② TAP-144-SR(3M)群

i）糖尿病（症例番号：0201-002、7[redacted]歳）

既往歴：頚動脈狭窄

有害事象の発現時期：治験薬投与後29日目

経過：2[redacted]12/23　カソデックス開始。12/28　リュープリン開始。2年後※6/28　本治験の同意取得。7/18　TAP-144-SR(3M)投与開始(Day 1)。8/15　有害事象「尿糖異常」発現。9/12　有害事象「高血糖」発現。10/10　TAP-144-SR(3M)投与(Day 85)。12/5 Day 169の規定の画像検査（CT、骨シンチグラフィー）を実施。腹部CTの結果、右肺下葉S6の結節性病変が前回の測定より濃度が上昇しており、悪性（原発性肺癌）の可能性が示唆された。12/7　当院呼吸器外科を初診。採血実施。12/26　PET-CT及び呼吸機能検査を実施。12/28　Day 169の規定visitにて来院。呼吸器外科受診し、右肺癌疑いで＊2　1/24手術予定となった。今後、併用禁止薬等の使用可能性もあるため、治験中止が妥当と判断。同日、規定の中止時検査を実施。Day 169のTAP-144-SR(3M)の投与なし。糖尿病でコントロール不足<＊6　12/7、HbA1c(NGSP)8.6%、HbA1c(JDS)8.2%>のため、当院内分泌糖尿病内科初診。ジャヌビア錠50 mg/日追加となった。＊1　1/9　肺癌手術前血糖コントロール目的で当院入院。SAEと判断した。間質性肺炎のリスクを考慮しジャヌビア錠の内服中止。1/10　眼科受診し、糖尿病性網膜症なし。血圧脈波測定。1/15　再考の結果、「尿糖異常」「高血糖」は「糖尿病の悪化」と一連の事象であると判断した。1/17　肺癌の加療目的で呼吸器外科へ転科。1/21　HbA1c(NGSP)7.6%、HbA1c(JDS)7.2%。1/29　呼吸器外科退院。

なお、被験者には糖尿病以外の有害事象として肺腺癌、注射部位内出血、注射部位硬結、血中トリグリセリド増加、血中アルカリホスファターゼ増加及び尿中蛋白陽性が報告された。

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：グリベンクラミド、ボグリボース、ファモチジン、タムスロシン塩酸塩、トリアゾラム、クロピドグレル硫酸塩、アスピリン、アトルバスタチンカルシウム水和物、クエン酸第一鉄ナトリウム

治験薬との因果関係：関連なし

治験責任医師のコメント：治験開始前より血糖値の高値はある程度認められており、合併症の糖尿病に対する薬剤のコントロールが不十分であった可能性を考え、治験薬及び治験手順の因果関係はないと考えることが妥当である。

＊1　1/9に入院及び加療が必要となったため、重篤な事象として判断する。他院からの治験開始前よりHbA1cが不安定で

＊1：「治験薬投与開始の翌年※」
＊2：「その翌年※」
＊6：「その前年※」

あったとの情報入手後、改めて治験薬との因果関係なしと判断。肺癌術後の糖尿病関連の項目値は落ち着いており、合併症の糖尿病の治験前の状態と同様と考えられることから、転帰：回復と判断する。

治験依頼者の見解：　治験開始前よりHbA1cが不安定であったことから、合併症の糖尿病に対する糖尿病薬によるコントロールが不十分であったと考えられる。

ii）肺腺癌（症例番号：0201-002、7[redacted]歳）

既往歴：　頚動脈狭窄

有害事象の発現時期：　治験薬投与後141日目

経過：　20[redacted]12/23　カソデックス開始。12/28　リュープリン開始。2年後※ 6/28　本治験の同意取得。同日スクリーニング検査で実施した腹部CTにて右肺下葉S6に結節性病変を認めるも、陳旧性炎症性変化と判断。7/18　TAP-144-SR(3M)投与開始(Day 1)。10/10　TAP-144-SR(3M)投与(Day 85)。12/5　Day 169の規定の画像検査（CT、骨シンチグラフィー）を実施。腹部CTの結果、右肺下葉S6の結節性病変が前回の測定より濃度が上昇しており、悪性（原発性肺癌）の可能性が示唆された。12/7　当院呼吸器外科を初診。同年※ 12/5のCT画像上、肺腺癌（cT1aNOMO）が最も疑われるが、病変が小さいため確定診断にはVATS（胸腔鏡下手術）が必要と考えられ、診断と治療を兼ねた部分切除が妥当であると判断された。12/26　PET-CT及び呼吸機能検査を実施。呼吸機能は正常、及びPET-CTでは集積が軽度であり、現時点では腫瘍か否かは判断困難。12/28　呼吸器外科受診し、これまでの経過を踏まえ右肺癌疑いで＊2　1/24手術予定となった。同日、Day 169の規定Visitにて泌尿器科担当医を受診。今後、併用禁止薬等の使用可能性もあるため、治験中止が妥当と判断。同日、規定の中止時検査を実施。Day 169のTAP-144-SR(3M)の投与なし。＊1　1/9　手術前の血糖コントロール目的で当院糖尿病内科へ入院。「糖尿病の悪化」をSAEと判断。1/17　肺癌の診断・治療のため呼吸器外科へ転科入院。「右肺癌の疑い」をSAEと判断。1/24　手術実施。迅速診断にて肺腺癌の診断。右肺下葉腺癌（cT1aNOMO）と確定診断が下る。1/29　術後の経過を踏まえ退院。2/25　1/24の病理検査の最終報告にて、pT1bNOMOと診断。4/5　呼吸器外科による診察及び胸部レントゲンに著変なく、全身状態良好。

なお、被験者には肺腺癌以外の有害事象として糖尿病、注射部位内出血、注射部位硬結、血中トリグリセリド増加、血中

＊1：「治験薬投与開始の翌年※」
＊2：「その翌年※」

アルカリホスファターゼ増加及び尿中蛋白陽性が報告された。

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：グリベンクラミド、ボグリボース、ファモチジン、タムスロシン塩酸塩、トリアゾラム、クロピドグレル硫酸塩、アスピリン、アトルバスタチンカルシウム水和物、クエン酸第一鉄ナトリウム、トリメブチンマレイン酸塩

治験薬との因果関係：関連なし

治験責任医師のコメント：右肺下葉S6の結節性病変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。
なおスクリーニング検査時の画像評価は適切に実施されており、本治験の適格性を確認したうえで治験を実施した。呼吸器外科医の診察結果を踏まえ「転帰：回復」と判断する。

治験依頼者の見解：リュープリン投与開始前から存在した右肺下葉S6の結節性病変の自然経過によるものと考えられ、治験薬との関連は否定的である。

iii）膀胱癌（症例番号：0205-001、[redacted]歳）

既往歴：ほてり、口腔ヘルペス、皮膚嚢腫

有害事象の発現時期：治験薬投与後230日目

経過：20[redacted]9/6　本治験へ同意取得。同年※ 9/25、10/6　スクリーニング検査実施。10/22　治験薬TAP-144-SR(3M)投与開始。
翌年※6/8　Day 225規定検査にて尿潜血2+を確認。自然尿に出血性・炎症性背景を認めた。7/1　自然尿での尿細胞診にてClass V「Urothelial carcinoma, susp」の病理結果。7/29　確定診断及び状況把握のためのTUR-Bt（経尿道的膀胱腫瘍切除術）実施に備え当院入院。重篤事象と判断。7/30　TUR-Bt実施。8/5　膀胱癌と診断。8/11　術後の経過良好にて退院。8/22尿道CISにて今後はBCG予定となった。9/20-11/8　外来通院でBCG注入療法実施。12/13　膀胱鏡にてno tumorの所見ではあるが、尿細胞診でClass III（悪性疑うものの確定できず）の診断のため引き続き経過観察。＊2　1/9　尿細胞診にてClass II（悪性所見なし）
なお、被験者には膀胱癌以外の有害事象として不眠症、便秘、ブドウ膜炎、尿道狭窄、処置による疼痛、前立腺炎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：タムスロシン塩酸塩、ヘパリン類似物質、フルドロキシコルチド、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、サリチル酸、セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物、ナフトピジル

＊2：「その翌年※」



※新薬承認情報提供時に本項を置き換えた

治験薬との因果関係：　関連なし

治験責任医師のコメント：　治験薬投与後に発生したものの、治験薬と同成分の薬剤使用歴を考慮すると治験薬との因果関係は考えにくく、加齢や喫煙歴等を踏まえて偶発的に発生したと考えることが妥当であり、治験薬及び治験手順との因果関係はなしと判断する。
尿細胞診及び膀胱鏡にて悪性所見が認められない状態となったものの、＊1　12/13 の細胞診では Class III と完全に腫瘍が否定しきれず回復判断には至らないが、被験者状態は安定しており【転帰：軽快】と判断する。また、今後は完全な寛解へは長期のフォローをもって判断が必要とされること・現在の状態は安定していることから、治験としての更なる追跡調査は不要と判断する。

治験依頼者の見解：　被験者は高齢の男性で喫煙歴もあることから膀胱癌発症のリスクが高い患者である。リュープリンによる治療は約 2 年であるが、リュープリンと膀胱癌との関連を示す十分な根拠は今までにないことから、本事象は治験薬とは関係なく発生したと考えられる。

iv）末梢動脈閉塞性疾患（症例番号：0216-017、7[redacted]歳）

既往歴：　帯状疱疹

有害事象の発現時期：　治験薬投与後 288 日目

経過：　20[redacted]6/4　当院泌尿器科紹介受診。6/22　ホルモン療法開始（リュープリン SR、ビカルタミド）。11/26　本治験の同意説明実施、同意取得となる。スクリーニング検査開始。12/21 治験薬 TAP-144-SR(3M)投与開始。翌年※3/15　治験薬 TAP-144-SR(3M)2 回目投与実施。6/7　治験薬 TAP-144-SR(3M)3 回目投与実施。9/6　治験薬 TAP-144-SR(3M)4 回目投与実施。10/4　放射線科受診時、「歩くとだるい」と訴えあり。（放射線科は前立腺癌に対する放射線療法待ちのため以前より定期的に受診）。11/25　治験最終観察日。10 日ほど前より左下肢痛ありと訴えあり。12/3　当院循環器内科受診（他院より紹介受診）。間欠性跛行症状、ABI（足関節上腕血圧比）低下より閉塞性動脈硬化症を疑われ当院循環器内科に紹介受診となった。下肢 CT 検査実施。大腿動脈の閉塞が認められた。12/5　左下肢閉塞性動脈硬化症のため下肢動脈カテーテル治療を行う方針となった。プレタール OD 錠 100 mg/日、ネキシウムカプセル 20 mg/日投与開始。12/13　プレタール OD 錠 200 mg/日に増量、クレストール錠 5 mg/日投与開始。12/20　下肢動脈カテーテル治療目的のため、当院循環器内科入院。急性にできた血栓溶解目的と

＊1：「治験薬投与開始の翌年※」

してヘパリン投与開始。12/25　下肢 EVT 施行。12/26　歩行問題なかったが夕方になり術部に血腫形成したため圧迫を再開。12/27　術部血腫は圧迫にて拡大なく疼痛も軽度のみ。血管雑音は収縮期雑音ごく軽度のみ。血管エコーでも明らかな仮性瘤所見認めず。12/28　経過良好にて経過観察と判断され退院。＊2　1/10　当院循環器科受診。穿刺部の圧痛なし。左 CFA 触知：弱いが触知できた。右穿刺部：腸骨稜周囲・恥骨に陳旧性血腫あり、退院時より拡大なし、色調は吸収されていた。1/31　当院循環器科受診。穿刺部の痛みなし。跛行もなし。2/25　当院循環器受診にて下肢動脈エコー実施。狭窄率は改善しており血流良好だが、動脈硬化所見はみられた。2/28　当院循環器科受診。所見安定。

なお、被験者には末梢動脈閉塞性疾患以外の有害事象として鼻咽頭炎、鼻出血、肺嚢胞及び筋痙縮が報告された。

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：　芍薬甘草湯、非ピリン系感冒剤、フェキソフェナジン塩酸塩、メコバラミン、アセトアミノフェン、レバミピド、バラシクロビル塩酸塩、スプロフェン、ベニジピン塩酸塩、一硝酸イソソルビド、アスピリン

治験薬との因果関係：　関連あり

治験責任医師のコメント：　＊1　10/4 に歩行時のだるさを訴えており、この時点には閉塞性動脈硬化症が発現していたと判断した。同意取得時点より下肢疲労感があったとの被験者聴取により合併症に下肢疲労感を挙げているが、閉塞性動脈硬化症には至っていなかったと判断し、当事象の発現日は歩行時のだるさが顕著となった同年※ 10/4 と判断する。同年※12/3 当院循環器内科受診し左下肢痛、間欠性跛行は閉塞性動脈硬化症によるものと判断され、下肢動脈カテーテル治療目的のため、入院となった。当事象は下肢動脈に動脈硬化が起こり発現した。高血圧、狭心症を合併しており動脈硬化を起こしやすい素因はあり加齢による影響も少なからずあると考えるが、ホルモン治療が動脈硬化の進行を早めたことは否定できない。ビカルタミドの影響も否定はできないが、治験薬も同様に動脈硬化の進行を早めたと考え因果関係は「否定できない」と判断した。治験手順との関連は、なしと判断した。翌年※2/25 の下肢動脈エコーの結果、動脈の狭窄は改善されており血流は良好に改善していることを確認した。また、間欠性跛行の所見もみられておらず所見は安定しており経過良好と判断する。血流は改善しているものの下肢の動脈硬化自体は年齢から考えて完全に回復することは見込めないことから本事象は「軽快」のまま追跡終了と判断した。

＊1：「治験薬投与開始の翌年※」
＊2：「その翌年※」


※新薬承認情報提供時に本項を置き換えた

治験依頼者の見解：　被験者は、高血圧等を合併する高齢者であり、動脈硬化を進展させるリスクを有しているものの、長期のアンドロゲン抑制療法が動脈硬化の進展に寄与し、本症の発現に至った可能性は否定できない。

v）膀胱結石（症例番号：0217-009、7[redacted]歳）

既往歴：　癌疼痛

有害事象の発現時期：　治験薬投与後83日目

経過：　20[redacted]10/1　病理検査にて前立腺癌と診断。3年後※1/11　ビカルタミド服用開始。1/25　リュープリン(1M)開始。5/23　リュープリン(1M)からリュープリン(3M)に変更。10/24　本治験の同意取得。CT検査の結果、膀胱結石を疑い、一般撮影にて確定診断を行うこととなった。11/7　一般撮影KUB結果より膀胱結石疑いとなり、膀胱結石が合併症であると判断。
TAP-144-SR(3M)投与開始(Day 1)。12/5　膀胱鏡にて膀胱結石を確認。翌年※1/28　TUCL（経尿道的膀胱結石摘出術）施行のため、入院。重篤な有害事象と判断した。1/29　TUCL施行。1/30　治験期12週の各項目の実施及び治験薬3ヵ月製剤を投与した。1/31　退院。
なお、被験者には膀胱結石以外の有害事象として処置後出血、季節性アレルギー及び女性化乳房が報告された。

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：　セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物

治験薬との因果関係：　関連なし

治験責任医師のコメント：　本事象は被験者の都合により治験期間中に入院加療することとなった事象であり、本治験薬及び本治験の手順との因果関係はない。入院による加療が必要であることから重篤な有害事象と判断した。

治験依頼者の見解：　被検者の基礎病態に起因した事象と考えられ、治験薬との因果関係は否定できる。

vi）胃癌（症例番号：0218-002、7[redacted]歳）

既往歴：　なし

有害事象の発現時期：　治験薬投与後48日目

経過：　20[redacted]9　他院にて胃癌検診で胃生検を施行。胃体部にポリープと腺腫を認めた。2年後※12/21　当院泌尿器科にて前立腺生検施行。12/22　病理診断の結果、前立腺癌の診断（T1cNOMO）。翌年※6/24　前立腺癌に対しホルモン療法開始（カソデックス錠80 mg　1日1錠）。7/7　前立腺癌に対しカソデックス錠内服中止し、リュープリン投与開始。＊2　4/23　他院にて胃

癌検診で胃生検を施行。6/14　TAP-144-SR(6M)治験同意取得。6/26　胃生検の結果は＊7　の生検結果と同様で問題なしと説明された。9/6　治験薬 TAP-144-SR(3M)投与開始。10/3　他院医師より 9 月内視鏡検討会の結果、念のため切除したほうがよいと勧められた。10/18　当院消化器内科に紹介。10/22 胃生検施行。結果は Group4 で早期胃癌の診断であった。
＊1　1/7　内視鏡的粘膜下層切開剥離術施行のため当院入院。1/8　内視鏡的粘膜下層切開剥離術施行。1/9　病理診断の結果、根治度 EA 完全切除。1/10　全身状態良好のため退院。
なお、被験者には胃癌以外の有害事象としてヘリコバクター感染、注射部位硬結、節足動物刺傷、節足動物刺傷、アレルギー性鼻炎、背部痛及び関節痛が報告された。

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：　なし

治験薬との因果関係：　関連なし

治験責任医師のコメント：　治験薬との因果関係は否定できる。治験の実施手順との因果関係はなし。治験薬投与開始と胃癌診断の時期を考えると治験薬投与開始以前からの発症と考えるのが妥当である。
なお、組入れ時には腺腫であることを確認し本治験の適格性に問題ないと判断し、治験を実施した。本重篤な有害事象の程度は、入院及び侵襲的治療を要したため Grade 3（高度の有害事象）と判断した。

治験依頼者の見解：　インフォームド・コンセント前の生検で腺腫と診断され、治験薬投与開始約 1 ヵ月半後の胃生検の結果、早期胃癌と診断された症例である。治験薬投与前から腺腫があり、これが治験薬投与開始から短期間で悪性化したとは考えにくく、治験薬との関連は否定的である。

vii）穿孔性虫垂炎（症例番号：0219-002、8[redacted]歳）

既往歴：　なし

有害事象の発現時期：　治験薬投与後 291 日目

経過：　20[redacted]8/3　治験薬投与開始。翌年※1/18　CT にて虫垂腫大が指摘されたが、無症状のため虫垂炎とは判断せず、経過観察とした。5/27　腹痛があり来院。5/20 頃から腹痛があったことを聴取した。CT にて虫垂腫大の増悪、穿孔、膿瘍形成が確認された。急性虫垂炎と診断され、入院となり、緊急手術施行。虫垂の癒着強く切除困難であり、膿瘍採取、腹腔ドレナージ施行された。メロペン 0.5 g 1 日 2 回投与開始。5/31　飲水開始、内服再開。6/1　朝より流動食開始。6/4　リハビリテーシ

＊1：「治験薬投与開始の翌年※」
＊7：「治験薬投与開始の4年前※」


※新薬承認情報提供時に本項を置き換えた

ョン開始。6/7　メロペン投与終了。6/10　発熱あり、スルバシリン投与開始。6/13　CTにて、膿瘍疑いの液体貯留減少を確認した。6/14　ドレーン抜去。6/17　スルバシリン投与終了。大きな合併症もなく、経過良好であり虫垂炎は回復と判断した。家族と本人が長期的な理学療法の継続を希望したため、理学療法を継続できる病院への転院調整開始。7/1　術後廃用症候群に対する理学療法継続のため転院となった。胃腸外科への再診は不要と判断された。治験は継続した。
なお、被験者には穿孔性虫垂炎以外の有害事象として廃用症候群、創合併症、血中ブドウ糖増加、おむつ皮膚炎、皮膚乾燥、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、足変形、不眠症、カンジダ性亀頭炎、便秘、転倒、創傷、挫傷、処置後合併症及び食欲減退が報告された。

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：　六君子湯、センノシド、漢方製剤

治験薬との因果関係：　関連なし

治験責任医師のコメント：　治験薬の作用機序からすると、今回の虫垂炎との因果関係は否定的と考えられるし、治験薬と虫垂炎の因果関係について言及した報告もこれまでにないので、治験薬並びに治験手順との因果関係はなしと判断した。

治験依頼者の見解：　偶発的事象と考えられ、治験薬との関連は否定的である。

viii）廃用症候群（症例番号：0219-002、8[redacted]歳）

既往歴：　なし

有害事象の発現時期：　治験薬投与後301日目

経過：　20[redacted]8/3　治験薬投与開始。翌年※ 1/18　CTには虫垂腫大が指摘されたが、無症状のため虫垂炎とは判断せず、経過観察とした。5/27　腹痛があり来院。急性虫垂炎と診断され、入院となり、緊急手術施行。虫垂の癒着強く切除困難であり、膿瘍採取、腹腔ドレナージ施行される。5/30　筋力低下がみられた。6/3　離床進めるため理学療法部にコンサルト。6/4　リハビリテーション開始。7/1　ADLは徐々に改善しているが、家族・本人が長期的な理学療法の継続を希望しており、他院入院で廃用症候群に対するリハビリテーションを継続することとなった。9/23　リハビリテーション終了し、退院となった。
なお、被験者には廃用症候群以外の有害事象として穿孔性虫垂炎、創合併症、血中ブドウ糖増加、おむつ皮膚炎、皮膚乾燥、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニ

ンアミノトランスフェラーゼ増加、足変形、不眠症、カンジダ性亀頭炎、便秘、転倒、創傷、挫傷、処置後合併症及び食欲減退が報告された。

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：六君子湯、センノシド、漢方製剤、ロピバカイン塩酸塩水和物、フェンタニルクエン酸塩、メロペネム水和物、ヒトインスリン（遺伝子組換え）

治験薬との因果関係：関連なし

治験責任医師のコメント：虫垂炎の術後に活動性が低下したことによる事象であり、治験薬と治験手順との因果関係はなしと判断した。筋力低下がみられる5月30日を廃用症候群の有害事象発現日とする。

治験依頼者の見解：術後の安静による筋力低下が原因と考えられ、治験薬との関連は否定的である。

ix）白内障（症例番号：0219-010、6[redacted]歳）

既往歴：なし

有害事象の発現時期：治験薬投与後227日目

経過：20[redacted]3/7　治験薬TAP-144-SR(3M)投与開始。10/19　健診にて白内障による視力低下を認めた。12/11　白内障治療のため、他院に入院となった。右白内障手術。12/13　左白内障手術。12/14　術後経過良好であり退院となった。
なお、被験者には白内障以外の有害事象として喘息、蕁麻疹、亜イレウス、蓄膿、発疹、鼻咽頭炎、口腔ヘルペス及び肝機能検査異常が報告された。

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：酸化マグネシウム、セレコキシブ、ナフトピジル、ゾレドロン酸水和物、メシル酸ガレノキサシン水和物、テオフィリン、ツロブテロール、フェキソフェナジン塩酸塩、センノシド

治験薬との因果関係：関連なし

治験責任医師のコメント：加齢による影響が大きいと考えられるため、治験薬及び治験手順との因果関係はなしと判断した。白内障を指摘された＊8　10月19日を有害事象発現日とする。同年※　12月11日に手術のため入院となったことから重篤と判断する。

治験依頼者の見解：治験薬との関連はないと考える。

x）鼠径ヘルニア（症例番号：0219-011、6[redacted]歳）

既往歴：なし

有害事象の発現時期：治験薬投与後75日目

経過：20[redacted]3/28　治験薬投与開始。6/10　消化器内科受診し、右鼠径部の違和感の訴えあり。CTでは異常所見なし。6/18　消化器内科受診し、右鼠径部に時々自発痛があるとの訴えあり。6/28　右下腹痛があり、消化器内科受診。立位で鼠径部に腫

＊8：「治験薬投与開始年※」

瘤上の触知あり、鼠径ヘルニアが疑われるため、内分泌・総合外科へ紹介された。7/2　内分泌・総合外科受診し、鼠径ヘルニアと診断された。7/16　手術のため、他院入院となった。7/17　鼠径ヘルニア修復術施行。7/21　術後経過良好であり、退院となった。
なお、被験者には鼠径ヘルニア以外の有害事象として緊張性膀胱、憩室炎、倦怠感、口渇、創合併症、尿中血陽性、ほてり、脂肪肝、糖尿病及び不眠症が報告された。

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：イルベサルタン、メトホルミン塩酸塩、ロスバスタチンカルシウム、シタグリプチンリン酸塩水和物、ミノドロン酸水和物、コハク酸ソリフェナシン、トスフロキサシントシル酸塩水和物、レボフロキサシン水和物、酸化マグネシウム

治験薬との因果関係：関連なし

治験責任医師のコメント：3年前※3/10 に前立腺全摘除術を施行されており、その合併症と考えられるため、治験薬及び治験手順との因果関係はなしと判断した。右鼠径ヘルニアの症状とみられる右鼠径部の違和感を自覚した＊8　6/10 を有害事象発現日とする。同年※ 7/16 に入院となったため重篤と判断する。

治験依頼者の見解：前立腺全摘術を行った場合、鼠径ヘルニア発症のリスクが高くなることが知られていることから、治験薬との関連はないと考える。

3）その他の重要な有害事象

本治験では、特に確認すべき重要な有害事象を治験実施計画書で規定しなかったため、治験薬の投与中止に至った有害事象をその他の重要な有害事象とした。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で 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。

(4) 臨床検査

SOC が「臨床検査」に分類される有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で 27.2%（22/81 例）、TAP-144-SR(3M)群で 31.6%（25/79 例）に認められた。両群で最も多くみられた有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり、TAP-144-SR(6M)群で 6.2%（5/81 例）、TAP-144-SR(3M)群で 8.9%（7/79 例）にみられた。治験薬との因果関係が否定できない血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、TAP-144-SR(6M)群で 1.2%（1/81 例）、TAP-144-SR(3M)群で 2.5%（2/79 例）であった。

「臨床検査」に分類される有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であったが、Grade 3 の有害事象は、TAP-144-SR(6M)群でリンパ球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 例に認められ、TAP-144-SR(3M)群で、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 例に認めら

＊8：「治験薬投与開始年※」


※新薬承認情報提供時に本項を置き換えた

れた。Grade 4 の有害事象は、TAP-144-SR(3M)群で、血中トリグリセリド増加が 1 例に認められた。これら「臨床検査」の有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、Grade 4 の血中トリグリセリド増加 1 例が TAP-144-SR(3M)群に認められた。TAP-144-SR(6M)群で Grade 3 以上の報告はなかった。

最も多くみられた有害事象に関する血中クレアチンホスホキナーゼの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、投与 4 週後で、14.6 ± 60.70、-6.8 ± 86.32、投与 12 週後で-1.6 ± 42.67、14.5 ± 202.90、投与 24 週後で-1.3 ± 40.27、-5.4 ± 79.06、投与 48 週後で 3.2 ± 50.40、-12.6 ± 75.48 であった。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の「糖尿病」に関連したグルコースについて、その変化量（平均値 ± 標準偏差）は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、投与 4 週後で 0.4 ± 19.49 mg/dL、-0.2 ± 17.38 mg/dL、投与 12 週後で-2.1 ± 17.29 mg/dL、5.8 ± 18.87 mg/dL、投与 24 週後で-2.6 ± 14.47 mg/dL、0.8 ± 12.69 mg/dL、投与 48 週後で-3.1 ± 23.02 mg/dL、2.5 ± 22.50 mg/dL であった。いずれの臨床検査値の変化量も、両群間で違いはみられなかった。

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

(5) バイタルサイン

SOC が「臨床検査」に分類される有害事象のうち、バイタルサインに関連した有害事象として体重増加が TAP-144-SR(6M)群に 1 例、TAP-144-SR(3M)群に 5 例、体重減少が TAP-144-SR(6M)群に 1 例、血圧低下が TAP-144-SR(6M)群に 1 例認められたが、いずれも Grade 2 以下であった。

バイタルサインに関連した有害事象として認められた体重増加、体重減少及び血圧低下の変動について、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の治験薬投与前からの体重の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ投与 24 週後で 0.43 ± 1.511 kg、0.67 ± 1.806 kg、投与 48 週後で 0.41 ± 2.206 kg、0.72 ± 2.288 kg であった。収縮期血圧の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ投与 24 週後で-2.6 ± 16.46 mmHg、-2.8 ± 12.78 mmHg、投与 48 週後で-0.4 ± 16.60 mmHg、-3.9 ± 14.91 mmHg であり、また、拡張期血圧の変化量（平均値 ± 標準偏差）では、それぞれ投与 24 週後で-0.7 ± 10.81 mmHg、0.0 ± 8.15 mmHg、投与 48 週後で-2.1 ± 10.38 mmHg、-1.6 ± 8.87 mmHg であった。いずれのバイタルサインの変化量も、両群間で違いはみられなかった。

その他、脈拍数及び体温に関連した有害事象は認められなかった。

(6) 12 誘導心電図

SAS を対象に、心電図パラメータ QTcF 間隔及び変化量の要約統計量を表 2.7.6.2-28 に、心電図パラメータ QTcF 間隔の治験薬投与開始前からの変化量を表 2.7.6.2-29 に、心電図パラメータ QTcF 間隔絶対値の延長を表 2.7.6.2-30 に示した。

QTcF 変化量について、TAP-144-SR(6M)群では、治験薬投与開始前（平均値 ± SD）が 429.0 ± 15.75 msec、投与 48 週後が 428.1 ± 16.42 msec を示し、投与 48 週後の変化量は、-0.9 ± 12.16 msec であった。TAP-144-SR(3M)群では、治験薬投与開始前（平均値 ± SD）が

436.2 ± 15.63 msec、投与 48 週後が 431.7 ± 16.05 msec を示し、投与 48 週後の変化量は、-4.6 ± 11.64 msec であった。治験薬投与開始前から投与 48 週後までの QTcF の変化量は、ほぼ変化しなかった。

QTcF の変化量が 30 msec を超えた症例は、TAP-144-SR(6M)群で、投与 48 週後 1 例（症例番号：0203-006）、TAP-144-SR(3M)群では、投与 24 週後 1 例（症例番号：0202-002）及び投与 48 週後 1 例（症例番号：0222-002）にみられた。両群ともに、変化量が 60 msec を超えた症例はいなかった。

QTcF 間隔が 450 msec を超えた症例は TAP-144-SR(6M)群では、治験薬投与開始前 8.6%（7/81 例）、投与 1 時間後 8.6%（7/81 例）、投与 24 週後 7.5%（6/80 例）及び投与 48 週後 7.7%（6/78 例）にみられた。このうち、治験薬投与開始前から投与 48 週後までの QTcF 間隔が 480 msec を超えた症例はいなかった。一方、TAP-144-SR(3M)群では、QTcF 間隔が 450 msec を超えた症例は、治験薬投与開始前 17.7%（14/79 例）、投与 1 時間後 19.0%（15/79 例）、投与 24 週後 20.3%（16/79 例）及び投与 48 週後 12.0%（9/75 例）にみられた。このうち、QTcF 間隔が 480 msec を超えた症例は、投与 1 時間後 1 例（症例番号：0215-003）、投与 48 週後 1 例（症例番号：0204-005）にみられた。

なお、以下の基準に該当した症例について、心電図判定委員会を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（評価対象 2 例）及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（評価対象 3 例）に開催されたが、判定委員が「臨床的に問題あり」と評価した症例はいなかった。

1）治験薬との因果関係が否定されない心電図及び循環器に関連する有害事象を認めた症例
2）QTcF 間隔が baseline を除くいずれかの時点で 480 msec を超えた症例
3）QTcF 間隔が baseline に比べて 30 msec を超える延長を認めた症例

**表 2.7.6.2-28　心電図パラメータ QTcF 間隔及び変化量の要約統計量（SAS）**

| 評価時点 | | 投与群 | N | 平均値 | SD | 最小値 | 第 1 四分位 | 中央値 | 第 3 四分位 | 最大値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与開始前 | 測定値 | 6M | 81 | 429.0 | 15.75 | 390 | 419.0 | 427.0 | 439.0 | 473 |
| | | 3M | 79 | 436.2 | 15.63 | 400 | 426.0 | 436.0 | 447.0 | 480 |
| 1 時間 | 測定値 | 6M | 81 | 422.2 | 20.80 | 338 | 407.0 | 425.0 | 433.0 | 471 |
| | | 3M | 79 | 432.2 | 21.93 | 373 | 417.0 | 432.0 | 447.0 | 486 |
| | 変化量 | 6M | 81 | -6.9 | 16.28 | -109 | -10.0 | -5.0 | 0.0 | 17 |
| | | 3M | 79 | -4.0 | 13.59 | -88 | -10.0 | -2.0 | 1.0 | 24 |
| 24 週 | 測定値 | 6M | 80 | 425.0 | 20.01 | 353 | 410.0 | 427.5 | 435.0 | 471 |
| | | 3M | 79 | 433.4 | 18.91 | 395 | 418.0 | 432.0 | 446.0 | 480 |
| | 変化量 | 6M | 80 | -4.2 | 15.84 | -89 | -12.5 | -2.0 | 5.0 | 24 |
| | | 3M | 79 | -2.8 | 13.12 | -42 | -10.0 | -3.0 | 5.0 | 31 |
| 48 週 | 測定値 | 6M | 78 | 428.1 | 16.42 | 395 | 419.0 | 427.0 | 440.0 | 468 |
| | | 3M | 75 | 431.7 | 16.05 | 397 | 422.0 | 433.0 | 442.0 | 481 |
| | 変化量 | 6M | 78 | -0.9 | 12.16 | -28 | -9.0 | 0.0 | 7.0 | 32 |
| | | 3M | 75 | -4.6 | 11.64 | -43 | -10.0 | -5.0 | 2.0 | 33 |

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

表 2.7.6.2-29　心電図パラメータ QTcF 間隔の治験薬投与前からの変化量（SAS）

| 評価時点 | QTcF 間隔変化量(msec) | TAP-144-SR(6M)群 (N=81) | TAP-144-SR(3M)群 (N=79) |
|---|---|---|---|
| 1 時間 | Min <= - <= 30 | 81（100.0） | 79（100.0） |
| | 30 < - <= 60 | 0 | 0 |
| | 60 < - <= Max | 0 | 0 |
| 24 週 | Min <= - <= 30 | 80（100.0） | 78（98.7） |
| | 30 < - <= 60 | 0 | 1（1.3） |
| | 60 < - <= Max | 0 | 0 |
| 48 週 | Min <= - <= 30 | 77（98.7） | 74（98.7） |
| | 30 < - <= 60 | 1（1.3） | 1（1.3） |
| | 60 < - <= Max | 0 | 0 |

N 及び数字は発現例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.5.1-1（表 12.5-2）

表 2.7.6.2-30　心電図パラメータ QTcF 間隔絶対値の延長（SAS）

| 評価時点 | QTcF 間隔(msec) | TAP-144-SR(6M)群 (N=81) | TAP-144-SR(3M)群 (N=79) |
|---|---|---|---|
| 投与開始前 | Min <= - <= 450 | 74（91.4） | 65（82.3） |
| | 450 < - <= 480 | 7（8.6） | 14（17.7） |
| | 480 < - <= 500 | 0 | 0 |
| | 500 < - <= Max | 0 | 0 |
| 1 時間 | Min <= - <= 450 | 74（91.4） | 64（81.0） |
| | 450 < - <= 480 | 7（8.6） | 14（17.7） |
| | 480 < - <= 500 | 0 | 1（1.3） |
| | 500 < - <= Max | 0 | 0 |
| 24 週 | Min <= - <= 450 | 74（92.5） | 63（79.7） |
| | 450 < - <= 480 | 6（7.5） | 16（20.3） |
| | 480 < - <= 500 | 0 | 0 |
| | 500 < - <= Max | 0 | 0 |
| 48 週 | Min <= - <= 450 | 72（92.3） | 66（88.0） |
| | 450 < - <= 480 | 6（7.7） | 8（10.7） |
| | 480 < - <= 500 | 0 | 1（1.3） |
| | 500 < - <= Max | 0 | 0 |

N 及び数字は発現例数、（ ）内は発現頻度（%）
Source：5.3.5.1-1（表 12.5-3）

### 2.7.6.2.2.7 結論

ホルモン療法既治療の前立腺癌患者に対し、TAP-144-SR(3M)を対照にホルモン動態、薬物動態、安全性及び有効性について非盲検群間比較試験により検討した。

ホルモン動態については、主要評価項目の「治験薬投与期における血清中テストステロン濃度の去勢レベル（≤100 ng/dL）への維持率」が、TAP-144-SR(6M)群で 100.0%（両側 95%信頼区間：95.548～100.000）、TAP-144-SR(3M)群で 98.7%（両側 95%信頼区間：93.148～99.968）であった。両群の群間差の推定値は、1.3%（両側 95%信頼区間：-3.380～6.828）であり、両側 95%信頼区間の下側信頼限界が事前に設定した許容限界値の-10%を上回っていたことから、TAP-144-SR(6M)の TAP-144-SR(3M)に対する非劣性が検証された。

薬物動態については、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った。安全性については、有害事象の発現

頻度、臨床検査値、バイタルサインの変動、QTcF の変化量等の評価項目において、両群間で大きな違いはなかった。

以上のことから、TAP-144-SR(6M)は TAP-144-SR(3M)と同様にホルモン療法既治療の前立腺癌患者に対して有用性を示す薬剤であることが確認された。

## 2.7.6.3 閉経前乳癌術後患者（ホルモン療法未治療例）を対象とした試験（CPH-202 試験）：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

ホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象として、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。

### 2.7.6.3.1 試験方法

#### （1）概要

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

| 項　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 治験の目的 | 閉経前乳癌術後患者（ホルモン療法未治療例）を対象として、TAP-144-SR(6M)投与による血清中エストラジオール（$E_2$）濃度の抑制効果について、TAP-144-SR(3M)と比較して臨床的に劣らないことを検証する（投与 4 週から 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：閉経前乳癌術後患者（ホルモン療法未治療例）<br>2. 選択基準<br>下記の全てを満たす患者を対象とした。<br>(1) 日本人で原発巣が病理組織学的に乳癌と診断されている者<br>(2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である者<br>(3) 原発巣の Estrogen Receptor（ER）、Progesterone Receptor（PgR）の少なくとも一方が陽性であり、また、HER-2 が陰性である者<br>(4) TNM 分類（UICC, Seventh Edition, 2009 年分類に準拠）で T1～T3、N 不問、M0 である（登録時点の画像診断より、少なくとも肺・肝・骨への遠隔転移がないことが確認されている。ただし、画像診断は登録時点 12 週間前以内の成績を利用することも可とする）。また、腋窩リンパ節転移個数（n）は制限しない。<br>(5) 術式は不問とする。ただし、乳房温存術を施行した場合、原則として温存乳房に対する術後放射線照射を行うこととする。<br>(6) 術前治療及び本治験に先行する術後補助療法としての化学療法の有無は不問とする（化学療法の内容は医療機関ごとに統一することが望ましい）。<br>(7) 本登録時点の 12 週間前以内に月経が確認されている。又は、登録時点の 12 週間前以内に測定した FSH が 40 mIU/mL 未満かつ $E_2$ が 10 pg/mL 以上である。なお、化学療法を実施した場合、化学療法終了後 12 週間以内に化学閉経していないこと（FSH が 40 mIU/mL 未満かつ $E_2$ が 10 pg/mL 以上）が確認されている。<br>(8) 手術後 12 週間以内又は本治験に先行する術後補助療法（術後放射線照射を除く）終了後 12 週間以内に治験薬及びタモキシフェンクエン酸塩（TAM）の投与開始が可能である。ただし、本治験に先行する術後補助療法は登録時点には完了していること。<br>(9) 本登録時点の ECOG Performance Status（P.S.）が Grade 0 又は 1 である。<br>(10) スクリーニング時の検査において、肝機能、腎機能及び骨髄機能が以下の基準を満たす。<br>・肝機能：AST（GOT）≤3.0 × 基準値上限<br>ALT（GPT）≤3.0 × 基準値上限<br>・腎機能：クレアチニン＜1.5 × 基準値上限<br>・骨髄機能：白血球数 ≥ 3,000/$mm^3$<br>血小板数 ≥ 100,000/μL<br>ヘモグロビン ≥ 10.0 g/dL<br>(11) 治験期間中を通して非ホルモン性の避妊の実施に同意する者 |

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

| 項　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 対象 | (12) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者<br>(13) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に、症例による署名及び日付記入ができる者<br>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) 術前補助療法又は術後補助療法としてホルモン療法を実施した者<br>(2) 両側卵巣摘出、両側卵巣照射を行った者<br>(3) 炎症性乳癌又は両側性乳癌の者<br>(4) 非浸潤性乳管癌の者<br>(5) 重複癌のある患者及び過去に他臓器の癌と診断された者<br>(6) 妊婦又は授乳婦<br>(7) 治験薬の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体並びに TAM 又は TAM 類似薬（抗エストロゲン剤）に対して、過敏症の既往歴のある者<br>(8) 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>(9) 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>(10) 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>(11) 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 週間未満の者、又は最終観察が終了していない者<br>(12) その他、治験責任医師又は治験分担医師が症例として不適当と判断した者 |
| 計画症例数 | 計画症例数：主要評価項目の評価可能症例数として 1 群 74 例 計 148 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)製剤を閉経前乳癌患者に投与した試験成績が存在しないことから、TAP-144-SR(3M)/CPH-101［5］の TAP-144-SR(3M)群の「投与 4 週から 24 週後の血清中 $E_2$ 濃度の閉経期レベル（≤30 pg/mL）への抑制率」が 96.8%であることを参考に、各投与群の抑制率の想定値を共通で 96.8%とした。<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)群と TAP-144-SR(3M)群との比較」について、検出力を 80%確保するには 1 群あたり 74 例、合計 148 例が必要となる。そこで、主要評価項目の評価不能例の発生を 1 割程度見込んで、無作為化される症例として 1 群あたり 82 例、合計 164 例と設定した。 |

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

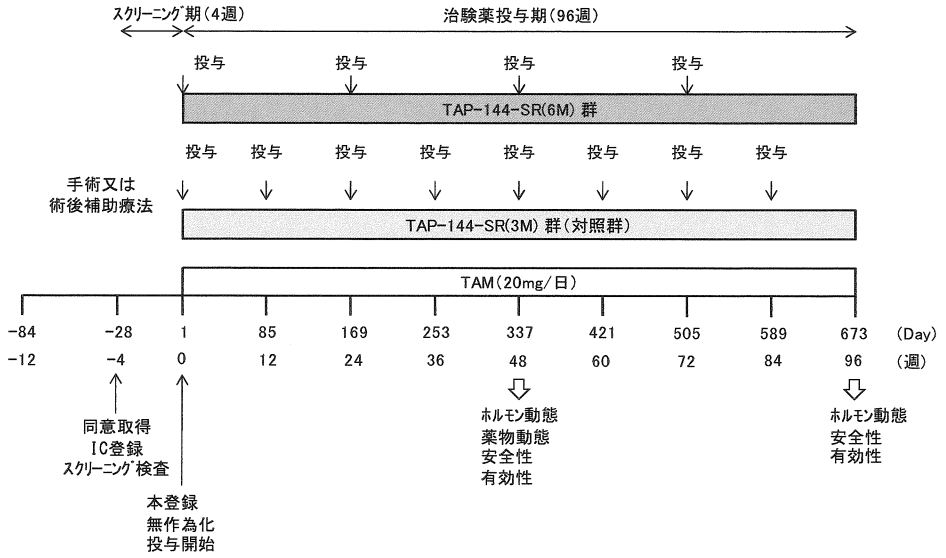
| 項　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 投与方法・投与量及び投与期間 | <br>TAP-144-SR(6M)群は、TAP-144 として 22.5 mg を 24 週間隔で 4 回皮下投与した。<br>TAP-144-SR(3M)群は、TAP-144 として 11.25 mg を 12 週間隔で 8 回皮下投与した。<br>両群ともに併用薬 TAM を毎日 20 mg 服用した。<br>治験期間はスクリーニング期 4 週間、治験薬投与期 96 週間の計 100 週間とした。 |
| 評価項目及びその評価基準 | 1. 主要評価項目<br>投与 4 週から 48 週後における血清中 $E_2$ 濃度の閉経期レベル（≤30 pg/mL）への抑制率<br>2. 副次評価項目<br>ホルモン動態：血清中 $E_2$ 濃度、血清中黄体形成ホルモン（LH）濃度、血清中卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度<br>有効性：無病生存期間（DFS；Disease Free Survival）、無遠隔再発生存期間（DDFS：Distant Disease Free Survival）<br>DFS 及び DDFS は無作為化した日からイベント発現日までの期間とした。<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、骨塩量（DXA 法） |

表 2.7.6.3-1　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」、「ホルモン動態データの解析対象集団」、「薬物動態データの解析対象集団」の 4 種類の解析対象集団を設ける。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」を対象として、投与 4 週から 48 週後における血清中 $E_2$ 濃度の閉経期レベル（≤30 pg/mL）への抑制率について、以下の解析を行う。<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 $E_2$ 濃度、血清中 LH 濃度、血清中 FSH 濃度<br>（有効性）<br>(2) DFS、DDFS<br>〔解析方法〕<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、Kaplan-Meier 法により投与群の時間分布を推定し、96 週無病生存率を算出した。また、96 週無病生存率について、Greenwood の公式に基づいて投与群の標準誤差を算出し、投与群別に両側 95%信頼区間を算出した。<br>4. その他の評価項目<br>・月経状況<br>・腫瘍マーカー（CEA、CA15-3） |
| 代表施設名及び施設数 | [redacted]　（治験責任医師：[redacted] [redacted] 他<br>計 20 施設 |
| 治験期間 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～2014 年 12 月 15 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 2.7.6.3-2 に示した。

## 表 2.7.6.3-2　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 | | |

### 2.7.6.3.2 試験成績

#### 2.7.6.3.2.1 症例の内訳

同意を取得した症例は180例であり、13例が無作為化されなかった。無作為化された症例167例のうち、全例が治験薬を投与され、その内訳はTAP-144-SR(6M)群で83例、TAP-144-SR(3M)群で84例であった。

治験薬が投与された症例のうち、投与96週後までの完了例はTAP-144-SR(6M)群で75例、TAP-144-SR(3M)群で75例であり、投与96週後までの未完了例は、TAP-144-SR(6M)群で8例、TAP-144-SR(3M)群で9例であった。未完了の理由の内訳は、有害事象が9例［TAP-144-SR(6M)群：4例、TAP-144-SR(3M)群：5例］、治験実施計画書からの重大な逸脱1例［TAP-144-SR(6M)群：1例］、有効性の欠如1例［TAP-144-SR(6M)群：1例］、再発が2例［TAP-144-SR(6M)群：1例、TAP-144-SR(3M)群：1例］、二次癌の発現が1例［TAP-144-SR(3M)群:1例］及び自発的中止が3例［TAP-144-SR(6M)群:1例、TAP-144-SR(3M)群：2例］であった。

#### 2.7.6.3.2.2 症例背景

症例背景を表2.7.6.3-3に示した。人口統計学的特性は両群間で大きな違いはみられなかった。

表2.7.6.3-3　症例背景（無作為化された症例）

| | | TAP-144-SR(6M)群 (N=83) | TAP-144-SR(3M)群 (N=84) | 合計 (N=167) |
|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | Min <= - <= 39 | 13 (15.7) | 12 (14.3) | 25 (15.0) |
| | 40 <= - <= 44 | 29 (34.9) | 30 (35.7) | 59 (35.3) |
| | 45 <= - <= Max | 41 (49.4) | 42 (50.0) | 83 (49.7) |
| | 平均値 ± SD | 44.2 ± 4.90 | 44.0 ± 5.18 | 44.1 ± 5.03 |
| 身長 (cm) | Min <= - <= 149 | 2 (2.4) | 3 (3.6) | 5 (3.0) |
| | 150 <= - <= 159 | 40 (48.2) | 53 (63.1) | 93 (55.7) |
| | 160 <= - <= Max | 41 (49.4) | 28 (33.3) | 69 (41.3) |
| | 平均値 ± SD | 159.3 ± 5.11 | 158.1 ± 5.00 | 158.7 ± 5.08 |
| 体重 (kg) | Min <= -< 50.0 | 25 (30.1) | 29 (34.5) | 54 (32.3) |
| | 50.0 <= -< 60.0 | 40 (48.2) | 40 (47.6) | 80 (47.9) |
| | 60.0 <= - <= Max | 18 (21.7) | 15 (17.9) | 33 (19.8) |
| | 平均値 ± SD | 54.48 ± 7.670 | 53.57 ± 7.498 | 54.02 ± 7.574 |
| BMI ($kg/m^2$) | Min <= -< 18.5 | 8 (9.6) | 13 (15.5) | 21 (12.6) |
| | 18.5 <= -< 25.0 | 63 (75.9) | 61 (72.6) | 124 (74.3) |
| | 25.0 <= -< 30.0 | 12 (14.5) | 9 (10.7) | 21 (12.6) |
| | 30.0 <= - <= Max | 0 (0.0) | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| | 平均値 ± SD | 21.50 ± 3.042 | 21.45 ± 2.902 | 21.48 ± 2.964 |
| 術式 | 乳房温存手術 | 53 (63.9) | 58 (69.0) | 111 (66.5) |
| | 乳房切除術 | 30 (36.1) | 26 (31.0) | 56 (33.5) |

表 2.7.6.3-3　症例背景（無作為化された症例）（続き）

| | | TAP-144-SR(6M)群 (N=83) | TAP-144-SR(3M)群 (N=84) | 合計 (N=167) |
|---|---|---|---|---|
| 病理診断名 | 乳頭腺管癌 | 33 (39.8) | 36 (42.9) | 69 (41.3) |
| | 充実腺管癌 | 7 (8.4) | 4 (4.8) | 11 (6.6) |
| | 硬癌 | 30 (36.1) | 34 (40.5) | 64 (38.3) |
| | 粘液癌 | 4 (4.8) | 1 (1.2) | 5 (3.0) |
| | 浸潤性小葉癌 | 6 (7.2) | 6 (7.1) | 12 (7.2) |
| | 管状腺癌 | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 1 (0.6) |
| | 浸潤性微小乳頭癌 | 1 (1.2) | 3 (3.6) | 4 (2.4) |
| | 特殊癌（その他） | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 1 (0.6) |
| TNM 分類 | T1 | 63 (75.9) | 64 (76.2) | 127 (76.0) |
| | T2 | 19 (22.9) | 18 (21.4) | 37 (22.2) |
| | T3 | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 3 (1.8) |
| | N0 | 78 (94.0) | 81 (96.4) | 159 (95.2) |
| | N1 | 5 (6.0) | 3 (3.6) | 8 (4.8) |
| | M0 | 83 (100.0) | 84 (100.0) | 167 (100.0) |
| TNM 分類の病期（Stage） | I | 61 (73.5) | 61 (72.6) | 122 (73.1) |
| | IIA | 19 (22.9) | 21 (25.0) | 40 (24.0) |
| | IIB | 2 (2.4) | 2 (2.4) | 4 (2.4) |
| | IIIA | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 1 (0.6) |
| 組織学的腫瘍径（cm） | Min <= - <= 2.0 | 65 (78.3) | 66 (78.6) | 131 (78.4) |
| | 2.0 < - <= Max | 18 (21.7) | 18 (21.4) | 36 (21.6) |
| | 平均値 ± SD | 1.64 ± 1.312 | 1.55 ± 1.023 | 1.59 ± 1.173 |
| 腋窩リンパ節転移個数 | 有 | 15 (18.1) | 14 (16.7) | 29 (17.4) |
| | 無 | 68 (81.9) | 70 (83.3) | 138 (82.6) |
| | 0 | 68 (81.9) | 70 (83.3) | 138 (82.6) |
| | 1 <= - <= 3 | 15 (18.1) | 14 (16.7) | 29 (17.4) |
| | 4 <= - <= Max | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 平均値 ± SD | 0.2 ± 0.46 | 0.2 ± 0.57 | 0.2 ± 0.52 |
| 手術又は先行する術後補助療法から治験薬投与までの期間（日） | Min <= - <= 28 | 6 (7.2) | 9 (10.7) | 15 (9.0) |
| | 29 <= - <= 56 | 42 (50.6) | 43 (51.2) | 85 (50.9) |
| | 57 <= - <= Max | 35 (42.2) | 32 (38.1) | 67 (40.1) |
| | 平均値 ± SD | 55.4 ± 21.69 | 51.8 ± 16.01 | 53.6 ± 19.08 |
| 原発巣 ER・PgR | ER 陽性・PgR 陽性 | 82 (98.8) | 82 (97.6) | 164 (98.2) |
| | ER 陽性・PgR 陰性 | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 3 (1.8) |
| | ER 陰性・PgR 陽性 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| HER2（IHC 法） | 0 | 37 (44.6) | 33 (39.3) | 70 (41.9) |
| | 1+ | 33 (39.8) | 28 (33.3) | 61 (36.5) |
| | 2+ | 7 (8.4) | 13 (15.5) | 20 (12.0) |
| | 3+ | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 未実施 | 6 (7.2) | 10 (11.9) | 16 (9.6) |
| HER2（FISH 法） | 陽性 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 陰性 | 13 (15.7) | 23 (27.4) | 36 (21.6) |
| | equivocal | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 未実施 | 70 (84.3) | 61 (72.6) | 131 (78.4) |
| ECOG P.S. | 0 | 83 (100.0) | 84 (100.0) | 167 (100.0) |
| | 1 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 月経（初回投与前まで） | 有 | 82 (98.8) | 81 (96.4) | 163 (97.6) |
| | 無 | 1 (1.2) | 3 (3.6) | 4 (2.4) |

表 2.7.6.3-3　症例背景（無作為化された症例）（続き）

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

N：症例数、（ ）内は症例割合（%）、SD：標準偏差
Source：5.3.5.1-2（表 11.2-1）

### 2.7.6.3.2.3 ホルモン動態の解析

#### （1）主要評価項目：血清中 $E_2$ 濃度の閉経期レベル（≤ 30 pg/mL）への抑制率（投与 4～48 週後）

最大の解析対象集団（治験薬を少なくとも 1 回以上投与された症例。以下、FAS）167 例〔TAP-144-SR(6M)群：83 例、TAP-144-SR(3M)群：84 例〕を対象に治験薬投与開始 4 週後から投与 48 週後における血清中 $E_2$ 濃度の閉経期レベル（≤30 pg/mL）への抑制率を表 2.7.6.3-4 に示した。投与 4 週後から投与 48 週後における血清中 $E_2$ 濃度の閉経期レベルへの抑制率は TAP-144-SR(6M)群で 97.6%（81/83 例）、TAP-144-SR(3M)群で 96.4%（81/84 例）であった。両群の群間差〔TAP-144-SR(6M)群－TAP-144-SR(3M)群〕の推定値は 1.2%（両側 95%信頼区間：-5.241%～7.806%）を示し、両側 95%信頼区間の下側信頼限界が事前に設定した許容限界値の-10%を上回ったことから、TAP-144- SR(6M)投与の血清中 $E_2$ 濃度の抑制効果において、TAP-144-SR(3M)に対する非劣性が検証された。

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（無作為化された症例のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、主要評価項目が評価可能な症例。以下、HAS）を対象に、副解析として上記と同様な解析を行った。HAS を対象とした場合の、投与 4 週後から投与 48 週後における血清中 $E_2$ 濃度の閉経期レベルへの抑制率は TAP-144-SR(6M)群で 98.7%（75/76 例）、TAP-144-SR(3M)群で 96.3%（77/80 例）であった。抑制率の群間差〔TAP-144-SR(6M)群－TAP-144-SR(3M)群〕の推定値は 2.4%（両側 95%信頼区間：-3.839%～9.226%）を示し、両側 95%信頼区間の下側信頼限界が事前に設定した許容限界値の-10%を上回ったことから、FAS を対象とした主解析と同様に、HAS を対象とした場合でも、TAP-144-SR(6M)の TAP-144-SR(3M)に対する非劣性が示された。

表 2.7.6.3-4　血清中 $E_2$ 濃度の閉経期レベル（≤ 30 pg/mL）への抑制率（投与 4 週～48 週後）（FAS）

| | TAP-144-SR(6M)群 | TAP-144-SR(3M)群 |
|---|---|---|
| 対象症例数（例） | 83 | 84 |
| 抑制した症例数（例） | 81 | 81 |
| 抑制率の点推定値（%）（両側 95%信頼区間） | 97.6（91.565, 99.707） | 96.4（89.916, 99.257） |
| 群間差（%）（TAP-144-SR(6M)群-TAP-144-SR(3M)群）（両側 95%信頼区間） | 1.2（-5.241, 7.806） | |

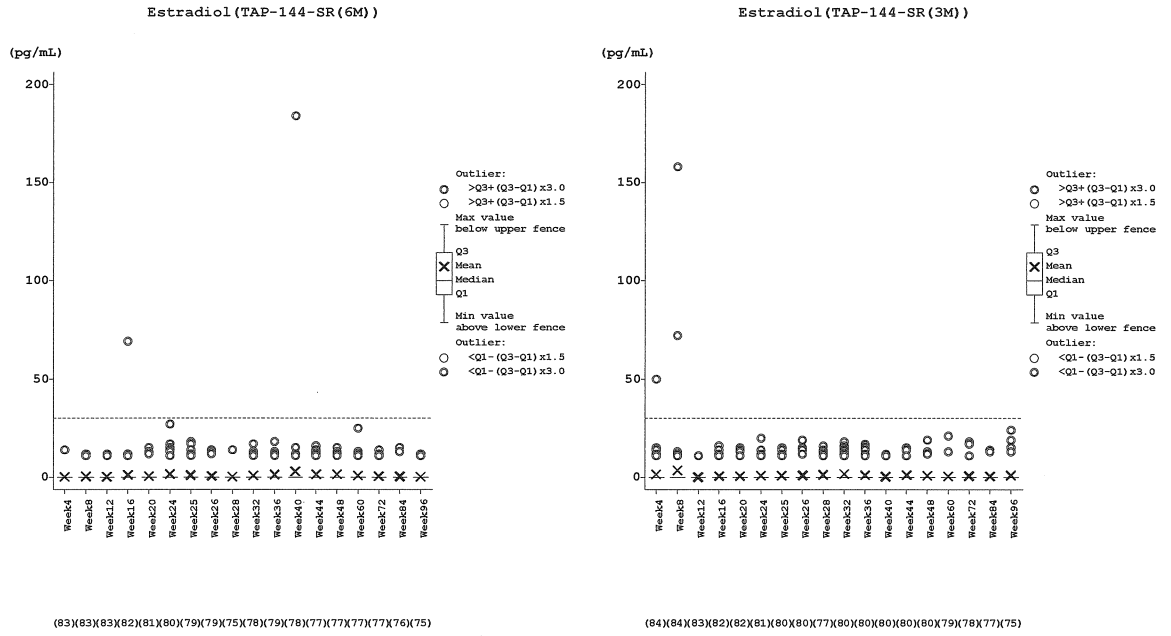
Source：5.3.5.1-2（表 11.4-1）

### （2）副次評価項目

#### 1）血清中 $E_2$ 濃度

FAS を対象に、血清中 $E_2$ 濃度の経時的推移を図 2.7.6.3-1、評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.3-5 に示した。なお、定量限界未満の値は 0 として取り扱った。

本治験では、投与開始前の性周期を考慮した投与を行っていないことから、両群ともに投与開始時の血清中 $E_2$ 濃度のばらつきがあるものの、投与直後（1 時間～6 時間後）に急激に上昇した後、投与 4 週後には、血清中 $E_2$ 濃度の中央値は、両群とも 0 pg/mL と閉経期レベル（≤30 pg/mL）を下回った。その効果は投与 96 週後まで持続し、投与 48 週以降に血清中 $E_2$ 濃度が 30 pg/mL を超えた被験者は両群ともにいなかった。




Source：5.3.5.1-2（図 11.4-1）

図 2.7.6.3-1　血清中 $E_2$ 濃度の推移（投与 4 週～96 週後）（FAS）

表 2.7.6.3-5　血清中 $E_2$ 濃度の推移（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 | 83 | 95.0 | 0 - 652 | 168.0 | 162.99 | 84 | 99.0 | 0 - 533 | 138.2 | 125.45 |
| Day 1（1 hr） | 82 | 94.5 | 0 - 616 | 165.5 | 156.37 | 84 | 110.5 | 0 - 518 | 135.6 | 118.08 |
| Day 1（3 hr） | 24 | 102.0 | 0 - 602 | 192.7 | 190.68 | 21 | 64.0 | 15 - 404 | 101.7 | 106.93 |
| Day 1（6 hr） | 24 | 153.5 | 0 - 681 | 214.3 | 186.00 | 21 | 99.0 | 16 - 533 | 131.5 | 125.31 |
| Day 2 | 83 | 146.0 | 0 - 693 | 166.2 | 108.97 | 84 | 115.5 | 0 - 333 | 130.6 | 75.20 |
| Day 3 | 83 | 100.0 | 0 - 417 | 114.6 | 86.48 | 84 | 87.5 | 0 - 311 | 96.6 | 65.61 |
| Day 4 | 83 | 108.0 | 0 - 543 | 143.9 | 123.90 | 84 | 110.0 | 0 - 453 | 125.1 | 94.52 |
| 1 週(Day 8) | 83 | 56.0 | 0 - 904 | 134.6 | 188.54 | 84 | 112.0 | 0 - 981 | 165.6 | 197.14 |
| 2 週(Day 15) | 83 | 13.0 | 0 - 866 | 87.3 | 176.50 | 84 | 0.0 | 0 - 1220 | 99.0 | 239.51 |
| 3 週(Day 22) | 83 | 0.0 | 0 - 196 | 9.6 | 32.09 | 84 | 0.0 | 0 - 722 | 18.2 | 99.40 |
| 4 週(Day 29) | 83 | 0.0 | 0 - 14 | 0.2 | 1.54 | 84 | 0.0 | 0 - 50 | 1.5 | 6.27 |
| 8 週(Day 57) | 83 | 0.0 | 0 - 12 | 0.4 | 2.13 | 84 | 0.0 | 0 - 158 | 3.6 | 18.98 |
| 12 週(Day 85) | 83 | 0.0 | 0 - 12 | 0.3 | 1.78 | 83 | 0.0 | 0 - 11 | 0.1 | 1.21 |
| 16 週(Day 113) | 82 | 0.0 | 0 - 69 | 1.1 | 7.80 | 82 | 0.0 | 0 - 16 | 0.6 | 2.90 |
| 20 週(Day 141) | 81 | 0.0 | 0 - 15 | 0.5 | 2.55 | 82 | 0.0 | 0 - 15 | 0.6 | 2.89 |
| 24 週(Day 169) | 80 | 0.0 | 0 - 27 | 1.6 | 4.88 | 81 | 0.0 | 0 - 20 | 0.9 | 3.44 |
| 25 週(Day 176) | 79 | 0.0 | 0 - 18 | 1.1 | 3.77 | 80 | 0.0 | 0 - 15 | 0.8 | 3.29 |
| 26 週(Day 183) | 79 | 0.0 | 0 - 14 | 0.6 | 2.82 | 80 | 0.0 | 0 - 19 | 1.0 | 3.91 |
| 28 週(Day 197) | 75 | 0.0 | 0 - 14 | 0.2 | 1.62 | 77 | 0.0 | 0 - 16 | 1.3 | 3.99 |
| 32 週(Day 225) | 78 | 0.0 | 0 - 17 | 0.8 | 3.25 | 80 | 0.0 | 0 - 18 | 1.8 | 4.71 |
| 36 週(Day 253) | 79 | 0.0 | 0 - 18 | 1.3 | 3.86 | 80 | 0.0 | 0 - 17 | 1.1 | 3.80 |
| 40 週(Day 281) | 78 | 0.0 | 0 - 184 | 3.0 | 20.94 | 80 | 0.0 | 0 - 12 | 0.4 | 2.23 |
| 44 週(Day 309) | 77 | 0.0 | 0 - 16 | 1.5 | 4.22 | 80 | 0.0 | 0 - 15 | 1.2 | 3.78 |
| 48 週(Day 337) | 77 | 0.0 | 0 - 15 | 1.5 | 4.13 | 80 | 0.0 | 0 - 19 | 0.8 | 3.53 |
| 60 週(Day 421) | 77 | 0.0 | 0 - 25 | 0.8 | 3.65 | 79 | 0.0 | 0 - 21 | 0.6 | 3.10 |
| 72 週(Day 505) | 77 | 0.0 | 0 - 14 | 0.5 | 2.41 | 78 | 0.0 | 0 - 18 | 0.7 | 3.25 |
| 84 週(Day 589) | 76 | 0.0 | 0 - 15 | 0.4 | 2.26 | 77 | 0.0 | 0 - 14 | 0.5 | 2.66 |
| 96 週(Day 673) | 75 | 0.0 | 0 - 12 | 0.3 | 1.87 | 75 | 0.0 | 0 - 24 | 0.9 | 4.13 |

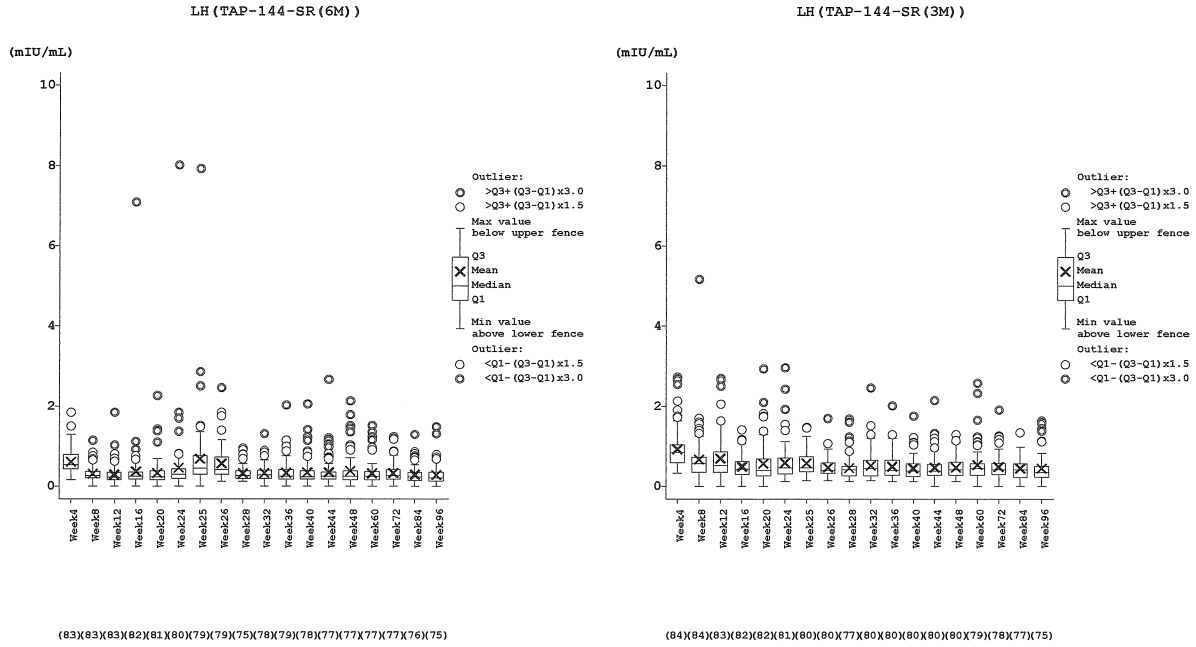
N 及び数字は症例数（例）、単位：pg/mL
Source：5.3.5.1-2（表 11.4-3）

### 2）血清中 LH 濃度

FAS を対象に、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 2.7.6.3-6、経時的推移を図 2.7.6.3-2 に示した。なお、定量限界未満の値は 0 として取り扱った。

投与 4 週後の血清中 LH 濃度は、両群ともに 1 mIU/mL（中央値）以下に抑制され、以降投与 96 週後まで 1 mIU/mL 以下のレベルで維持された。血清中 $E_2$ 濃度と同様に投与 4 週後時

点で抑制され、その効果は投与 96 週後まで持続しており、両群間にほとんど差は認められなかった。




Source：5.3.5.1-2（図 11.4-2）

図 2.7.6.3-2　血清中 LH 濃度の推移（投与 4 週～96 週後）（FAS）

表 2.7.6.3-6　血清中 LH 濃度の推移（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 | 83 | 4.250 | 0.69 - 65.33 | 7.234 | 9.3654 | 84 | 4.490 | 0.77 - 40.17 | 8.220 | 8.7936 |
| Day 1（1 hr） | 82 | 27.730 | 8.12 - 250.00 | 46.351 | 51.8611 | 84 | 30.585 | 2.78 - 207.30 | 46.643 | 44.3223 |
| Day 1（3 hr） | 24 | 88.020 | 24.64 - 250.00 | 86.221 | 49.5337 | 21 | 63.260 | 12.00 - 153.60 | 67.293 | 35.2749 |
| Day 1（6 hr） | 24 | 64.750 | 32.54 - 198.90 | 76.164 | 43.5889 | 21 | 61.210 | 12.68 - 106.10 | 58.220 | 24.0035 |
| Day 2 | 83 | 14.990 | 3.22 - 90.63 | 19.526 | 14.2992 | 84 | 19.755 | 1.84 - 154.30 | 27.598 | 22.9004 |
| Day 3 | 83 | 7.310 | 1.28 - 27.86 | 8.513 | 5.3194 | 84 | 10.500 | 1.73 - 59.52 | 13.023 | 9.5356 |
| Day 4 | 83 | 5.830 | 1.13 - 41.16 | 7.914 | 6.3220 | 84 | 9.375 | 1.63 - 56.11 | 11.646 | 8.8309 |
| 1 週(Day 8) | 83 | 3.190 | 0.75 - 25.08 | 4.759 | 4.3303 | 84 | 4.475 | 1.18 - 29.68 | 5.604 | 4.4860 |
| 2 週(Day 15) | 83 | 2.460 | 0.76 - 10.56 | 2.922 | 1.8193 | 84 | 1.990 | 0.75 - 9.65 | 2.571 | 1.7685 |
| 3 週(Day 22) | 83 | 1.020 | 0.24 - 4.39 | 1.196 | 0.7595 | 84 | 1.085 | 0.38 - 5.35 | 1.293 | 0.8134 |
| 4 週(Day 29) | 83 | 0.540 | 0.16 - 1.85 | 0.611 | 0.2817 | 84 | 0.845 | 0.33 - 2.73 | 0.927 | 0.5008 |
| 8 週(Day 57) | 83 | 0.270 | 0.00 - 1.15 | 0.310 | 0.1798 | 84 | 0.570 | 0.00 - 5.17 | 0.667 | 0.6098 |
| 12 週(Day 85) | 83 | 0.220 | 0.00 - 1.84 | 0.287 | 0.2491 | 83 | 0.520 | 0.00 - 2.70 | 0.696 | 0.5393 |
| 16 週(Day 113) | 82 | 0.245 | 0.00 - 7.08 | 0.372 | 0.7745 | 82 | 0.430 | 0.00 - 1.42 | 0.496 | 0.2775 |
| 20 週(Day 141) | 81 | 0.240 | 0.00 - 2.26 | 0.329 | 0.3334 | 82 | 0.405 | 0.00 - 2.93 | 0.563 | 0.4860 |
| 24 週(Day 169) | 80 | 0.290 | 0.00 - 8.01 | 0.462 | 0.9104 | 81 | 0.460 | 0.11 - 2.96 | 0.589 | 0.4931 |

表 2.7.6.3-6　血清中 LH 濃度の推移（FAS）（続き）

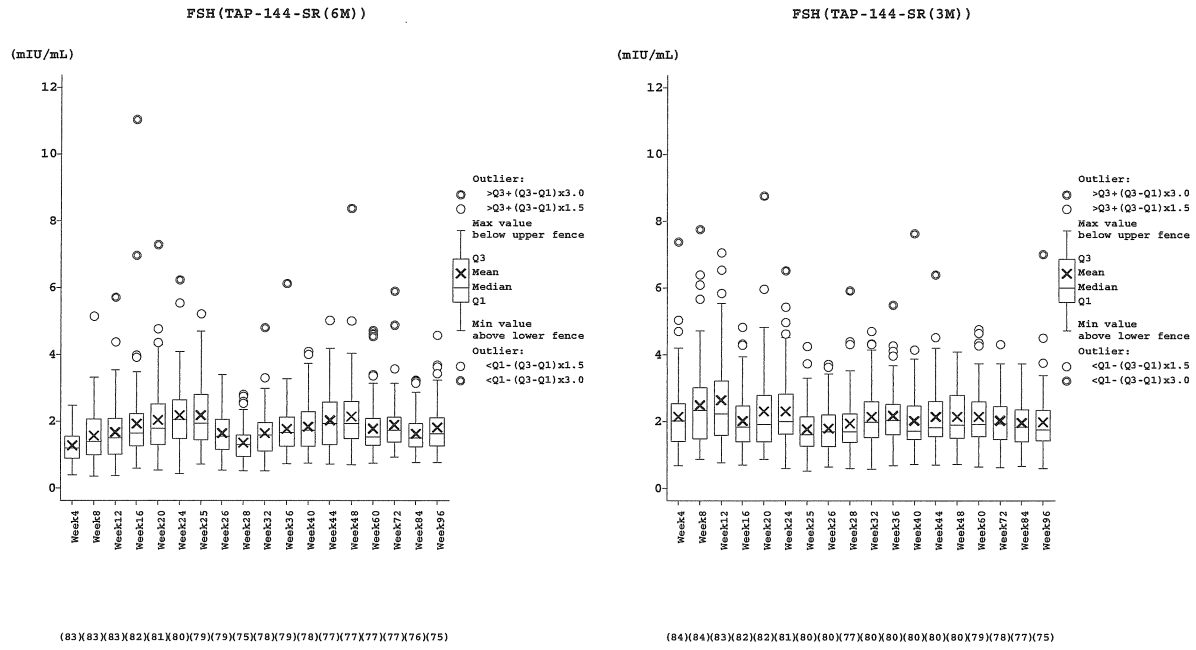
| 評価時点 | TAP-144-SR(6M)群 | | | | | TAP-144-SR(3M)群 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | 中央値 | Min-Max | 平均値 | SD | N | 中央値 | Min-Max | 平均値 | SD |
| 25 週(Day 176) | 79 | 0.450 | 0.00 - 7.92 | 0.680 | 0.9522 | 80 | 0.455 | 0.15 - 1.47 | 0.577 | 0.2942 |
| 26 週(Day 183) | 79 | 0.410 | 0.12 - 2.46 | 0.563 | 0.4052 | 80 | 0.405 | 0.14 - 1.70 | 0.476 | 0.2465 |
| 28 週(Day 197) | 75 | 0.270 | 0.11 - 0.95 | 0.316 | 0.1928 | 77 | 0.410 | 0.11 - 1.68 | 0.456 | 0.2945 |
| 32 週(Day 225) | 78 | 0.280 | 0.00 - 1.31 | 0.328 | 0.2171 | 80 | 0.440 | 0.14 - 2.45 | 0.519 | 0.3630 |
| 36 週(Day 253) | 79 | 0.250 | 0.00 - 2.02 | 0.331 | 0.2910 | 80 | 0.395 | 0.11 - 2.01 | 0.497 | 0.3186 |
| 40 週(Day 281) | 78 | 0.240 | 0.00 - 2.05 | 0.343 | 0.3281 | 80 | 0.390 | 0.12 - 1.75 | 0.453 | 0.2715 |
| 44 週(Day 309) | 77 | 0.250 | 0.00 - 2.67 | 0.351 | 0.3702 | 80 | 0.385 | 0.00 - 2.14 | 0.474 | 0.3361 |
| 48 週(Day 337) | 77 | 0.250 | 0.00 - 2.12 | 0.381 | 0.3948 | 80 | 0.415 | 0.11 - 1.30 | 0.475 | 0.2588 |
| 60 週(Day 421) | 77 | 0.250 | 0.00 - 1.52 | 0.318 | 0.2934 | 79 | 0.440 | 0.00 - 2.57 | 0.536 | 0.4381 |
| 72 週(Day 505) | 77 | 0.260 | 0.00 - 1.24 | 0.322 | 0.2664 | 78 | 0.420 | 0.00 - 1.91 | 0.487 | 0.3058 |
| 84 週(Day 589) | 76 | 0.230 | 0.00 -1.30 | 0.286 | 0.2284 | 77 | 0.410 | 0.00 - 1.34 | 0.445 | 0.2590 |
| 96 週(Day 673) | 75 | 0.210 | 0.00 -1.48 | 0.278 | 0.2608 | 75 | 0.360 | 0.00 - 1.63 | 0.441 | 0.3299 |

N 及び数字は症例数（例）、単位：mIU/mL
Source：5.3.5.1-2（表 11.4-4）

### 3）血清中 FSH 濃度

FAS を対象に、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 2.7.6.3-7 及び経時的推移を図 2.7.6.3-3 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。

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




Source：5.3.5.1-2（図 11.4-3）

図 2.7.6.3-3　血清中 FSH 濃度の推移（投与 4 週～96 週後）（FAS）

表 2.7.6.3-7　血清中 FSH 濃度の推移（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 | 83 | 5.070 | 1.97 - 57.33 | 7.627 | 8.5185 | 84 | 5.605 | 2.03 - 66.13 | 10.360 | 12.5687 |
| Day 1（1 hr） | 82 | 9.520 | 4.01 - 102.42 | 14.692 | 15.2629 | 84 | 10.000 | 4.02 - 99.71 | 18.502 | 21.9173 |
| Day 1（3 hr） | 24 | 23.325 | 8.39 - 110.28 | 29.963 | 21.3284 | 21 | 19.950 | 10.06 - 74.66 | 24.912 | 16.1142 |
| Day 1（6 hr） | 24 | 27.460 | 11.19 - 147.78 | 35.829 | 28.3818 | 21 | 25.340 | 10.85 - 107.69 | 30.123 | 21.3958 |
| Day 2 | 83 | 10.080 | 2.78 - 93.70 | 14.083 | 12.7464 | 84 | 12.515 | 3.23 - 115.42 | 19.650 | 19.6841 |
| Day 3 | 83 | 6.180 | 2.86 - 45.56 | 8.048 | 6.4592 | 84 | 6.780 | 3.09 - 55.25 | 10.204 | 9.7194 |
| Day 4 | 83 | 6.100 | 2.84 - 37.79 | 7.374 | 5.5095 | 84 | 5.585 | 2.75 - 36.28 | 7.789 | 6.7688 |
| 1 週(Day 8) | 83 | 3.920 | 0.99 - 14.09 | 4.756 | 2.9574 | 84 | 3.035 | 1.19 - 11.62 | 3.589 | 2.0164 |
| 2 週(Day 15) | 83 | 1.820 | 0.58 - 7.49 | 2.219 | 1.2698 | 84 | 1.705 | 0.47 - 4.63 | 1.848 | 0.7939 |
| 3 週(Day 22) | 83 | 1.220 | 0.49 - 3.22 | 1.336 | 0.5996 | 84 | 1.570 | 0.49 - 4.68 | 1.770 | 0.7604 |
| 4 週(Day 29) | 83 | 1.200 | 0.39 - 2.48 | 1.272 | 0.4844 | 84 | 2.015 | 0.68 - 7.37 | 2.144 | 1.0840 |
| 8 週(Day 57) | 83 | 1.390 | 0.36 - 5.15 | 1.569 | 0.7572 | 84 | 2.345 | 0.87 - 7.75 | 2.491 | 1.2929 |
| 12 週(Day 85) | 83 | 1.490 | 0.37 - 5.72 | 1.677 | 0.8884 | 83 | 2.240 | 0.76 - 7.06 | 2.637 | 1.4087 |
| 16 週(Day 113) | 82 | 1.635 | 0.59 - 11.04 | 1.930 | 1.3951 | 82 | 1.830 | 0.69 - 4.82 | 2.012 | 0.8637 |
| 20 週(Day 141) | 81 | 1.780 | 0.53 - 7.28 | 2.031 | 1.1008 | 82 | 1.905 | 0.87 - 8.76 | 2.299 | 1.2966 |
| 24 週(Day 169) | 80 | 2.060 | 0.42 - 6.24 | 2.177 | 1.0180 | 81 | 2.000 | 0.59 - 6.52 | 2.307 | 1.1138 |

表 2.7.6.3-7　血清中 FSH 濃度の推移（FAS）（続き）

| 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 |
| 25 週(Day 176) | 79 | 1.940 | 0.71 - 5.22 | 2.181 | 0.9913 | 80 | 1.600 | 0.51 - 4.25 | 1.762 | 0.7059 |
| 26 週(Day 183) | 79 | 1.560 | 0.53 - 3.40 | 1.643 | 0.6533 | 80 | 1.700 | 0.64 - 3.71 | 1.785 | 0.7050 |
| 28 週(Day 197) | 75 | 1.310 | 0.52 - 2.81 | 1.359 | 0.5192 | 77 | 1.690 | 0.59 - 5.91 | 1.941 | 0.8872 |
| 32 週(Day 225) | 78 | 1.595 | 0.52 - 4.81 | 1.642 | 0.7035 | 80 | 1.980 | 0.57 - 4.69 | 2.138 | 0.8813 |
| 36 週(Day 253) | 79 | 1.660 | 0.73 - 6.12 | 1.767 | 0.8016 | 80 | 2.035 | 0.67 - 5.49 | 2.171 | 0.8460 |
| 40 週(Day 281) | 78 | 1.735 | 0.75 - 4.09 | 1.842 | 0.7685 | 80 | 1.710 | 0.71 - 7.62 | 2.022 | 0.9661 |
| 44 週(Day 309) | 77 | 1.930 | 0.72 - 5.01 | 2.024 | 0.8804 | 80 | 1.825 | 0.70 - 6.39 | 2.141 | 0.9547 |
| 48 週(Day 337) | 77 | 1.920 | 0.69 - 8.37 | 2.145 | 1.1354 | 80 | 1.885 | 0.72 - 4.09 | 2.139 | 0.8150 |
| 60 週(Day 421) | 77 | 1.530 | 0.74 - 4.71 | 1.775 | 0.8516 | 79 | 1.910 | 0.64 - 4.75 | 2.143 | 0.8383 |
| 72 週(Day 505) | 77 | 1.730 | 0.92 - 5.89 | 1.894 | 0.8138 | 78 | 1.920 | 0.63 - 4.30 | 2.025 | 0.7225 |
| 84 週(Day 589) | 76 | 1.500 | 0.77 - 3.23 | 1.626 | 0.5891 | 77 | 1.840 | 0.66 - 3.74 | 1.964 | 0.7263 |
| 96 週(Day 673) | 75 | 1.620 | 0.76 - 4.57 | 1.810 | 0.7563 | 75 | 1.740 | 0.59 - 7.01 | 1.976 | 0.9145 |

N 及び数字は症例数（例）、単位：mIU/mL
Source：5.3.5.1-2（表 11.4-5）

### 2.7.6.3.2.4 有効性の解析

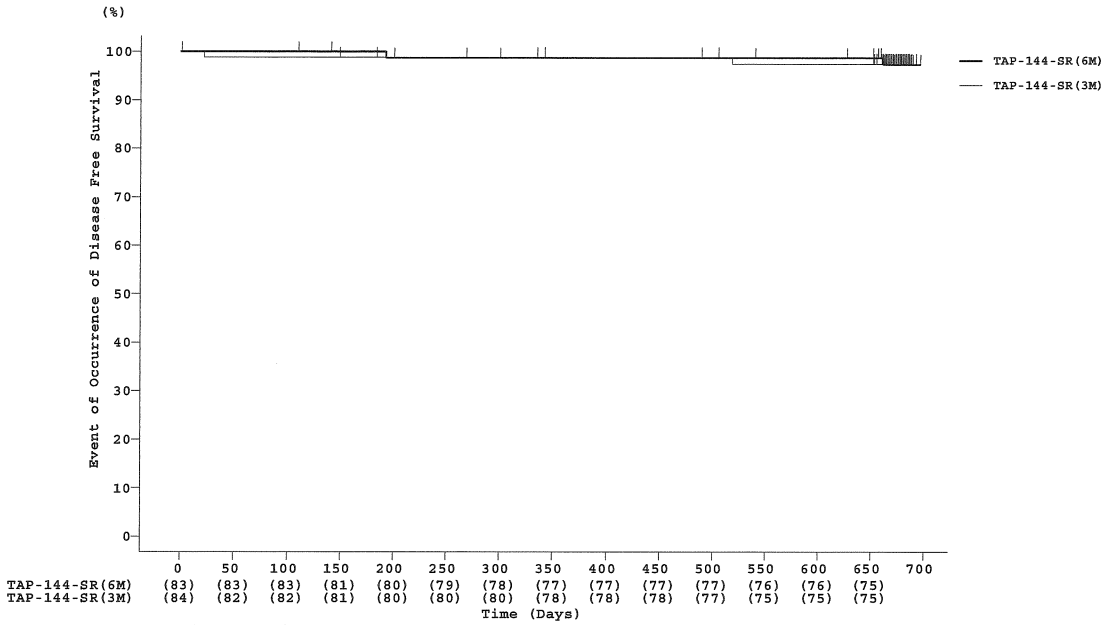
#### （1）DFS（Disease Free Survival）

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

FAS を対象に、治験薬投与開始 96 週後までの無病生存分布を図 2.7.6.3-4、投与 96 週後の無病生存率を表 2.7.6.3-8 に示した。

FAS167 例〔TAP-144-SR(6M)群：83 例、TAP-144-SR(3M)群：84 例〕のうち、治験薬投与開始 96 週後までに何らかのイベント（再発、二次癌、死亡（原病死、他病死））を発現した症例は、4 例〔TAP-144-SR(6M)群：2 例、TAP-144-SR(3M)群：2 例〕であった。TAP-144-SR(6M)群の 2 例は、無作為化した日から 193 日後〔投与 27 週後（Day 190）〕に腋窩リンパ節転移（再発）が 1 例、662 日後〔投与 94 週後（Day 661）〕に骨転移（再発）が 1 例に認められた。一方、TAP-144-SR(3M)群の 2 例は、無作為化した日から 22 日後〔投与 2 週後（Day 15）〕に子宮頚部癌第 0 期（二次癌）が 1 例に、また 519 日後〔投与 73 週後（Day 515）〕に右傍胸骨リンパ節転移（再発）が 1 例に認められた。

投与 96 週後の無病生存率は TAP-144-SR(6M)群では 97.3%（81/83 例）、TAP-144-SR(3M)群では 97.5%（82/84 例）であった。無病生存率の群間差（TAP-144-SR(6M)群－TAP-144-SR(3M)群）の推定値は-0.2%（両側 95%信頼区間：-5.22～4.85%）を示し、群間に有意差はみられなかった。




Source：5.3.5.1-2（図 11.4-4）

**図 2.7.6.3-4　投与開始 96 週後までの無病生存分布（FAS）**

**表 2.7.6.3-8　投与開始 96 週後の無病生存率（FAS）**

| 薬剤群 | 例数 | 無病生存例数 | 無病生存率（%） | 無病生存率の標準誤差（%） | 無病生存率の両側 95%CI（%） | 無病生存率の差※の推定値（両側95%CI（%）） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TAP-144-SR(6M)群 | 83 | 81 | 97.3 | 1.88 | 93.63 ～ 100.00 | -0.2 |
| TAP-144-SR(3M)群 | 84 | 82 | 97.5 | 1.75 | 94.06 ～ 100.00 | (-5.22 ～ 4.85) |

※無病生存率の差＝TAP-144-SR(6M)群-TAP-144-SR(3M)群
N 及び数字は症例数（例）、CI：信頼区間
Source：5.3.5.1-2（表 11.4-6）

### （2）DDFS（Distant Disease Free Survival）

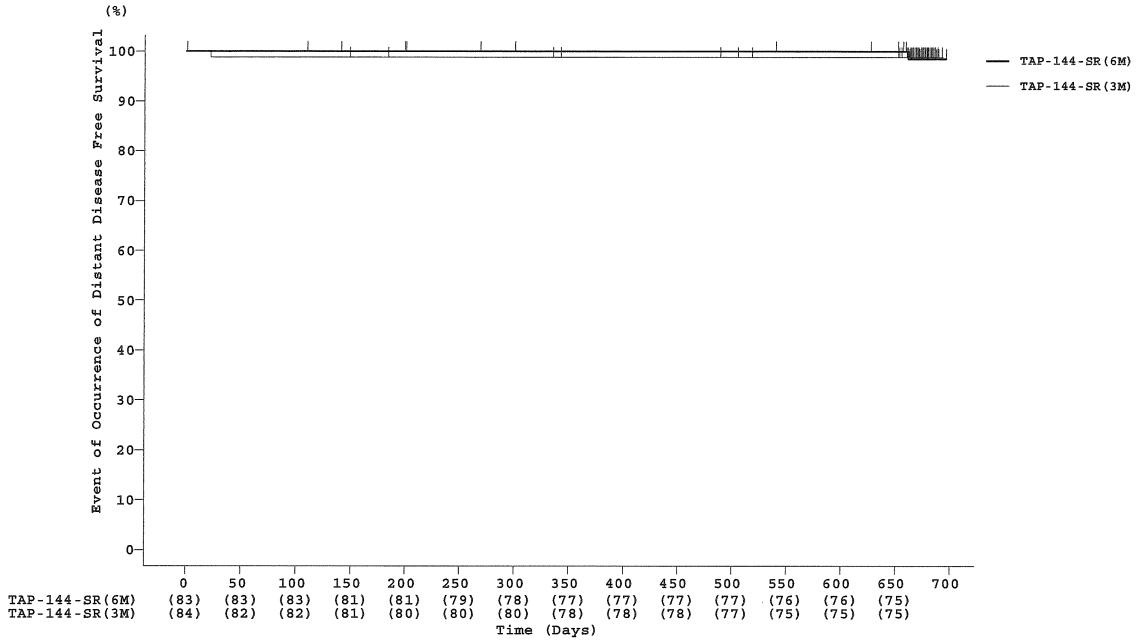
無作為化した日を起点とし、遠隔再発、二次癌（対側乳房の乳癌を含む）、死亡のいずれか最も早期に発現したものをイベントとして算出する DDFS（無遠隔再発生存期間）を副次評価項目とした。イベントが発現していない場合は、あらゆる遠隔再発も二次癌もなく生存していることが確認された最終時点を打ち切り日とし、無作為化した日以降にこれらのことが確認されていない症例は、無作為化された日で打ち切りとして取り扱った。また、例外的な他因死例については、死亡の時点で打ち切りとして取り扱った。

FAS を対象に、治験薬投与開始 96 週後までの無遠隔再発生存分布を図 2.7.6.3-5、投与 96 週後の無遠隔再発生存率を表 2.7.6.3-9 に示した。

FAS167 例〔TAP-144-SR(6M)群：83 例、TAP-144-SR(3M)群：84 例〕のうち、治験薬投与開始 96 週後までに何らかのイベント（遠隔再発、二次癌、死亡（原病死、他病死））を発現した症例は、2 例〔TAP-144-SR(6M)群：1 例、TAP-144-SR(3M)群：1 例〕であった。無作為化した日から 22 日後〔投与 2 週後（Day 15）〕に子宮頚部癌第 0 期（二次癌）が TAP-144-SR(3M)

群に 1 例、662 日後〔投与 94 週後（Day 661）〕に骨転移（再発）が TAP-144-SR(6M)群に 1 例認められた。

投与 96 週後の無遠隔再発生存率は TAP-144-SR(6M)群では 98.5%（82/83 例）、TAP-144-SR (3M)群では 98.8%（83/84 例）であった。無遠隔再発生存率の群間差（TAP-144-SR(6M)群－TAP-144-SR(3M)群）の推定値は-0.3%（両側 95%信頼区間：-3.97～3.43%）を示し、群間に有意差はみられなかった。




Source：5.3.5.1-2（図 11.4-5）

**図 2.7.6.3-5　投与開始 96 週後までの無遠隔再発生存分布（FAS）**

**表 2.7.6.3-9　投与開始 96 週後の無遠隔再発生存率（FAS）**

| 薬剤群 | 例数 | 無遠隔再発生存例数 | 無遠隔再発生存率（%） | 無遠隔再発生存率の標準誤差（%） | 無遠隔再発生存率の両側 95%CI（%） | 無遠隔再発生存率の差※の推定値（両側 95%CI（%））|
|---|---|---|---|---|---|---|
| TAP-144-SR(6M)群 | 83 | 82 | 98.5 | 1.46 | 95.67 ～ 100.00 | -0.3 (-3.97 ～ 3.43) |
| TAP-144-SR(3M)群 | 84 | 83 | 98.8 | 1.20 | 96.45 ～ 100.00 | |

※無遠隔再発生存率の差＝TAP-144-SR(6M)群-TAP-144-SR(3M)群
N 及び数字は症例数（例）、CI：信頼区間
Source：5.3.5.1-2（表 11.4-7）

### （3）月経状況

FAS を対象に評価時点ごとの月経の有無を表 2.7.6.3-10 に示した。

FAS167 例〔TAP-144-SR(6M)群：83 例、TAP-144-SR(3M)群：84 例〕において、163 例〔TAP-144-SR(6M)群：82 例、TAP-144-SR(3M)群：81 例〕が選択基準で規定した登録時点の 12 週間以内に月経が認められた。その他の症例 4 例〔TAP-144-SR(6M)群：1 例、TAP-144-SR(3M)群:3 例〕は、登録時点の 12 週間以内に測定した血清中 FSH 濃度が 40 mIU/mL 未満かつ血清中 $E_2$ 濃度が 10 pg/mL 以上であったことを確認した。なお、術後補助療法とし

て化学療法を実施したTAP-144-SR(3M)群1例は、化学療法終了後12週間以内に化学閉経していないことを確認した。治験薬投与前には、TAP-144-SR(6M)群では32例（38.6%）で、TAP-144-SR(3M)群では30例（35.7%）に月経が認められたが、投与8週後以降は、投与8週後に月経が認められたTAP-144-SR(6M)群の1例を除き、全例で月経が認められなかった。

表 2.7.6.3-10　月経状況（FAS）

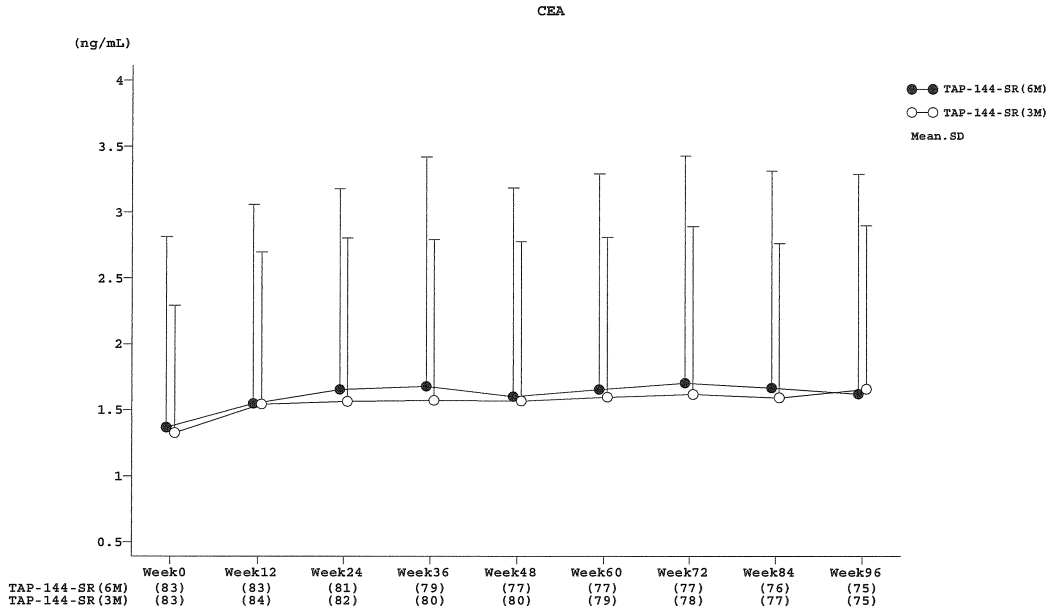
| 項目／評価時点／カテゴリ | | TAP-144-SR(6M)群 | | | TAP-144-SR(3M)群 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 月経有（%） | 月経無（%） | 例数 | 月経有（%） | 月経無（%） |
| 解析対象例数 | | 83 | | | 84 | | |
| 月経状況 | 投与前 | 83 | 32 (38.6) | 51 (61.4) | 84 | 30 (35.7) | 54 (64.3) |
| | 4週 | 83 | 50 (60.2) | 33 (39.8) | 84 | 42 (50.0)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

数字は症例数（例）
Source：5.3.5.1-2（表 11.4-8）

### （4）腫瘍マーカー（CEA、CA15-3）

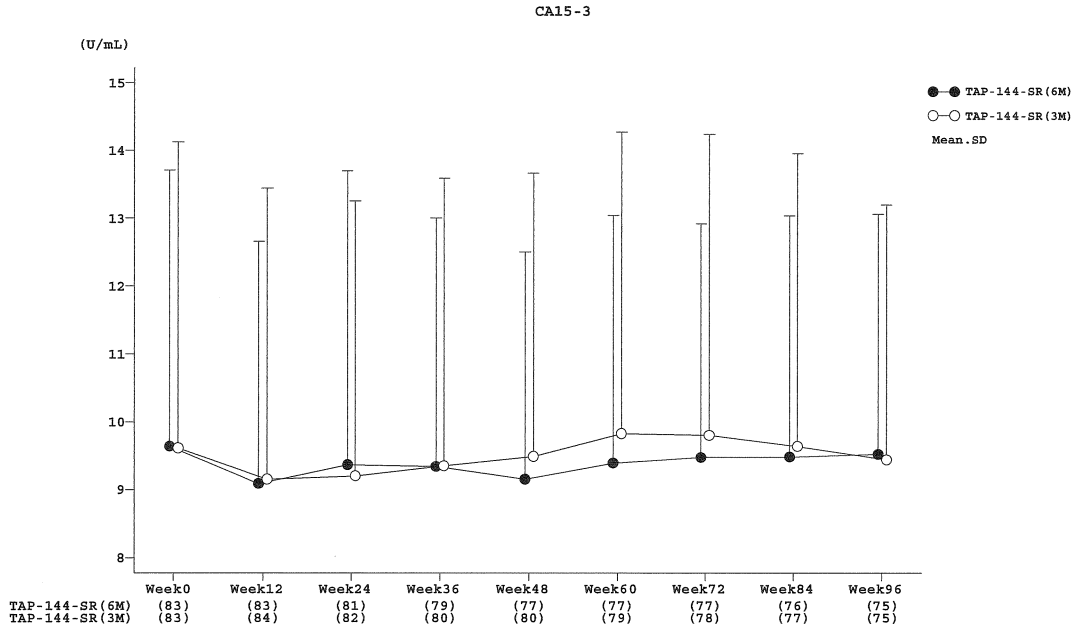
FASにおける治験薬投与開始96週後までの腫瘍マーカー（CEA及びCA15-3）の推移（平均値、要約統計量）を図2.7.6.3-6及び図2.7.6.3-7に示した。

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




Source：5.3.5.1-2（図 14.2-1）

図 2.7.6.3-6　血清中 CEA 濃度の推移（FAS）




Source：5.3.5.1-2（図 14.2-2）

図 2.7.6.3-7　血清中 CA15-3 濃度の推移（FAS）

### （5）ECOG Performance(P.S)

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

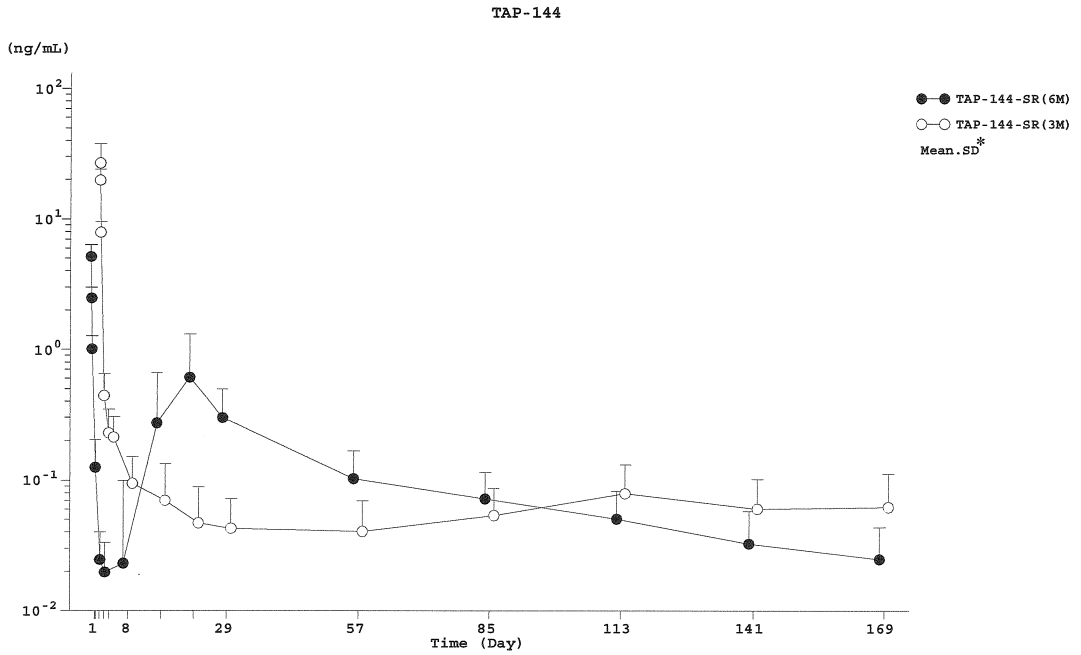
## 2.7.6.3.2.5 薬物動態の解析：血清中 TAP-144 濃度

「FAS のうち、血清中 TAP-144 濃度が適切に測定された症例」〔TAP-144-SR(6M)群：83

例、TAP-144-SR(3M)群：84 例〕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 2.7.6.3-11 に示した。投与 24 週後までの推移図を図 2.7.6.3-8 に示した。

TAP-144-SR(6M)群の血清中 TAP-144 濃度は、投与直後に、急激に上昇した後、投与 8 日後まで急速に低下した。その後、投与 2 週後から投与 3 週後までに再び上昇し、投与 3 週後から投与 24 週後までの期間にわたり徐々に低下し、投与後の薬物動態は薬剤設計どおりの 2 峰性を示した。2 回目投与（投与 24 週）後の血清中濃度の推移は、初回投与後とほぼ同様であり、投与 24 週後及び投与 48 週後の血清中 TAP-144 濃度（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 0.02931 ± 0.019785 ng/mL 及び 0.02957 ± 0.017147 ng/mL であった。一方、TAP-144-SR(3M)群では、血清中 TAP-144 濃度は投与 1 時間後に急激に上昇した後、投与 3 時間後から投与 12 週後までの期間にわたり徐々に低下した。投与 12 週後の血清中 TAP-144 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、0.06028 ± 0.031104 ng/mL であった。投与 48 週後まで、4 回投与されたが、投与 24 週後、投与 36 週後及び投与 48 週後の血清中 TAP-144 濃度（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ、0.07634 ± 0.064118 ng/mL、0.06259 ± 0.036687 ng/mL、0.06313 ± 0.032149 ng/mL であり、投与 12 週後のそれと同程度であった。

「薬物動態データの解析対象集団（無作為化された症例のうち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与され、重大な治験実施計画違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、薬物動態が評価可能な症例。以下、PAS）のうち、治験薬投与 3、6 時間後に血清中 TAP-144 濃度が測定された症例」〔TAP-144-SR(6M)群：22 例、TAP-144-SR(3M)群：21 例〕を対象に、TAP-144 未変化体の薬物動態的パラメータの要約統計量を表 2.7.6.3-12 に示した。なお、初回投与前から 2 回目投与前の測定時点（12 週：TAP-144-SR(3M)群、24 週：TAP-144-SR(6M)群）までの血清中 TAP-144 濃度推移を用いて推定した。TAP-144-SR(6M)群の Cmax は 5.195 ± 1.0292 ng/mL（平均値 ± 標準偏差）、AUC(0-tlqc)は、558.3 ± 188.10 ng·hr/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。一方、TAP-144-SR(3M)群の Cmax は 26.74 ± 5.9352 ng/mL（平均値 ± 標準偏差）、AUC(0-tlqc)は 310.6 ± 56.954 ng·hr/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。TAP-144-SR(6M)群の Cmax は、TAP-144-SR(3M)群の約 1/5、AUC(0-tlqc)は TAP-144-SR(3M)群の約 1.8 倍を示した。なお、Tmax の中央値（最小値－最大値）は TAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群それぞれに 0.9670 hr（0.767 hr-1.40 hr）、1.150 hr（0.767 hr-2.93 hr）と大きく異ならなかった。




*幾何平均値及び幾何標準偏差
Source：5.3.5.1-2（図 11.4-7）

図 2.7.6.3-8　血清中 TAP-144 濃度の推移
（FAS のうち、血清中 TAP-144 濃度が適切に測定された症例）

表 2.7.6.3-11　血清中 TAP-144 濃度の要約統計量
（FAS のうち、血清中 TAP-144 濃度が適切に測定された症例）

| 評価時点 | TAP-144-SR(6M)群 | | | | | TAP-144-SR(3M)群 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | 平均値 | SD | 中央値 | 最小値-最大値 | N | 平均値 | SD | 中央値 | 最小値-最大値 |
| Day 1 投与開始前 | 83 | 0.000 | 0.0000 | 0.000 | 0.00-0.00 | 83 | 0.000 | 0.0000 | 0.000 | 0.00-0.00 |
| Day 1 投与開始 1 時間後 | 82 | 5.293 | 1.0684 | 5.155 | 3.00-7.59 | 84 | 28.45 | 9.7398 | 27.85 | 11.5-65.6 |
| Day 1 投与開始 3 時間後 | 24 | 2.538 | 0.46023 | 2.480 | 1.63-3.49 | 19 | 20.27 | 3.9535 | 19.40 | 14.2-29.7 |
| Day 1 投与開始 6 時間後 | 24 | 1.039 | 0.23264 | 1.010 | 0.644-1.44 | 21 | 8.037 | 1.7408 | 7.730 | 5.88-13.7 |
| Day 2 | 83 | 0.1401 | 0.066137 | 0.1370 | 0.0331-0.437 | 84 | 0.4749 | 0.17801 | 0.4515 | 0.165-0.931 |
| Day 3 | 83 | 0.02889 | 0.026108 | 0.02210 | 0.0108-0.195 | 84 | 0.2492 | 0.097054 | 0.2380 | 0.0685-0.514 |
| Day 4 | 83 | 0.02380 | 0.022645 | 0.01750 | 0.00908-0.169 | 84 | 0.2273 | 0.080794 | 0.2090 | 0.0585-0.566 |
| Day 8（1 週） | 82 | 0.09115 | 0.22637 | 0.01330 | 0.00264-1.61 | 83 | 0.1050 | 0.049062 | 0.09230 | 0.0313-0.253 |
| Day 15（2 週） | 82 | 0.3702 | 0.25134 | 0.3320 | 0.0112-1.13 | 84 | 0.08867 | 0.077142 | 0.06240 | 0.0236-0.461 |
| Day 22（3 週） | 83 | 0.7285 | 0.35639 | 0.6920 | 0.00382-1.58 | 84 | 0.06471 | 0.092279 | 0.04295 | 0.0167-0.588 |
| Day 29（4 週） | 83 | 0.3442 | 0.19814 | 0.3010 | 0.111-1.29 | 83 | 0.04971 | 0.032917 | 0.03860 | 0.0159-0.217 |
| Day 57（8 週） | 83 | 0.1146 | 0.053068 | 0.1080 | 0.0293-0.307 | 83 | 0.04744 | 0.032379 | 0.04050 | 0.00975-0.239 |
| Day 85（12 週） | 83 | 0.08051 | 0.041881 | 0.07370 | 0.0176-0.292 | 83 | 0.06028 | 0.031104 | 0.05290 | 0.0168-0.202 |
| Day 113（16 週） | 82 | 0.05775 | 0.037098 | 0.04930 | 0.0180-0.272 | 82 | 0.09347 | 0.077284 | 0.07520 | 0.0333-0.596 |
| Day 141（20 週） | 81 | 0.03941 | 0.037082 | 0.03200 | 0.00301-0.325 | 82 | 0.07165 | 0.062739 | 0.05745 | 0.0230-0.543 |
| Day 169（24 週） | 80 | 0.02931 | 0.019785 | 0.02310 | 0.00845-0.138 | 81 | 0.07634 | 0.064118 | 0.05820 | 0.0202-0.388 |
| Day 176（25 週） | 79 | 0.1128 | 0.16751 | 0.04960 | 0.0123-1.11 | 80 | 0.1583 | 0.089299 | 0.1290 | 0.0597-0.619 |
| Day 183（26 週） | 79 | 0.3327 | 0.34674 | 0.2020 | 0.0229-1.86 | 80 | 0.1109 | 0.065133 | 0.09495 | 0.0438-0.483 |
| Day 197（28 週） | 80 | 0.4687 | 0.36083 | 0.3540 | 0.0300-1.94 | 80 | 0.08468 | 0.040820 | 0.07560 | 0.0262-0.263 |
| Day 225（32 週） | 78 | 0.1377 | 0.093340 | 0.1155 | 0.00634-0.681 | 80 | 0.06881 | 0.037607 | 0.05915 | 0.0150-0.244 |
| Day 253（36 週） | 79 | 0.08521 | 0.040324 | 0.07820 | 0.00373-0.255 | 80 | 0.06259 | 0.036687 | 0.05190 | 0.0151-0.281 |
| Day 281（40 週） | 78 | 0.06073 | 0.032232 | 0.05620 | 0.00277-0.155 | 80 | 0.08163 | 0.031631 | 0.07490 | 0.0386-0.211 |
| Day 309（44 週） | 77 | 0.04339 | 0.026552 | 0.03650 | 0.0140-0.168 | 80 | 0.06479 | 0.028540 | 0.05910 | 0.0190-0.206 |
| Day 337（48 週） | 77 | 0.02957 | 0.017147 | 0.02620 | 0.00367-0.117 | 80 | 0.06313 | 0.032149 | 0.05400 | 0.0266-0.189 |

N：症例数、SD：標準偏差、単位：ng/mL
Source：5.3.5.1-2（表 11.4-9）

表 2.7.6.3-12　血清中 TAP-144 濃度の薬物動態的パラメータ
（PAS のうち、治験薬投与 3、6 時間後に血清中 TAP-144 濃度が測定された症例）

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

N：症例数、SD：標準偏差
※t=2016：TAP-144-SR(3M)群、t=4032：TAP-144-SR(6M)群。
Source：5.3.5.1-2（表 11.4-10）

## 2.7.6.3.2.6 安全性の評価

### （1）治験薬の曝露状況

TAP-144-SR(6M)及び TAP-144-SR(3M)の投与回数を表 2.7.6.3-13 に示した。

治験実施計画書で規定の治験薬投与開始 96 週後までの投与回数は TAP-144-SR(6M)群では 4 回、TAP-144-SR(3M)群は 8 回であるが、TAP-144-SR(6M)群で 4 回投与された症例は 77/83 例（92.8%）、TAP-144-SR(3M)群で 8 回投与された症例は 77/84 例（91.7%）であった。

表 2.7.6.3-13　治験薬の投与回数（安全性データの解析対象集団）（投与 96 週後まで）

| 治験薬の投与回数 | TAP-144-SR(6M)群 (N=83) | TAP-144-SR(3M)群 (N=84) |
|---|---|---|
| 1 | 2（2.4%） | 2（2.4%） |
| 2 | 4（4.8%） | 2（2.4%） |
| 3 | 0（0.0%） | 0（0.0%） |
| 4 | 77（92.8%） | 0（0.0%） |
| 5 | - | 2（2.4%） |
| 6 | - | 0（0.0%） |
| 7 | - | 1（1.2%） |
| 8 | - | 77（91.7%） |

N：症例数、数字は症例数（例）、（ ）内は症例割合（%）
Source：5.3.5.1-2（表 11.3-2）

### （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 2.7.6.3-14、表 2.7.6.3-15 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 2.7.6.3-16、表 2.7.6.3-17 に示した。

治験薬投与後の有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で 98.8%（82/83 例）、TAP-144-SR(3M)群で 97.6%（82/84 例）であった。

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

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

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度のうち、いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、ほ

てり 50.6%（42/83 例）、56.0%（47/84 例）、注射部位硬結 43.4%（36/83 例）、39.3%（33/84 例）、注射部位疼痛 28.9%（24/83 例）、28.6%（24/84 例）、白血球数減少 18.1%（15/83 例）、16.7%（14/84 例）、注射部位紅斑 15.7%（13/83 例）、9.5%（8/84 例）、関節痛 16.9%（14/83 例）、17.9%（15/84 例）、倦怠感 12.0%（10/83 例）、11.9%（10/84 例）、体重増加 14.5%（12/83 例）、8.3%（7/84 例）、頭痛 13.3%（11/83 例）、8.3%（7/84 例）、筋骨格硬直 12.0%（10/83 例）、8.3%（7/84 例）、注射部位腫脹 14.5%（12/83 例）、4.8%（4/84 例）、多汗症 10.8%（9/83 例）、8.3%（7/84 例）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 3.6%（3/83 例）、11.9%（10/84 例）であった。

多くの有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群でそれぞれ、18.1%（15/83 例）、21.4%（18/84 例）であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 の有害事象は、TAP-144-SR(6M)群では血中トリグリセリド増加、痔瘻、肝機能検査異常、高脂血症及び間質性肺疾患が、それぞれ 1.2%（1/83 例）、また、TAP-144-SR(3M)群では、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 3.6%（3/84 例）、高血圧 2.4%（2/84 例）、体重増加、好中球数減少、血中トリグリセリド増加及び間質性肺疾患が、それぞれ 1.2%（1/84 例）認められた。両群いずれにもみられた治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 の有害事象は血中トリグリセリド増加及び間質性肺疾患であった。Grade 4 の有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で 1 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）がみられたが、治験薬との因果関係は否定された。また、Grade 5 の有害事象はいずれの群でも認められなかった。

両群間の発現頻度に 5%以上の差が認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、注射部位紅斑、注射部位腫脹、体重増加、頭痛、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びほてりであり、注射部位紅斑、注射部位腫脹、体重増加、頭痛は、TAP-144-SR(6M)群に多く認められた。多くの有害事象の程度は Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 の有害事象は TAP-144-SR(3M)群で体重増加が 1 例（症例番号：2217-001）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 3 例に認められた（症例番号：2205-001、2205-002、2214-008）。2217-001 でみられた体重増加は、Day 169 から徐々に変動がみられていたものの、担当医は試験継続可能と判断し、試験を継続し、完了した。治験終了時には投与開始前の 52.7 kg から 63.4 kg に増加したため（20.3%増）、担当医は、2217-001 でみられた体重増加を治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 の有害事象と判定し、また、TAM による非アルコール性脂肪性肝炎と考えられる有害事象（脂肪肝）との関連性を示唆した。2205-001 でみられたγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は、治験薬による可能性も完全に否定できないことから治験薬との因果関係は否定されなかったが、TAM が原因として強く疑われたため、TAM の併用が必要な本治験の継続は困難と担当医が判断し、治験を中止した。なお、本事象は治験中止後の追跡調査中に軽快した。2205-002 では、投与期間中にγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は回復傾向が認められたものの、治験終了時までそれが継続した。担当医は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は TAM の影響も強いと考えたが、治験終了後も引き続きホルモン療法を継続する治療方針のため、回復を見込むことが難しく、追跡不要と判断し、通常診療下で追跡することになった。また、2214-008 では、投与期間中にγ-グルタミルトランスフェラーゼ値が上昇したことから、TAM を一時休薬し、その後、改善傾向が認められたことから、TAM の投薬を再開した。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は治験終了時に回復した。

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

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

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

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

治験薬の投与中止に至った有害事象は、TAP-144-SR(6M)群で4例（4.8%）、TAP-144-SR(3M)群で5例（6.0%）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4例（動悸1例、肝機能検査異常1例、関節硬直、閉経期症状及び皮膚乾燥1例、間質性肺疾患1例）、TAP-144-SR(3M)群で4例（放射線性肺臓炎1例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加1例、性器出血1例、間質性肺疾患1例）であった。

表 2.7.6.3-14　有害事象の発現頻度（SAS）

| 器官別大分類<br>基本語 | Number of Subjects (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | TAP-144-SR(6M)<br>(N=83) | | TAP-144-SR(3M)<br>(N=84) | |
| 全事象 | 82 | (98.8) | 82 | (97.6) |
| 血液およびリンパ系障害 | - | | 1 | (1.2) |
| 貧血 | - | | 1 | (1.2) |
| 心臓障害 | 7 | (8.4) | 3 | (3.6) |
| 動悸 | 7 | (8.4) | 3 | (3.6) |
| 心室性期外収縮 | 1 | (1.2) | - | |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 | (1.2) | - | |
| 発育性股関節形成不全 | 1 | (1.2) | - | |
| 耳および迷路障害 | 7 | (8.4) | 6 | (7.1) |
| 回転性めまい | 4 | (4.8) | 3 | (3.6) |
| 耳鳴 | 2 | (2.4) | - | |
| 耳不快感 | - | | 1 | (1.2) |
| 耳管機能障害 | - | | 1 | (1.2) |
| 外耳痛 | 1 | (1.2) | - | |
| 迷路性回転性めまい | 1 | (1.2) | - | |
| 頭位性回転性めまい | - | | 1 | (1.2) |
| 前庭障害 | 1 | (1.2) | - | |
| 内分泌障害 | 1 | (1.2) | - | |
| クッシング様 | 1 | (1.2) | - | |
| 眼障害 | 13 | (15.7) | 10 | (11.9) |
| 結膜炎 | 5 | (6.0) | 3 | (3.6) |
| アレルギー性結膜炎 | 1 | (1.2) | 2 | (2.4) |
| 眼乾燥 | 1 | (1.2) | 2 | (2.4) |
| 霧視 | - | | 2 | (2.4) |
| 眼精疲労 | 1 | (1.2) | - | |
| 結膜出血 | 1 | (1.2) | - | |
| 眼そう痒症 | 1 | (1.2) | - | |
| 眼瞼下垂 | 1 | (1.2) | - | |
| マイボーム腺機能不全 | - | | 1 | (1.2) |
| 光視症 | - | | 1 | (1.2) |
| 網膜裂孔 | 1 | (1.2) | - | |
| ブドウ膜炎 | - | | 1 | (1.2) |
| 視力低下 | 1 | (1.2) | - | |
| 胃腸障害 | 38 | (45.8) | 35 | (41.7) |
| 悪心 | 7 | (8.4) | 9 | (10.7) |
| 便秘 | 13 | (15.7) | 2 | (2.4) |
| 嘔吐 | 6 | (7.2) | 4 | (4.8) |
| 胃炎 | 6 | (7.2) | 3 | (3.6) |
| 上腹部痛 | 4 | (4.8) | 3 | (3.6) |
| 下痢 | 5 | (6.0) | 2 | (2.4) |
| 口内炎 | 3 | (3.6) | 2 | (2.4) |
| 腹部不快感 | - | | 4 | (4.8) |
| 腹痛 | 3 | (3.6) | 2 | (2.4) |
| 齲歯 | 4 | (4.8) | 2 | (2.4) |
| 下腹部痛 | - | | 4 | (4.8) |
| 胃食道逆流性疾患 | - | | 3 | (3.6) |
| 歯痛 | - | | 7 | (8.3) |
| 腹部膨満 | 1 | (1.2) | 2 | (2.4) |
| 裂肛 | - | | 2 | (2.4) |
| 腸炎 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 痔瘻 | 1 | (1.2) | - | |
| 痔核 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 口唇炎 | 1 | (1.2) | - | |

表 2.7.6.3-14　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 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | TAP-144-SR(6M) (N=83) | | TAP-144-SR(3M) (N=84) | |
| 胃腸障害（続き） | 38 | (45.8) | 35 | (41.7) |
| 口内乾燥 | - | | 1 | (1.2) |
| 消化不良 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 胃腸障害 | 2 | (2.4) | - | |
| 胃ポリープ | 1 | (1.2) | - | |
| 胃潰瘍 | 1 | (1.2) | - | |
| 胃腸の炎症 | 1 | (1.2) | - | |
| 痔出血 | 1 | (1.2) | - | |
| 大腸ポリープ | 1 | (1.2) | - | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 59 | (71.1) | 59 | (70.2) |
| 注射部位硬結 | 36 | (43.4) | 33 | (39.3) |
| 注射部位疼痛 | 24 | (28.9) | 26 | (31.0) |
| 倦怠感 | 13 | (15.7) | 13 | (15.5) |
| 注射部位紅斑 | 13 | (15.7) | 8 | (9.5) |
| 注射部位腫脹 | 12 | (14.5) | 5 | (6.0) |
| 注射部位内出血 | 5 | (6.0) | 7 | (8.3) |
| 発熱 | 4 | (4.8) | 5 | (6.0) |
| 易刺激性 | 2 | (2.4) | 2 | (2.4) |
| 末梢性浮腫 | 2 | (2.4) | 4 | (4.8) |
| 異常感 | 3 | (3.6) | 1 | (1.2) |
| 注射部位そう痒感 | 1 | (1.2) | 3 | (3.6) |
| 悪寒 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 疲労 | 2 | (2.4) | - | |
| 冷感 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 熱感 | - | | 2 | (2.4) |
| 腋窩痛 | 1 | (1.2) | - | |
| 胸部不快感 | - | | 1 | (1.2) |
| 胸痛 | - | | 1 | (1.2) |
| 宿酔 | - | | 1 | (1.2) |
| インフルエンザ様疾患 | 1 | (1.2) | - | |
| 注射部位無菌性膿瘍 | 1 | (1.2) | - | |
| 注射部位知覚消失 | - | | 1 | (1.2) |
| 注射部位不快感 | - | | 1 | (1.2) |
| 局所腫脹 | 1 | (1.2) | - | |
| 浮腫 | - | | 1 | (1.2) |
| 疼痛 | - | | 1 | (1.2) |
| 異物感 | 1 | (1.2) | - | |
| 腫脹 | 1 | (1.2) | - | |
| 体温調節障害 | 1 | (1.2) | - | |
| 肝胆道系障害 | 8 | (9.6) | 12 | (14.3) |
| 脂肪肝 | 6 | (7.2) | 8 | (9.5) |
| 肝機能異常 | 3 | (3.6) | 3 | (3.6) |
| 胆石症 | - | | 1 | (1.2) |
| 免疫系障害 | 6 | (7.2) | 5 | (6.0) |
| 季節性アレルギー | 4 | (4.8) | 3 | (3.6) |
| 造影剤アレルギー | 2 | (2.4) | 1 | (1.2) |
| 植物アレルギー | - | | 1 | (1.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 64 | (77.1) | 58 | (69.0) |
| 鼻咽頭炎 | 47 | (56.6) | 42 | (50.0) |
| インフルエンザ | 8 | (9.6) | 4 | (4.8) |
| 上気道感染 | 4 | (4.8) | 1 | (1.2) |
| 膀胱炎 | 5 | (6.0) | 3 | (3.6) |
| 胃腸炎 | 3 | (3.6) | 3 | (3.6) |

表 2.7.6.3-14　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 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | TAP-144-SR(6M) (N=83) | | TAP-144-SR(3M) (N=84) | |
| 感染症および寄生虫症（続き） | 64 | (77.1) | 58 | (69.0) |
| 口腔ヘルペス | 4 | (4.8) | 2 | (2.4) |
| 咽頭炎 | 2 | (2.4) | 1 | (1.2) |
| 鼻炎 | 4 | (4.8) | 1 | (1.2) |
| 白癬感染 | - | | 3 | (3.6) |
| 急性扁桃炎 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 蜂巣炎 | 1 | (1.2) | 2 | (2.4) |
| 毛包炎 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 歯肉炎 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| ヘリコバクター性胃炎 | 2 | (2.4) | - | |
| 麦粒腫 | 2 | (2.4) | 1 | (1.2) |
| 気管支炎 | - | | 1 | (1.2) |
| 子宮頚管炎 | 1 | (1.2) | - | |
| 眼感染 | - | | 1 | (1.2) |
| ノロウイルス性胃腸炎 | - | | 1 | (1.2) |
| 歯肉感染 | 1 | (1.2) | - | |
| ヘリコバクター感染 | 1 | (1.2) | - | |
| ヘルペス眼感染 | - | | 1 | (1.2) |
| 単純ヘルペス | - | | 1 | (1.2) |
| ヘルペスウイルス感染 | - | | 1 | (1.2) |
| 帯状疱疹 | - | | 1 | (1.2) |
| 伝染性単核症 | 1 | (1.2) | - | |
| ムンプス | 1 | (1.2) | - | |
| 爪囲炎 | - | | 1 | (1.2) |
| 外耳炎 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 耳下腺炎 | - | | 1 | (1.2) |
| 歯冠周囲炎 | - | | 1 | (1.2) |
| 肺炎 | - | | 1 | (1.2) |
| 術後創感染 | - | | 1 | (1.2) |
| 腎盂腎炎 | 1 | (1.2) | - | |
| 副鼻腔炎 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 縫合糸膿瘍 | 1 | (1.2) | - | |
| 皮下組織膿瘍 | 1 | (1.2) | - | |
| 足部白癬 | - | | 1 | (1.2) |
| 扁桃炎 | - | | 1 | (1.2) |
| 尿路感染 | 2 | (2.4) | - | |
| 腟感染 | - | | 3 | (3.6) |
| 外陰部炎 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 外陰部腟カンジダ症 | 2 | (2.4) | 1 | (1.2) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 46 | (55.4) | 57 | (67.9) |
| 放射線皮膚損傷 | 31 | (37.3) | 39 | (46.4) |
| 放射線性肺臓炎 | 7 | (8.4) | 3 | (3.6) |
| 処置による疼痛 | 3 | (3.6) | 6 | (7.1) |
| 創合併症 | 2 | (2.4) | 5 | (6.0) |
| 節足動物刺傷 | 2 | (2.4) | 3 | (3.6) |
| 挫傷 | 2 | (2.4) | 2 | (2.4) |
| 転倒 | 2 | (2.4) | 4 | (4.8) |
| 肋骨骨折 | 3 | (3.6) | 1 | (1.2) |
| 動物咬傷 | - | | 1 | (1.2) |
| 節足動物咬傷 | - | | 1 | (1.2) |
| 剥離骨折 | - | | 1 | (1.2) |
| 上顆炎 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 擦過傷 | 1 | (1.2) | - | |

表 2.7.6.3-14　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 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | TAP-144-SR(6M) (N=83) | | TAP-144-SR(3M) (N=84) | |
| 傷害、中毒および処置合併症（続き） | 46 | (55.4) | 57 | (67.9) |
| 尾骨骨折 | - | | 1 | (1.2) |
| 足骨折 | - | | 3 | (3.6) |
| 創部炎症 | - | | 1 | (1.2) |
| 四肢損傷 | 1 | (1.2) | - | |
| 裂傷 | 2 | (2.4) | - | |
| 靭帯捻挫 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 筋挫傷 | - | | 1 | (1.2) |
| 腰椎穿刺後症候群 | - | | 1 | (1.2) |
| 処置後合併症 | 1 | (1.2) | - | |
| 処置後浮腫 | 1 | (1.2) | - | |
| 放射線による肺損傷 | - | | 1 | (1.2) |
| 放射線関連痛 | - | | 2 | (2.4) |
| 放射線肺線維症 | 1 | (1.2) | - | |
| 放射線宿酔症候群 | - | | 1 | (1.2) |
| 橈骨骨折 | - | | 1 | (1.2) |
| 皮下血腫 | 1 | (1.2) | - | |
| 熱傷 | - | | 1 | (1.2) |
| 創傷 | - | | 2 | (2.4) |
| 臨床検査 | 60 | (72.3) | 49 | (58.3) |
| 白血球数減少 | 27 | (32.5) | 19 | (22.6) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 | (3.6) | 12 | (14.3) |
| 体重増加 | 12 | (14.5) | 8 | (9.5) |
| 心電図 QT 延長 | 7 | (8.4) | 4 | (4.8) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 5 | (6.0) | 3 | (3.6) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (1.2) | 4 | (4.8) |
| 血中トリグリセリド増加 | 4 | (4.8) | 3 | (3.6) |
| 骨密度減少 | 3 | (3.6) | 5 | (6.0) |
| 好中球数減少 | 1 | (1.2) | 3 | (3.6) |
| 体重減少 | 3 | (3.6) | 2 | (2.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (1.2) | 3 | (3.6) |
| 血中インスリン増加 | 1 | (1.2) | 2 | (2.4) |
| 血圧上昇 | 3 | (3.6) | 1 | (1.2) |
| 血中尿酸増加 | 2 | (2.4) | 1 | (1.2) |
| 尿中血陽性 | 3 | (3.6) | 1 | (1.2) |
| 肝機能検査異常 | 1 | (1.2) | 4 | (4.8) |
| 血中コレステロール増加 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| ヘモグロビン減少 | - | | 2 | (2.4) |
| リンパ球数減少 | 2 | (2.4) | - | |
| 血中ビリルビン増加 | - | | 1 | (1.2) |
| 血圧低下 | 1 | (1.2) | - | |
| 心電図 ST-T 部分異常 | 1 | (1.2) | - | |
| 好酸球数増加 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 | (1.2) | - | |
| 便潜血陽性 | - | | 1 | (1.2) |
| 尿蛋白 | - | | 1 | (1.2) |
| 代謝および栄養障害 | 5 | (6.0) | 5 | (6.0) |
| 高脂血症 | 3 | (3.6) | - | |
| 高トリグリセリド血症 | 1 | (1.2) | 2 | (2.4) |
| 食欲減退 | - | | 2 | (2.4) |
| 高インスリン血症 | 1 | (1.2) | - | |
| 高カリウム血症 | - | | 1 | (1.2) |

表 2.7.6.3-14　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 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | TAP-144-SR(6M) (N=83) | | TAP-144-SR(3M) (N=84) | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 49 | (59.0) | 43 | (51.2) |
| 関節痛 | 18 | (21.7) | 20 | (23.8) |
| 筋骨格硬直 | 11 | (13.3) | 9 | (10.7) |
| 背部痛 | 13 | (15.7) | 6 | (7.1) |
| 骨粗鬆症 | 5 | (6.0) | 3 | (3.6) |
| 筋骨格系胸痛 | 2 | (2.4) | 4 | (4.8) |
| 筋骨格痛 | 4 | (4.8) | 2 | (2.4) |
| 四肢痛 | 3 | (3.6) | 4 | (4.8) |
| 筋肉痛 | 2 | (2.4) | 2 | (2.4) |
| 関節周囲炎 | 1 | (1.2) | 3 | (3.6) |
| 関節硬直 | 2 | (2.4) | 1 | (1.2) |
| 筋痙縮 | 2 | (2.4) | 2 | (2.4) |
| 滑液嚢腫 | 2 | (2.4) | - | |
| 肋軟骨炎 | - | | 1 | (1.2) |
| 骨嚢腫 | 2 | (2.4) | - | |
| 側腹部痛 | - | | 1 | (1.2) |
| 椎間板突出 | - | | 2 | (2.4) |
| 関節腫脹 | 1 | (1.2) | - | |
| 筋骨格不快感 | - | | 1 | (1.2) |
| 頚部痛 | - | | 2 | (2.4) |
| 変形性関節症 | - | | 1 | (1.2) |
| 変形性脊椎症 | 1 | (1.2) | - | |
| 滑膜炎 | 1 | (1.2) | - | |
| 弾発指 | 1 | (1.2) | - | |
| 腱鞘炎 | 2 | (2.4) | 1 | (1.2) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 | (2.4) | 3 | (3.6) |
| 子宮平滑筋腫 | 2 | (2.4) | 1 | (1.2) |
| 子宮頚部癌第 0 期 | - | | 1 | (1.2) |
| 皮膚乳頭腫 | - | | 1 | (1.2) |
| 神経系障害 | 28 | (33.7) | 33 | (39.3) |
| 頭痛 | 21 | (25.3) | 19 | (22.6) |
| 浮動性めまい | 6 | (7.2) | 9 | (10.7) |
| 傾眠 | - | | 6 | (7.1) |
| 自律神経失調 | - | | 2 | (2.4) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 2 | (2.4) | - | |
| 坐骨神経痛 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 体位性めまい | 1 | (1.2) | - | |
| 感覚鈍麻 | 1 | (1.2) | - | |
| 片頭痛 | 1 | (1.2) | - | |
| 多発性硬化症 | 1 | (1.2) | - | |
| 神経痛 | - | | 1 | (1.2) |
| 末梢性ニューロパチー | - | | 1 | (1.2) |
| 第 7 脳神経麻痺 | 1 | (1.2) | - | |
| 精神障害 | 13 | (15.7) | 15 | (17.9) |
| 不眠症 | 10 | (12.0) | 9 | (10.7) |
| うつ病 | 1 | (1.2) | 4 | (4.8) |
| 不安 | 2 | (2.4) | 2 | (2.4) |
| 感情不安定 | 1 | (1.2) | - | |
| 抑うつ気分 | - | | 1 | (1.2) |
| 抑うつ症状 | - | | 1 | (1.2) |
| 気分変調性障害 | 1 | (1.2) | - | |
| 中期不眠症 | 1 | (1.2) | - | |

表 2.7.6.3-14　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 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | TAP-144-SR(6M) (N=83) | | TAP-144-SR(3M) (N=84) | |
| 腎および尿路障害 | 7 | (8.4) | 3 | (3.6) |
| 頻尿 | 1 | (1.2) | 2 | (2.4) |
| 血尿 | 3 | (3.6) | - | |
| 尿管結石 | 1 | (1.2) | - | |
| 尿路結石 | 1 | (1.2) | - | |
| 出血性膀胱炎 | - | | 1 | (1.2) |
| 排尿困難 | 1 | (1.2) | - | |
| 生殖系および乳房障害 | 20 | (24.1) | 18 | (21.4) |
| 閉経期症状 | 5 | (6.0) | 6 | (7.1) |
| 性器出血 | 3 | (3.6) | 4 | (4.8) |
| 子宮内膜肥厚 | 3 | (3.6) | 2 | (2.4) |
| 性器分泌物 | 2 | (2.4) | 3 | (3.6) |
| 不正子宮出血 | 2 | (2.4) | 3 | (3.6) |
| 月経困難症 | 2 | (2.4) | - | |
| 萎縮性外陰腟炎 | 1 | (1.2) | - | |
| 乳房腫瘤 | - | | 1 | (1.2) |
| 乳房痛 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 子宮頚管ポリープ | - | | 1 | (1.2) |
| 卵巣嚢胞 | 1 | (1.2) | - | |
| 陰部そう痒症 | - | | 1 | (1.2) |
| 子宮出血 | 1 | (1.2) | - | |
| 子宮腫瘤 | 1 | (1.2) | - | |
| 子宮ポリープ | - | | 1 | (1.2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 19 | (22.9) | 13 | (15.5) |
| 咳嗽 | 5 | (6.0) | 6 | (7.1) |
| 喘息 | 3 | (3.6) | - | |
| アレルギー性鼻炎 | 1 | (1.2) | 2 | (2.4) |
| 呼吸困難 | - | | 2 | (2.4) |
| 鼻漏 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| アレルギー性咳嗽 | 1 | (1.2) | - | |
| 発声障害 | 1 | (1.2) | - | |
| 鼻出血 | 1 | (1.2) | - | |
| 鼻粘膜障害 | 1 | (1.2) | - | |
| 口腔咽頭不快感 | 1 | (1.2) | - | |
| 上気道の炎症 | 3 | (3.6) | 1 | (1.2) |
| 間質性肺疾患 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 口腔咽頭痛 | 2 | (2.4) | - | |
| 気胸 | - | | 1 | (1.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 40 | (48.2) | 37 | (44.0) |
| 多汗症 | 9 | (10.8) | 7 | (8.3) |
| 発疹 | 9 | (10.8) | 6 | (7.1) |
| 湿疹 | 3 | (3.6) | 9 | (10.7) |
| 接触性皮膚炎 | 3 | (3.6) | 4 | (4.8) |
| そう痒症 | 3 | (3.6) | 3 | (3.6) |
| 紅斑 | 3 | (3.6) | 2 | (2.4) |
| 爪の障害 | 3 | (3.6) | 2 | (2.4) |
| 汗腺障害 | 3 | (3.6) | 2 | (2.4) |
| 蕁麻疹 | 3 | (3.6) | 2 | (2.4) |
| 皮膚乾燥 | 3 | (3.6) | 1 | (1.2) |
| ケロイド瘢痕 | 1 | (1.2) | 2 | (2.4) |
| 汗疹 | 2 | (2.4) | 1 | (1.2) |
| 皮膚嚢腫 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 寝汗 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |

表 2.7.6.3-14　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 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | TAP-144-SR(6M) (N=83) | | TAP-144-SR(3M) (N=84) | |
| 皮膚および皮下組織障害（続き） | 40 | (48.2) | 37 | (44.0) |
| 爪甲離床症 | - | | 2 | (2.4) |
| 色素沈着障害 | - | | 2 | (2.4) |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| ざ瘡 | - | | 1 | (1.2) |
| 脱毛症 | 1 | (1.2) | - | |
| 皮膚炎 | - | | 1 | (1.2) |
| アレルギー性皮膚炎 | - | | 1 | (1.2) |
| 皮下出血 | 1 | (1.2) | - | |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| アトピー性皮膚炎 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 肥厚性瘢痕 | - | | 1 | (1.2) |
| 爪破損 | - | | 1 | (1.2) |
| 掌蹠角皮症 | - | | 1 | (1.2) |
| 脂肪織炎 | 1 | (1.2) | - | |
| 全身そう痒症 | - | | 1 | (1.2) |
| そう痒性皮疹 | 1 | (1.2) | - | |
| 皮膚障害 | - | | 1 | (1.2) |
| 皮膚剥脱 | 1 | (1.2) | - | |
| 血管障害 | 45 | (54.2) | 51 | (60.7) |
| ほてり | 43 | (51.8) | 48 | (57.1) |
| 高血圧 | 5 | (6.0) | 4 | (4.8) |
| リンパ浮腫 | - | | 2 | (2.4) |
| ベーチェット症候群 | - | | 1 | (1.2) |
| 低血圧 | 1 | (1.2) | - | |
| 静脈炎 | - | | 1 | (1.2) |

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

表 2.7.6.3-15　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 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | TAP-144-SR(6M) (N=83) | | TAP-144-SR(3M) (N=84) | |
| 全事象 | 77 | (92.8) | 80 | (95.2) |
| 心臓障害 | 7 | (8.4) | 3 | (3.6) |
| 動悸 | 7 | (8.4) | 3 | (3.6) |
| 心室性期外収縮 | 1 | (1.2) | - | |
| 耳および迷路障害 | 4 | (4.8) | 1 | (1.2) |
| 耳鳴 | 2 | (2.4) | - | |
| 回転性めまい | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 迷路性回転性めまい | 1 | (1.2) | - | |
| 前庭障害 | 1 | (1.2) | - | |
| 眼障害 | - | | 2 | (2.4) |
| 眼乾燥 | - | | 1 | (1.2) |
| 霧視 | - | | 1 | (1.2) |
| 胃腸障害 | 11 | (13.3) | 9 | (10.7) |
| 悪心 | 2 | (2.4) | 3 | (3.6) |
| 便秘 | 4 | (4.8) | 1 | (1.2) |
| 下腹部痛 | - | | 2 | (2.4) |
| 胃炎 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 腹部膨満 | - | | 1 | (1.2) |
| 腹痛 | 1 | (1.2) | - | |
| 痔瘻 | 1 | (1.2) | - | |
| 口内乾燥 | - | | 1 | (1.2) |
| 消化不良 | 1 | (1.2) | - | |
| 胃腸障害 | 1 | (1.2) | - | |
| 嘔吐 | 1 | (1.2) | - | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 58 | (69.9) | 54 | (64.3) |
| 注射部位硬結 | 36 | (43.4) | 33 | (39.3) |
| 注射部位疼痛 | 24 | (28.9) | 24 | (28.6) |
| 注射部位紅斑 | 13 | (15.7) | 8 | (9.5) |
| 倦怠感 | 10 | (12.0) | 10 | (11.9) |
| 注射部位腫脹 | 12 | (14.5) | 4 | (4.8) |
| 注射部位内出血 | 5 | (6.0) | 5 | (6.0) |
| 易刺激性 | 2 | (2.4) | 2 | (2.4) |
| 注射部位そう痒感 | 1 | (1.2) | 3 | (3.6) |
| 疲労 | 2 | (2.4) | - | |
| 冷感 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 胸部不快感 | - | | 1 | (1.2) |
| 悪寒 | 1 | (1.2) | - | |
| 異常感 | 2 | (2.4) | - | |
| 熱感 | - | | 1 | (1.2) |
| 注射部位無菌性膿瘍 | 1 | (1.2) | - | |
| 注射部位不快感 | - | | 1 | (1.2) |
| 浮腫 | - | | 1 | (1.2) |
| 末梢性浮腫 | 1 | (1.2) | 2 | (2.4) |
| 異物感 | 1 | (1.2) | - | |
| 体温調節障害 | 1 | (1.2) | - | |

表 2.7.6.3-15　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 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | TAP-144-SR(6M) (N=83) | | TAP-144-SR(3M) (N=84) | |
| 肝胆道系障害 | 8 | (9.6) | 9 | (10.7) |
| 脂肪肝 | 6 | (7.2) | 7 | (8.3) |
| 肝機能異常 | 3 | (3.6) | 2 | (2.4) |
| 感染症および寄生虫症 | 3 | (3.6) | 2 | (2.4) |
| 子宮頚管炎 | 1 | (1.2) | - | |
| 腟感染 | - | | 2 | (2.4) |
| 膀胱炎 | 1 | (1.2) | - | |
| 外陰部炎 | 1 | (1.2) | - | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | - | | 1 | (1.2) |
| 放射線性肺臓炎 | - | | 1 | (1.2) |
| 臨床検査 | 44 | (53.0) | 42 | (50.0) |
| 白血球数減少 | 15 | (18.1) | 14 | (16.7) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 | (3.6) | 10 | (11.9) |
| 体重増加 | 12 | (14.5) | 7 | (8.3) |
| 心電図 QT 延長 | 5 | (6.0) | 4 | (4.8) |
| 骨密度減少 | 3 | (3.6) | 5 | (6.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (1.2) | 3 | (3.6) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (1.2) | 3 | (3.6) |
| 血中インスリン増加 | 1 | (1.2) | 2 | (2.4) |
| 血中トリグリセリド増加 | 2 | (2.4) | 3 | (3.6) |
| 血中尿酸増加 | 2 | (2.4) | 1 | (1.2) |
| 血中コレステロール増加 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 血圧上昇 | 2 | (2.4) | 1 | (1.2) |
| 肝機能検査異常 | 1 | (1.2) | 3 | (3.6) |
| 好中球数減少 | - | | 2 | (2.4) |
| 血中ビリルビン増加 | - | | 1 | (1.2) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | - | | 1 | (1.2) |
| 尿中血陽性 | 1 | (1.2) | - | |
| 心電図 ST-T 部分異常 | 1 | (1.2) | - | |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 | (1.2) | - | |
| ヘモグロビン減少 | - | | 1 | (1.2) |
| 体重減少 | 2 | (2.4) | - | |
| 代謝および栄養障害 | 5 | (6.0) | 3 | (3.6) |
| 高脂血症 | 3 | (3.6) | - | |
| 高トリグリセリド血症 | 1 | (1.2) | 2 | (2.4) |
| 食欲減退 | - | | 1 | (1.2) |
| 高インスリン血症 | 1 | (1.2) | - | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 29 | (34.9) | 25 | (29.8) |
| 関節痛 | 14 | (16.9) | 15 | (17.9) |
| 筋骨格硬直 | 10 | (12.0) | 7 | (8.3) |
| 骨粗鬆症 | 5 | (6.0) | 3 | (3.6) |
| 背部痛 | 3 | (3.6) | 2 | (2.4) |
| 関節硬直 | 2 | (2.4) | 1 | (1.2) |
| 筋痙縮 | 2 | (2.4) | 2 | (2.4) |
| 四肢痛 | - | | 2 | (2.4) |
| 関節周囲炎 | - | | 2 | (2.4) |

表 2.7.6.3-15　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 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | TAP-144-SR(6M) (N=83) | | TAP-144-SR(3M) (N=84) | |
| 筋骨格系および結合組織障害（続き） | 29 | (34.9) | 25 | (29.8) |
| 筋骨格系胸痛 | - | | 1 | (1.2) |
| 筋骨格痛 | 1 | (1.2) | - | |
| 筋肉痛 | 1 | (1.2) | - | |
| 滑膜炎 | 1 | (1.2) | - | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 | (2.4) | - | |
| 子宮平滑筋腫 | 2 | (2.4) | - | |
| 神経系障害 | 16 | (19.3) | 16 | (19.0) |
| 頭痛 | 11 | (13.3) | 7 | (8.3) |
| 浮動性めまい | 4 | (4.8) | 5 | (6.0) |
| 傾眠 | - | | 3 | (3.6) |
| 自律神経失調 | - | | 1 | (1.2) |
| 感覚鈍麻 | 1 | (1.2) | - | |
| 神経痛 | - | | 1 | (1.2) |
| 末梢性ニューロパチー | - | | 1 | (1.2) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 1 | (1.2) | - | |
| 精神障害 | 8 | (9.6) | 11 | (13.1) |
| 不眠症 | 5 | (6.0) | 6 | (7.1) |
| うつ病 | 1 | (1.2) | 4 | (4.8) |
| 感情不安定 | 1 | (1.2) | - | |
| 不安 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 抑うつ気分 | - | | 1 | (1.2) |
| 抑うつ症状 | - | | 1 | (1.2) |
| 気分変調性障害 | 1 | (1.2) | - | |
| 腎および尿路障害 | 3 | (3.6) | 2 | (2.4) |
| 頻尿 | 1 | (1.2) | 2 | (2.4) |
| 血尿 | 2 | (2.4) | - | |
| 生殖系および乳房障害 | 16 | (19.3) | 14 | (16.7) |
| 閉経期症状 | 5 | (6.0) | 5 | (6.0) |
| 性器出血 | 2 | (2.4) | 4 | (4.8) |
| 子宮内膜肥厚 | 3 | (3.6) | 1 | (1.2) |
| 不正子宮出血 | 1 | (1.2) | 3 | (3.6) |
| 萎縮性外陰腟炎 | 1 | (1.2) | - | |
| 性器分泌物 | 1 | (1.2) | 3 | (3.6) |
| 乳房痛 | 1 | (1.2) | - | |
| 卵巣嚢胞 | 1 | (1.2) | - | |
| 陰部そう痒症 | - | | 1 | (1.2) |
| 子宮出血 | 1 | (1.2) | - | |
| 子宮腫瘤 | 1 | (1.2) | - | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 | (3.6) | 3 | (3.6) |
| 喘息 | 1 | (1.2) | - | |
| 咳嗽 | - | | 1 | (1.2) |
| 間質性肺疾患 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 口腔咽頭不快感 | 1 | (1.2) | - | |
| 鼻漏 | - | | 1 | (1.2) |

表 2.7.6.3-15　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 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | TAP-144-SR(6M) (N=83) | | TAP-144-SR(3M) (N=84) | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 18 | (21.7) | 18 | (21.4) |
| 多汗症 | 9 | (10.8) | 7 | (8.3) |
| 汗腺障害 | 3 | (3.6) | 2 | (2.4) |
| 爪の障害 | 2 | (2.4) | 1 | (1.2) |
| そう痒症 | - | | 3 | (3.6) |
| 発疹 | 3 | (3.6) | 1 | (1.2) |
| 湿疹 | - | | 2 | (2.4) |
| 寝汗 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) |
| 皮膚乾燥 | 1 | (1.2) | - | |
| 紅斑 | 1 | (1.2) | - | |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 | (1.2) | - | |
| 爪破損 | - | | 1 | (1.2) |
| 爪甲離床症 | - | | 1 | (1.2) |
| そう痒性皮疹 | 1 | (1.2) | - | |
| 皮膚障害 | - | | 1 | (1.2) |
| 血管障害 | 44 | (53.0) | 49 | (58.3) |
| ほてり | 42 | (50.6) | 47 | (56.0) |
| 高血圧 | 5 | (6.0) | 4 | (4.8) |
| 低血圧 | 1 | (1.2) | - | |

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