかった。

以上の成績に基づき、医学専門家及び医学アドバイザーと協議した結果、SC 22.5 mg 群は治験実施計画書で定めた安全性及び薬力学的作用の両方の評価基準を満たしたことから、22.5 mg の筋肉内投与コホートへの移行が可と判断され、TAP-144-SR(6M)の国内の臨床用量は 22.5 mg/24 週が妥当と考えられた。

また皮下投与コホートで判断された臨床用量に基づき実施した IM 22.5 mg 群では、血清中 TAP-144 の Cmax が SC 22.5 mg 群と比較して約 1.2 倍高い値を示したものの、皮下投与時と筋肉内投与時の薬物動態及び薬力学的作用のプロファイルは、概ね同様な結果であり、安全性についても顕著な違いは認められなかった。したがって、筋肉内投与の安全性、薬物動態及び薬力学的作用は、皮下投与のそれらと比べて特に大きな違いはないと考えられた。