## 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）

**：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）**

市販薬 3 ヵ月製剤の治療により効果が安定して得られている前立腺癌のホルモン療法既治療例を対象として、本剤のホルモン動態、薬物動態、安全性及び有効性について、3 ヵ月製剤を対照に、多施設共同、非盲検、無作為割付、並行群間比較試験により検証した。

### 2.7.6.2.1 試験方法

#### （1）概要

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

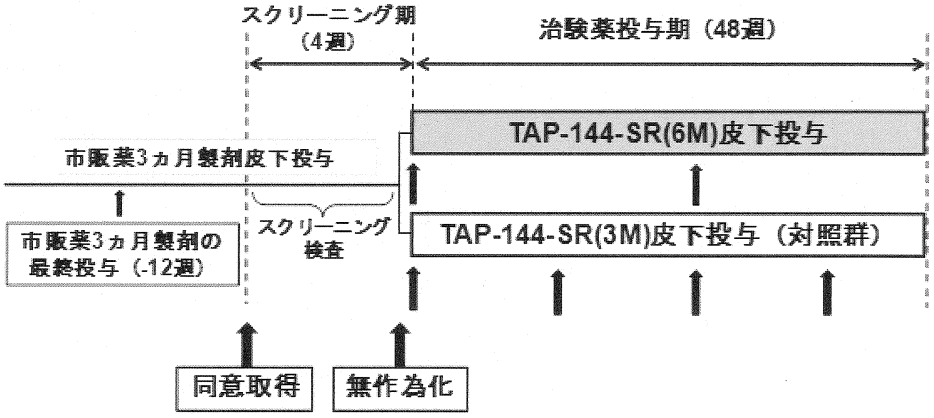
**表 2.7.6.2-1　試験方法の概要**

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 治験の目的 | 前立腺癌患者（ホルモン療法既治療例）を対象として、TAP-144-SR(6M)投与による血清中テストステロン濃度の抑制効果について、TAP-144-SR(3M)と比較して臨床的に劣らないことを検証する（投与開始から 48 週後までの期間）。 |
| 治験デザイン | 多施設共同、非盲検、無作為割付、並行群間比較 |
| 治験の種類 | 第 III 相、検証試験 |
| 対象 | 1. 対象：市販薬 3 ヵ月製剤の治療により効果が安定して得られている前立腺癌のホルモン療法既治療例<br>2. 選択基準<br>下記のすべてを満たす患者を対象とした。<br>(1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者<br>(2) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に、症例による署名及び日付記入ができる者<br>(3) 日本人で、病理組織学的に前立腺癌と診断が確立された者<br>(4) 診断時の臨床診断が TNM 分類で T1b～T4、N 不問、M 不問である者<br>(5) スクリーニング検査時の米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）による一般状態（P.S.）が 0～2 である者<br>(6) スクリーニング検査時を含め検査前 12 週前の範囲で、測定間隔を 4 週間以上あけて測定した PSA 値が、その期間の最低値から 25%以上かつ 2 ng/mL 以上の悪化を示していない者<br>(7) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 85 歳以下である者<br>(8) スクリーニング検査時に市販薬 3 ヵ月製剤（リューブリン SR 注射用キット 11.25）を投与中である者<br>(9) 治験薬投与開始予定日の時点で、市販薬 3 ヵ月製剤（リューブリン SR 注射用キット 11.25）、市販薬 1 ヵ月製剤（リューブリン注射用 3.75 及びキット 3.75）の投与期間の合計が 24 週間以上 96 週間以内の者<br>ただし、前立腺摘除術及び／又は放射線療法に対するネオアジュバント内分泌療法として投与した期間は上記期間に含めない<br>(10) 非ステロイド性抗アンドロゲン剤を併用している場合は、治験薬投与開始予定日の時点で非ステロイド性抗アンドロゲン剤を 12 週間以上継続して使用している者<br>(11) スクリーニング時の検査値で、血清中テストステロンが 100 ng/dL 未満の者<br>(12) スクリーニング時の検査値で、以下の基準を満たしている者<br>i) 腎機能：血清クレアチニン値が基準値上限の 1.5 倍以下<br>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<br>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 倍以下<br>(13) スクリーニング検査時の診察所見及び 12 誘導心電図所見から臨床的に問題がないと判断された者<br>(14) 同意取得時に 24 ヵ月以上の生存が見込める者 |

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| | 3. 除外基準<br>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。<br>(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<br>(2) 外科的去勢術を施行された者<br>(3) 過去に市販薬 3 ヵ月製剤（リュープリン SR 注射用キット 11.25）、市販薬 1 ヵ月製剤（リュープリン注射用 3.75 及びキット 3.75）以外の LH-RH アゴニストの投与歴のある者<br>(4) 過去に LH-RH アンタゴニストの投与歴のある者<br>(5) 過去に前立腺癌に対する女性ホルモン製剤、副腎皮質ホルモン剤の投与歴のある者<br>(6) 過去に前立腺癌に対して化学療法の治療歴のある者<br>(7) 前立腺摘除術及び／又は放射線療法後の補助療法（アジュバント療法）として市販薬 3 ヵ月製剤（リュープリン SR 注射用キット 11.25）、市販薬 1 ヵ月製剤（リュープリン注射用 3.75 及びキット 3.75）を投与中、又は投与したことがある者<br>(8) 間歇的内分泌療法として市販薬 3 ヵ月製剤（リュープリン SR 注射用キット 11.25）を投与中、又は投与したことがある者<br>(9) 治験薬投与開始前 24 週間（168 日）以内に以下の薬剤の投与歴のある者<br>ステロイド性抗アンドロゲン剤、5α-還元酵素 II 型阻害薬<br>(10) 治験薬投与開始前 16 週間（112 日）以内に以下のいずれかの治療を実施した者<br>i) 放射線療法。ただし $^{125}I$ による密封小線源永久挿入療法については治験薬投与開始前 35 週間（245 日）以内とする<br>ii) 前立腺摘除術<br>iii) 実験的治療（高密度焦点式超音波治療（HIFU）、免疫療法、遺伝子治療等）<br>(11) 治験薬投与開始前 4 週間（28 日）以内に以下の薬剤又はサプリメントを使用した者<br>男性ホルモン製剤、ケトコナゾール（外用剤は除く）、スピロノラクトン、副腎皮質ホルモン剤（ただし吸入剤、及び外用剤は除く）、ノコギリヤシを含むサプリメント及び漢方薬<br>(12) スクリーニング時の 12 誘導心電図検査において、QTcF 間隔が 460 msec を超える者<br>(13) 治験薬の成分又は合成 LH-RH 及び LH-RH 誘導体に対して、過敏症又はアレルギーの既往のある者<br>(14) 治療を要する又は症候性の中枢神経系転移のある者<br>(15) 脊髄圧迫又は尿管閉塞による腎障害の既往又は合併のある者、あるいは新たに発生するおそれのある者<br>(16) 過去に重篤な薬物アレルギー反応又は過敏症の既往のある者<br>(17) 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<br>(18) 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）<br>(19) 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 週未満の者、又は最終観察が終了していない者<br>(20) 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 |

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 計画症例数 | 計画症例数：主要評価項目の評価可能症例数として 1 群 75 例 計 150 例<br>無作為化された症例数として 1 群 82 例 計 164 例<br>〔計画症例数の設定根拠〕<br>TAP-144-SR(6M)/EC404 試験の既治療例における TAP-144-SR(6M)群（皮下投与 30 mg）の「投与 4 週から 48 週後までの血清中テストステロン濃度の去勢レベル（≤100 ng/dL）への抑制率」が 96.4%であり、本投与群の用量が欧州での TAP-144-SR(6M)製剤の承認用量であることから、各投与群の抑制率の想定値を共通で 96.4%とした［2］。<br>このとき許容限界値を 10%とし、有意水準を両側 5%としたとき、「TAP-144-SR(6M)群（皮下投与）と TAP-144-SR(3M)群（皮下投与）との比較」について、検出力を 80%確保するには 1 群あたり 75 例、合計 150 例が必要となる。そこで、主要評価項目の評価不能例の発生を 1 割程度見込んで、無作為化される症例として 1 群あたり 82 例、合計 164 例と設定した。 |
| 投与方法・投与量及び投与期間 | TAP-144-SR(6M)は、TAP-144 として 22.5 mg を 24 週間隔で 2 回皮下投与した。<br>TAP-144-SR(3M)は、TAP-144 として 11.25 mg を 12 週間隔で 4 回皮下投与した。<br>治験期間はスクリーニング期 4 週間、治験薬投与期 48 週間の計 52 週間とした。<br><br><br>治験デザインの概略 |
| 評価項目及びその評価基準 | 1. 主要評価項目<br>ホルモン動態：　治験薬投与期における血清中テストステロン濃度の去勢レベル（≤100 ng/dL）への維持率<br>2. 副次評価項目<br>ホルモン動態：　血清中テストステロン濃度、血清中 LH 濃度、血清中 FSH 濃度<br>有効性：　前立腺癌取扱い規約　第 4 版［10］「治療効果判定基準」に従った評価（前立腺特異抗原（以下、「PSA」）でみた効果判定、軟部組織*、骨病変†）<br>血清中 PSA 濃度<br>薬物動態：　血清中 TAP-144 濃度<br>安全性：　有害事象、バイタルサイン、体重、臨床検査成績、12 誘導心電図 |

*：固形癌の治療効果判定基準（以下、「RECIST（v1.1）」）に準拠した評価を実施した
†：前立腺癌取扱い規約　第4版「治療効果判定基準」に従った評価を一部改変

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 解析方法 | 1. 解析対象集団<br>本治験では、解析対象集団として「最大の解析対象集団」、「安全性データの解析対象集団」及び「ホルモン動態データの解析対象集団」の 3 種類の解析対象集団を設けた。ホルモン動態データの解析の主たる解析対象集団として用いる「最大の解析対象集団」は「無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された症例」として定義した。<br>2. 主要評価項目<br>(1) 主解析<br>「最大の解析対象集団」を対象とし、初回投与から 48 週後における血清中テストステロン濃度の去勢レベルへの維持率について、下記の解析を行った。<br>投与群別に頻度集計を行い、点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。さらに、投与群間差（TAP-144-SR(6M)群－TAP-144-SR(3M)群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出し、下側信頼限界が-10%を上回れば、TAP-144-SR(3M)群に対する TAP-144-SR(6M)群の非劣性が検証されたとした。なお、投与群間差の両側 95%信頼区間は Newcombe の論文[8]に記載されている method 10 の方法で算出した。<br>(2) 副解析<br>感度分析の考え方から、「ホルモン動態データの解析対象集団」を対象として、(1)主解析と同様の解析を行い、結果の安定性を検討した。<br>3. 副次評価項目<br>（ホルモン動態）<br>(1) 血清中テストステロン濃度、血清中 LH 濃度、血清中 FSH 濃度<br>（有効性）<br>(2) 前立腺癌取扱い規約　第 4 版「治療効果判定基準」に従った評価〔PSA でみた効果判定、軟部組織、骨病変〕<br>(3) 血清中 PSA 濃度<br>〔解析方法〕<br>（有効性）<br>(1) 「最大の解析対象集団」を対象として、(1)の各評価項目について、評価時点ごとに投与群別に要約統計量を算出し、平均値・標準偏差を図示した。<br>(2) 「最大の解析対象集団」を対象として、(2)の各評価項目について、投与群別に頻度集計を行った。<br>(3) 「最大の解析対象集団」を対象として、血清中 PSA 濃度について、評価時点ごとに投与群別に要約統計量を算出し、平均値・標準偏差を図示した。 |
| 代表施設名及び施設数 | [redacted]　[redacted]　（治験責任医師：[redacted]　[redacted]　他<br>計 23 施設 |
| 治験期間 | 2[redacted]年[redacted]月[redacted]日～2014 年 4 月 4 日<br>（最初の症例の同意取得日－最終の症例の観察終了日） |

## (2) 治験スケジュール

観察・検査・評価項目及び時期を表 2.7.6.2-2 に示した。

## 表 2.7.6.2-2　治験スケジュール

| 試験期間 | | ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ期 | 治験薬投与期 | | | | | | | | | | | | | | | | | 中止時 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 日 | | -28～-1 | 1 | 8 | 15 | 29 | 57 | 85 | 113 | 141 | 169 | 176 | 183 | 197 | 225 | 253 | 281 | 309 | 337 | - |
| 週 | | -4～-1 | 0 | 1 | 2 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 25 | 26 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | - |
| VISIT 番号 | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | - |
| 同意取得 | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 選択基準/除外基準 | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 前立腺癌に対する人口統計学的データ・既往歴・前治療薬・合併症 | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 患者登録 [1] | | X | X[5] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 診察 | | X | X[5] | | X | X | X | X[11] | X | X | X[5] | | | X | X | X[11] | X | X | X | X |
| 12 誘導心電図 [2] | | X[6] | X[9] | | | | | | | | X[5] | | | | | | | | X | X |
| バイタルサイン | | X | X[5] | | X | X | X | X[11] | X | X | X[5] | | | X | X | X[11] | X | X | X | X |
| 身長 | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重、ECOG P.S. | | X | | | | | | X[11] | | | X[5] | | | | | X[11] | | | X | X |
| 臨床検査 [3] | | X[7] | X[5], [7] | | | X | X | X[11] | X | X | X[5] | | | X | X | X[11] | X | X | X | X |
| 血清中薬物濃度 | | | X[5] | X | X | X | X | X[11] | X | X | X[5] | X | X | X | X | X[11] | X | X | X | X |
| 血清中ﾎﾙﾓﾝ濃度 [4] | | X | X[5] | X | X | X | X | X[11] | X | X | X[5] | X | X | X | X | X[11] | X | X | X | X |
| 血清中 PSA 濃度 | | X | X[5] | | | X | X | X[11] | X | X | X[5] | | | X | X | X[11] | X | X | X | X |
| 軟部組織及び骨病変の画像評価 | | X[8] | | | | | | | | | X | | | | | | | | X[12), 13] | X[12), 13] |
| 治験薬 | TAP-144-SR(6M)投与 | | X[10] | | | | | | | | X | | | | | | | | | |
| | TAP-144-SR(3M)投与 | | X[10] | | | | | X | | | X | | | | | X | | | | |
| 併用薬・併用療法 | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Pretreatment Event／有害事象 | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |

1) 登録後 15 日以内に治験薬を投与する。
2) 測定前 1 時間以内の喫煙は禁止し、仰臥位で 5 分間安静にした後に測定する。採血前に測定する。ただし、直近の採血から 30 分以上経過している場合には、採血後の心電図測定も実施可とする。治験薬投与と同一時点では、治験薬投与開始前に測定する。
3) 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。
4) ﾃｽﾄｽﾃﾛﾝ、LH、FSH。可能な限り治験期間を通じて同じ時間帯に実施する。
5) 治験薬投与開始前までに実施する。
6) 続けて 3 回の測定を実施する。3 回の測定間隔は、1 分間を目安とする。QTcF 間隔を含め、すべての測定項目は症例報告書に入力しない。
7) 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 Day 1 治験薬投与前を兼ねることができる。
8) 治験薬投与開始前 4 週（28 日）以内に実施した検査結果を用いることも可とする。
9) 治験薬投与開始前に続けて 3 回、投与 1 時間後に 1 回測定を実施する。3 回の測定間隔は、1 分間を目安とする。
10) 市販薬 3 ヵ月製剤（リューブリン SR 注射用キット 11.25）投与後 77～91 日以内に投与する。
11) TAP-144-SR(3M)群は、治験薬投与開始前に実施する。
12) Day 169（VISIT 10）で軟部組織かつ／又は骨病変に悪化を認めた症例は、悪化を認めた項目の画像評価は実施しないことも可とする。
13) 前回測定から 12 週以上経過していない場合は、実施しないことも可とする。

### 2.7.6.2.2 試験成績

#### 2.7.6.2.2.1 症例内訳

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

治験薬が投与された症例のうち、本治験の完了例はTAP-144-SR(6M)群で76例、TAP-144-SR(3M)群で74例であり、未完了例は、TAP-144-SR(6M)群で5例、TAP-144-SR(3M)群で5例であった。未完了の理由の内訳は、有害事象が5例［TAP-144-SR(6M)群：2例、TAP-144-SR(3M)群：3例］、治験実施計画書からの重大な逸脱が2例［TAP-144-SR(6M)群：1例、TAP-144-SR(3M)群：1例］及びその他が3例［TAP-144-SR(6M)群：2例、TAP-144-SR(3M)群：1例、いずれもPSAの悪化による中止］であった。

#### 2.7.6.2.2.2 症例背景

症例背景を表2.7.6.2-3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2.7.6.2-3　症例背景（無作為化された症例）

| | | TAP-144-SR (6M) 群 (N=82) | TAP-144-SR (3M) 群 (N=80) | 合計 (N=162) |
|---|---|---|---|---|
| 年齢（歳） | Min<= - <=64 | 9 (11.0) | 10 (12.5) | 19 (11.7) |
| | 65<= - <=74 | 30 (36.6) | 37 (46.3) | 67 (41.4) |
| | 75<= - <=Max | 43 (52.4) | 33 (41.3) | 76 (46.9) |
| | 平均値 ± SD | 73.3 ± 6.32 | 72.6 ± 6.49 | 73.0 ± 6.39 |
| 身長（cm） | 平均値 ± SD | 164.5 ± 6.46 | 164.6 ± 5.76 | 164.5 ± 6.11 |
| 体重（kg） | 平均値 ± SD | 64.03 ± 8.689 | 65.83 ± 8.098 | 64.92 ± 8.424 |
| BMI ($kg/m^2$) | Min<= - <25.0 | 55 (67.9) | 47 (59.5) | 102 (63.8) |
| | 25.0<= - <=Max | 26 (32.1) | 32 (40.5) | 58 (36.3) |
| | 平均値 ± SD | 23.61 ± 2.731 | 24.32 ± 2.769 | 23.96 ± 2.764 |
| 喫煙歴 | 喫煙経験なし | 14 (17.1) | 14 (17.5) | 28 (17.3) |
| | 現在喫煙している | 12 (14.6) | 13 (16.3) | 25 (15.4) |
| | 過去に喫煙していたが現在は喫煙していない | 56 (68.3) | 53 (66.3) | 109 (67.3) |
| Gleason 分類（Primary Pattern） | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 2 (2.4) | 1 (1.3) | 3 (1.9) |
| | 3 | 28 (34.1) | 24 (30.0) | 52 (32.1) |
| | 4 | 43 (52.4) | 53 (66.3) | 96 (59.3) |
| | 5 | 9 (11.0) | 2 (2.5) | 11 (6.8) |
| Gleason 分類（Secondary Pattern） | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 1 (1.3) | 1 (0.6) |
| | 3 | 26 (31.7) | 26 (32.5) | 52 (32.1) |
| | 4 | 38 (46.3) | 29 (36.3) | 67 (41.4) |
| | 5 | 18 (22.0) | 24 (30.0) | 42 (25.9) |

表 2.7.6.2-3　症例背景（無作為化された症例）（続き）

| | | TAP-144-SR (6M) 群 (N=82) | TAP-144-SR (3M) 群 (N=80) | 合計 (N=162) |
|---|---|---|---|---|
| Gleason Score | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 2 (2.4) | 2 (2.5) | 4 (2.5) |
| | 6 | 8 (9.8) | 7 (8.8) | 15 (9.3) |
| | 7 | 35 (42.7) | 29 (36.3) | 64 (39.5) |
| | 8 | 14 (17.1) | 21 (26.3) | 35 (21.6) |
| | 9 | 20 (24.4) | 21 (26.3) | 41 (25.3) |
| | 10 | 3 (3.7) | 0 | 3 (1.9) |
| 組織型 | 腺癌 | 82 (100.0) | 80 (100.0) | 162 (100.0) |
| 診断時の TNM 分類 T | T0 | 0 | 0 | 0 |
| | T1 | 17 (20.7) | 16 (20.3) | 33 (20.5) |
| | T2 | 32 (39.0) | 24 (30.4) | 56 (34.8) |
| | T3 | 29 (35.4) | 33 (41.8) | 62 (38.5) |
| | T4 | 4 (4.9) | 6 (7.6) | 10 (6.2) |
| | TX | 0 | 0 | 0 |
| | Unknown | 0 | 0 | 0 |
| 診断時の TNM 分類 N | N0 | 69 (84.1) | 62 (78.5) | 131 (81.4) |
| | N1 | 13 (15.9) | 17 (21.5) | 30 (18.6) |
| | NX | 0 | 0 | 0 |
| | Unknown | 0 | 0 | 0 |
| 診断時の TNM 分類 M | M0 | 63 (76.8) | 62 (78.5) | 125 (77.6) |
| | M1 | 19 (23.2) | 17 (21.5) | 36 (22.4) |
| | Unknown | 0 | 0 | 0 |
| 前立腺癌治療歴（手術又は放射線） | 有 | 25 (30.5) | 24 (30.0) | 49 (30.2) |
| | 無 | 57 (69.5) | 56 (70.0) | 113 (69.8) |
| 非ステロイド性抗アンドロゲン剤の併用の有無 | 有 | 62 (75.6) | 60 (75.0) | 122 (75.3) |
| | 無 | 20 (24.4) | 20 (25.0) | 40 (24.7) |
| 初回診断日から同意取得日までの期間（年） | Min<= - <1.00 | 41 (50.0) | 32 (40.0) | 73 (45.1) |
| | 1.00<= - <2.00 | 25 (30.5) | 33 (41.3) | 58 (35.8) |
| | 2.00<= - <3.00 | 5 (6.1) | 4 (5.0) | 9 (5.6) |
| | 3.00<= - <=Max | 11 (13.4) | 11 (13.8) | 22 (13.6) |
| | 平均値 ± SD | 1.653 ± 2.0866 | 1.748 ± 2.0410 | 1.700 ± 2.0583 |
| リュープロレリン酢酸塩（市販薬）の投与開始日から治験薬投与開始日までの期間（週） | Min<= - <48.00 | 51 (63.0) | 42 (53.2) | 93 (58.1) |
| | 48.00<= - <=Max | 30 (37.0) | 37 (46.8) | 67 (41.9) |
| | 平均値 ± SD | 46.328 ± 20.0833 | 46.595 ± 20.8584 | 46.460 ± 20.4056 |
| ECOG Performance Status | 0 | 73 (90.1) | 71 (89.9) | 144 (90.0) |
| | 1 | 7 (8.6) | 7 (8.9) | 14 (8.8) |
| | 2 | 1 (1.2) | 1 (1.3) | 2 (1.3) |
| | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 |

N：症例数、（ ）内は症例割合（%）、SD：標準偏差
Source：5.3.5.1-1（表 11.2-1）

### 2.7.6.2.2.3 有効性の評価

#### （1）主要評価項目：治験薬投与期における血清中テストステロン濃度の去勢レベル（≤100 ng/dL）への維持率

最大の解析対象集団（治験薬を少なくても1回以上投与された症例。以下、FAS）において、治験薬投与期における血清中テストステロン濃度の去勢レベルへの維持率はTAP-144-SR(6M)群で100.0%（81/81例）、TAP-144-SR(3M)群で98.7%（78/79例）であった。維持率の群間差の推定値は、1.3%（両側95%信頼区間：-3.380、6.828）を示し、両側95%信頼区間の下側信頼限界が事前に設定した許容限界値の-10%を上回っていたことから、TAP-144-SR(6M)投与の血清中テストステロン濃度の抑制効果において、TAP-144-SR(3M)に対する非劣性が検証された。

感度分析の考え方から、ホルモン動態データの解析対象集団（FASのうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、主要評価項目が評価可能な症例。以下、HAS）を対象に、副解析として上記と同様の解析を行った。HASにおいて、治験薬投与期における血清中テストステロン濃度の去勢レベルへの維持率はTAP-144-SR(6M)群で100.0%（74/74例）、TAP-144-SR(3M)群で100.0%（70/70例）であった。維持率の群間差の推定値は、0.0%（両側95%信頼区間：-4.935、5.202）を示し、両側95%信頼区間の下側信頼限界が事前に設定した許容限界値の-10%を上回っていたことから、TAP-144-SR(6M)投与の血清中テストステロン濃度の抑制効果において、TAP-144-SR(3M)に対する非劣性が示された。

また、FASを対象に、血清中テストステロン濃度50 ng/dL以下への維持率は、TAP-144-SR(6M)群で98.8%（80/81例）、TAP-144-SR(3M)群で98.7%（78/79例）であった。維持率の群間差の推定値は、0.0%（両側95%信頼区間：-5.500、5.685）を示した。

表2.7.6.2-4　血清中テストステロン濃度の去勢レベル（≤100 ng/dL）への維持率（FAS）

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

Source：5.3.5.1-1（表11.4-1）

表 2.7.6.2-5　血清中テストステロン濃度の去勢レベル（≤100 ng/dL）への維持率（HAS）

| | TAP-144-SR(6M)群 | TAP-144-SR(3M)群 |
|---|---|---|
| 対象症例数（例） | 74 | 70 |
| 維持した症例数（例） | 74 | 70 |
| 維持率の点推定値（%）<br>（両側 95%信頼区間） | 100.0（95.137, 100.000） | 100.0（94.867, 100.000） |
| 群間差（%）（TAP-144-SR(6M)群-TAP-144-SR(3M)群）<br>（両側 95%信頼区間） | 0.0（-4.935, 5.202） | |

Source：5.3.5.1-1（表 11.4-2）

表 2.7.6.2-6　血清中テストステロン濃度≤50 ng/dL への維持率（FAS）

| | TAP-144-SR(6M)群 | TAP-144-SR(3M)群 |
|---|---|---|
| 対象症例数（例） | 81 | 79 |
| 維持した症例数（例） | 80 | 78 |
| 維持率の点推定値（%）<br>（両側 95%信頼区間） | 98.8（93.312, 99.969） | 98.7（93.148, 99.968） |
| 群間差（%）（TAP-144-SR(6M)群-TAP-144-SR(3M)群）<br>（両側 95%信頼区間） | 0.0（-5.500, 5.685） | |

Source：5.3.5.1-1（表 11.4-3）

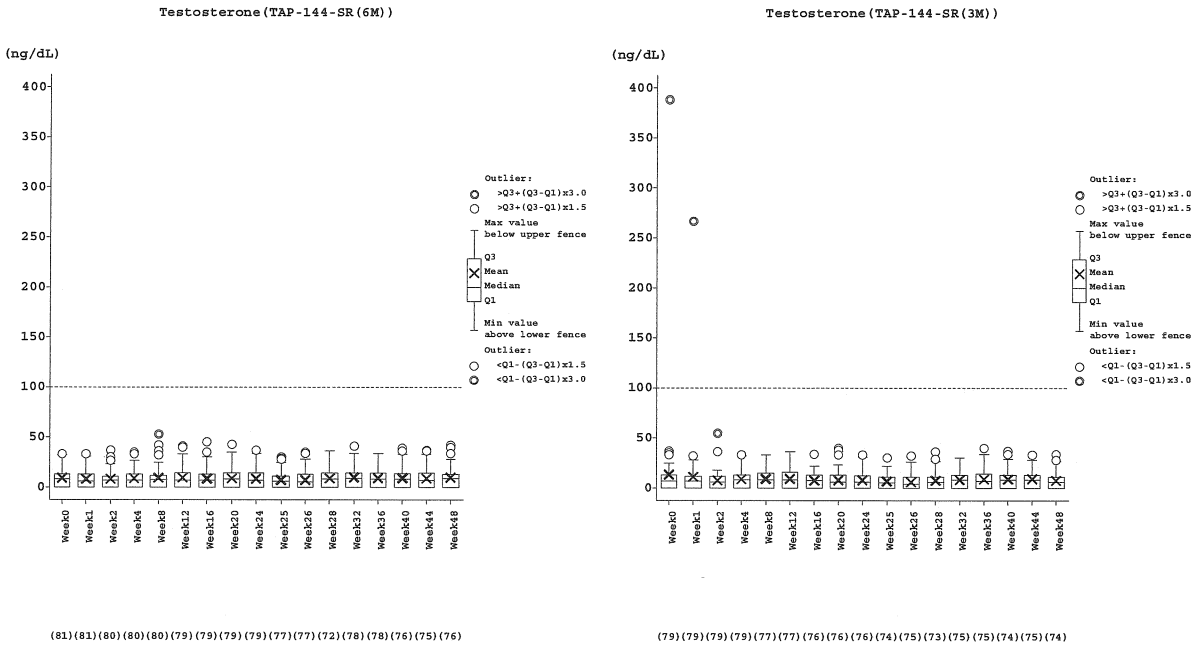
### （2）副次評価項目

1）血清中テストステロン濃度

FAS を対象に、治験薬投与後 48 週間の血清中テストステロン濃度の経時的推移について、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.2-7 に、及び箱ひげ図を図 2.7.6.2-1 に示した。なお、定量限界未満の値は 0 として取り扱った。

血清中テストステロン濃度は両群ともに同様の推移を示し、投与開始前の血清中テストステロン濃度は TAP-144-SR(3M)群の 1 例を除き、すべての症例で去勢レベル（100 ng/dL）以下に抑制された。TAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群の血清中テストステロン濃度の中央値は、それぞれ投与開始前で 8.0 ng/dL、7.0 ng/dL、投与 24 週後で 7.0 ng/dL、6.0 ng/dL、投与 48 週後で 9.0 ng/dL、6.0 ng/dL を示し、両群ともに投与期間を通じて投与開始前からの血清中テストステロン濃度が維持された。

なお、治験薬投与期の去勢レベルを維持しなかった TAP-144-SR(3M)群の 1 例（症例番号：0208-010）は、スクリーニング時の血清中テストステロン値が、368 ng/dL を示し、選択基準 11「スクリーニング時の検査値で血清中テストステロンが 100 ng/dL 未満の者」に抵触した症例であった。その後、本症例の血清中テストステロン値は、治験薬投与開始前 388 ng/dL、投与 1 週後 267 ng/dL、投与 2 週後 55 ng/dL、投与 4 週後（治験中止時）21 ng/dL となり、去勢レベルへの低下が認められた。




Source：5.3.5.1-1（図 11.4-1）

## 図 2.7.6.2-1　血清中テストステロン濃度の推移（FAS）

## 表 2.7.6.2-7　血清中テストステロン濃度の要約統計量（FAS）

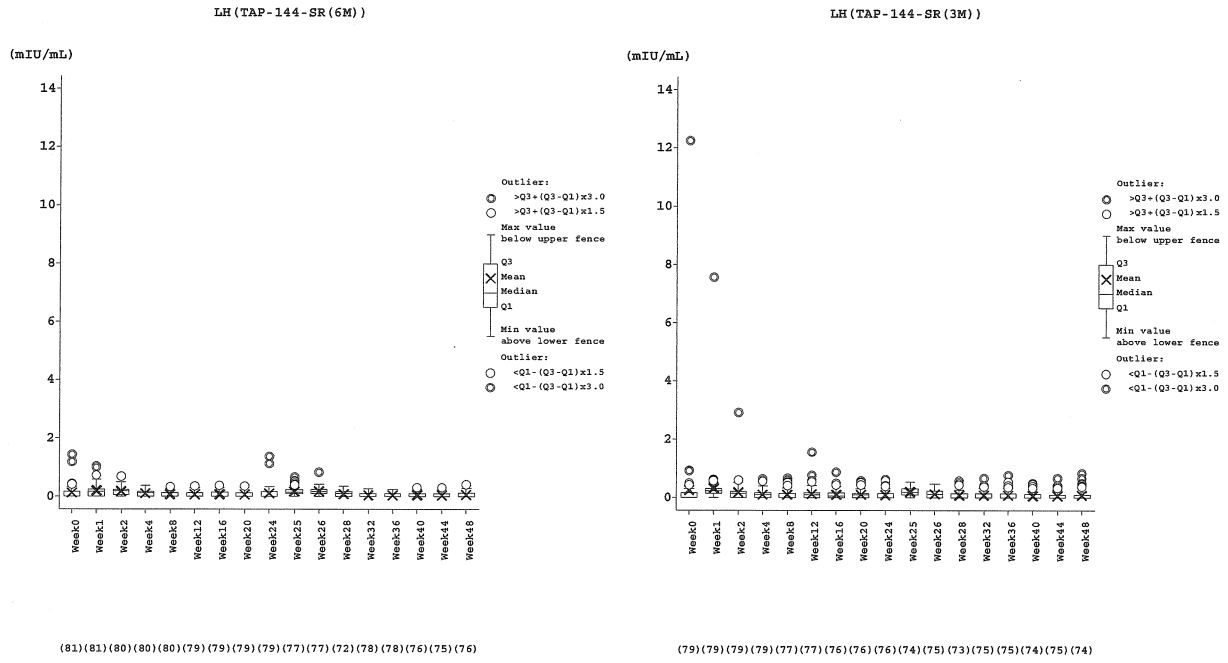
| 評価時点 | TAP-144-SR(6M)群 | | | | | TAP-144-SR(3M)群 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | 中央値 | Min-Max | 平均値 | SD | N | 中央値 | Min-Max | 平均値 | SD |
| 投与開始前 | 81 | 8.0 | 0-33 | 9.1 | 8.50 | 79 | 7.0 | 0-388 | 13.3 | 43.46 |
| 1 週 | 81 | 6.0 | 0-33 | 8.4 | 8.50 | 79 | 7.0 | 0-267 | 11.1 | 30.04 |
| 2 週 | 80 | 7.0 | 0-37 | 8.2 | 7.81 | 79 | 6.0 | 0-55 | 7.8 | 8.45 |
| 4 週 | 80 | 7.0 | 0-35 | 9.0 | 8.56 | 79 | 8.0 | 0-33 | 8.8 | 7.73 |
| 8 週 | 80 | 7.5 | 0-53 | 9.3 | 10.04 | 77 | 8.0 | 0-33 | 9.1 | 8.26 |
| 12 週 | 79 | 7.0 | 0-41 | 9.3 | 9.70 | 77 | 8.0 | 0-36 | 9.1 | 8.52 |
| 16 週 | 79 | 7.0 | 0-45 | 8.6 | 8.95 | 76 | 7.5 | 0-34 | 7.8 | 7.25 |
| 20 週 | 79 | 8.0 | 0-43 | 8.8 | 9.02 | 76 | 6.0 | 0-40 | 8.0 | 8.86 |
| 24 週 | 79 | 7.0 | 0-37 | 8.6 | 8.84 | 76 | 6.0 | 0-33 | 8.0 | 8.25 |
| 25 週 | 77 | 6.0 | 0-30 | 7.3 | 7.82 | 74 | 5.5 | 0-30 | 6.7 | 7.19 |
| 26 週 | 77 | 5.0 | 0-35 | 7.4 | 8.43 | 75 | 4.0 | 0-32 | 5.9 | 7.39 |
| 28 週 | 72 | 8.0 | 0-36 | 9.0 | 9.03 | 73 | 6.0 | 0-36 | 7.7 | 8.12 |
| 32 週 | 78 | 9.0 | 0-41 | 9.8 | 8.82 | 75 | 8.0 | 0-30 | 8.4 | 7.73 |
| 36 週 | 78 | 8.0 | 0-34 | 9.1 | 8.91 | 75 | 7.0 | 0-40 | 8.9 | 8.77 |
| 40 週 | 76 | 8.0 | 0-39 | 9.3 | 9.04 | 74 | 8.0 | 0-37 | 8.7 | 8.21 |
| 44 週 | 75 | 7.0 | 0-37 | 9.0 | 8.67 | 75 | 8.0 | 0-33 | 9.2 | 7.84 |
| 48 週 | 76 | 9.0 | 0-42 | 9.7 | 9.44 | 74 | 6.0 | 0-34 | 7.6 | 8.09 |

N：症例数、数字は症例数（例）、SD：標準偏差、単位：ng/dL、Source：5.3.5.1-1（表 11.4-4）

2）血清中 LH 濃度

FAS を対象に、治験薬投与後 48 週間の血清中 LH 濃度の経時的推移について、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.2-8 に、及び中央値の推移を箱ひげ図で図 2.7.6.2-2 に示した。なお、定量限界未満の値は 0 として取り扱った。

両群ともに、試験期間を通じて治験薬投与開始前の値と比べて大きな変動はみられず、両群間に違いはみられなかった。




Source：5.3.5.1-1（図 11.4-2）

図 2.7.6.2-2　血清中 LH 濃度の推移（FAS）

表 2.7.6.2-8　血清中 LH 濃度の要約統計量（FAS）

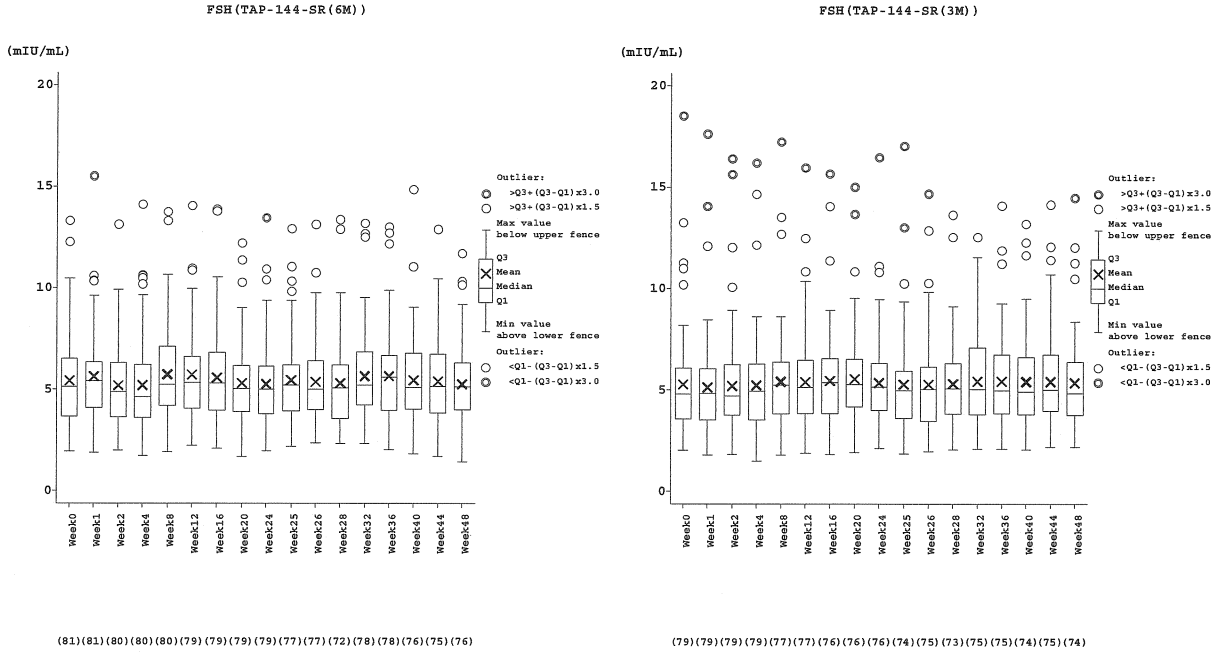
| 評価時点 | TAP-144-SR(6M)群 | | | | | TAP-144-SR(3M)群 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | 中央値 | Min-Max | 平均値 | SD | N | 中央値 | Min-Max | 平均値 | SD |
| 投与開始前 | 81 | 0.000 | 0.00-1.44 | 0.117 | 0.2184 | 79 | 0.000 | 0.00-12.25 | 0.261 | 1.3772 |
| 1 週 | 81 | 0.160 | 0.00-1.03 | 0.194 | 0.2004 | 79 | 0.220 | 0.00-7.57 | 0.319 | 0.8389 |
| 2 週 | 80 | 0.180 | 0.00-0.68 | 0.177 | 0.1411 | 79 | 0.150 | 0.00-2.91 | 0.177 | 0.3383 |
| 4 週 | 80 | 0.120 | 0.00-0.37 | 0.107 | 0.0989 | 79 | 0.110 | 0.00-0.65 | 0.100 | 0.1289 |
| 8 週 | 80 | 0.000 | 0.00-0.33 | 0.068 | 0.0840 | 77 | 0.000 | 0.00-0.67 | 0.099 | 0.1467 |
| 12 週 | 79 | 0.000 | 0.00-0.35 | 0.061 | 0.0861 | 77 | 0.110 | 0.00-1.56 | 0.128 | 0.2225 |
| 16 週 | 79 | 0.000 | 0.00-0.38 | 0.071 | 0.0952 | 76 | 0.055 | 0.00-0.87 | 0.103 | 0.1452 |
| 20 週 | 79 | 0.000 | 0.00-0.36 | 0.061 | 0.0892 | 76 | 0.110 | 0.00-0.58 | 0.103 | 0.1333 |
| 24 週 | 79 | 0.000 | 0.00-1.38 | 0.102 | 0.2123 | 76 | 0.000 | 0.00-0.63 | 0.091 | 0.1300 |
| 25 週 | 77 | 0.150 | 0.00-0.67 | 0.165 | 0.1390 | 74 | 0.185 | 0.00-0.54 | 0.192 | 0.1364 |
| 26 週 | 77 | 0.170 | 0.00-0.84 | 0.177 | 0.1299 | 75 | 0.130 | 0.00-0.48 | 0.123 | 0.1188 |
| 28 週 | 72 | 0.110 | 0.00-0.35 | 0.086 | 0.0907 | 73 | 0.000 | 0.00-0.59 | 0.077 | 0.1178 |
| 32 週 | 78 | 0.000 | 0.00-0.26 | 0.040 | 0.0688 | 75 | 0.000 | 0.00-0.66 | 0.081 | 0.1261 |
| 36 週 | 78 | 0.000 | 0.00-0.24 | 0.042 | 0.0723 | 75 | 0.000 | 0.00-0.76 | 0.083 | 0.1423 |
| 40 週 | 76 | 0.000 | 0.00-0.31 | 0.049 | 0.0778 | 74 | 0.000 | 0.00-0.49 | 0.061 | 0.1100 |
| 44 週 | 75 | 0.000 | 0.00-0.32 | 0.041 | 0.0731 | 75 | 0.000 | 0.00-0.66 | 0.060 | 0.1225 |
| 48 週 | 76 | 0.000 | 0.00-0.42 | 0.056 | 0.0942 | 74 | 0.000 | 0.00-0.84 | 0.077 | 0.1568 |

N：症例数、SD：標準偏差、単位：mIU/mL
Source：5.3.5.1-1（表 11.4-5）

3）血清中 FSH 濃度

FAS を対象に、治験薬投与後 48 週間の血清中 FSH 濃度の経時的推移について、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.2-9 に、及び中央値の推移を箱ひげ図で図 2.7.6.2-3 に示した。なお、定量値限界未満の値は 0 として取り扱った。

両群ともに、試験期間を通じて治験薬投与開始前の値と比べて大きな変動はみられず、両群間に違いはみられなかった。




Source：5.3.5.1-1（図 11.4-3）

## 図 2.7.6.2-3　血清中 FSH 濃度の推移（FAS）

## 表 2.7.6.2-9　血清中 FSH 濃度の要約統計量（FAS）

| 評価時点 | TAP-144-SR(6M)群 | | | | | TAP-144-SR(3M)群 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | 中央値 | Min-Max | 平均値 | SD | N | 中央値 | Min-Max | 平均値 | SD |
| 投与開始前 | 81 | 5.120 | 1.93-13.31 | 5.419 | 2.3376 | 79 | 4.780 | 2.02-18.52 | 5.266 | 2.5893 |
| 1 週 | 81 | 5.430 | 1.87-15.52 | 5.631 | 2.3301 | 79 | 4.810 | 1.77-17.62 | 5.118 | 2.5014 |
| 2 週 | 80 | 4.890 | 1.99-13.12 | 5.187 | 2.0803 | 79 | 4.710 | 1.81-16.40 | 5.189 | 2.5453 |
| 4 週 | 80 | 4.625 | 1.72-14.11 | 5.189 | 2.2847 | 79 | 4.950 | 1.49-16.19 | 5.219 | 2.4366 |
| 8 週 | 80 | 5.225 | 1.90-13.75 | 5.733 | 2.3925 | 77 | 5.240 | 1.79-17.23 | 5.403 | 2.4200 |
| 12 週 | 79 | 5.340 | 2.24-14.04 | 5.710 | 2.3383 | 77 | 5.110 | 1.86-15.97 | 5.391 | 2.3420 |
| 16 週 | 79 | 5.300 | 2.07-13.87 | 5.566 | 2.2589 | 76 | 5.370 | 1.81-15.65 | 5.443 | 2.3663 |
| 20 週 | 79 | 5.030 | 1.65-12.21 | 5.290 | 1.9537 | 76 | 5.260 | 1.91-15.01 | 5.539 | 2.3193 |
| 24 週 | 79 | 4.990 | 1.97-13.45 | 5.249 | 2.0510 | 76 | 5.150 | 2.12-16.47 | 5.336 | 2.2813 |
| 25 週 | 77 | 5.210 | 2.16-12.92 | 5.448 | 2.0998 | 74 | 4.970 | 1.84-17.02 | 5.263 | 2.4610 |
| 26 週 | 77 | 5.010 | 2.34-13.14 | 5.352 | 2.0837 | 75 | 5.020 | 1.96-14.69 | 5.271 | 2.3140 |
| 28 週 | 72 | 5.060 | 2.31-13.38 | 5.290 | 2.2401 | 73 | 5.070 | 2.05-13.63 | 5.296 | 2.1803 |
| 32 週 | 78 | 5.210 | 2.32-13.20 | 5.634 | 2.2909 | 75 | 5.030 | 2.08-12.54 | 5.411 | 2.1482 |
| 36 週 | 78 | 5.585 | 2.01-13.00 | 5.645 | 2.2894 | 75 | 4.970 | 2.09-14.08 | 5.417 | 2.3025 |
| 40 週 | 76 | 5.100 | 1.80-14.85 | 5.453 | 2.1999 | 74 | 4.910 | 2.05-13.20 | 5.399 | 2.2868 |
| 44 週 | 75 | 5.150 | 1.69-12.90 | 5.383 | 2.0779 | 75 | 4.990 | 2.17-14.14 | 5.407 | 2.3803 |
| 48 週 | 76 | 5.110 | 1.44-11.69 | 5.255 | 2.0456 | 74 | 4.820 | 2.18-14.46 | 5.337 | 2.2919 |

N：症例数、SD：標準偏差、単位：mIU/mL、Source：5.3.5.1-1（表 11.4-6）

### 2.7.6.2.2.4 有効性の解析

血清中 PSA 濃度及び前立腺癌取扱い規約　第 4 版「治療効果判定基準」に従った評価（PSA でみた効果判定、軟部組織、骨病変）を本治験の有効性として評価した［10］。

なお、医学専門家及び症例判定委員に有効性の評価結果を報告した結果、「症例判定委員会開催の必要性あり」と判断された症例がなかったため、本治験では症例判定委員会は開催されなかった。

（1）血清中 PSA 濃度

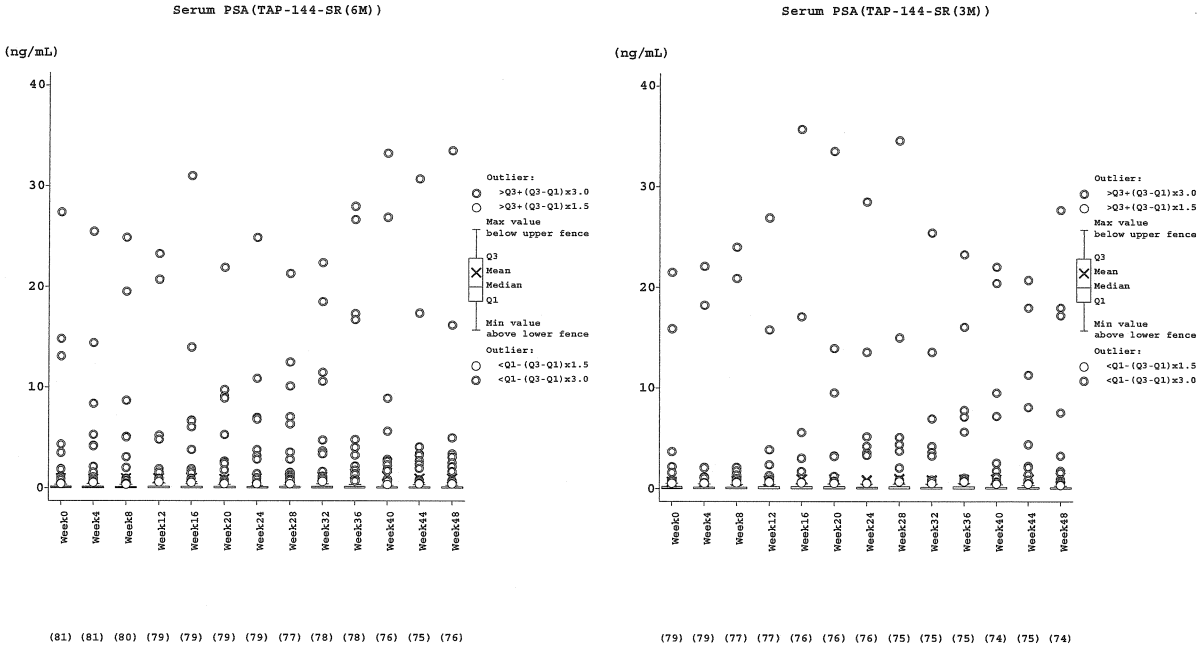
FAS を対象とした治験薬投与 48 週後までの血清中 PSA 濃度の経時的推移について、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.2-10 に示した。また、中央値の推移を箱ひげ図で図 2.7.6.2-4 に示した。

TAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群の血清中 PSA 濃度の中央値は、それぞれ投与開始前で 0.0300 ng/mL、0.0220 ng/mL、投与 24 週後で 0.0130 ng/mL、0.0095 ng/mL、投与 48 週後で 0.0000 ng/mL、0.0000 ng/mL であり、投与開始前からの血清中 PSA 濃度の推移は、試験期間を通じて両群で同様であった。

## 表 2.7.6.2-10　血清中 PSA 濃度の要約統計量（FAS）

| 評価時点 | TAP-144-SR(6M)群 | | | | | | | TAP-144-SR(3M)群 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | 実測値 | | | | 変化量 | | N | 実測値 | | | | 変化量 | |
| | | 中央値 | Min-Max | 平均値 | SD | 平均値 | SD | | 中央値 | Min-Max | 平均値 | SD | 平均値 | SD |
| 投与開始前 | 81 | 0.0300 | 0.000-27.400 | 0.9329 | 3.73220 | - | - | 79 | 0.0220 | 0.000-21.500 | 0.6680 | 3.00423 | - | - |
| 4 週 | 81 | 0.0250 | 0.000-25.500 | 0.9035 | 3.41934 | -0.0295 | 0.69481 | 79 | 0.0180 | 0.000-22.100 | 0.6873 | 3.19794 | 0.0192 | 0.33976 |
| 8 週 | 80 | 0.0235 | 0.000-24.900 | 0.9549 | 3.68427 | 0.0103 | 0.85162 | 77 | 0.0130 | 0.000-24.000 | 0.7499 | 3.59615 | 0.0659 | 0.72602 |
| 12 週 | 79 | 0.0190 | 0.000-23.300 | 0.9454 | 3.60054 | -0.0112 | 1.31344 | 77 | 0.0150 | 0.000-26.900 | 0.7514 | 3.54588 | 0.0674 | 0.78432 |
| 16 週 | 79 | 0.0170 | 0.000-31.000 | 1.0090 | 3.97040 | 0.0524 | 1.38836 | 76 | 0.0115 | 0.000-35.700 | 0.9328 | 4.54294 | 0.2401 | 1.76820 |
| 20 週 | 79 | 0.0170 | 0.000-21.900 | 0.8891 | 3.05666 | -0.0675 | 1.92387 | 76 | 0.0100 | 0.000-33.500 | 0.9418 | 4.26486 | 0.2491 | 1.78199 |
| 24 週 | 79 | 0.0130 | 0.000-24.900 | 0.9439 | 3.30595 | -0.0126 | 1.96346 | 76 | 0.0095 | 0.000-28.500 | 0.8562 | 3.67472 | 0.1635 | 1.20740 |
| 28 週 | 77 | 0.0110 | 0.000-21.300 | 0.9532 | 3.16660 | -0.0260 | 2.42368 | 75 | 0.0000 | 0.000-34.600 | 0.9645 | 4.38063 | 0.2627 | 1.74073 |
| 32 週 | 78 | 0.0110 | 0.000-22.400 | 1.0919 | 3.69893 | 0.1234 | 2.94149 | 75 | 0.0110 | 0.000-25.400 | 0.8543 | 3.42658 | 0.1525 | 1.16648 |
| 36 週 | 78 | 0.0110 | 0.000-28.000 | 1.4313 | 5.06935 | 0.4629 | 4.11297 | 75 | 0.0090 | 0.000-23.300 | 0.9101 | 3.46419 | 0.2083 | 1.30743 |
| 40 週 | 76 | 0.0000 | 0.000-33.300 | 1.2230 | 4.98895 | 0.2307 | 3.66506 | 74 | 0.0040 | 0.000-22.000 | 0.9540 | 3.68032 | 0.2465 | 1.48396 |
| 44 週 | 75 | 0.0000 | 0.000-30.700 | 0.9463 | 4.08765 | -0.0434 | 2.62848 | 75 | 0.0090 | 0.000-20.700 | 0.9796 | 3.50155 | 0.2778 | 1.81077 |
| 48 週 | 76 | 0.0000 | 0.000-33.500 | 0.9560 | 4.28555 | -0.0208 | 2.64880 | 74 | 0.0000 | 0.000-27.700 | 1.1165 | 4.33360 | 0.4065 | 2.59079 |

N：症例数、SD：標準偏差、単位：ng/mL
Source：5.3.5.1-1（表 11.4-7）




Source：5.3.5.1-1（図 11.4-4）

**図 2.7.6.2-4　血清中 PSA 濃度の推移（FAS）**

(2) 前立腺癌の取扱い規約（第 4 版）に従った評価

FAS を対象に、前立腺癌の取扱い規約（第 4 版）に従った評価（PSA でみた効果判定、軟部組織、骨病変）を実施した。

1) PSA でみた効果判定

① PSA でみた効果判定

FAS を対象に、治験薬投与開始前からの評価時点ごとの PSA の変化率の推移を表 2.7.6.2-11 に、PSA 抑制における最大変化率の要約統計量を表 2.7.6.2-12 に示した。

TAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群の PSA の変化率の中央値は、それぞれ、投与 12 週後で-20.810%、-21.130%、投与 24 週後で-49.270%、-31.110%、投与 36 週後で-60.710%、-50.520%、投与 48 週後で-72.900%、-59.400%であった。また、PSA 抑制における最大変化率の中央値は、TAP-144-SR(6M)群で-86.225%、TAP-144-SR(3M)群で-67.030%であった。

表 2.7.6.2-11　血清中 PSA 濃度の変化率の推移（FAS）

| 評価時点 | TAP-144-SR(6M)群 | | | | | TAP-144-SR(3M)群 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | 中央値 | Min-Max | 平均値 | SD | N | 中央値 | Min-Max | 平均値 | SD |
| 投与開始前 | 81 | - | - | - | - | 79 | - | - | - | - |
| 4 週 | 54 | -7.930 | -100.00-181.82 | -13.943 | 55.3900 | 55 | -10.000 | -100.00-122.95 | -13.598 | 45.3935 |
| 8 週 | 54 | -14.255 | -100.00-190.06 | -8.704 | 68.9886 | 54 | -15.880 | -100.00-184.85 | -14.717 | 59.8069 |
| 12 週 | 54 | -20.810 | -100.00-360.84 | -2.085 | 104.0151 | 54 | -21.130 | -100.00-754.55 | 5.986 | 132.8954 |
| 16 週 | 54 | -19.720 | -100.00-634.69 | 17.476 | 152.6868 | 53 | -20.650 | -100.00-1866.67 | 38.964 | 284.0163 |
| 20 週 | 54 | -44.740 | -100.00-932.65 | 32.237 | 225.1117 | 53 | -39.970 | -100.00-3718.18 | 86.880 | 545.6666 |
| 24 週 | 54 | -49.270 | -100.00-2002.04 | 62.919 | 361.6564 | 53 | -31.110 | -100.00-9900.00 | 209.752 | 1375.8127 |
| 28 週 | 52 | -56.705 | -100.00-2920.41 | 89.607 | 467.6017 | 52 | -45.875 | -100.00-15354.55 | 339.630 | 2158.4653 |
| 32 週 | 53 | -57.690 | -100.00-7389.80 | 182.140 | 1038.3748 | 52 | -40.745 | -100.00-21051.52 | 421.188 | 2921.1022 |
| 36 週 | 53 | -60.710 | -100.00-9675.51 | 251.419 | 1360.4275 | 52 | -50.520 | -100.00-23506.06 | 471.802 | 3263.0149 |
| 40 週 | 51 | -80.610 | -100.00-5348.98 | 153.451 | 830.6518 | 51 | -58.520 | -100.00-21627.27 | 471.272 | 3038.1574 |
| 44 週 | 50 | -74.105 | -100.00-6859.18 | 159.624 | 1000.0431 | 52 | -54.585 | -100.00-24506.06 | 589.350 | 3445.4428 |
| 48 週 | 51 | -72.900 | -100.00-6818.37 | 170.546 | 1003.7792 | 51 | -59.400 | -100.00-22839.39 | 516.721 | 3210.4191 |

N：症例数、SD：標準偏差、単位：%
Source：5.3.5.1-1（表 11.4-8）

表 2.7.6.2-12　PSA 抑制における最大変化率の要約統計量（FAS）

| 投与群 | N | 中央値 | Min | 第1四分位 | 第3四分位 | Max | 平均値 | SD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAP-144-SR(6M) | 54 | -86.225 | -100.00 | -100.000 | -18.280 | 108.73 | -59.109 | 50.0311 |
| TAP-144-SR(3M) | 55 | -67.030 | -100.00 | -100.000 | -20.260 | 75.76 | -57.425 | 45.4816 |

N：症例数、SD：標準偏差、単位：%
Source：5.3.5.1-1（表 11.4-9）

② PSA でみた病勢進行

FAS を対象とした治験薬投与前からの PSA の病勢進行の有無を表 2.7.6.2-13 に示した。なお、PSA の病勢進行の定義は、前立腺癌の取扱い規約（第 4 版）に基づき、以下のとおりとし、投与 4 週後以降のデータが存在しない場合は欠測とした。

i）病勢進行あり：投与 4 週後以降で PSA 濃度の最低値の時点を基点とし、基点の PSA 濃度に対する基点以降の PSA 濃度の変化率及び変化量を算出し、変化率が 25%以上の増加かつ変化量が 2 ng/mL 以上の増加が共に認められる時点が存在する場合。

ii）病勢進行なし：投与 4 週後以降のデータが存在し、病勢進行ありの条件が認められなかった場合。

投与前からの PSA の病勢進行がみられた症例の割合は、TAP-144-SR(6M)群で 7.5%（6/80 例）、TAP-144-SR(3M)群で 6.5%（5/77 例）であり、両群で同様であった。

表 2.7.6.2-13　PSA でみた病勢進行の有無（FAS）

| 投与群 | N | 有 | 無 |
|---|---|---|---|
| TAP-144-SR(6M) | 80 | 6 (7.5) | 74 (92.5) |
| TAP-144-SR(3M) | 77 | 5 (6.5) | 72 (93.5) |

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.5.1-1（表 11.4-10）

2）軟部組織

FAS を対象に、投与 24 週後及び投与 48 週後の RECIST に従った抗腫瘍効果を評価項目ごとに示した。

① 標的病変の効果

FAS を対象とした治験薬投与 24 週後及び投与 48 週後の標的病変の効果を表 2.7.6.2-14 に示した。

TAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群の投与 24 週後の標的病変の効果は、それぞれ stable disease（以下、SD）が 100.0%（5/5 例）、100.0%（5/5 例）、投与 48 週後では、それぞれ partial response（以下、PR）が 20.0%（1/5 例）、40.0%（2/5 例）、SD が 80.0%（4/5 例）、60.0%（3/5 例）であった。なお、治験期間中に「progressive disease（以下、PD）」と評価された症例は両群ともにいなかった。

表 2.7.6.2-14　標的病変の効果（FAS）

| 投与群 | 評価時点 | N | 評価判定 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | CR | PR | SD | PD | NE |
| TAP-144-SR(6M) | 24 週 | 5 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (100.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 48 週 | 5 | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 4 (80.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| TAP-144-SR(3M) | 24 週 | 5 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (100.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 48 週 | 5 | 0 (0.0) | 2 (40.0) | 3 (60.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.5.1-1（表 11.4-11）

② 非標的病変の効果

FAS を対象とした治験薬投与 24 週後及び投与 48 週後の非標的病変の効果を表 2.7.6.2-15 に示した。

TAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群の投与 24 週後の非標的病変の効果は、それぞれ Non-complete response（以下、CR）/Non-PD が 100.0%（7/7 例）、100.0%（5/5 例）で、投与 48 週後のそれは、両群ともに投与 24 週後と同様であった。なお、治験期間中に「PD」と評価された症例は両群ともにいなかった。

表 2.7.6.2-15　非標的病変の効果（FAS）

| 投与群 | 評価時点 | N | 評価判定 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | CR | Non-CR/Non-PD | PD | NE |
| TAP-144-SR(6M) | 24 週 | 7 | 0 (0.0) | 7 (100.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 48 週 | 7 | 0 (0.0) | 7 (100.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| TAP-144-SR(3M) | 24 週 | 5 | 0 (0.0) | 5 (100.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 48 週 | 5 | 0 (0.0) | 5 (100.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.5.1-1（表 11.4-12）

③ 新病変出現

FAS を対象とした治験薬投与 24 週後及び投与 48 週後の新病変出現の有無を表 2.7.6.2-16 に示した。

TAP-144-SR(6M)群に新病変が出現した症例はいなかったが、TAP-144-SR(3M)群では投与 24 週後に 1 例、投与 48 週後にもう 1 例、新病変が確認され、投与 48 週後の新病変出現は 2 例であった。

表 2.7.6.2-16　新病変出現の有無（FAS）

| 投与群 | 評価時点 | N | 有 | 無 |
|---|---|---|---|---|
| TAP-144-SR(6M) | 24 週 | 79 | 0 (0.0) | 79 (100.0) |
| | 48 週 | 78 | 0 (0.0) | 78 (100.0) |
| TAP-144-SR(3M) | 24 週 | 76 | 1 (1.3) | 75 (98.7) |
| | 48 週 | 75 | 2 (2.7) | 73 (97.3) |

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.5.1-1（表 11.4-13）

④ 総合効果

FAS を対象に、治験薬投与 24 週後及び投与 48 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 2.7.6.2-17 及び表 2.7.6.2-18 に示した。

標的病変を有する症例の総合効果で投与 24 週後及び投与 48 週後に PD と判定された症例は、両群ともにいなかった。

標的病変を有さない症例の総合効果は、多くの症例が not evaluable（以下、NE）であった。TAP-144-SR(6M)群に PD と判定された症例はいなかったが、TAP-144-SR(3M)群では、投与 24 週後及び投与 48 週後に PD と判定された症例が、それぞれ 1.4%（1/71 例）、2.9%（2/70 例）みられ、TAP-144-SR(6M)群と TAP-144-SR(3M)群の総合効果は、同様であった。

表 2.7.6.2-17　総合効果（標的病変を有する症例）（FAS）

| 投与群 | 評価時点 | N | 評価判定 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | CR | PR | SD | PD | NE |
| TAP-144-SR(6M) | 24 週 | 5 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (100.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 48 週 | 5 | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 4 (80.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| TAP-144-SR(3M) | 24 週 | 5 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (100.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 48 週 | 5 | 0 (0.0) | 2 (40.0) | 3 (60.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.5.1-1（表 11.4-14）

表 2.7.6.2-18　総合効果（標的病変を有さない症例）（FAS）

| 投与群 | 評価時点 | N | 評価判定 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | CR | Non-CR / Non-PD | PD | NE |
| TAP-144-SR(6M) | 24 週 | 74 | 0 (0.0) | 6 (8.1) | 0 (0.0) | 68 (91.9) |
| | 48 週 | 73 | 0 (0.0) | 6 (8.2) | 0 (0.0) | 67 (91.8) |
| TAP-144-SR(3M) | 24 週 | 71 | 0 (0.0) | 4 (5.6) | 1 (1.4) | 66 (93.0) |
| | 48 週 | 70 | 0 (0.0) | 4 (5.7) | 2 (2.9) | 64 (91.4) |

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.5.1-1（表 11.4-15）

⑤ 最良総合効果

FAS を対象とした最良総合効果を表 2.7.6.2-19 に示した。

TAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、最良総合効果が SD と判定された症例は、13.9%（11/79 例）、11.8%（9/76 例）、PD と判定された症例は、0%（0/79 例）、2.6%（2/76 例）、NE と判定された症例は、86.1%（68/79 例）、85.5%（65/76 例）であった。

PD と判定された TAP-144-SR(3M)群の 2 例（症例番号：0218-001、0220-005）は、いずれも治験期間中に新病変が認められた症例であった。1 例（0218-001）は投与 48 週後に新病変が前立腺に、もう 1 例（0220-005）は投与 24 週後に骨盤に新病変が認められたため、最良総合効果判定で PD と判定された。

また、CR、PR 及び SD と判定された症例を治験薬投与前からの効果が維持されている症例とし、治験薬投与前からの維持症例の割合（算出に NE 除く）を維持率として評価した。その維持率は、TAP-144-SR(6M)群で 100.0%（11/11 例）、TAP-144-SR(3M)群で 81.8%（9/11 例）であった。

表 2.7.6.2-19　最良総合効果（FAS）

| 投与群 | N | 評価判定 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | CR | PR | SD | PD | NE |
| TAP-144-SR(6M) | 79 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (13.9) | 0 (0.0) | 68 (86.1) |
| TAP-144-SR(3M) | 76 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (11.8) | 2 (2.6) | 65 (85.5) |

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.5.1-1（表 11.4-16）

3）骨病変

FAS を対象とした治験薬投与開始前からの骨病変の病勢進行の有無を表 2.7.6.2-20 に示した。また、EOD で評価した骨転移の広がりを表 2.7.6.2-21 に示した。

骨病変の病勢進行がみられたのは、投与 24 週後で TAP-144-SR(6M)群 0%（0/79 例）、TAP-144-SR(3M)群 1.3%（1/76 例）、投与 48 週後では TAP-144-SR(6M)群 1.3%（1/78 例）、TAP-144-SR(3M)群 1.3%（1/75 例）であった。

骨病変の病勢進行ありと判定された 2 例（症例番号：0216-016、0220-005）のうち、TAP-144-SR(6M)群の 1 例（0216-016）は投与 48 週後に両側大腿骨への骨転移が、また TAP-144-SR(3M)群の 1 例（0220-005）は投与 24 週後に骨盤への骨転移が認められたため、骨病変の「病勢進行あり」と判定された。

EOD（骨転移の広がり）は、投与 24 週後又は投与 48 週後で両群ともに同様であった。

表 2.7.6.2-20　骨病変の有無（FAS）

| 投与群 | 評価時点 | N | 新規病変 2 ヵ所以上 | 新規病変 1 ヵ所以下 |
|---|---|---|---|---|
| TAP-144-SR(6M) | 24 週 | 79 | 0 (0.0) | 79 (100.0) |
| | 48 週 | 78 | 1 (1.3) | 77 (98.7) |
| TAP-144-SR(3M) | 24 週 | 76 | 1 (1.3) | 75 (98.7) |
| | 48 週 | 75 | 1 (1.3) | 74 (98.7) |

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.5.1-1（表 11.4-17）

表 2.7.6.2-21　EOD（骨転移の広がり）（FAS）

| 投与群 | 評価時点 | N | 骨転移部数 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 0 ヵ所 | 6 ヵ所未満 | 6～20 ヵ所 | 20 ヵ所超 | super scan |
| TAP-144-SR(6M) | 24 週 | 79 | 64 (81.0) | 9 (11.4) | 4 (5.1) | 2 (2.5) | 0 (0.0) |
| | 48 週 | 78 | 63 (80.8) | 9 (11.5) | 4 (5.1) | 2 (2.6) | 0 (0.0) |
| TAP-144-SR(3M) | 24 週 | 76 | 61 (80.3) | 8 (19.5) | 5 (6.6) | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| | 48 週 | 75 | 60 (80.0) | 9 (12.0) | 4 (5.3) | 1 (1.3) | 1 (1.3) |

N 及び数字は症例数、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.5.1-1（表 11.4-18）

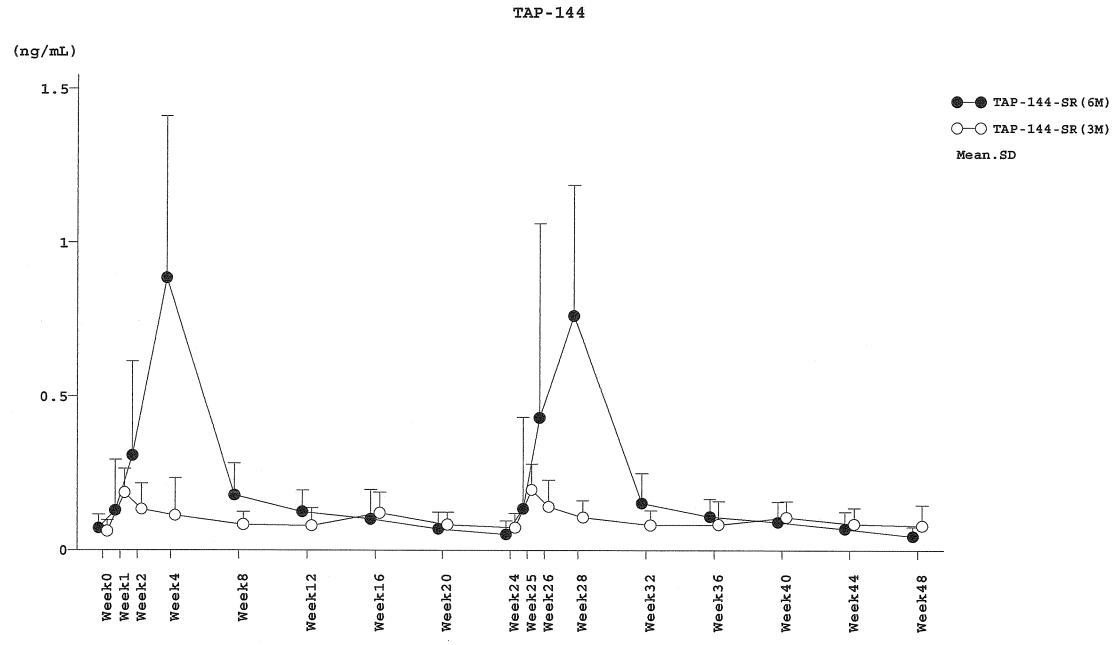
（3）ECOG Performance Status（P.S.）

両群ともに多くの症例が「0」であり、治験期間中、大きな変動はみられなかった。

### 2.7.6.2.2.5 薬物動態の解析：血清中 TAP-144 濃度

FAS を対象として、治験薬投与後 48 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 2.7.6.2-22 に示した。また、その推移図を図 2.7.6.2-5 に示した。

TAP-144-SR(6M)群の血清中 TAP-144 濃度は、投与 4 週後に最大値を示した後、投与 24 週後までの期間にわたり徐々に低下した。2 回目投与（投与 24 週）後の血清中濃度の推移は、初回投与後とほぼ同様であり、投与 24 週後及び投与 48 週後の血清中 TAP-144 濃度（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 0.05167 ± 0.043221 ng/mL 及び 0.04596 ± 0.030006 ng/mL であった。一方、TAP-144-SR(3M)群では、血清中 TAP-144 濃度は投与 1 週後に最大値を示した後、投与 12 週後までの期間にわたり徐々に低下した。投与 12 週後の血清中 TAP-144 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、0.08039 ± 0.056305 ng/mL であった。投与 48 週後まで、4 回投与されたが、投与 24 週後、投与 36 週後及び投与 48 週後の血清中 TAP-144 濃度（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ、0.07437 ± 0.045186 ng/mL、0.08407 ± 0.075147 ng/mL、0.07945 ± 0.066980 ng/mL であり、投与 12 週後と同程度であった。




Source：5.3.5.1-1（図 11.4-5）

図 2.7.6.2-5　血清中 TAP-144 濃度の推移（FAS）

表 2.7.6.2-22　血清中 TAP-144 濃度の要約統計量（FAS）

| 評価時点 | TAP-144-SR(6M)群 | | | | | TAP-144-SR(3M)群 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | 平均値 | SD | 中央値 | Min-Max | N | 平均値 | SD | 中央値 | Min-Max |
| 投与開始前 | 81 | 0.07113 | 0.043808 | 0.06330 | 0.00-0.289 | 79 | 0.06188 | 0.035339 | 0.05470 | 0.00302-0.222 |
| 1 週 | 80 | 0.1304 | 0.16388 | 0.08295 | 0.0133-1.11 | 79 | 0.1869 | 0.077198 | 0.1820 | 0.0452-0.532 |
| 2 週 | 80 | 0.3085 | 0.30523 | 0.2090 | 0.0423-2.05 | 79 | 0.1335 | 0.083060 | 0.1060 | 0.0414-0.585 |
| 4 週 | 80 | 0.8845 | 0.52695 | 0.7610 | 0.125-3.35 | 78 | 0.1132 | 0.12110 | 0.08950 | 0.00846-1.07 |
| 8 週 | 80 | 0.1792 | 0.10354 | 0.1565 | 0.0262-0.702 | 77 | 0.08374 | 0.041078 | 0.07700 | 0.00340-0.240 |
| 12 週 | 79 | 0.1256 | 0.068860 | 0.1090 | 0.0131-0.428 | 76 | 0.08039 | 0.056305 | 0.06420 | 0.00-0.365 |
| 16 週 | 79 | 0.1024 | 0.093951 | 0.07520 | 0.00951-0.644 | 76 | 0.1220 | 0.067137 | 0.09810 | 0.0500-0.413 |
| 20 週 | 79 | 0.06957 | 0.053682 | 0.06030 | 0.00506-0.359 | 76 | 0.08450 | 0.039532 | 0.08015 | 0.0130-0.223 |
| 24 週 | 78 | 0.05167 | 0.043221 | 0.03785 | 0.00-0.283 | 75 | 0.07437 | 0.045186 | 0.05810 | 0.00538-0.218 |
| 25 週 | 77 | 0.1353 | 0.29809 | 0.05780 | 0.0129-2.05 | 74 | 0.1978 | 0.083286 | 0.1975 | 0.0595-0.425 |
| 26 週 | 77 | 0.4318 | 0.63101 | 0.1900 | 0.0283-3.25 | 75 | 0.1418 | 0.087312 | 0.1170 | 0.0345-0.588 |
| 28 週 | 77 | 0.7622 | 0.42483 | 0.6350 | 0.109-2.24 | 75 | 0.1067 | 0.054505 | 0.09410 | 0.0179-0.343 |
| 32 週 | 78 | 0.1524 | 0.098308 | 0.1370 | 0.0200-0.744 | 75 | 0.08236 | 0.046180 | 0.07190 | 0.00367-0.301 |
| 36 週 | 78 | 0.1091 | 0.057582 | 0.09440 | 0.0158-0.292 | 74 | 0.08407 | 0.075147 | 0.06210 | 0.00298-0.517 |
| 40 週 | 76 | 0.09118 | 0.065771 | 0.06970 | 0.0184-0.371 | 74 | 0.1086 | 0.051455 | 0.09630 | 0.0171-0.334 |
| 44 週 | 75 | 0.06958 | 0.055624 | 0.05190 | 0.00800-0.321 | 75 | 0.08639 | 0.051923 | 0.07280 | 0.00682-0.266 |
| 48 週 | 76 | 0.04596 | 0.030006 | 0.03855 | 0.00480-0.171 | 73 | 0.07945 | 0.066980 | 0.06270 | 0.00462-0.479 |

N：症例数、SD：標準偏差、単位：ng/mL
Source：5.3.5.1-1（表 11.4-20）

## 2.7.6.2.2.6 安全性の評価

（1）治験薬の曝露状況

TAP-144-SR(6M)群と TAP-144-SR(3M)群の投与回数を表 2.7.6.2-23 に示した。

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

表 2.7.6.2-23　治験薬の投与回数（安全性データの解析対象集団）

| 治験薬の投与回数 | TAP-144-SR(6M)群 (N=81) | TAP-144-SR(3M)群 (N=79) |
|---|---|---|
| 1 | 3（3.7） | 3（3.8） |
| 2 | 78（96.3） | 1（1.3） |
| 3 | - | 0（0.0） |
| 4 | - | 75（94.9） |

N：症例数、数字は症例数（例）、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.5.1-1（表 11.3-1）

（2）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 2.7.6.2-24、表 2.7.6.2-25 に、また程度別（Grade 1～5）有害事象の発現頻度（SOC 別、PT 別）及び程度別（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 2.7.6.2-26、表 2.7.6.2-27 に示した。

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

いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ鼻咽頭炎 22.2%（18/81 例）、31.6%（25/79 例）、注射部位硬結 17.3%（14/81 例）、13.9%（11/79 例）、注射部位紅斑 14.8%（12/81 例）、7.6%（6/79 例）、背部痛 2.5%（2/81 例）、10.1%（8/79 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で 55.6%（45/81 例）、TAP-144-SR(3M)群で 45.6%（36/79 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、注射部位硬結 17.3%（14/81 例）、12.7%（10/79 例）、注射部位紅斑 13.6%（11/81 例）、7.6%（6/79 例）であった。

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

投与群間の発現頻度に 5%以上の差が認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、糖尿病（2 型糖尿病含む）、注射部位紅斑であり、いずれも TAP-144-SR(6M)群に多く認められた。糖尿病（2 型糖尿病含む）については、いずれの症例も治験薬投与開始前から合併していた糖尿病が悪化したものであり、程度はすべて Grade 2 であった。注射部位紅斑については、以下に後述した。

本剤の投与局所での有害事象として、注射部位反応（硬結、疼痛、紅斑等）が、TAP-144-SR(6M)群で 30.9%（25/81 例）に、TAP-144-SR(3M)群で 22.8%（18/79 例）に認められた。主な注射部位反応は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、注射部位硬結 17.3%（14/81 例）、13.9%（11/79 例）、注射部位紅斑 14.8%（12/81 例）、7.6%（6/79 例）、注射部位疼痛 7.4%（6/81 例）、6.3%（5/79 例）であった。注射部位反応のうち、多くの有害事象は Grade 2 以下であった。Grade 3 の有害事象は、TAP-144-SR(3M)群の 1 例に注射部位潰瘍が認められた。本事象（症例番号：0203-002）は、外科的処置及び薬剤による治療によって回復した。なお、Grade 4 以上の有害事象は 1 例も認められなかった。注射部位紅斑については、その多くが Grade 1 であり、Grade 2 は、TAP-144-SR(6M)群で 1 例、TAP-144-SR(3M)群で 2 例に認められ、Grade 3 以上は認められなかった。治験薬の投与中止に至る注射部位反応は、TAP-144-SR(3M)群で 2 例（注射部位紅斑及び注射部位硬結 1 例、注射部位潰瘍 1 例）にみられ、TAP-144-SR(6M)群ではみられなかった。両群ともに、これら注

射部位反応は初回投与後に比べて反復投与後の発現が減少する傾向がみられた。また、注射部位反応の消失時期は、両群間で大きな違いはみられなかった。

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

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

重篤な有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で12.3%（10/81例）、TAP-144-SR(3M)群で10.1%（8/79例）であった。このうち、治験薬投与中止後の有害事象の収集期間中（本治験では、徐放性製剤という性質上、中止した症例は可能な限り次回投与予定日まで有害事象を収集した）に死亡例がTAP-144-SR(6M)群で1例（遠隔転移を伴う胃癌）認められたが、治験薬投与開始前のCT検査にて肝腫瘤が指摘され、治験参加時に胃癌を合併していた可能性があったことから、治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で2例（肺梗塞1例、脳梗塞1例）、TAP-144-SR(3M)群で1例（末梢動脈閉塞性疾患）であった。

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

表 2.7.6.2-24　有害事象の発現頻度（SAS）

| 器官別大分類<br>基本語 | Number of Subjects (%)<br>TAP-144-SR(6M)<br>(N=81) | <br>TAP-144-SR(3M)<br>(N=79) |
|---|---|---|
| 全事象 | 75( 92.6) | 71( 89.9) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2( 2.5) | 2( 2.5) |
| 貧血 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 鉄欠乏性貧血 | 1( 1.2) | - |
| 白血球減少症 | - | 1( 1.3) |
| 心臓障害 | 3( 3.7) | - |
| 心室性期外収縮 | 2( 2.5) | - |
| 上室性頻脈 | 1( 1.2) | - |
| 耳および迷路障害 | 2( 2.5) | 7( 8.9) |
| 耳鳴 | - | 2( 2.5) |
| 回転性めまい | - | 2( 2.5) |
| 難聴 | 1( 1.2) | - |
| 聴力低下 | - | 1( 1.3) |
| メニエール病 | 1( 1.2) | - |
| 突発難聴 | - | 1( 1.3) |
| 頭位性回転性めまい | - | 1( 1.3) |
| 内分泌障害 | 1( 1.2) | - |
| 甲状腺機能低下症 | 1( 1.2) | - |
| 眼障害 | 9( 11.1) | 5( 6.3) |
| 白内障 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 結膜炎 | 2( 2.5) | - |
| アレルギー性結膜炎 | 2( 2.5) | - |
| 緑内障 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 加齢黄斑変性 | - | 1( 1.3) |
| 視神経障害 | 1( 1.2) | - |
| 光視症 | - | 1( 1.3) |
| 網膜出血 | 1( 1.2) | - |
| ブドウ膜炎 | - | 1( 1.3) |
| 霧視 | 1( 1.2) | - |
| 硝子体浮遊物 | 1( 1.2) | - |
| 胃腸障害 | 21( 25.9) | 21( 26.6) |
| 便秘 | 3( 3.7) | 5( 6.3) |
| 齲歯 | 6( 7.4) | 1( 1.3) |
| 鼡径ヘルニア | 1( 1.2) | 4( 5.1) |
| 痔核 | 3( 3.7) | 1( 1.3) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1( 1.2) | 2( 2.5) |
| 口内炎 | 2( 2.5) | 1( 1.3) |
| 下痢 | 2( 2.5) | - |
| 大腸ポリープ | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 悪心 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 腹部不快感 | - | 1( 1.3) |
| 口唇炎 | 1( 1.2) | - |
| 十二指腸潰瘍 | 1( 1.2) | - |
| 消化不良 | - | 1( 1.3) |
| 硬便 | - | 1( 1.3) |
| 胃ポリープ | - | 1( 1.3) |
| 胃潰瘍 | 1( 1.2) | - |
| 胃十二指腸潰瘍 | - | 1( 1.3) |
| 胃腸出血 | 1( 1.2) | - |
| 歯肉痛 | 1( 1.2) | - |
| 痔出血 | - | 1( 1.3) |
| メレナ | - | 1( 1.3) |
| 亜イレウス | - | 1( 1.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 28( 34.6) | 23( 29.1) |
| 注射部位硬結 | 14( 17.3) | 11( 13.9) |
| 注射部位紅斑 | 12( 14.8) | 6( 7.6) |
| 注射部位疼痛 | 6( 7.4) | 5( 6.3) |
| 注射部位そう痒感 | 2( 2.5) | 3( 3.8) |
| 注射部位腫脹 | 2( 2.5) | 1( 1.3) |
| 胸部不快感 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 倦怠感 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 胸痛 | - | 1( 1.3) |

表 2.7.6.2-24　有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | Number of Subjects (%)<br>TAP-144-SR(6M)<br>(N=81) | <br>TAP-144-SR(3M)<br>(N=79) |
|---|---|---|
| 一般・全身障害および投与部位の状態（続き） | 28( 34.6) | 23( 29.1) |
| 廃用症候群 | - | 1( 1.3) |
| 顔面浮腫 | 1( 1.2) | - |
| 注射部位内出血 | - | 1( 1.3) |
| 注射部位血腫 | 1( 1.2) | - |
| 注射部位結節 | 1( 1.2) | - |
| 注射部位潰瘍 | - | 1( 1.3) |
| 発熱 | - | 1( 1.3) |
| 血管穿刺部位内出血 | 1( 1.2) | - |
| 肝胆道系障害 | 3( 3.7) | 2( 2.5) |
| 肝機能異常 | 3( 3.7) | 1( 1.3) |
| 脂肪肝 | - | 1( 1.3) |
| 免疫系障害 | - | 3( 3.8) |
| 季節性アレルギー | - | 3( 3.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 33( 40.7) | 40( 50.6) |
| 鼻咽頭炎 | 18( 22.2) | 25( 31.6) |
| 歯肉炎 | 1( 1.2) | 3( 3.8) |
| 口腔ヘルペス | 1( 1.2) | 3( 3.8) |
| 帯状疱疹 | 2( 2.5) | 1( 1.3) |
| 歯周炎 | 1( 1.2) | 2( 2.5) |
| 気管支炎 | 2( 2.5) | - |
| 蓄膿 | - | 2( 2.5) |
| インフルエンザ | 2( 2.5) | - |
| 咽頭炎 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 副鼻腔炎 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 足部白癬 | 2( 2.5) | - |
| 上気道感染 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 穿孔性虫垂炎 | - | 1( 1.3) |
| カンジダ性亀頭炎 | - | 1( 1.3) |
| 蜂巣炎 | - | 1( 1.3) |
| 憩室炎 | - | 1( 1.3) |
| 胃腸炎 | 1( 1.2) | - |
| 陰部ヘルペス | 1( 1.2) | - |
| ヘリコバクター感染 | - | 1( 1.3) |
| Ｂ型肝炎 | - | 1( 1.3) |
| 単純ヘルペス | - | 1( 1.3) |
| 麦粒腫 | - | 1( 1.3) |
| 爪真菌症 | 1( 1.2) | - |
| 耳下腺炎 | - | 1( 1.3) |
| 処置後感染 | - | 1( 1.3) |
| 歯髄炎 | - | 1( 1.3) |
| 股部白癬 | 1( 1.2) | - |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 21( 25.9) | 11( 13.9) |
| 転倒 | 6( 7.4) | 3( 3.8) |
| 挫傷 | 6( 7.4) | 1( 1.3) |
| 節足動物刺傷 | 3( 3.7) | 1( 1.3) |
| 肋骨骨折 | 3( 3.7) | 1( 1.3) |
| 創傷 | 1( 1.2) | 3( 3.8) |
| 処置による疼痛 | 2( 2.5) | 1( 1.3) |
| 創合併症 | - | 2( 2.5) |
| 動物咬傷 | - | 1( 1.3) |
| 骨挫傷 | 1( 1.2) | - |
| 第２度熱傷 | 1( 1.2) | - |
| 擦過傷 | - | 1( 1.3) |
| 顔面骨骨折 | - | 1( 1.3) |
| 大腿骨骨折 | 1( 1.2) | - |
| 関節損傷 | 1( 1.2) | - |
| 四肢損傷 | 1( 1.2) | - |
| 胃手術後症候群 | 1( 1.2) | - |
| 処置後合併症 | - | 1( 1.3) |
| 処置後出血 | - | 1( 1.3) |
| 交通事故 | 1( 1.2) | - |
| 脊椎圧迫骨折 | 1( 1.2) | - |

表 2.7.6.2-24　有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | Number of Subjects (%)<br>TAP-144-SR(6M)<br>(N=81) | <br>TAP-144-SR(3M)<br>(N=79) |
|---|---|---|
| 傷害、中毒および処置合併症（続き） | 21( 25.9) | 11( 13.9) |
| 熱傷 | 1( 1.2) | - |
| 歯牙破折 | - | 1( 1.3) |
| 臨床検査 | 22( 27.2) | 25( 31.6) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 5( 6.2) | 7( 8.9) |
| 血中ブドウ糖増加 | 3( 3.7) | 3( 3.8) |
| 血中トリグリセリド増加 | 4( 4.9) | 2( 2.5) |
| 体重増加 | 1( 1.2) | 5( 6.3) |
| 血中クレアチニン増加 | 2( 2.5) | 3( 3.8) |
| 血中インスリン増加 | 3( 3.7) | 1( 1.3) |
| 血中尿素増加 | 3( 3.7) | 1( 1.3) |
| 血中コレステロール増加 | 2( 2.5) | 1( 1.3) |
| 尿中血陽性 | - | 3( 3.8) |
| 白血球数減少 | 3( 3.7) | - |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 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( 1.3) |
| 好酸球数増加 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 白血球数増加 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | - | 1( 1.3) |
| 血中ビリルビン増加 | - | 1( 1.3) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | - | 1( 1.3) |
| 血中カリウム減少 | 1( 1.2) | - |
| 血圧低下 | 1( 1.2) | - |
| 血中尿酸増加 | - | 1( 1.3) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1( 1.2) | - |
| 糸球体濾過率減少 | - | 1( 1.3) |
| ヘモグロビン減少 | 1( 1.2) | - |
| 肝機能検査異常 | - | 1( 1.3) |
| 低比重リポ蛋白増加 | 1( 1.2) | - |
| リンパ球数減少 | 1( 1.2) | - |
| 便潜血陽性 | - | 1( 1.3) |
| 血小板数減少 | 1( 1.2) | - |
| 尿中蛋白陽性 | - | 1( 1.3) |
| 体重減少 | 1( 1.2) | - |
| 代謝および栄養障害 | 11( 13.6) | 7( 8.9) |
| 糖尿病 | 5( 6.2) | 3( 3.8) |
| 高脂血症 | 3( 3.7) | - |
| 高尿酸血症 | - | 2( 2.5) |
| 食欲減退 | - | 1( 1.3) |
| 痛風 | 1( 1.2) | - |
| 高トリグリセリド血症 | - | 1( 1.3) |
| 低血糖症 | 1( 1.2) | - |
| 低カリウム血症 | - | 1( 1.3) |
| 脂質代謝障害 | 1( 1.2) | - |
| ２型糖尿病 | 1( 1.2) | - |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 19( 23.5) | 19( 24.1) |
| 関節痛 | 5( 6.2) | 5( 6.3) |
| 背部痛 | 2( 2.5) | 8( 10.1) |
| 筋骨格硬直 | 2( 2.5) | 4( 5.1) |
| 四肢痛 | 2( 2.5) | 2( 2.5) |
| 筋骨格痛 | 1( 1.2) | 2( 2.5) |
| 側腹部痛 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 2( 2.5) | - |
| 筋力低下 | 2( 2.5) | - |
| 筋肉痛 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 | 1( 1.2) | - |
| 足変形 | - | 1( 1.3) |
| 椎間板障害 | 1( 1.2) | - |
| 筋痙縮 | - | 1( 1.3) |
| 頚部痛 | 1( 1.2) | - |
| 結節性変形性関節症 | 1( 1.2) | - |
| 変形性関節症 | 1( 1.2) | - |

表 2.7.6.2-24　有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | Number of Subjects (%)<br>TAP-144-SR(6M)<br>(N=81) | <br>TAP-144-SR(3M)<br>(N=79) |
|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害（続き） | 19( 23.5) | 19( 24.1) |
| 骨粗鬆症 | - | 1( 1.3) |
| 顎痛 | - | 1( 1.3) |
| 関節周囲炎 | 1( 1.2) | - |
| 変形性脊椎症 | 1( 1.2) | - |
| 弾発指 | - | 1( 1.3) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2( 2.5) | 7( 8.9) |
| 癌疼痛 | - | 2( 2.5) |
| 胃の良性新生物 | - | 1( 1.3) |
| 膀胱癌 | - | 1( 1.3) |
| 胃癌 | - | 1( 1.3) |
| 脂肪腫 | - | 1( 1.3) |
| 肺腺癌 | - | 1( 1.3) |
| 肺の悪性新生物 | 1( 1.2) | - |
| 遠隔転移を伴う胃癌 | 1( 1.2) | - |
| 神経系障害 | 11( 13.6) | 6( 7.6) |
| 浮動性めまい | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 感覚鈍麻 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 神経痛 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 坐骨神経痛 | 2( 2.5) | - |
| 手根管症候群 | - | 1( 1.3) |
| 脳梗塞 | 1( 1.2) | - |
| 頚腕症候群 | 1( 1.2) | - |
| レヴィ小体型認知症 | 1( 1.2) | - |
| 味覚異常 | 1( 1.2) | - |
| 頭痛 | - | 1( 1.3) |
| ラクナ梗塞 | 1( 1.2) | - |
| 意識消失 | 1( 1.2) | - |
| ヘルペス後神経痛 | 1( 1.2) | - |
| 失神 | - | 1( 1.3) |
| 精神障害 | 3( 3.7) | 5( 6.3) |
| 不眠症 | 3( 3.7) | 5( 6.3) |
| 譫妄 | 1( 1.2) | - |
| 腎および尿路障害 | 4( 4.9) | 9( 11.4) |
| 頻尿 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 腎機能障害 | 2( 2.5) | - |
| 膀胱結石 | - | 1( 1.3) |
| 尿管結石 | - | 1( 1.3) |
| 出血性膀胱炎 | - | 1( 1.3) |
| 排尿困難 | - | 1( 1.3) |
| 緊張性膀胱 | - | 1( 1.3) |
| 腎結石症 | 1( 1.2) | - |
| 慢性腎不全 | - | 1( 1.3) |
| 尿道狭窄 | - | 1( 1.3) |
| 尿失禁 | - | 1( 1.3) |
| 生殖系および乳房障害 | 2( 2.5) | 3( 3.8) |
| 前立腺炎 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 良性前立腺肥大症 | 1( 1.2) | - |
| 乳房痛 | - | 1( 1.3) |
| 女性化乳房 | - | 1( 1.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 11( 13.6) | 10( 12.7) |
| 咳嗽 | 1( 1.2) | 2( 2.5) |
| アレルギー性鼻炎 | 1( 1.2) | 2( 2.5) |
| 上気道の炎症 | 3( 3.7) | - |
| 労作性呼吸困難 | 2( 2.5) | - |
| 鼻出血 | - | 2( 2.5) |
| 湿性咳嗽 | - | 2( 2.5) |
| 鼻漏 | - | 2( 2.5) |
| 喘息 | - | 1( 1.3) |
| 呼吸困難 | 1( 1.2) | - |
| 喀血 | 1( 1.2) | - |

表 2.7.6.2-24　有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | Number of Subjects (%)<br>TAP-144-SR(6M)<br>(N=81) | <br>TAP-144-SR(3M)<br>(N=79) |
|---|---|---|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害(続き) | 11( 13.6) | 10( 12.7) |
| 肺嚢胞 | - | 1( 1.3) |
| 口腔咽頭痛 | 1( 1.2) | - |
| 肺梗塞 | 1( 1.2) | - |
| 皮膚および皮下組織障害 | 10( 12.3) | 9( 11.4) |
| 接触性皮膚炎 | 1( 1.2) | 3( 3.8) |
| 皮膚乾燥 | - | 3( 3.8) |
| 湿疹 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 2( 2.5) | - |
| そう痒症 | 2( 2.5) | - |
| 発疹 | 1( 1.2) | 1( 1.3) |
| 皮膚嚢腫 | 1( 1.2) | - |
| 皮膚炎 | - | 1( 1.3) |
| アトピー性皮膚炎 | 1( 1.2) | - |
| おむつ皮膚炎 | - | 1( 1.3) |
| 貨幣状湿疹 | - | 1( 1.3) |
| 紅斑 | 1( 1.2) | - |
| 爪の障害 | - | 1( 1.3) |
| 脂漏性皮膚炎 | 1( 1.2) | - |
| 蕁麻疹 | - | 1( 1.3) |
| 慢性蕁麻疹 | 1( 1.2) | - |
| 血管障害 | 10( 12.3) | 9( 11.4) |
| ほてり | 5( 6.2) | 5( 6.3) |
| 高血圧 | 5( 6.2) | 3( 3.8) |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | - | 1( 1.3) |

N 及び数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）

Source：5.3.5.1-1（表 12.2-1）

## 表 2.7.6.2-25　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（SAS）

| 器官別大分類<br>基本語 | Number of Subjects (%)<br>TAP-144-SR(6M)<br>(N=81) | <br>TAP-144-SR(3M)<br>(N=79) |
|---|---|---|
| 全事象 | 45( 55.6) | 36( 45.6) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1(　1.2) | 2(　2.5) |
| 　貧血 | 1(　1.2) | 1(　1.3) |
| 　白血球減少症 | - | 1(　1.3) |
| 心臓障害 | 1(　1.2) | - |
| 　上室性頻脈 | 1(　1.2) | - |
| 耳および迷路障害 | - | 2(　2.5) |
| 　耳鳴 | - | 1(　1.3) |
| 　回転性めまい | - | 1(　1.3) |
| 胃腸障害 | 2(　2.5) | - |
| 　十二指腸潰瘍 | 1(　1.2) | - |
| 　口内炎 | 1(　1.2) | - |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 24( 29.6) | 18( 22.8) |
| 　注射部位硬結 | 14( 17.3) | 10( 12.7) |
| 　注射部位紅斑 | 11( 13.6) | 6(　7.6) |
| 　注射部位疼痛 | 5(　6.2) | 5(　6.3) |
| 　注射部位そう痒感 | 2(　2.5) | 3(　3.8) |
| 　注射部位腫脹 | 2(　2.5) | 1(　1.3) |
| 　注射部位結節 | 1(　1.2) | - |
| 　注射部位潰瘍 | - | 1(　1.3) |
| 　倦怠感 | - | 1(　1.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 1(　1.2) | - |
| 　帯状疱疹 | 1(　1.2) | - |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1(　1.2) | - |
| 　脊椎圧迫骨折 | 1(　1.2) | - |
| 臨床検査 | 11( 13.6) | 11( 13.9) |
| 　血中トリグリセリド増加 | 3(　3.7) | 2(　2.5) |
| 　体重増加 | 1(　1.2) | 4(　5.1) |
| 　血中コレステロール増加 | 2(　2.5) | 1(　1.3) |
| 　血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1(　1.2) | 2(　2.5) |
| 　血中インスリン増加 | 1(　1.2) | 1(　1.3) |
| 　血中アルカリホスファターゼ増加 | - | 1(　1.3) |
| 　血中ビリルビン増加 | - | 1(　1.3) |
| 　血中クレアチニン増加 | - | 1(　1.3) |
| 　血中ブドウ糖増加 | 1(　1.2) | - |
| 　血中乳酸脱水素酵素増加 | - | 1(　1.3) |
| 　血中カリウム減少 | 1(　1.2) | - |
| 　血中尿酸増加 | - | 1(　1.3) |
| 　尿中血陽性 | - | 1(　1.3) |
| 　好酸球数増加 | 1(　1.2) | - |
| 　低比重リポ蛋白増加 | 1(　1.2) | - |
| 　尿中蛋白陽性 | - | 1(　1.3) |
| 　白血球数減少 | 1(　1.2) | - |
| 代謝および栄養障害 | 7(　8.6) | 2(　2.5) |
| 　糖尿病 | 5(　6.2) | 1(　1.3) |
| 　高脂血症 | 1(　1.2) | - |
| 　低カリウム血症 | - | 1(　1.3) |
| 　脂質代謝障害 | 1(　1.2) | - |
| 　２型糖尿病 | 1(　1.2) | - |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2(　2.5) | 5(　6.3) |
| 　筋骨格硬直 | 1(　1.2) | 4(　5.1) |
| 　関節痛 | - | 1(　1.3) |
| 　筋力低下 | 1(　1.2) | - |
| 神経系障害 | 3(　3.7) | - |
| 　脳梗塞 | 1(　1.2) | - |
| 　感覚鈍麻 | 1(　1.2) | - |
| 　ヘルペス後神経痛 | 1(　1.2) | - |
| 精神障害 | - | 1(　1.3) |
| 　不眠症 | - | 1(　1.3) |
| 腎および尿路障害 | 1(　1.2) | - |
| 　腎機能障害 | 1(　1.2) | - |
| 生殖系および乳房障害 | - | 2(　2.5) |
| 　乳房痛 | - | 1(　1.3) |

表 2.7.6.2-25　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | Number of Subjects (%)<br>TAP-144-SR(6M)<br>(N=81) | <br>TAP-144-SR(3M)<br>(N=79) |
|---|---|---|
| 生殖系および乳房障害（続き） | - | 2( 2.5) |
| 女性化乳房 | - | 1( 1.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1( 1.2) | - |
| 肺梗塞 | 1( 1.2) | - |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1( 1.2) | - |
| アトピー性皮膚炎 | 1( 1.2) | - |
| 血管障害 | 7( 8.6) | 7( 8.9) |
| ほてり | 5( 6.2) | 5( 6.3) |
| 高血圧 | 2( 2.5) | 1( 1.3) |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | - | 1( 1.3) |

N 及び数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）

Source：5.3.5.1-1（表 12.2-2）

表 2.7.6.2-26　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）

| 器官別大分類<br>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 | 16(19.8) | 48(59.3) | 10(12.3) | - | 1(1.2) | 75(92.6) | 16(20.3) | 42(53.2) | 11(13.9) | 2(2.5) | - | 71(89.9) |
| 血液およびリンパ系障害 | - | 2(2.5) | - | - | - | 2(2.5) | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) |
| 貧血 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 鉄欠乏性貧血 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 白血球減少症 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 心臓障害 | 3(3.7) | - | - | - | - | 3(3.7) | - | - | - | - | - | - |
| 心室性期外収縮 | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | - | - |
| 上室性頻脈 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 耳および迷路障害 | 1(1.2) | 1(1.2) | - | - | - | 2(2.5) | 5(6.3) | 2(2.5) | - | - | - | 7(8.9) |
| 耳鳴 | - | - | - | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) |
| 回転性めまい | - | - | - | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) |
| 難聴 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 聴力低下 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| メニエール病 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 突発難聴 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 頭位性回転性めまい | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 内分泌障害 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 甲状腺機能低下症 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 眼障害 | 5(6.2) | 4(4.9) | - | - | - | 9(11.1) | 1(1.3) | 3(3.8) | 1(1.3) | - | - | 5(6.3) |
| 白内障 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | 1(1.3) | - | - | 1(1.3) |
| 結膜炎 | 1(1.2) | 1(1.2) | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | - | - |
| アレルギー性結膜炎 | - | 2(2.5) | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | - | - |
| 緑内障 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 加齢黄斑変性 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 視神経障害 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 光視症 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 網膜出血 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |

表 2.7.6.2-26　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

| 器官別大分類<br>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） | 5(6.2) | 4(4.9) | - | - | - | 9(11.1) | 1(1.3) | 3(3.8) | 1(1.3) | - | - | 5(6.3) |
| ブドウ膜炎 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 霧視 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 硝子体浮遊物 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 胃腸障害 | 6(7.4) | 13(16.0) | 2(2.5) | - | - | 21(25.9) | 12(15.2) | 7(8.9) | 2(2.5) | - | - | 21(26.6) |
| 便秘 | 1(1.2) | 2(2.5) | - | - | - | 3(3.7) | 2(2.5) | 2(2.5) | 1(1.3) | - | - | 5(6.3) |
| 齲歯 | - | 6(7.4) | - | - | - | 6(7.4) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 鼠径ヘルニア | - | - | 1(1.2) | - | - | 1(1.2) | 3(3.8) | - | 1(1.3) | - | - | 4(5.1) |
| 痔核 | 2(2.5) | 1(1.2) | - | - | - | 3(3.7) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 胃食道逆流性疾患 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) |
| 口内炎 | 1(1.2) | 1(1.2) | - | - | - | 2(2.5) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 下痢 | 1(1.2) | 1(1.2) | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | - | - |
| 大腸ポリープ | - | - | 1(1.2) | - | - | 1(1.2) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 悪心 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 腹部不快感 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 口唇炎 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 十二指腸潰瘍 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 消化不良 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 硬便 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 胃ポリープ | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 胃潰瘍 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 胃十二指腸潰瘍 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 胃腸出血 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 歯肉痛 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 痔出血 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| メレナ | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 亜イレウス | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |

表 2.7.6.2-26　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

| 器官別大分類<br>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 | 26(32.1) | 2(2.5) | - | - | - | 28(34.6) | 19(24.1) | 2(2.5) | 2(2.5) | - | - | 23(29.1) |
| 注射部位硬結 | 14(17.3) | - | - | - | - | 14(17.3) | 9(11.4) | 2(2.5) | - | - | - | 11(13.9) |
| 注射部位紅斑 | 11(13.6) | 1(1.2) | - | - | - | 12(14.8) | 4(5.1) | 2(2.5) | - | - | - | 6(7.6) |
| 注射部位疼痛 | 6(7.4) | - | - | - | - | 6(7.4) | 5(6.3) | - | - | - | - | 5(6.3) |
| 注射部位そう痒感 | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) | 3(3.8) | - | - | - | - | 3(3.8) |
| 注射部位腫脹 | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 胸部不快感 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 倦怠感 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 口渇 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 胸痛 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 廃用症候群 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | 1(1.3) |
| 顔面浮腫 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 注射部位内出血 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 注射部位血腫 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 注射部位結節 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 注射部位潰瘍 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | 1(1.3) |
| 発熱 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 血管穿刺部位内出血 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 肝胆道系障害 | 1(1.2) | 2(2.5) | - | - | - | 3(3.7) | 1(1.3) | 1(1.3) | - | - | - | 2(2.5) |
| 肝機能異常 | 1(1.2) | 2(2.5) | - | - | - | 3(3.7) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 脂肪肝 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 免疫系障害 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | 2(2.5) | - | - | - | 3(3.8) |
| 季節性アレルギー | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | 2(2.5) | - | - | - | 3(3.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 9(11.1) | 24(29.6) | - | - | - | 33(40.7) | 10(12.7) | 29(36.7) | 1(1.3) | - | - | 40(50.6) |
| 鼻咽頭炎 | 7(8.6) | 11(13.6) | - | - | - | 18(22.2) | 10(12.7) | 15(19.0) | - | - | - | 25(31.6) |
| 歯肉炎 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | 3(3.8) | - | - | - | 3(3.8) |
| 口腔ヘルペス | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | 3(3.8) | - | - | - | 3(3.8) |

表 2.7.6.2-26　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

| 器官別大分類<br>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） | 9(11.1) | 24(29.6) | - | - | - | 33(40.7) | 10(12.7) | 29(36.7) | 1(1.3) | - | - | 40(50.6) |
| 帯状疱疹 | - | 2(2.5) | - | - | - | 2(2.5) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 歯周炎 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | 2(2.5) | - | - | - | 2(2.5) |
| 気管支炎 | - | 2(2.5) | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | - | - |
| 蓄膿 | - | - | - | - | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | 2(2.5) |
| インフルエンザ | - | 2(2.5) | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | - | - |
| 咽頭炎 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 副鼻腔炎 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 足部白癬 | - | 2(2.5) | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | - | - |
| 上気道感染 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 穿孔性虫垂炎 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | 1(1.3) |
| カンジダ性亀頭炎 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 蜂巣炎 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 憩室炎 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 胃腸炎 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 陰部ヘルペス | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| ヘリコバクター感染 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| B型肝炎 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 単純ヘルペス | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 麦粒腫 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 爪真菌症 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 耳下腺炎 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 処置後感染 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 歯髄炎 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 股部白癬 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |

表 2.7.6.2-26　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

| 器官別大分類<br>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 | 4(4.9) | 16(19.8) | 1(1.2) | - | - | 21(25.9) | 2(2.5) | 9(11.4) | - | - | - | 11(13.9) |
| 転倒 | 3(3.7) | 3(3.7) | - | - | - | 6(7.4) | 2(2.5) | 1(1.3) | - | - | - | 3(3.8) |
| 挫傷 | 4(4.9) | 2(2.5) | - | - | - | 6(7.4) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 節足動物刺傷 | - | 3(3.7) | - | - | - | 3(3.7) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 肋骨骨折 | - | 3(3.7) | - | - | - | 3(3.7) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 創傷 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | 2(2.5) | 1(1.3) | - | - | - | 3(3.8) |
| 処置による疼痛 | - | 2(2.5) | - | - | - | 2(2.5) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 創合併症 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | 1(1.3) | - | - | - | 2(2.5) |
| 動物咬傷 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 骨挫傷 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 第２度熱傷 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 擦過傷 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 顔面骨骨折 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 大腿骨骨折 | - | - | 1(1.2) | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 関節損傷 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 四肢損傷 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 胃手術後症候群 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 処置後合併症 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 処置後出血 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 交通事故 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 脊椎圧迫骨折 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 熱傷 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 歯牙破折 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 臨床検査 | 14(17.3) | 6(7.4) | 2(2.5) | - | - | 22(27.2) | 16(20.3) | 6(7.6) | 2(2.5) | 1(1.3) | - | 25(31.6) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 3(3.7) | 1(1.2) | 1(1.2) | - | - | 5(6.2) | 4(5.1) | 1(1.3) | 2(2.5) | - | - | 7(8.9) |
| 血中ブドウ糖増加 | 3(3.7) | - | - | - | - | 3(3.7) | 1(1.3) | 2(2.5) | - | - | - | 3(3.8) |
| 血中トリグリセリド増加 | 3(3.7) | 1(1.2) | - | - | - | 4(4.9) | 1(1.3) | - | - | 1(1.3) | - | 2(2.5) |
| 体重増加 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | 4(5.1) | 1(1.3) | - | - | - | 5(6.3) |

表 2.7.6.2-26　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

| 器官別大分類<br>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(続き) | 14(17.3) | 6(7.4) | 2(2.5) | - | - | 22(27.2) | 16(20.3) | 6(7.6) | 2(2.5) | 1(1.3) | - | 25(31.6) |
| 血中クレアチニン増加 | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) | 3(3.8) | - | - | - | - | 3(3.8) |
| 血中インスリン増加 | 3(3.7) | - | - | - | - | 3(3.7) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 血中尿素増加 | 3(3.7) | - | - | - | - | 3(3.7) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 血中コレステロール増加 | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 尿中血陽性 | - | - | - | - | - | - | 3(3.8) | - | - | - | - | 3(3.8) |
| 白血球数減少 | 3(3.7) | - | - | - | - | 3(3.7) | - | - | - | - | - | - |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 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) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 好酸球数増加 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 白血球数増加 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 血中ビリルビン増加 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 血中カリウム減少 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 血圧低下 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 血中尿酸増加 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 糸球体濾過率減少 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| ヘモグロビン減少 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 肝機能検査異常 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 低比重リポ蛋白増加 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| リンパ球数減少 | - | - | 1(1.2) | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 便潜血陽性 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 血小板数減少 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |

表 2.7.6.2-26　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

| 器官別大分類<br>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（続き） | 14(17.3) | 6(7.4) | 2(2.5) | - | - | 22(27.2) | 16(20.3) | 6(7.6) | 2(2.5) | 1(1.3) | - | 25(31.6) |
| 尿中蛋白陽性 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 体重減少 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 代謝および栄養障害 | 1(1.2) | 9(11.1) | 1(1.2) | - | - | 11(13.6) | 2(2.5) | 3(3.8) | 2(2.5) | - | - | 7(8.9) |
| 糖尿病 | - | 5(6.2) | - | - | - | 5(6.2) | - | 3(3.8) | - | - | - | 3(3.8) |
| 高脂血症 | - | 2(2.5) | 1(1.2) | - | - | 3(3.7) | - | - | - | - | - | - |
| 高尿酸血症 | - | - | - | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) |
| 食欲減退 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | 1(1.3) |
| 痛風 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 高トリグリセリド血症 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | 1(1.3) |
| 低血糖症 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 低カリウム血症 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 脂質代謝障害 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| ２型糖尿病 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 8(9.9) | 10(12.3) | 1(1.2) | - | - | 19(23.5) | 6(7.6) | 13(16.5) | - | - | - | 19(24.1) |
| 関節痛 | 2(2.5) | 3(3.7) | - | - | - | 5(6.2) | 1(1.3) | 4(5.1) | - | - | - | 5(6.3) |
| 背部痛 | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) | 3(3.8) | 5(6.3) | - | - | - | 8(10.1) |
| 筋骨格硬直 | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) | 3(3.8) | 1(1.3) | - | - | - | 4(5.1) |
| 四肢痛 | 1(1.2) | 1(1.2) | - | - | - | 2(2.5) | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) |
| 筋骨格痛 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.3) | 1(1.3) | - | - | - | 2(2.5) |
| 側腹部痛 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 腰部脊柱管狭窄症 | - | 2(2.5) | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | - | - |
| 筋力低下 | 1(1.2) | 1(1.2) | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | - | - |
| 筋肉痛 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 | - | - | 1(1.2) | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 足変形 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 椎間板障害 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |

表 2.7.6.2-26　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

| 器官別大分類<br>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） | 8(9.9) | 10(12.3) | 1(1.2) | - | - | 19(23.5) | 6(7.6) | 13(16.5) | - | - | - | 19(24.1) |
| 筋痙縮 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 頚部痛 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 結節性変形性関節症 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 変形性関節症 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 骨粗鬆症 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 顎痛 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 関節周囲炎 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 変形性脊椎症 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 弾発指 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 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） | - | - | 1(1.2) | - | 1(1.2) | 2(2.5) | 3(3.8) | 1(1.3) | 2(2.5) | 1(1.3) | - | 7(8.9) |
| 癌疼痛 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | 1(1.3) | - | - | - | 2(2.5) |
| 胃の良性新生物 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 膀胱癌 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | 1(1.3) |
| 胃癌 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | 1(1.3) |
| 脂肪腫 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 肺腺癌 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | 1(1.3) |
| 肺の悪性新生物 | - | - | 1(1.2) | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 遠隔転移を伴う胃癌 | - | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 神経系障害 | 6(7.4) | 3(3.7) | 2(2.5) | - | - | 11(13.6) | 5(6.3) | - | 1(1.3) | - | - | 6(7.6) |
| 浮動性めまい | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 感覚鈍麻 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 神経痛 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 坐骨神経痛 | 1(1.2) | 1(1.2) | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | - | - |
| 手根管症候群 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 脳梗塞 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |

表 2.7.6.2-26　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

| 器官別大分類<br>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 | |
| 神経系障害（続き） | 6(7.4) | 3(3.7) | 2(2.5) | - | - | 11(13.6) | 5(6.3) | - | 1(1.3) | - | - | 6(7.6) |
| 頚腕症候群 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| レヴィ小体型認知症 | - | - | 1(1.2) | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 味覚異常 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 頭痛 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| ラクナ梗塞 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 意識消失 | - | - | 1(1.2) | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| ヘルペス後神経痛 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 失神 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | 1(1.3) |
| 精神障害 | - | 3(3.7) | - | - | - | 3(3.7) | 2(2.5) | 3(3.8) | - | - | - | 5(6.3) |
| 不眠症 | - | 3(3.7) | - | - | - | 3(3.7) | 2(2.5) | 3(3.8) | - | - | - | 5(6.3) |
| 譫妄 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 腎および尿路障害 | 2(2.5) | 2(2.5) | - | - | - | 4(4.9) | - | 8(10.1) | 1(1.3) | - | - | 9(11.4) |
| 頻尿 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 腎機能障害 | 1(1.2) | 1(1.2) | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | - | - |
| 膀胱結石 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | 1(1.3) |
| 尿管結石 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 出血性膀胱炎 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 排尿困難 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 緊張性膀胱 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 腎結石症 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 慢性腎不全 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 尿道狭窄 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 尿失禁 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 生殖系および乳房障害 | - | 2(2.5) | - | - | - | 2(2.5) | 2(2.5) | 1(1.3) | - | - | - | 3(3.8) |
| 前立腺炎 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 良性前立腺肥大症 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 乳房痛 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 女性化乳房 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |

表 2.7.6.2-26　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

| 器官別大分類<br>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 | 6(7.4) | 4(4.9) | 1(1.2) | - | - | 11(13.6) | 2(2.5) | 8(10.1) | - | - | - | 10(12.7) |
| 咳嗽 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.3) | 1(1.3) | - | - | - | 2(2.5) |
| アレルギー性鼻炎 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | 2(2.5) | - | - | - | 2(2.5) |
| 上気道の炎症 | 1(1.2) | 2(2.5) | - | - | - | 3(3.7) | - | - | - | - | - | - |
| 労作性呼吸困難 | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | - | - |
| 鼻出血 | - | - | - | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) |
| 湿性咳嗽 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | 1(1.3) | - | - | - | 2(2.5) |
| 鼻漏 | - | - | - | - | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | 2(2.5) |
| 喘息 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 呼吸困難 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 喀血 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 肺嚢胞 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 口腔咽頭痛 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 肺梗塞 | - | - | 1(1.2) | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1(1.2) | 9(11.1) | - | - | - | 10(12.3) | 3(3.8) | 6(7.6) | - | - | - | 9(11.4) |
| 接触性皮膚炎 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | 2(2.5) | 1(1.3) | - | - | - | 3(3.8) |
| 皮膚乾燥 | - | - | - | - | - | - | - | 3(3.8) | - | - | - | 3(3.8) |
| 湿疹 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | - | 2(2.5) | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | - | - |
| そう痒症 | - | 2(2.5) | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | - | - |
| 発疹 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 皮膚嚢腫 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 皮膚炎 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| アトピー性皮膚炎 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| おむつ皮膚炎 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 貨幣状湿疹 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 紅斑 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 爪の障害 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |

表 2.7.6.2-26　程度別（Grade 別）有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

| 器官別大分類<br>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） | 1(1.2) | 9(11.1) | - | - | - | 10(12.3) | 3(3.8) | 6(7.6) | - | - | - | 9(11.4) |
| 脂漏性皮膚炎 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 蕁麻疹 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 慢性蕁麻疹 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 血管障害 | 4(4.9) | 5(6.2) | 1(1.2) | - | - | 10(12.3) | 5(6.3) | 3(3.8) | 1(1.3) | - | - | 9(11.4) |
| ほてり | 4(4.9) | 1(1.2) | - | - | - | 5(6.2) | 5(6.3) | - | - | - | - | 5(6.3) |
| 高血圧 | - | 4(4.9) | 1(1.2) | - | - | 5(6.2) | - | 3(3.8) | - | - | - | 3(3.8) |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | 1(1.3) |

数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.5.1-1（表 12.2-3）

表 2.7.6.2-27　程度別（Grade 別）治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（SAS）

| 器官別大分類<br>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 | 27(33.3) | 16(19.8) | 2(2.5) | - | - | 45(55.6) | 23(29.1) | 10(12.7) | 2(2.5) | 1(1.3) | - | 36(45.6) |
| 血液およびリンパ系障害 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) |
| 貧血 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 白血球減少症 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 心臓障害 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 上室性頻脈 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 耳および迷路障害 | - | - | - | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) |
| 耳鳴 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 回転性めまい | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 胃腸障害 | 1(1.2) | 1(1.2) | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | - | - |
| 十二指腸潰瘍 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 口内炎 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 23(28.4) | 1(1.2) | - | - | - | 24(29.6) | 15(19.0) | 2(2.5) | 1(1.3) | - | - | 18(22.8) |
| 注射部位硬結 | 14(17.3) | - | - | - | - | 14(17.3) | 8(10.1) | 2(2.5) | - | - | - | 10(12.7) |
| 注射部位紅斑 | 10(12.3) | 1(1.2) | - | - | - | 11(13.6) | 4(5.1) | 2(2.5) | - | - | - | 6(7.6) |
| 注射部位疼痛 | 5(6.2) | - | - | - | - | 5(6.2) | 5(6.3) | - | - | - | - | 5(6.3) |
| 注射部位そう痒感 | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) | 3(3.8) | - | - | - | - | 3(3.8) |
| 注射部位腫脹 | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 注射部位結節 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 注射部位潰瘍 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | 1(1.3) |
| 倦怠感 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 感染症および寄生虫症 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 帯状疱疹 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 傷害、中毒および処置合併症 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 脊椎圧迫骨折 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 臨床検査 | 10(12.3) | 1(1.2) | - | - | - | 11(13.6) | 7(8.9) | 3(3.8) | - | 1(1.3) | - | 11(13.9) |
| 血中トリグリセリド増加 | 2(2.5) | 1(1.2) | - | - | - | 3(3.7) | 1(1.3) | - | - | 1(1.3) | - | 2(2.5) |

表 2.7.6.2-27　程度別（Grade 別）治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

| 器官別大分類<br>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（続き） | 10(12.3) | 1(1.2) | - | - | - | 11(13.6) | 7(8.9) | 3(3.8) | - | 1(1.3) | - | 11(13.9) |
| 体重増加 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | 3(3.8) | 1(1.3) | - | - | - | 4(5.1) |
| 血中コレステロール増加 | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.3) | 1(1.3) | - | - | - | 2(2.5) |
| 血中インスリン増加 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 血中ビリルビン増加 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 血中クレアチニン増加 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 血中ブドウ糖増加 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 血中カリウム減少 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 血中尿酸増加 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 尿中血陽性 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 好酸球数増加 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 低比重リポ蛋白増加 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 尿中蛋白陽性 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 白血球数減少 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 代謝および栄養障害 | - | 7(8.6) | - | - | - | 7(8.6) | 1(1.3) | 1(1.3) | - | - | - | 2(2.5) |
| 糖尿病 | - | 5(6.2) | - | - | - | 5(6.2) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 高脂血症 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 低カリウム血症 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 脂質代謝障害 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| ２型糖尿病 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) | 3(3.8) | 2(2.5) | - | - | - | 5(6.3) |
| 筋骨格硬直 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | 3(3.8) | 1(1.3) | - | - | - | 4(5.1) |
| 関節痛 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |

表 2.7.6.2-27　程度別（Grade 別）治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（SAS）（続き）

| 器官別大分類<br>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） | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) | 3(3.8) | 2(2.5) | - | - | - | 5(6.3) |
| 筋力低下 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 神経系障害 | 1(1.2) | 2(2.5) | - | - | - | 3(3.7) | - | - | - | - | - | - |
| 脳梗塞 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 感覚鈍麻 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| ヘルペス後神経痛 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 精神障害 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 不眠症 | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 腎および尿路障害 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 腎機能障害 | 1(1.2) | - | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 生殖系および乳房障害 | - | - | - | - | - | - | 2(2.5) | - | - | - | - | 2(2.5) |
| 乳房痛 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 女性化乳房 | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | - | - | 1(1.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | - | - | 1(1.2) | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 肺梗塞 | - | - | 1(1.2) | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 皮膚および皮下組織障害 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| アトピー性皮膚炎 | - | 1(1.2) | - | - | - | 1(1.2) | - | - | - | - | - | - |
| 血管障害 | 4(4.9) | 2(2.5) | 1(1.2) | - | - | 7(8.6) | 5(6.3) | 1(1.3) | 1(1.3) | - | - | 7(8.9) |
| ほてり | 4(4.9) | 1(1.2) | - | - | - | 5(6.2) | 5(6.3) | - | - | - | - | 5(6.3) |
| 高血圧 | - | 1(1.2) | 1(1.2) | - | - | 2(2.5) | - | 1(1.3) | - | - | - | 1(1.3) |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1(1.3) | - | - | 1(1.3) |

数字は症例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.5.1-1（表 12.2-4）

（3）死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象

1）死亡

本治験では治験の中止後、有害事象の収集期間中に死亡に至った有害事象が、TAP-144-SR(6M)群で1例（遠隔転移を伴う胃癌）認められた。臨床経過について、治験責任医師が作成した重篤な有害事象の報告書を参考に以下に記述した。

なお、有害事象の発現時期は治験薬初回投与日を1日目として起算した。

① 遠隔転移を伴う胃癌（症例番号：0219-008、7[redacted]歳）

| | |
|---|---|
| 既往歴 | なし |
| 合併症 | 高血圧、高脂血症、不眠症、良性前立腺肥大症、痔核、便秘、排尿困難 |
| 有害事象の発現時期 | 治験薬投与後57日目 |
| 経過 | 20[redacted]9/11　治験文書同意取得。10/16　スクリーニング検査実施後、PSAに変化なく、骨シンチで問題なかった。CT検査にて肝腫瘤が指摘されたが、画像上、転移、原発性肝癌の可能性はないと診断してエントリーした。11/13　治験薬TAP-144-SR(6M)投与。翌年※1/8　受診時顔面蒼白であり、10月に施行されたCTを再度検討した結果、肝腫瘤の可能性も考え消化器内科を受診するように勧めた。貧血症状がみられた。1/9　消化器内科受診。診察時、上腹部圧痛あり。1/10　造影CT、胃内視鏡施行し、胃癌3型、多発肝転移と診断された。治験中止とした。1/16　胃癌の加療のため、他院へ入院。入院中にTS-1による治療を開始し、1月末に退院となった。4/6　胃癌の悪化により死亡。5/14　治験薬投与から6ヵ月経過したため、有害事象の確認のため電話連絡したところ、4/6に亡くなられたことを聴取した。<br>なお、被験者には遠隔転移を伴う胃癌以外の有害事象として呼吸困難が報告された。 |
| 重篤な有害事象発現までに併用した薬剤 | ナフトピジル、カンデサルタン　シレキセチル、アトルバスタチンカルシウム水和物、ロルメタゼパム、酸化マグネシウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、きゅう帰膠艾湯、大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン、ベラパミル塩酸塩 |
| 治験薬との因果関係 | 関連なし |
| 治験責任医師のコメント | 治験薬投与前のCT検査にて肝腫瘤を指摘されており、スクリーニング検査時に胃癌があった可能性は否定できないと考えられるため、治験薬並びに治験手順との因果関係はなしと判断する。ただし、有害事象発現日については胃癌の随伴症状と考えられる貧血症状がみられた＊1　1/8とする。胃癌の新規発現は入院加療を要する事象であり、重篤と判断する。胃癌加療のため、治験は中止とする。前記の併用薬剤は、今 |

＊1：「治験薬投与開始の翌年※」

回の事象との因果関係は否定的であり、投与薬剤間の相互作用も否定的と判断する。

治験依頼者の見解：　多発肝転移を伴う胃癌であり、かつ治験薬による治療前に肝腫瘤が指摘されていたことから、胃癌は既に潜在していたと考えられ、治験薬との関連は否定的である。

2）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 12.3%（10/81 例）、TAP-144-SR(3M)群で 10.1%（8/79 例）であった。死亡を除く、これら重篤な有害事象の臨床経過について、治験責任医師が作成した重篤な有害事象の報告書を参考に以下に記述した。

なお、有害事象の発現時期は治験薬初回投与日を 1 日目として起算した。

① TAP-144-SR(6M)群

i）大腿骨骨折（症例番号：0203-006、[redacted]歳）

既往歴：　なし

有害事象の発現時期：　治験薬投与後 133 日目

経過：　20[redacted]2/23　カソデックス開始。3/9　リュープリン開始。翌年※5/2　本治験の同意取得。7/24　TAP-144-SR(6M)投与開始。問題なく終了。12/11　Day 141 の Visit。家人同伴で来院。12/3 に自転車で転倒した際に足を痛め、痛みで生活が不自由なため入院を希望された。家人の負担も考慮し、近医整形外科での加療が望ましいと考え、受診を勧めた。12/13　家人より連絡があり、被験者が大腿骨骨折のため 12/11 に他院へ入院し、12/12 に手術を受け、1 ヵ月程度入院加療する旨の報告を受けた。12/14　入院先の病院にてリハビリ開始。＊2　1/8　TAP-144-SR(6M)2 回目投与。問題なく終了。2/26　入院先の病院を退院。リハビリ終了。

なお、被験者には大腿骨骨折以外の有害事象として注射部位硬結、高血圧、血中ブドウ糖増加及び鼻咽頭炎が報告された。

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：　エゼチミブ、カンデサルタン　シレキセチル、アロプリノール、フルスルチアミン、クエン酸第一鉄ナトリウム、ドキサゾシンメシル酸塩

治験薬との因果関係：　関連なし

治験責任医師のコメント：　本事象は、被験者が自転車で橋を走行中、バランスを崩し転倒したことにより発現した偶発的なものであり、治験薬並びに治験手順との因果関係はなく、現状況では治験継続に問題はないと考える。

治験依頼者の見解：　大腿骨骨折は転倒による偶発的な事象であり、治験薬との因果関係はないと考える。

＊2：「その翌年※」

ii）鼠径ヘルニア（症例番号：0204-010、6[redacted]歳）

| | |
|---|---|
| 既往歴： | なし |
| 有害事象の発現時期： | 治験薬投与後 83 日目 |
| 経過： | 20[redacted]12/17　本治験同意取得し、スクリーニング検査を実施。触診にて鼠径部に軽度の腫脹が確認されたものの、スクリーニング検査の単純 CT では鼠径ヘルニアは明確に指摘されず。翌年※1/7　本治験薬投与開始。3/30　鼠径部の違和感が強くなり、他院総合病院外科受診。触診にて鼠径ヘルニアと診断。鼠径部は軽度の疼痛と明らかな腫脹を認め、用手的整復が難しい状態であり、日常生活に支障をきたすおそれがあるため手術を要すると判断された。5/1　鼠径ヘルニアの手術のため他院入院。5/2　鼠径ヘルニア手術実施。5/6　退院。5/14　本日被験者より次の内容について、電話にて聴取。5/2 手術実施、5/6 退院。本日（5/14）他院外来にて、抜糸を実施。退院日(5/6)をもって転帰を回復とした。<br>なお、被験者には鼠径ヘルニア以外の有害事象は発現していない。 |
| 重篤な有害事象発現までに併用した薬剤： | アテノロール |
| 治験薬との因果関係： | 関連なし |
| 治験責任医師のコメント： | 治験薬投与開始前に触診にて軽度の腫脹を認めており、治験開始前から存在する可能性が否定できないこと、及び加齢に伴って明らかな腫脹と認められる程度に発達したと考え、治験薬及び治験手順との因果関係は否定できる。<br>なお治験薬投与前に触診にて違和感が確認されたものの、スクリーニング検査の単純 CT では明確に存在を指摘できず、臨床的に取り上げる程度ではなかったことから合併症としては扱っていない。 |
| 治験依頼者の見解： | 治験薬投与開始前に鼠径部に既に腫脹が認められていたこと、加齢による影響が考えられることから、治験薬との関連は否定的である。 |

iii）肺の悪性新生物（症例番号：0213-007、5[redacted]歳）

| | |
|---|---|
| 既往歴： | なし |
| 有害事象の発現時期： | 治験薬投与後 181 日目 |
| 経過： | 20[redacted]3/15　リュープリン開始。9/13　本治験の同意取得。9/25　本治験のスクリーニング検査として実施した CT にて右肺尖部に結節影を認めるも前回(同年※4/19)から経時的変化なく、経過観察の方針となった。10/11　TAP-144-SR(6M)投与開始。<br>翌年※3/28　TAP-144-SR(6M)投与。4/9　画像検査（CT、骨シン |

チグラフィー）を実施。CT 検査の結果、右肺尖部の結節影がスクリーニング検査時点と比較し、増大している印象あり。確定診断のため、当院呼吸器内科受診とした。5/9　呼吸器内科受診。6/3 に PET-CT 実施予定となった。PET-CT の結果、肺癌が疑わしいようであれば VATS にて確定診断の方針。6/3 PET-CT 実施。6/12　同年※6/3 の PET-CT 結果より原発性肺癌が疑われたため、VATS の方針となり、呼吸器内科から胸部外科へと紹介となった。6/26　胸部外科受診。8/15 右肺上葉切除術予定となった。7/31　胸部外科よりカソデックスの一時中止の連絡があった。8/13　8/15 右肺上葉切除術予定にて入院となる。8/15　右肺上葉切除術施行。術中迅速病理診断で Carcinoma の診断あり。8/23　術後経過は良好にて退院となった。11/26　病理検査結果にて原発性肺癌として問題ないと判断。

なお、被験者には肺の悪性新生物以外の有害事象として注射部位紅斑、インフルエンザ、肝機能異常、処置による疼痛、不眠症、創傷、譫妄及びそう痒症が報告された。

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：オルメサルタン　メドキソミル、ロキソプロフェンナトリウム水和物、レバミピド、ザナミビル水和物

治験薬との因果関係：関連なし

治験責任医師のコメント：右肺尖部の結節影自体は治験開始前より認められており、治験薬により発症したものではなく、治験薬及び治験手順との因果関係はないと判断する。

治験依頼者の見解：治験薬を含む LHRH アゴニストが肺癌のリスクを上昇させるとの明確な根拠は今までになく、また、被験者の臨床経過からみても、治験薬がイベント発症に関与した可能性はないと考える。

iv）肺梗塞（症例番号：0215-009、7[redacted]歳）

既往歴：なし

有害事象の発現時期：治験薬投与後 274 日目

経過：20[redacted]11/29　病理検査にて前立腺癌と診断。翌年※2/16　ビカルタミド錠服用開始。2/28　リュープリン(1M)投与開始。3/27 リュープリン(1M)からリュープリン(3M)に変更。8/17　本治験参加について文書同意取得。9/12　TAP-144-SR(6M)投与開始(Day 1)。＊2　2/17　TAP-144-SR(6M)投与(Day 169)。6/14 6/12 の夜から息苦しさを訴え、他院受診、入院となった。6/17 他院に入院されている旨、妻より電話にて聴取。本事象は重篤な有害事象と判断。6/26　被験者の妻が当院に来院。入院先の医療機関からの診療情報提供書を入手。退院時期は未定

＊2：「その翌年※」

であることを聴取。他院から受領した診療情報提供書より以下の内容を確認。狭心症・心筋梗塞等の心疾患は否定され、心エコーにて右心負荷がかかっていることより肺梗塞の診断で入院となった。ヘパリン15000単位持続投与・酸素投与し再発なく経過中であった。動作時の息切れは続いており、酸素投与は継続中であった。6/22からワーファリンの内服に変更。症状が発現した6/12の前日に温泉旅行に出かけられており、長時間のバス移動があったことを被験者の妻から聴取。他院に入院中であるため、本治験の規定Visit(Day 281)の受診なし。7/24　他院に入院中であるため、本治験の規定Visit(Day 309)の受診なし。8/16　他院でのリハビリ訓練にて症状軽快し、ADLがほぼ自立したため退院。在宅酸素療法($0_2$=3 L)継続となり、定期的に入院先の医療機関を外来通院となった。8/20　当院に来院し、本治験の治験終了時に規定されているECG検査、画像評価のためのCT検査、骨シンチ検査を実施。8/21　本治験の治験終了時の診察のため、受診。入院先の医療機関からの診療情報提供書を受領。11/20　当院受診。状態が安定していることを確認。
なお、被験者には肺梗塞以外の有害事象として鼻咽頭炎、感覚鈍麻及び腎結石症が報告された。

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：　トリヘキシフェニジル塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩、バルプロ酸ナトリウム、アロプリノール、カベルゴリン、フェノフィブラート、クロモグリク酸ナトリウム、アセトアミノフェン、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、クラリスロマイシン、鎮咳配合剤、ベポタスチンベシル酸塩、セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物、リゾチーム塩酸塩、カルボシステイン、アンブロキソール塩酸塩、カンデサルタンシレキセチル

治験薬との因果関係：　関連あり

治験責任医師のコメント：　6/26に被験者の妻が来院し、6/12の夜から息苦しいと訴えがあったことを聴取したため、本事象の発現日は＊1　6/12と考える。本事象は長時間のバス移動が肺梗塞の原因として最も疑われるが、本治験薬との因果関係を完全に否定することはできないため、本治験薬との因果関係は否定できないと判断した。ただし、本治験の手順との因果関係については否定できる。なお、本事象の治療には入院による加療が必要であり、重篤な有害事象と判断した。また、本事象により通常の活動に支障をきたすため、中等度であると判断した。入院先の医療機関でのリハビリ訓練により症状軽快し、ADLがほぼ自立したため自宅退院となったが、在宅酸素療法は継続の必要が

あり、今後も定期的に通院が必要であることから、転記は軽快と判断した。他院による加療は継続しているものの状態は安定していることを確認した。本事象の特性及び被験者の年齢を考慮すると回復には長期を要すること、及び状態は安定していることから今後の追跡調査は不要と判断する。

治験依頼者の見解：　本イベントは、血栓塞栓症発症のリスクのある患者において、イベント発現前日に長時間バス移動していたことが起因となった可能性が高いが、リュープリン投与中に血栓塞栓症があらわれるとの報告があることから、治験薬との関連は否定できない。

v）レヴィ小体型認知症（症例番号：0216-014、8[redacted]歳）

既往歴：　陰嚢水瘤、大腸腺腫

有害事象の発現時期：　治験薬投与後341日目

経過：　20[redacted]4　右陰嚢腫大あり。同年11月※　当院泌尿器科紹介受診。右陰嚢水腫及びPSA高値を指摘。翌年※7/15　右陰嚢水腫根治術+前立腺生検施行。前立腺癌 cT2aNOMO の診断となった。8/19　ホルモン療法開始（リュープリンSR）。＊2　10/17　本治験の同意説明実施、同意取得となった。スクリーニング検査開始。11/5　治験薬 TAP-144-SR(6M)投与開始。＊3　同年※

1月頃から物忘れの頻度が増えたため、久里浜医療センター物忘れ外来にて頭部MRI検査を実施。異常は認められず、明らかな認知症も否定された。4/22　治験薬 TAP-144-SR(6M)2回目投与実施。9/13　介護保険申請に必要な主治医意見書の作成、及び認知症の評価目的で当院精神科を受診。8月末に介護者であった妻が入院し、一人暮らしとなったことで、物忘れが徐々に進行。精神科医師の診察では、喫煙庭、飲酒歴等血管性病変のリスクもあり、臨床症状からはAD（アルツハイマー型認知症）かCVD（脳血管性認知症）は判断できず、後日精査を行うこととなった。10/2　認知機能障害精査目的で頭部CT検査を実施。10/11　Day 337（最終検査）のため受診。診察時にふらつきを認めたが、理解能力に問題はなく、治験実施計画書規定の検査をすべて実施。治験終了後、リュープリンSR（3ヵ月製剤市販薬）の投与実施。ふらつきがあるため、精神科を受診。頭部CT検査を実施し器質的疾患は否定された。臨床検査値にも異常なし。脳梗塞を疑い、頭部MRIを実施。MRIの結果異常は認められなかったが、認知機能障害、歩行障害があるため、精査も含め入院加療が必要と判断され、医療保護入院となった。10/15　退院。10/23　脳血流IMP検査実施。11/18　当院精神科受診。10/23

＊2：「その翌年※」
＊3：「更にその翌年3月※」

実施の脳血流 IMP の結果、画像上は AD+CVD であるが、日内変動やパーキンソン症状が認められ、臨床所見からは DLB（レヴィ小体型認知症）が疑われるとの精神科医師の判断であり、確定診断には至らなかった。今後は、被験者の来院の都合等により、近医で治療を行うこととなり、当院精神科は終診となった。

なお、被験者にはレヴィ小体型認知症以外の有害事象としてラクナ梗塞が報告された。

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：コハク酸ソリフェナシン、イミプラミン塩酸塩、酸化マグネシウム、センノシド、シロドシン

治験薬との因果関係：関連なし

治験責任医師のコメント：＊1　10/11 に頭部 CT 検査及び頭部 MRI 検査を実施した結果、異常は認められず、脳梗塞は否定的であった。精神科の診察では、認知機能障害、歩行棒害から、レヴィ小体型認知症が疑われているため、事象名はレヴィ小体型認知症疑いとした。レヴィ小体型認知症は、老年期の男性でみられることが多い疾患であり、8[redacted]歳と高齢であることを考慮すると、被験者の年齢が関係していると考えられる。また、リュープリン投与開始から 2 年以上が経過しており、治験薬との因果関係は否定的と考える。同年※ 10/23 に脳血流 IMP を行ったが、画像上ではレヴィ小体型認知症を疑う所見は明らかではなく、確定診断には至らなかった。本事象は、加齢に伴う事象であり、今後回復に至ることは難しく、今後は被験者の来院の都合等により近医で治療を行うことから、本治験での追跡は終了と判断した。
また、治験手順との因果関係は「関連なし」と判断した。本重篤な有害事象の程度は、入院を要したため「Grade 3」と判断した。

治験依頼者の見解：認知機能障害等の症状について、確定診断には至らなかったが、加齢に伴う事象である可能性が高い。

vi）脳梗塞（症例番号：0222-003、8[redacted]歳）

既往歴：なし

有害事象の発現時期：治験薬投与後 314 日目

経過：20[redacted]4　左鎖骨上リンパ節の腫大を自覚。同年※ 5/10　当院血液腫瘍内科を受診し、同月 19 日の PET-CT で多発リンパ節腫大、前立腺左側に異常集積を認めたため同月 26 日当科紹介。(5/19 PSA：910.6)。6/10　前立腺生検目的に当科入院。前立線

＊1：「治験薬投与開始の翌年※」

癌（cT4N1M1a、GIeason4+4）と診断された。MAB 療法（リュープリン SR、ビカルタミド錠）開始となった。翌年※6/22 PSA：259.1。8/22　本治験の同意説明実施、取得となった。8/31　PSA：3.410。10/17　スクリーニング検査実施。PSA：0.091。11/7　6ヵ月製剤が割り付けられ、治験薬 TAP-144-SR(6M)の初回投与実施。PSA：0.085。＊2　4/24 TAP144-SR(6M)2 回目投与実施。PSA：0.124。8/20　近医の内科で血糖値上昇を指摘された。9/16　呂律不良の自覚症状出現、翌日軽減した。9/18　治験規定来院時、呂律不良が出現していたとの訴えがあった。軽度顔面麻痺、右口角下垂、軽度構音障害あり、当院神経内科に受診。頭部 CT より脳梗塞が疑われ、精査加療目的で神経内科入院となった。PSA：0.247。入院後、バイアスピリン内服開始。9/19　頭部 MRI より梗塞巣あり、同月 21 日よりプレタール内服開始。9/24　顔面神経麻痺は改善、右口角下垂は目立たず、構音障害はほぼ消失。その他神経症状なし。プレタールを増量。9/30　神経内科を退院。近医の内科にて外来通院フォロー。10/16　治験規定による最終来院検査を実施。呂律不良なし。＊4　1/15　追跡調査実施。プレタール継続中。呂律不良なし。

なお、被験者には脳梗塞以外の有害事象として鼻咽頭炎、肋骨骨折、糖尿病、脂質代謝障害及び腎機能障害が報告された。

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：イソソルビド、メコバラミン、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物、ロフラゼプ酸エチル、ボグリボース、アログリプチン安息香酸塩、インフルエンザ HA ワクチン、総合感冒剤、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、レボフロキサシン水和物、クロフェダノール塩酸塩、カルボシステイン、桜皮エキス・コデインリン酸塩水和物

治験薬との因果関係：関連あり

治験責任医師のコメント：MRI より左放射冠に梗塞所見あり、本事象名を脳梗塞へ変更する。本被験者の年齢と合併症である糖尿病、ビカルタミド錠の使用を考慮すると、本事象の発現リスクは高いと考えられるが、本治験薬が LH-RH 誘導体という性質上、治験薬との因果関係は否定できない。ただし、本治験手順との因果関係は否定できる。入院加療後、症状は改善し、9/30 退院となったため転帰を軽快とする。プレタールは継続中であるが、症状は軽快後、脳梗塞の後遺症なく安定して経過しているものと考える。

治験依頼者の見解：LH-RH アゴニスト投与中に、脳梗塞等の血栓塞栓症があらわれることがあるとの報告があることから、治験薬の関与は否定できない。

＊2：「その翌年※」
＊4：「更にその翌年※」

vii）胃腸出血（症例番号：0222-006、7[redacted]歳）

| | |
|---|---|
| 既往歴： | なし |
| 有害事象の発現時期： | 治験薬投与後263日目 |
| 経過： | 20[redacted]11/14　本治験の同意取得。PSA 0.042。翌年※1/9　スクリーニング検査実施。適格性問題なし。2/6　6ヵ月製剤群に割付。治験薬投与開始。PSA 0.032。2/12　注射部位反応（発赤、腫脹、硬結）あり。3/6　注射部位反応消失。PSA 0.03。5/20 PSA 0.023。安定して経過。7/23　治験薬投与。PSA＜0.008。7/31　注射部位反応（発赤、腫張、硬結、疼痛）あり。9/17 注射部位反応消失。PSA 0.011。10/15　左足に痛風発作出現。左母趾から左足関節にかけて腫脹、発赤、疼痛あり。10/16　近医の外科にてフェブリク、ボルタレン内服開始。10/21　左足の腫脹、発赤、疼痛は改善傾向。尿酸5.5、CRP 8.92。10/26 夜間に下血あり。その後、数回下血あり。10/28　近医の外科に入院。翌日、下部消化管内視鏡検査実施。10/30　大腸憩室又は内痔核からの下血が疑われるも、明確な原因は不明との診断。<br>症状は改善しており、近医を退院。<br>なお、被験者には胃腸出血以外の有害事象としてピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位疼痛、痛風、好酸球数増加、発疹、甲状腺機能低下症、鼻咽頭炎、口腔咽頭痛、貧血、血小板数減少、不眠症及び体重減少が報告された。 |
| 重篤な有害事象発現までに併用した薬剤： | プレガバリン、ケトプロフェン、フェルビナク、セレコキシブ、ファモチジン、レボチロキシンナトリウム水和物、総合感冒剤、パップ剤、フェブキソスタット、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン |
| 治験薬との因果関係： | 関連なし |
| 治験責任医師のコメント： | 今回は大腸憩室又は痔核から出血した可能性が高く、治験薬との関連性は、治験薬の作用機序、副作用報告、また治験薬投与時期と事象発現時期の関係からみても極めて低いと考える。そのため、治験薬との因果関係は否定できると判断した。出血は治癒しており、本事象は回復と判断する。 |
| 治験依頼者の見解： | 内視鏡検査にて出血源は特定できなかったが、大腸内の多発憩室及び痔核があることから、これら部位からの出血である可能性が高い。 |

viii）ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症（症例番号：0222-006、[redacted]歳）

既往歴：なし

有害事象の発現時期：治験薬投与後331日目

経過：20[redacted]11/14　本治験の同意取得。PSA 0.042。翌年※1/9　スクリーニング検査実施。適格性問題なし。2/6　6ヵ月製剤群に割付。治験薬投与開始。PSA 0.032。2/12　注射部位反応（発赤、腫脹、硬結）あり。3/6　注射部位反応消失。PSA 0.03。5/20 PSA 0.023 安定して経過。7/23　治験薬投与。PSA < 0.008。7/31　注射部位反応（発赤、腫脹、硬結、疼痛）あり。9/17 注射部位反応消失。PSA 0.011。＊2　1/2　自宅で転倒あり、両膝関節の疼痛、腫脹出現。自宅でほぼ歩行困難な状態となった。1/5　近医の整形外科を救急搬送受診、そのまま入院となった。両膝関節水腫、熱感、発熱あり、関節穿刺にて著名な関節液貯留認めた。両膝関節内に1%カルボカイン、デカドロン注射液を注入。ロキソプロフェンナトリウム内服開始。細菌培養は陰性、関節液結晶は検査中であった。1/14　入院中だが治験規定検査のため来院。膝関節痛は軽快傾向で歩行可能な状態となった。市販薬リューブリンSR3ヵ月製剤投与。1/17　関節液の検鏡、培養の結果より偽痛風と診断。両膝関節痛改善し、近医を退院。1/19　ロキソプロフェンナトリウム内服中止するも、その後徐々に疼痛出現。1/24　近医の整形外科外来受診。セレコックス内服開始する。1/31　治験終了時検査のため来院。両膝関節痛軽度あり、セレコックス内服中。歩行状態は改善。2/26　セレコックスは中止し、両膝関節痛軽度あり、市販の疼痛塗布剤使用中であった。歩行状態改善。

なお、被験者にはピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症以外の有害事象として胃腸出血、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位疼痛、痛風、好酸球数増加、発疹、甲状腺機能低下症、鼻咽頭炎、口腔咽頭痛、貧血、血小板数減少、不眠症及び体重減少が報告された。

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：プレガバリン、ケトプロフェン、フェルビナク、セレコキシブ、ファモチジン、レボチロキシンナトリウム水和物、総合感冒剤、パップ剤、フェブキソスタット、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、クラリスロマイシン

治験薬との因果関係：関連なし

治験責任医師のコメント：高度の関節痛あり、歩行困難のため入院となった。そのため、本有害事象は重篤と判断される。入院当初は膝関節炎の原因が不明であったため、治験薬との因果関係は否定できないと判断した（治験薬投与時期と事象発現時期の関係からみても、

＊2：「その翌年※」

可能性は極めて低いと考えた）。精査の結果、両膝の偽痛風と診断された。
現在痛みは軽減し歩行可能となったため、軽快と判断、今後は外来にてフォロー予定となる。偽痛風の原因は遺伝によるものの他、副甲状腺機能亢進症が誘因となるため、事象名変更後も本治験薬との因果関係は否定できると判断した。セレコックス中止し、疼痛の増強なし。疼痛塗布剤の使用のみで日常生活は問題なく、症状も回復に向かっているため、本事象は軽快のまま追跡を終了する。

治験依頼者の見解：　偽痛風の発症は一般に高齢であることから、患者の病態に加えて、加齢に起因した事象と考えられ、治験薬との関連はないと考える。

ix）意識消失（症例番号：0223-002、7[redacted]歳）

既往歴：　なし

有害事象の発現時期：　治験薬投与後 178 日目

経過：　20[redacted]7/31　同意取得。8/27　治験薬・TAP-144-SR(6M)・1 回目投与。翌年※2/13　治験薬・TAP-144-SR(6M)・2 回目投与。2/20　Visit11(Day 178)にて来院。採血室に移動途中、意識消失あり、その後呼名反応あるも発語不明瞭であるため精査が必要と判断し、他施設へ緊急入院となった。他施設での頭部 CT では異常なし。3/2　入院中実施した心電図、心エコー、脳血流シンチでは異常所見を認めず、経過観察及び自宅退院となる。4/8　規定外来日にて来院。退院の情報提供書の確認をもって回復とした。
なお、被験者には意識消失以外の有害事象として筋力低下、メニエール病、挫傷及び転倒が報告された。

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：　サラゾスルファピリジン、ビフィズス菌製剤、グリメピリド、プランルカスト水和物、モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物、サルブタモール硫酸塩、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル、アレンドロン酸ナトリウム水和物、アルファカルシドール、メコバラミン、トコフェロールニコチン酸エステル、ロキソプロフェンナトリウム水和物、タフルプロスト、ベタヒスチンメシル酸塩、ドンペリドン、ジフェニドール塩酸塩、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物、フドステイン、ジクロフェナクナトリウム

治験薬との因果関係：　関連なし

治験責任医師のコメント：　元々、脳神経内科でフォローしていたが問題なく経過していたことを聴取していたが、今回の事象発生にて過去にも意識

消失発作が既往にあったことが判明した。そのため既往歴に意識消失発作を追加する。他施設で精査したが原因は不明であった。今回の事象は既往歴にある意識消失発作が起こったと考えられ、治験薬との因果関係はないと判断した。
今回退院の転帰となったため、回復と判断した。併用薬を追加した。

治験依頼者の見解：　意識消失の既往があることから、患者の基礎病態に起因した事象の可能性が高いと考える。

x）大腸ポリープ（症例番号：0223-003、6[redacted]歳）

既往歴：　なし

有害事象の発現時期：　治験薬投与後101日目

経過：　20[redacted]年　大腸ポリープ、ポリペクトミー。3年後※3/22　同意取得。4/9　治験薬・TAP-144-SR(6M)・1回目投与。7/18　大腸ポリペクトミー後フォローの大腸ファイバー実施した。その結果、ポリープ疑いあり、精査及びポリペクトミー予定となる。9/24　治験薬・TAP-144-SR(6M)・2回目投与。9/30　大腸ポリープ検査、ポリペクトミーのため他院入院。10/4　大腸ポリペクトミー実施。10/7　自宅退院。10/10　規定外来日にて来院。退院を確認した。
なお、被験者には大腸ポリープ以外の有害事象として注射部位硬結、注射部位紅斑、背部痛、前立腺炎、結膜炎、高脂血症及び痔核が報告された。

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：　ビソプロロールフマル酸塩、ニフェジピン、アロプリノール、ピルシカイニド塩酸塩水和物、ベザフィブラート、ワルファリンカリウム、ビフィズス菌製剤、ロキソプロフェンナトリウム水和物、テプレノン、ケトプロフェン

治験薬との因果関係：　関連なし

治験責任医師のコメント：　本被験者は、20[redacted]年に大腸ポリープにてポリペクトミー実施後であった。その後3年後※　7月18日経過フォロー目的での検査を実施、再度大腸ポリープを指摘された。経過に記載のとおり、大腸ファイバーにて大腸ポリープと判断された日は同年※　7月18日である。他施設において予定どおり大腸ポリペクトミー実施された。今回の事象は＊5　実施の大腸ポリペクトミー後の経過観察中に再度発症したものと考えられ、治験薬との因果関係はないと判断した。今回退院の転帰となったため、回復と判断した。

治験依頼者の見解：　大腸ポリープ切除歴があることから、再発したと考えられ、治験薬との関連はないと考える。

＊5：「その3年前に※」