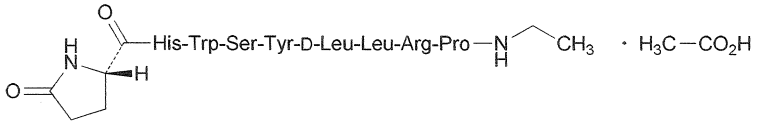
略号一覧表

略号	一般名 （略称）	化学構造式	由来
TAP-144	リュープロレリン酢酸塩（JAN） leuprorelin (r-INN)		TAP-144

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
TAP-144-SR(3M)	リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg（3 ヵ月製剤） 乳酸重合体（PLA(3M)）を基剤として TAP-144（11.25 mg）をマイクロカプセル化した注射用 12 週間持続型の徐放性製剤
TAP-144-SR(1M)	リュープリン注射用 3.75 mg 及び同キット 3.75 mg 並びにリュープリン注射用 1.88 mg 及び同キット 1.88 mg（1 ヵ月製剤） 乳酸・グリコール酸共重合体（3:1）（PLGA）を基剤として TAP-144（3.75 mg）をマイクロカプセル化した注射用 4 週間持続型の徐放性製剤
ALP	Alkaline phosphatase［アルカリホスファターゼ］
ALT	Alanine aminotransferase［アラニンアミノトランスフェラーゼ］
ARDS	Acute respiratory distress syndrome［急性呼吸窮迫症候群］
AST	Aspartate aminotransferase［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ］
BMI	Body mass index［体格指数］
BUN	Blood urea nitrogen［血中尿素窒素］
CK	Creatine kinase［クレアチンキナーゼ］
GOT	Glutamic-oxaloacetic transaminase［グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ］
GPT	Glutamic pyruvic transaminase［グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ］
HbA1c	Hemoglobin A1c［ヘモグロビン A1c］
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use［日米 EU 医薬品規制調和国際会議］
JASMITT	the Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR
LDH	Lactate dehydrogenase［乳酸脱水素酵素］
LH-RH	Luteining hormone-releasing hormone［黄体形成ホルモン放出ホルモン］
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities［ICH 国際医薬用語集］
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese［ICH 国際医薬用語集日本語版］
PSUR	Periodic Safety Update Report
PT	Preffered term［基本語］
QOL	Quality of life［生活の質］
SBMA	Spinal and Bulbar Muscular Atrophy［球脊髄性筋萎縮症］
SOC	System organ class［器官別大分類］
γ-GTP	γ-glutamyltransferase［γ-グルタミルトランスフェラーゼ］

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

リュープロレリン酢酸塩（開発コード：TAP-144）の球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。

TAP-144-SR(3M)製剤（以下、本剤）の SBMA 患者に対する安全性は、SBMA 患者を対象に本剤投与による有効性及び安全性についてプラセボを対照として評価する、無作為割付二重盲検並行群間比較第 III 相試験（JASMITT-06DB 試験：以下、06DB 試験）、06DB 試験を終了した被験者を対象として本剤を 96 週間投与し、咽頭部バリウム残留率を主要評価項目として嚥下機能を検討した長期継続投与試験（JASMITT-07OP 試験：以下、07OP 試験）、及び追加第 II 相二重盲検比較試験（JASMITT-11DB 試験：以下、11DB 試験）の 3 試験で評価した。

上記の他、06DB 試験に先立ち名古屋大学神経内科で実施された、SBMA 患者に対して TAP-144-SR(1M)製剤を 48 週間投与後に、TAP-144-SR(3M)製剤を 96 週間投与した第 II 相単盲検試験〔自主臨床試験：UMIN000000474 試験（以下、474 試験）〕の結果を、参考資料として別途 2.7.4.5.1 に示した。

臨床開発計画の背景及び開発の経緯の詳細については 2.5.1.4.1 に記載した。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（評価資料）

試験／実施計画書番号（国）	試験目的	試験期間	対象	主要評価項目	副次評価項目 主なその他の評価項目	登録被験者数／計画被験者数	投与薬剤	投与量	投与方法	投与期間	総括報告書添付番号
第III相二重盲検比較試験／JASMITT-06DB（日本）	有効性及び安全性の検討	2006.9～2008.3	SBMA患者	嚥下機能障害の評価（咽頭部バリウム残留率）	陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合 入院時血清CK 嚥下機能指標の評価 運動機能指標の評価 QOLの評価 有害事象 骨塩量 ホルモン濃度（血清テストステロン） 薬物動態	TAP-144-SR 102例／85例 プラセボ 102例／85例	TAP-144-SR (3M) プラセボ	11.25 mg 0 mg	12週間隔で皮下投与	48週間	5.3.5.1-1 5.3.5.1-2
第III相長期継続投与試験／JASMITT-07OP（日本）	有効性及び安全性の検討	2007.8～2010.2	SBMA患者	嚥下機能障害の評価（咽頭部バリウム残留率）	嚥下機能指標の評価 運動機能指標の評価 QOLの評価 有害事象 骨塩量 ホルモン濃度（血清テストステロン）	TAP-144-SR 199例／152例	TAP-144-SR (3M)	11.25 mg	12週間隔で皮下投与	96週間	5.3.5.2-1

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（評価資料）（続き）

試験／実施計画書番号（国）	試験目的	試験期間	対象	主要評価項目	副次評価項目 主なその他の評価項目	登録被験者数／計画被験者数	投与薬剤	投与量	投与方法	投与期間	総括報告書添付番号
追加第 II 相二重盲検比較試験／JASMITT-11DB（日本）	有効性及び安全性の検討	2012.2 ～ 2014.2	SBMA 患者	嚥下機能障害の評価（咽頭部バリウム残留率）	嚥下機能スコア 嚥下機能指標の評価 QOL の評価 運動機能指標の評価 陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合 入院時血清 CK 酸化ストレスマーカー 有害事象 骨塩量 ホルモン濃度（血清テストステロン）	TAP-144-SR（未治療例） 42 例／40 例 TAP-144-SR（既治療例） 11 例／10 例 プラセボ（未治療例） 44 例／40 例 プラセボ（既治療例） 10 例／10 例	TAP-144-SR (3M) プラセボ	11.25 mg 0 mg	12 週間隔で皮下投与	48 週間	5.3.5.1-3

2.7.4.1.1.1 安全性の評価対象試験の概要

安全性評価に用いた各試験のデザインは2.7.3.1に示した。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

(1) 有害事象

1) 有害事象の定義

有害事象は以下のとおり定義した。

「有害事象（Adverse event）」とは、医薬品（治験薬を含む）を投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいう。必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり、有害事象とは、医薬品（治験薬を含む）が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。

また、有害事象には次のようなものが含まれることとした。

新たに発現した疾患及び症状、合併症の悪化、事故、検査値の悪化、投与終了後に発現した好ましくない所見、薬物相互作用による好ましくない所見、過剰投与の影響、濫用の影響、依存性の発現。観察期間におけるプラセボ投与例あるいは対照薬群における好ましくない、医療上のできごとも含まれる。

2) 重篤な有害事象の定義

以下の場合は「重篤な有害事象（Serious adverse event）」とした。

(1) 死亡
(2) 死亡につながるおそれのあるもの（事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていた場合）
(3) 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現を示すもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの）
(4) 障害につながるおそれのあるもの（事象が起こった際に患者が日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現の危険にさらされていた場合）
(5) 治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされるもの（治療のために入院したが、特に処置を行っていない場合も含む）。注）検査を行うための入院又はその期間の延長、事象が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院は含まれない。
(6) 上記（1）～（5）に準じて重篤なもの〔（1）～（5）、（7）のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大なもの〕
(7) 後世代における先天性の疾病又は異常（妊娠前又は妊娠中の医薬品による曝露により出生児に異常をきたしたと疑われる場合）

06DB試験、07OP試験及び11DB試験では、薬事法施行規則第273条に規定される重篤な有害事象に加えて、表2.7.4.1-2に掲げる事象を重篤な有害事象として取り扱った。

表 2.7.4.1-2　重篤な有害事象として取り扱う事象一覧

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

*11DB 試験のみで定義が追加された事象。なお、11DB 試験では結果としてこれらに該当する事象の発現はみられず、他試験との定義の相違による評価結果に対する影響はなかった。

3）有害事象の判定方法

有害事象の程度は、以下の 3 分類で判定した。

（1）軽度：一過性で容易に耐えられるもの（無処置で治験薬投与継続可能な状態）

（2）中等度：通常の活動に支障をきたす程度のもの（何らかの処置により治験薬投与継続可能な状態）

（3）高度：通常の活動を不可能にする程度のもの（治験薬投与の中止あるいは治験中止を検討すべき状態）

また、治験薬との因果関係は以下の分類及び定義で判定した。

06DB 試験及び 07OP 試験は、「（1）明らかに関連あり」「（2）多分関連あり」「（3）関連あるかもしれない」「（4）関連なし」の 4 段階で判定し、（1）～（3）を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。11DB 試験は「（1）関連あり」「（2）関連なし」の 2 段階で判定し、（1）を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。

【06DB 試験及び 07OP 試験】

（1）明らかに関連あり

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ以下のいずれかに該当する場合。

・偶然の再投与により同様の所見を認める場合
・薬剤感受性試験（皮膚テスト他）陽性の場合
・体液又は血液内濃度測定により中毒量であることが認められる場合

（2）多分関連あり

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置など当該被験薬・対照薬以外の要因がほぼ除外される場合。

（3）関連あるかもしれない

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、原疾患、合併症、併用薬、併用処置など他の要因も推定されるが、当該被験薬・対照薬による可能性*も考えられる場合。

*例えば、類似化合物も含めて過去に同様の報告があるもの。薬理作用から推定されるもの。

（4）関連なし

時間的に相関関係がないと考えられる場合。原疾患、合併症、併用薬、併用処置など他の要因によると考えられる場合。

【11DB 試験】

(1) 関連あり

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある。又は、原疾患、合併症、併用薬、併用処置など他の要因も推定されるが、当該被験薬・対照薬による可能性も考えられる有害事象。

(2) 関連なし

当該被験薬、対照薬との時間的に明白な相関関係がない。又は、原疾患、合併症、併用薬、併用処置など他の要因によると十分に考えられる有害事象。

4) 使用した有害事象の辞書

本概要での有害事象は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）version 19.0 に従い読み替えた名称で表示した。

(2) 臨床検査値、骨塩量、バイタルサイン及び体重

本剤の安全性評価として、表 2.7.4.1-3 に示す臨床検査項目、骨塩量（骨密度）、バイタルサイン（収縮期血圧・拡張期血圧）及び体重を測定した。

臨床検査値の正常・異常の判定は、当該医療機関で定められた基準値に基づいて行った。さらに、治験薬投与開始日（0 週後）の検査値と比較して治験薬投与後の検査値に臨床的に問題と考えられる異常が認められた場合には、有害事象として取り扱い、原則として、正常化又は投与前値へ回復するまで追跡検査を行った。

表 2.7.4.1-3 臨床検査項目一覧

血液一般検査	白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
血液生化学検査	総蛋白、アルブミン、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP、LDH、総ビリルビン、総コレステロール、トリグリセリド、BUN、クレアチニン、尿酸、グルコース、HbA1c、Na、K、Cl、Ca、P
血液凝固系検査	プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間
尿検査	糖、蛋白、潜血、ウロビリノーゲン

(3) 併合解析の必要性及び方法

本剤の SBMA 患者に対する安全性評価の対象とした臨床試験 3 試験について、06DB/07OP 試験と 11DB 試験〔本試験に登録された患者のうち、過去に黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）アゴニストが投与されたことのない患者：以下、未治療例〕では本剤の用法用量は同一であり、試験対象とした患者集団も安全性評価上の差異は特にないことから、より高い感度での本剤の安全性評価を行うため、これらの試験の安全性及び患者集団に関するデータの併合解析を行った。なお、11DB 試験で過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのある患者（以下、既治療例）は、06DB/07OP 試験と重複登録となることを許容して計画されたことから、本概要でのすべての併合解析の対象としなかった。なお、11DB 試験の既治療例

の安全性に関する集計結果では、本概要に示した併合解析結果と比較して特筆すべき点はなかった（結果の要約は 2.7.6.2 に示した）。

1）安全性解析の対象試験及び投与群の区分方法

本剤の安全性併合解析の対象試験は 06DB 試験、07OP 試験及び 11DB 試験の 3 試験とした。

07OP 試験は 06DB 試験の継続投与試験であり、本剤の用法用量は一定であることから、06DB/07OP 試験の TAP→TAP 群（06DB 試験で本剤投与後、07OP 試験でも本剤を継続投与した被験者群）では同一被験者の両試験での安全性評価を併合した。また、11DB 試験（未治療例）の被験者集団でも、本剤の用法用量は同一であり、試験対象とした被験者集団でも安全性評価上の差異は特にないことから、TAP 群として併合した。一方、06DB/07OP 試験のプラセボ→TAP 群（06DB 試験でプラセボ投与後、07OP 試験で本剤を投与した被験者群）では部分的な交差投与計画となっており、また各投与期は 48 週又は 96 週と長いことから、集計内容に応じて、以下の試験区分 1 及び 2 を集計対象として設定した。

① 区分 1

安全性評価の全体集計を行うことを目的に TAP 群として以下の有害事象の併合集計を行った。

- 06DB/07OP 試験の TAP→TAP 群で、06DB 試験の本剤投与期（48 週間）及び 07OP 試験の本剤投与期（96 週間）の計 144 週間に発現した有害事象。
- 06DB/07OP 試験のプラセボ→TAP 群で、06DB 試験終了後、07OP 試験の本剤投与期（96 週間）に発現した有害事象。
- 11DB 試験（未治療例）の TAP 群で、本剤投与期（48 週間）に発現した有害事象。

なお、併合した 06DB/07OP 試験の TAP 群でのベースライン値は 06DB 試験の投与開始前のデータを採用し、有害事象の発現時期は本剤の初回投与暦日から起算した。

一方、区分 1 でのプラセボ群は、11DB 試験（未治療例）のプラセボ群のみとして集計した。

投与群の区分方法（区分 1）を表 2.7.4.1-4 に示した（表中の太字下線部分が TAP 群及びプラセボ群となる）。

表 2.7.4.1-4　投与群の区分方法（区分 1）

試験	薬剤群	投与薬剤	
		48 週間⇒	96 週間
06DB/07OP	TAP→TAP 群	**TAP**	**TAP**
	プラセボ→TAP 群	プラセボ	**TAP**
11DB（未治療例）	TAP 群	**TAP**	-
	プラセボ群	**プラセボ**	-
11DB（既治療例）	TAP 群	TAP	-
	プラセボ群	プラセボ	-

TAP：TAP-144-SR(3M)

② 区分 2

区分 1 の集計は、11DB 試験（未治療例）のプラセボ群に比べ、06DB/07OP 試験の TAP 群の評価期間は 2～3 倍長く、プラセボ群との比較ができない。したがって、TAP 群とプラセボ群の比較可能性を保持した併合集計を区分 2 として、06DB 試験と 11DB 試験（未治療例）の対応する薬剤群同士（治験薬投与 48 週後まで）を併合して評価することとした。

本区分で、TAP 群として併合した有害事象は以下のとおりである。

・06DB/07OP 試験の TAP→TAP 群で、06DB 試験の本剤投与期（48 週間）に発現した有害事象。

・11DB 試験（未治療例）の TAP 群で発現した有害事象。

一方、本区分でプラセボ群として併合した有害事象は以下のとおりである。

・06DB/07OP 試験のプラセボ→TAP 群のうち、06DB 試験のプラセボ投与期（48 週間）に発現した有害事象。

・11DB 試験（未治療例）のプラセボ群で発現した有害事象。

投与群の区分方法（区分 2）を表 2.7.4.1-5 に示した（表中の太字下線部分が TAP 群及びプラセボ群となる）。

表 2.7.4.1-5　投与群の区分方法（区分 2）

試験	薬剤群	投与薬剤	
		48 週間⇒	96 週間
06DB/07OP	TAP→TAP 群	**TAP**	TAP
	プラセボ→TAP 群	**プラセボ**	TAP
11DB（未治療例）	TAP 群	**TAP**	-
	プラセボ群	**プラセボ**	-
11DB（既治療例）	TAP 群	TAP	-
	プラセボ群	プラセボ	-

TAP：TAP-144-SR(3M)

③ 集計上の取扱いに関する補足

06DB 試験から 07OP 試験に切り替える際に、06DB 試験終了後に、07OP 試験で治験薬を初回投与する前に発現した有害事象が複数報告されている。これは、治験実施計画書の規定により、07OP 試験の実薬投与に伴う 06DB 試験の盲検性への影響を防ぐ目的から、06DB 試験で症例報告書記載固定のうえ同試験終了後に 07OP 試験の本剤初回投与を行ない、06DB 試験終了後に 07OP 試験の本剤初回投与前に新たに発現した有害事象は 07OP 試験の症例報告書に記載することとしていたことによる。以上を踏まえ、本概要のプラセボ→TAP 群の集計での当該有害事象は各試験区分のもとで以下に記載のように取り扱った。

・区分 1：当該有害事象は 06DB 試験のプラセボ最終投与終了後の事象であり、07OP 試験の本剤投与期からみれば本剤投与前の事象であることから、TAP 群として集計し難い。さらに、同試験のプラセボ投与期の有害事象は区分 1 の集計対象として定義していないことも考慮し、当該有害事象は区分 1 を対象としたすべての集計から除外することとした。

・区分2：06DB試験と11DB試験の群別併合解析であることから、06DB試験のプラセボ群の有害事象として報告されていない当該事象は集計に含まれないが、治験総括報告書との整合性の観点からも妥当であると考えた。

④ 個別試験

上述の区分1及び区分2に加え、個別試験〔06DB試験、06DB/07OP試験、11DB試験（未治療例）及び11DB試験（既治療例）〕での解析を行った。なお、本概要では、区分1及び区分2での併合解析結果を示し、個別試験での解析結果は2.7.6に示した。

なお、本概要では、最初に治験薬投与48週後までの本剤とプラセボとの安全性結果を比較し、そのうえで、治験薬投与48週以降（+96週）の長期投与による安全性結果について述べることとした。したがって、区分別の記載順序として、先に区分2の結果（治験薬投与48週後まで）を示し、続いて区分1（治験薬投与48週後+96週後まで）の結果を示した。

（4）解析方法

1）解析対象集団

各試験において、安全性解析対象集団を対象に安全性評価を行った。いずれの試験でも、安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者と定義した。なお、06DB試験を終了した被験者を対象とした長期継続投与試験である07OP試験では、06DB試験で少なくとも治験薬を1回以上投与された被験者を安全性解析対象集団と定義し、06DB試験と07OP試験のデータを結合したうえで、06DB/07OP試験としてデータ解析を実施し、治験総括報告書に成績を報告した。

また、併合解析を実施する際には、個別試験の解析対象集団の定義に従った。

2）主な解析方法

有害事象について、試験区分別及び投与群別に解析を行った。有害事象はMedDRA/J version 19.0を使用して読み替え、SOC別及びPT別に要約した。

また、本剤の安全性に対する被験者背景要因の影響を検討するために、少数例であった11DB試験（既治療例）を除く各試験区分別及び投与群別に以下の層別項目による層別解析（すべての有害事象・治験薬との因果関係が否定できない有害事象の頻度集計）を行った。

・年齢：64歳以下／65歳以上、54歳以下／55歳以上
・体格指数（BMI）：25.0未満／25.0以上
・筋力低下症発症からの経過年数：10年未満／10年以上

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

併合解析の試験区分として定義した区分1及び区分2について、本剤の曝露状況を表2.7.4.1-6に示した。

06DB試験、07OP試験及び11DB試験に登録され、治験薬投与を受けた被験者数は、区分1でTAP群240例及びプラセボ群42例、区分2でTAP群142例及びプラセボ群141例であった。

区分1のTAP群の治験薬投与回数は4回が42例（17.5%）、8回が91例（37.9%）及び12回が93例（38.8%）であり、区分1のプラセボ群、区分2のTAP群及びプラセボ群の治験薬投与回数はほとんどが4回であった〔それぞれ42例（100%）、139例（97.9%）、140例（99.3%）〕。

表 2.7.4.1-6　治験薬の曝露状況（区分1及び区分2：分類データ）

項目	分類	区分1		区分2	
		TAP群	プラセボ群	TAP群	プラセボ群
例数		240	42	142	141
治験薬投与回数	1回	1（ 0.4%）	0（ 0.0%）	1（ 0.7%）	0（ 0.0%）
	2回	1（ 0.4%）	0（ 0.0%）	1（ 0.7%）	1（ 0.7%）
	3回	3（ 1.3%）	0（ 0.0%）	1（ 0.7%）	0（ 0.0%）
	4回	42（ 17.5%）	42（100.0%）	139（ 97.9%）	140（ 99.3%）
	5回	1（ 0.4%）	-	-	-
	6回	2（ 0.8%）	-	-	-
	7回	6（ 2.5%）	-	-	-
	8回	91（ 37.9%）	-	-	-
	9回	0（ 0.0%）	-	-	-
	10回	0（ 0.0%）	-	-	-
	11回	0（ 0.0%）	-	-	-
	12回	93（ 38.8%）	-	-	-

Source：CTD用解析報告書（5.3.5.3-2）表5.3.5.1.2
TAP群：TAP-144-SR(3M)投与群

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

区分1及び区分2の人口統計学的及び他の基準値の特性を表2.7.4.1-7に示した。

年齢（平均値±標準偏差）は、区分1のTAP群で53.4±9.19歳、プラセボ群で49.8±7.91歳、区分1の全体で52.9±9.09歳、区分2のTAP群で52.9±9.14歳、プラセボ群で52.9±9.06歳、区分2の全体で52.9±9.08歳であった。

BMI（平均値±標準偏差）は、区分1のTAP群で22.35±3.261 kg/m^2、プラセボ群で22.43±3.415 kg/m^2、区分1の全体で22.37±3.278 kg/m^2、区分2のTAP群で22.19±2.973 kg/m^2、プラセボ群で22.55±3.551 kg/m^2、区分2の全体で22.37±3.273 kg/m^{2}であった。

筋力低下発症からの経過年数（平均値±標準偏差）は、区分1のTAP群で11.89±7.717年、プラセボ群で7.72±5.135年であり、プラセボ群に比べTAP群の経過年数は、やや長かった。区分1の全体で11.27±7.531年、区分2のTAP群で10.88±7.825年、プラセボ群で11.65±7.207年、区分2の全体で11.26±7.520年であった。

ベースラインの咽頭部バリウム残留率（%）（初回嚥下後、1回法）（平均値±標準偏差）は、区分1のTAP群で18.2±25.28%、プラセボ群で11.7±15.44%であり、プラセボ群に比べTAP群の咽頭部バリウム残留率は高かった。区分1の全体で17.2±24.14%、区分2のTAP群で17.9±24.39%、プラセボ群で16.5±23.87%、区分2の全体で17.2±24.10%であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性は、各区分の投与群間及び各区分間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.1-7　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（区分 1 及び区分 2：連続データ）

項目	区分	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
年齢(歳)	区分1	TAP群	240	53.4	9.19	31	47.0	54.0	61.0	69
		プラセボ群	42	49.8	7.91	33	43.0	50.0	56.0	66
		全体	282	52.9	9.09	31	47.0	53.5	60.0	69
	区分2	TAP群	142	52.9	9.14	31	47.0	54.0	60.0	69
		プラセボ群	141	52.9	9.06	31	46.0	53.0	60.0	69
		全体	283	52.9	9.08	31	47.0	54.0	60.0	69
BMI(kg/m2) (スクリーニング時)	区分1	TAP群	240	22.35	3.261	12.9	20.11	22.24	24.10	35.8
		プラセボ群	42	22.43	3.415	13.7	20.54	22.56	25.03	28.1
		全体	282	22.37	3.278	12.9	20.17	22.33	24.17	35.8
	区分2	TAP群	142	22.19	2.973	12.9	20.08	22.08	23.98	33.5
		プラセボ群	141	22.55	3.551	13.7	20.31	22.56	25.03	35.8
		全体	283	22.37	3.273	12.9	20.17	22.39	24.17	35.8
筋力低下発症からの経過年数(年)	区分1	TAP群	240	11.89	7.717	0.3	6.30	10.21	16.53	38.9
		プラセボ群	42	7.72	5.135	0.4	4.21	7.12	9.78	29.8
		全体	282	11.27	7.531	0.3	6.05	9.76	14.89	38.9
	区分2	TAP群	142	10.88	7.825	0.6	5.33	9.43	13.39	38.9
		プラセボ群	141	11.65	7.207	0.3	6.55	10.06	16.22	33.0
		全体	283	11.26	7.520	0.3	6.05	9.73	14.89	38.9
咽頭部バリウム残留率(%) (初回嚥下後)1回法 (スクリーニング時又は0週時)	区分1	TAP群	236	18.2	25.28	0	3.5	7.5	20.0	100
		プラセボ群	42	11.7	15.44	2	3.5	7.5	10.0	65
		全体	278	17.2	24.14	0	3.5	7.5	15.0	100
	区分2	TAP群	140	17.9	24.39	0	3.5	7.5	20.0	100
		プラセボ群	139	16.5	23.87	0	3.5	7.5	15.0	100
		全体	279	17.2	24.10	0	3.5	7.5	15.0	100
日本語版ALSFRS-Rの合計点 (投与開始時(0週後))	区分1	TAP群	240	41.1	3.57	31	39.0	41.0	44.0	48
		プラセボ群	42	41.1	3.20	35	39.0	41.0	43.0	47
		全体	282	41.1	3.51	31	39.0	41.0	44.0	48
	区分2	TAP群	142	41.1	3.45	31	39.0	42.0	44.0	47
		プラセボ群	141	41.0	3.57	31	39.0	41.0	43.0	48
		全体	283	41.1	3.50	31	39.0	41.0	44.0	48
陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合(%) (投与開始時(0週後))	区分1	TAP群	240	21.20	14.343	0.0	9.24	19.42	30.96	65.2
		プラセボ群	42	28.61	10.212	8.0	20.80	28.32	33.41	55.4
		全体	282	22.30	14.042	0.0	10.61	21.17	32.44	65.2
	区分2	TAP群	142	21.61	14.607	0.0	8.97	19.42	32.18	65.2
		プラセボ群	141	23.08	13.442	0.0	12.57	22.69	33.13	61.5
		全体	283	22.34	14.034	0.0	10.61	21.19	32.53	65.2
血清テストステロン(ng/mL) (投与開始時(0週後))	区分1	TAP群	240	7.900	2.8279	2.66	5.935	7.735	9.300	20.80
		プラセボ群	42	7.862	3.0161	3.14	5.690	7.480	9.080	14.70
		全体	282	7.894	2.8512	2.66	5.900	7.715	9.290	20.80
	区分2	TAP群	142	8.062	2.9826	3.05	6.040	7.740	9.550	20.80
		プラセボ群	141	7.729	2.7022	2.66	5.810	7.650	8.880	14.70
		全体	283	7.896	2.8462	2.66	5.900	7.730	9.290	20.80

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.2.1.1
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象について、併合解析結果に基づき、区分 1 及び区分 2 での解析結果を以下に示す。

本項では、最初に区分 2 の結果（治験薬投与 48 週後までの TAP 群とプラセボ群との比較）を示し、続いて区分 1 の結果〔長期投与試験を加えた治験薬投与 144 週後（48 週後＋96 週後）までの結果〕を示した（2.7.4.1.1.2（3）1）参照）。なお、区分 1 の各投与群では、観察期間〔TAP 群：治験薬投与 144 週後（48 週後＋96 週後）まで、プラセボ群：治験薬投与 48 週後まで〕及び被験者数（TAP 群：240 例、プラセボ群：42 例）が異なるため、TAP 群及びプラセボ群の結果は比較しなかった。

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

（1）区分 2

区分 2 での有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示した。

区分2での有害事象の発現頻度は、TAP群で81.7%（116/142例）、プラセボ群で80.1%（113/141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群で62.7%（89/142例）、プラセボ群で53.9%（76/141例）であった。

有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であった。程度が高度であった有害事象は、TAP群でみられた1例（勃起不全）のみであった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はTAP群でみられた1例のみであった。重篤な有害事象の発現頻度は、TAP群で2.8%（4/142例）、プラセボ群で5.0%（7/141例）であり、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度は、TAP群で2.1%（3/142例）、プラセボ群で2.8%（4/141例）であった。

TAP群及びプラセボ群では、各投与群間で有害事象の発現状況に明らかな違いはみられなかった。

表2.7.4.2-1　有害事象の概要（区分2）

	TAP群		プラセボ群	
例数	142		141	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
すべての有害事象	116	81.7	113	80.1
軽度	80	56.3	62	44.0
中等度	102	71.8	105	74.5
高度	1	0.7	0	0.0
治験薬との関連性が否定できない有害事象	89	62.7	76	53.9
治験薬の投与中止に至った有害事象	1	0.7	0	0.0
すべての重篤な有害事象	4	2.8	7	5.0
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	3	2.1	4	2.8

Source：CTD用解析報告書（5.3.5.3-2）表5.3.5.3.1.1.2、表5.3.5.3.1.2.2、表5.3.5.3.2.1.2、表5.3.5.3.3.1.2、表5.3.5.3.4.1.2、表5.3.5.3.4.2.2
TAP群：TAP-144-SR(3M)投与群

（2）区分1

区分1での有害事象の概要を表2.7.4.2-2に示した。

区分1のTAP群の有害事象の発現頻度は94.2%（226/240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群で79.6%（191/240例）であった。

有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であった。TAP群で程度が高度であった有害事象の発現頻度は3.3%（8/240例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度はTAP群で2.5%（6/240例）であった。重篤な有害事象の発現頻度はTAP群で15.0%（36/240例）であり、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度は10.0%（24/240例）であった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の概要（区分 1）

	TAP群		プラセボ群	
例数	240		42	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
すべての有害事象	226	94.2	36	85.7
軽度	169	70.4	20	47.6
中等度	215	89.6	36	85.7
高度	8	3.3	0	0.0
治験薬との関連性が否定できない有害事象	191	79.6	22	52.4
治験薬の投与中止に至った有害事象	6	2.5	0	0.0
すべての重篤な有害事象	36	15.0	3	7.1
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	24	10.0	1	2.4

Source : CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.3.1.1.1、表 5.3.5.3.1.2.1、表 5.3.5.3.2.1.1、表 5.3.5.3.3.1.1、表 5.3.5.3.4.1.1、表 5.3.5.3.4.2.1
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

（1）区分 2

区分 2 では、治験薬投与 48 週後までに TAP 群及びプラセボ群で発現した有害事象を併合解析により集計した（併合解析の対象試験及び投与群の区分方法は 2.7.4.1.1.2 (3) 1）参照）。TAP 群で発現頻度が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-3 に、TAP 群で発現頻度が 2%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-4 に示した。また、投与群ごとの程度別（軽度、中等度、高度）の有害事象の発現頻度（SOC 別、PT 別）を付録 6 に、投与群ごとの程度別（軽度、中等度、高度）の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）を付録 8 に示した。

区分 2 での治験薬投与後の有害事象の発現頻度は、TAP 群 81.7%（116/142 例）及びプラセボ群 80.1%（113/141 例）であった。

TAP 群で 10%以上に発現した有害事象は、TAP 群及びプラセボ群の順にそれぞれ、鼻咽頭炎 35.2%（50/142 例）及び 31.9%（45/141 例）、ほてり 11.3%（16/142 例）及び 2.1%（3/141 例）、注射部位硬結 10.6%（15/142 例）及び 7.1%（10/141 例）、挫傷 10.6%（15/142 例）及び 7.1%（10/141 例）であった。

TAP 群で 10%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、TAP 群及びプラセボ群の順にそれぞれ、ほてり 11.3%（16/142 例）及び 2.1%（3/141 例）、注射部位硬結 10.6%（15/142 例）及び 7.1%（10/141 例）であった。

有害事象の程度のほとんどは軽度又は中等度であり、TAP 群で 2%以上に発現した高度の有害事象はなかった。

両投与群間に 5%以上の差がみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ほてり（TAP 群 11.3%、プラセボ群 2.1%、以下同順）及びリビドー減退（5.6%、0.0%）のみであった。

表 2.7.4.2-3　有害事象の発現頻度（区分 2：TAP 群で 2%以上）

	TAP群			プラセボ群		
例数	142			141		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全事象	116	81.7	548	113	80.1	401
血液およびリンパ系障害	6	4.2	6	2	1.4	2
貧血	6	4.2	6	2	1.4	2
胃腸障害	27	19.0	44	36	25.5	56
便秘	11	7.7	13	6	4.3	7
齲歯	6	4.2	6	7	5.0	8
下痢	5	3.5	6	4	2.8	4
口内炎	3	2.1	3	3	2.1	4
慢性胃炎	3	2.1	3	2	1.4	2
腸炎	3	2.1	3	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	31	21.8	72	21	14.9	36
注射部位硬結	15	10.6	31	10	7.1	18
注射部位反応	7	4.9	10	2	1.4	4
注射部位紅斑	4	2.8	5	2	1.4	2
注射部位疼痛	3	2.1	4	2	1.4	2
疲労	3	2.1	3	0	0.0	0
硬結	3	2.1	5	0	0.0	0
肝胆道系障害	13	9.2	14	5	3.5	5
肝機能異常	11	7.7	11	4	2.8	4
感染症および寄生虫症	65	45.8	109	62	44.0	93
鼻咽頭炎	50	35.2	75	45	31.9	56
咽頭炎	8	5.6	9	5	3.5	6
気管支炎	3	2.1	3	2	1.4	4
歯肉炎	3	2.1	3	2	1.4	2
傷害、中毒および処置合併症	28	19.7	50	32	22.7	43
挫傷	15	10.6	20	10	7.1	12
処置後出血	5	3.5	5	7	5.0	7
靱帯捻挫	3	2.1	7	6	4.3	6
擦過傷	4	2.8	5	1	0.7	1
臨床検査	30	21.1	34	17	12.1	19
体重増加	10	7.0	10	3	2.1	3
血中リン増加	7	4.9	7	0	0.0	0
血中トリグリセリド増加	5	3.5	5	2	1.4	2
代謝および栄養障害	14	9.9	14	13	9.2	14
高脂血症	6	4.2	6	4	2.8	4
糖尿病	5	3.5	5	4	2.8	4
筋骨格系および結合組織障害	40	28.2	61	28	19.9	35
背部痛	12	8.5	14	13	9.2	14
関節痛	10	7.0	15	4	2.8	4
筋肉痛	7	4.9	7	4	2.8	4
筋骨格硬直	3	2.1	3	0	0.0	0
神経系障害	13	9.2	22	14	9.9	15
頭痛	7	4.9	8	5	3.5	5
浮動性めまい	5	3.5	7	1	0.7	1
製品の問題	3	2.1	3	2	1.4	2
医療機器破損	3	2.1	3	2	1.4	2
精神障害	14	9.9	15	1	0.7	1
リビドー減退	8	5.6	8	0	0.0	0
不眠症	4	2.8	4	1	0.7	1
生殖系および乳房障害	12	8.5	12	4	2.8	4
勃起不全	5	3.5	5	1	0.7	1
性機能不全	4	2.8	4	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	9.2	19	15	10.6	22
上気道の炎症	4	2.8	5	6	4.3	6
皮膚および皮下組織障害	26	18.3	34	13	9.2	21
湿疹	6	4.2	7	2	1.4	3
接触性皮膚炎	3	2.1	3	3	2.1	4
多汗症	5	3.5	5	0	0.0	0
発疹	4	2.8	5	1	0.7	1
蕁麻疹	3	2.1	3	1	0.7	1
血管障害	20	14.1	22	10	7.1	11
ほてり	16	11.3	16	3	2.1	4
末梢冷感	4	2.8	4	0	0.0	0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.3.7.1.2
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

表 2.7.4.2-4　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
（区分 2：TAP 群で 2%以上）

	TAP群			プラセボ群		
例数	142			141		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全事象	89	62.7	309	76	53.9	181
血液およびリンパ系障害	6	4.2	6	2	1.4	2
貧血	6	4.2	6	2	1.4	2
胃腸障害	12	8.5	15	22	15.6	33
便秘	6	4.2	8	5	3.5	6
一般・全身障害および投与部位の状態	31	21.8	72	21	14.9	32
注射部位硬結	15	10.6	31	10	7.1	18
注射部位反応	7	4.9	10	2	1.4	4
注射部位紅斑	4	2.8	5	2	1.4	2
注射部位疼痛	3	2.1	4	2	1.4	2
疲労	3	2.1	3	0	0.0	0
硬結	3	2.1	5	0	0.0	0
肝胆道系障害	12	8.5	13	5	3.5	5
肝機能異常	10	7.0	10	4	2.8	4
臨床検査	28	19.7	32	13	9.2	15
体重増加	9	6.3	9	2	1.4	2
血中リン増加	7	4.9	7	0	0.0	0
血中トリグリセリド増加	5	3.5	5	2	1.4	2
代謝および栄養障害	13	9.2	13	12	8.5	13
高脂血症	6	4.2	6	4	2.8	4
糖尿病	4	2.8	4	4	2.8	4
筋骨格系および結合組織障害	29	20.4	46	17	12.1	22
背部痛	8	5.6	10	8	5.7	9
関節痛	8	5.6	12	2	1.4	2
筋肉痛	6	4.2	6	4	2.8	4
筋骨格硬直	3	2.1	3	0	0.0	0
神経系障害	11	7.7	18	10	7.1	11
頭痛	7	4.9	7	4	2.8	4
浮動性めまい	4	2.8	6	0	0.0	0
精神障害	11	7.7	12	1	0.7	1
リビドー減退	8	5.6	8	0	0.0	0
生殖系および乳房障害	12	8.5	12	4	2.8	4
勃起不全	5	3.5	5	1	0.7	1
性機能不全	4	2.8	4	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	16	11.3	17	3	2.1	3
多汗症	5	3.5	5	0	0.0	0
湿疹	4	2.8	4	1	0.7	1
血管障害	20	14.1	22	9	6.4	10
ほてり	16	11.3	16	3	2.1	4
末梢冷感	4	2.8	4	0	0.0	0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.3.7.2.2
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

（2）区分 1

区分 1 では、治験薬投与 144 週後（48 週後＋96 週後）までに TAP 群で発現した有害事象を併合解析により集計した。また、プラセボ群は、治験薬投与 48 週後までに 11DB 試験（未治療例）で発現した有害事象のみを示した（併合解析の対象試験及び投与群の区分方法は 2.7.4.1.1.2（3）1）参照）。

TAP 群の発現頻度が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-5 に、TAP 群の発現頻度が 2%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-6 に示した。また、投与群ごとの程度別（軽度、中等度、高度）の有害事象の発現頻度（SOC 別、PT 別）を付録 5 に、投与群ごとの程度別（軽度、中等度、高度）の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）を付録 7 に示した。

治験薬投与後の有害事象の発現頻度はTAP群で94.2%（226/240例）であった。

TAP群で10%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎46.3%（111/240例）、挫傷19.6%（47/240例）、便秘18.8%（45/240例）、ほてり15.8%（38/240例）、背部痛14.6%（35/240例）、体重増加13.8%（33/240例）及び関節痛12.9%（31/240例）であった。

有害事象の程度のほとんどは軽度又は中等度であり、TAP群で2%以上に発現した高度の有害事象はなかった。

TAP群で10%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ほてり15.8%（38/240例）、便秘12.5%（30/240例）、体重増加12.5%（30/240例）及び関節痛10.4%（25/240例）であった。

TAP群で、07OP試験での長期投与を含めた区分1〔治験薬投与144週後（48週後＋96週後）まで〕での発現頻度が、区分2（治験薬投与48週後まで）と比較して5%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、区分1及び区分2でそれぞれ、体重増加12.5%（30/240例）及び6.3%（9/142例）、便秘12.5%（30/240例）及び4.2%（6/142例）、高脂血症9.6%（23/240例）及び4.2%（6/142例）であった。いずれの事象も軽度又は中等度であり、長期投与により問題となる有害事象は特定されなかった。

表 2.7.4.2-5　有害事象の発現頻度（区分 1：TAP 群で 2%以上）

例数	TAP群 240			プラセボ群 42		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全事象	226	94.2	1862	36	85.7	128
血液およびリンパ系障害	10	4.2	12	0	0.0	0
貧血	9	3.8	10	0	0.0	0
胃腸障害	90	37.5	180	10	23.8	16
便秘	45	18.8	57	1	2.4	1
齲歯	21	8.8	23	3	7.1	3
下痢	20	8.3	28	0	0.0	0
口内炎	7	2.9	7	2	4.8	3
胃炎	7	2.9	7	1	2.4	1
痔核	5	2.1	5	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	72	30.0	187	8	19.0	17
注射部位硬結	23	9.6	42	5	11.9	10
注射部位反応	14	5.8	28	1	2.4	3
胸痛	11	4.6	12	1	2.4	1
倦怠感	9	3.8	12	0	0.0	0
注射部位内出血	7	2.9	7	0	0.0	0
発熱	7	2.9	9	0	0.0	0
末梢性浮腫	6	2.5	6	0	0.0	0
注射部位疼痛	5	2.1	6	1	2.4	1
異常感	5	2.1	5	0	0.0	0
肝胆道系障害	22	9.2	24	1	2.4	1
肝機能異常	17	7.1	17	1	2.4	1
免疫系障害	9	3.8	9	0	0.0	0
季節性アレルギー	8	3.3	8	0	0.0	0
感染症および寄生虫症	147	61.3	355	21	50.0	29
鼻咽頭炎	111	46.3	238	13	31.0	15
咽頭炎	12	5.0	17	2	4.8	2
インフルエンザ	7	2.9	8	1	2.4	1
胃腸炎	5	2.1	5	3	7.1	3
歯肉炎	5	2.1	7	2	4.8	2
気管支炎	6	2.5	6	0	0.0	0
肺炎	5	2.1	6	1	2.4	1
歯周炎	5	2.1	5	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	98	40.8	217	11	26.2	15
挫傷	47	19.6	73	6	14.3	6
靱帯捻挫	20	8.3	33	2	4.8	2
足骨折	13	5.4	15	2	4.8	2
擦過傷	6	2.5	9	1	2.4	1
節足動物刺傷	6	2.5	18	0	0.0	0
処置後出血	5	2.1	5	1	2.4	1
歯牙損傷	5	2.1	5	0	0.0	0
熱傷	5	2.1	5	0	0.0	0
臨床検査	73	30.4	93	5	11.9	5
体重増加	33	13.8	34	1	2.4	1
血中トリグリセリド増加	8	3.3	8	0	0.0	0
血中リン増加	7	2.9	7	0	0.0	0
体重減少	6	2.5	6	0	0.0	0
尿中血陽性	5	2.1	5	1	2.4	1
代謝および栄養障害	49	20.4	61	7	16.7	8
高脂血症	23	9.6	23	1	2.4	1
糖尿病	18	7.5	19	1	2.4	1
筋骨格系および結合組織障害	95	39.6	200	9	21.4	11
背部痛	35	14.6	42	3	7.1	3
関節痛	31	12.9	46	1	2.4	1
筋肉痛	18	7.5	21	1	2.4	1
変形性脊椎症	10	4.2	10	1	2.4	1
筋骨格痛	9	3.8	10	1	2.4	1
四肢痛	9	3.8	12	1	2.4	1
骨粗鬆症	7	2.9	7	0	0.0	0
筋骨格硬直	6	2.5	6	0	0.0	0
神経系障害	46	19.2	89	5	11.9	5
頭痛	19	7.9	25	2	4.8	2
浮動性めまい	12	5.0	28	0	0.0	0
感覚鈍麻	10	4.2	10	1	2.4	1

表 2.7.4.2-5　有害事象の発現頻度（区分 1：TAP 群で 2%以上）（続き）

	TAP群			プラセボ群		
例数	240			42		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
製品の問題	6	2.5	7	1	2.4	1
医療機器破損	6	2.5	7	1	2.4	1
精神障害	38	15.8	49	0	0.0	0
不眠症	15	6.3	17	0	0.0	0
リビドー減退	14	5.8	14	0	0.0	0
うつ病	9	3.8	10	0	0.0	0
腎および尿路障害	33	13.8	39	2	4.8	2
頻尿	11	4.6	11	0	0.0	0
生殖系および乳房障害	26	10.8	28	1	2.4	1
男性性機能不全	8	3.3	8	0	0.0	0
勃起不全	8	3.3	8	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	54	22.5	95	4	9.5	4
上気道の炎症	16	6.7	33	0	0.0	0
鼻出血	6	2.5	8	0	0.0	0
呼吸困難	5	2.1	7	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	68	28.3	97	3	7.1	3
湿疹	19	7.9	25	0	0.0	0
多汗症	10	4.2	11	0	0.0	0
接触性皮膚炎	8	3.3	8	0	0.0	0
発疹	6	2.5	8	0	0.0	0
血管障害	58	24.2	70	5	11.9	5
ほてり	38	15.8	42	1	2.4	1
高血圧	18	7.5	18	4	9.5	4
末梢冷感	7	2.9	7	0	0.0	0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.3.7.1.1
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

表 2.7.4.2-6　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

（区分 1：TAP 群で 2%以上）

	TAP群			プラセボ群		
例数	240			42		
器官別大分類 基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
全事象	191	79.6	972	22	52.4	59
血液およびリンパ系障害	9	3.8	10	0	0.0	0
貧血	8	3.3	8	0	0.0	0
胃腸障害	52	21.7	70	6	14.3	8
便秘	30	12.5	35	0	0.0	0
胃炎	5	2.1	5	1	2.4	1
下痢	5	2.1	5	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	64	26.7	172	8	19.0	15
注射部位硬結	23	9.6	42	5	11.9	10
注射部位反応	14	5.8	28	1	2.4	3
胸痛	11	4.6	12	1	2.4	1
倦怠感	8	3.3	10	0	0.0	0
注射部位内出血	7	2.9	7	0	0.0	0
末梢性浮腫	6	2.5	6	0	0.0	0
注射部位疼痛	5	2.1	6	1	2.4	1
肝胆道系障害	19	7.9	21	1	2.4	1
肝機能異常	16	6.7	16	1	2.4	1
感染症および寄生虫症	29	12.1	39	0	0.0	0
鼻咽頭炎	5	2.1	8	0	0.0	0
臨床検査	64	26.7	81	4	9.5	4
体重増加	30	12.5	31	1	2.4	1
血中トリグリセリド増加	8	3.3	8	0	0.0	0
血中リン増加	7	2.9	7	0	0.0	0
尿中血陽性	5	2.1	5	0	0.0	0
代謝および栄養障害	47	19.6	54	6	14.3	7
高脂血症	23	9.6	23	1	2.4	1
糖尿病	17	7.1	18	1	2.4	1
筋骨格系および結合組織障害	73	30.4	146	5	11.9	6
関節痛	25	10.4	38	0	0.0	0
背部痛	22	9.2	26	2	4.8	2
筋肉痛	13	5.4	16	1	2.4	1
四肢痛	7	2.9	10	1	2.4	1
骨粗鬆症	7	2.9	7	0	0.0	0
変形性脊椎症	7	2.9	7	0	0.0	0
筋骨格痛	6	2.5	6	0	0.0	0
筋骨格硬直	6	2.5	6	0	0.0	0
神経系障害	35	14.6	71	4	9.5	4
頭痛	16	6.7	20	2	4.8	2
浮動性めまい	11	4.6	25	0	0.0	0
感覚鈍麻	8	3.3	8	1	2.4	1
精神障害	31	12.9	40	0	0.0	0
リビドー減退	14	5.8	14	0	0.0	0
うつ病	9	3.8	10	0	0.0	0
不眠症	9	3.8	9	0	0.0	0
腎および尿路障害	28	11.7	29	2	4.8	2
頻尿	10	4.2	10	0	0.0	0
生殖系および乳房障害	26	10.8	28	1	2.4	1
男性性機能不全	8	3.3	8	0	0.0	0
勃起不全	8	3.3	8	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26	10.8	39	0	0.0	0
呼吸困難	5	2.1	7	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	40	16.7	49	0	0.0	0
湿疹	13	5.4	14	0	0.0	0
多汗症	10	4.2	11	0	0.0	0
血管障害	54	22.5	65	5	11.9	5
ほてり	38	15.8	42	1	2.4	1
高血圧	15	6.3	15	4	9.5	4
末梢冷感	5	2.1	5	0	0.0	0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.3.7.2.1

TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

2.7.4.2.1.3 発現時期別の有害事象

（1）区分 2

区分 2 での発現時期別の有害事象（TAP 群の発現頻度が 2%以上）を付録 11 及び付録 12 に、発現時期別の因果関係が否定できない有害事象（TAP 群の発現頻度が 2%以上）を付録 15 及び付録 16 に示した。

投与初期（投与後 83 日まで）に TAP 群で比較的多くみられた有害事象（5%以上）の投与初期の発現頻度は、鼻咽頭炎 15.5%（22/142 例）〔プラセボ群では 14.9%（21/141 例）〕、注射部位硬結 8.5%（12/142 例）〔プラセボ群では 5.0%（7/141 例）〕、リビドー減退 5.6%（8/142 例）〔プラセボ群では 0.0%（0/141 例）〕及びほてり 5.6%（8/142 例）〔プラセボ群では 0.7%（1/141 例）〕であった。一方、投与初期以降（投与後 84～167 日、168～251 日、252 日～投与終了まで）に TAP 群で比較的多くみられた有害事象（5%以上）の発現頻度は、鼻咽頭炎が投与後 84～167 日に 12.0%（17/142 例）〔プラセボ群では 8.5%（12/141 例）〕、投与後 168～251 日に 9.9%（14/142 例）〔プラセボ群では 7.8%（11/141 例）〕、投与後 252 日～投与終了までに 10.6%（15/142 例）〔プラセボ群では 5.7%（8/141 例）〕、及び注射部位硬結が投与後 84～167 日に 5.6%（8/142 例）〔プラセボ群では 0.7%（1/141 例）〕であった。

投与初期（投与後 83 日まで）に TAP 群で比較的多くみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（5%以上）の投与初期の発現頻度は、注射部位硬結 8.5%（12/142 例）〔プラセボ群では 5.0%（7/141 例）〕、リビドー減退 5.6%（8/142 例）〔プラセボ群では 0.0%（0/141 例）〕、及びほてり 5.6%（8/142 例）〔プラセボ群では 0.7%（1/141 例）〕であった。一方、投与初期以降（投与後 84～167 日、168～251 日、252 日～投与終了まで）に TAP 群で比較的多くみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（5%以上）は注射部位硬結のみであり、発現頻度は投与後 84～167 日に 5.6%（8/142 例）〔プラセボ群では 0.7%（1/141 例）〕であった。

（2）区分 1

区分 1 での発現時期別の有害事象（TAP 群の発現頻度が 2%以上）を付録 9 及び付録 10 に、発現時期別の因果関係が否定できない有害事象（TAP 群の発現頻度が 2%以上）を付録 13 及び付録 14 に示した。

投与後 252 日（投与後 36 週）以降投与終了までに TAP 群で比較的多くみられた有害事象（5%以上）の発現頻度は、鼻咽頭炎が投与後 252～335 日に 10.4%（25/240 例）、投与後 336～503 日に 15.4%（37/240 例）、投与後 504～671 日に 10.8%（26/240 例）、投与後 672～839 日に 10.4%（25/240 例）及び投与後 840 日～投与終了までに 5.0%（12/240 例）であり、また便秘が投与後 336～503 日に 5.4%（13/240 例）であった。

投与後 252 日以降（投与後 36 週）投与終了までに TAP 群で発現頻度が 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

2.7.4.2.1.4 死亡

07OP 試験で治験薬投与開始後に、TAP→TAP 群で 1 例が転倒・転落により死亡した。死亡した被験者は、TAP 二重盲検比較試験（06DB 試験）投与開始 576 日目に、高所から転落し

て死亡しているのが確認された。自殺・他殺・事故のいずれであるかは不明であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された（詳細は2.7.6.3付録に示した）。

上記の他、参考資料とした自主臨床試験の474試験で1例が治験薬投与開始から118週後の追跡期に死亡した。剖検の結果から、死因は不整脈による急性心不全が疑われた。本剤又はTAP-144-SR(1M)製剤との因果関係は完全には否定できなかった。

2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象

（1）区分2

区分2での重篤な有害事象の発現頻度は、TAP群2.8%(4/142例)及びプラセボ群5.0%(7/141例)であった。いずれの事象も1例の発現であり、TAP群で発現がみられた事象は、新生物、糖尿病、呼吸困難及び椎間板突出（各0.7%、1/142例）であった。プラセボ群で発現がみられた事象は、胃腸炎、胃癌、消化器新生物、食欲減退、呼吸困難、胃出血、足骨折及び挫傷（各0.7%、1/141例）であった。

（2）区分1

区分1のTAP群で発現した重篤な有害事象の発現頻度は15.0%（36/240例）であった。ほとんどの事象はTAP群で各1例の発現であり、TAP群で2例以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎1.7%（4/240例）、誤嚥性肺炎1.7%（4/240例）、糖尿病1.3%（3/240例）、脛骨骨折1.3%（3/240例）及び脊椎圧迫骨折0.8%（2/240例）であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、肺炎、糖尿病、誤嚥性肺炎及び脛骨骨折〔各1.3%（3/240例）〕であった。

（3）重篤な有害事象の一覧

06DB試験、07OP試験及び11DB試験で発現した重篤な有害事象の一覧をそれぞれ表2.7.4.2-7、表2.7.4.2-8及び表2.7.4.2-9に示した。なお、11DB試験の既治療例（過去にLH-RHアゴニストが投与されたことのある患者）の1例で未知・重篤なプリンツメタル狭心症が発現した（詳細は2.7.6.2付録に示した）。

表 2.7.4.2-7　重篤な有害事象一覧（06DB 試験）

投与群	被験者識別コード	有害事象名（PT）	投与開始日/発現日（投与開始からの日数）	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置/継続治験の治験薬に関する処置	消失日（死亡日）/転帰不明/追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰/重篤度
TAP群	S-10-025	呼吸困難	20[redacted]/12/08 20[redacted]/02/10 (64)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/02/11 (1)	回復 重篤
TAP群	S-10-073	新生物	20[redacted]/02/28 20[redacted]/03/28 (28)	中等度 関連なし 投与量変更せず		軽快 重篤
プラセボ群	S-01-002	挫傷	20[redacted]/11/28 20[redacted]/06/06 (190)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/08/07 (62)	回復 重篤
プラセボ群	S-04-006	消化器新生物	20[redacted]/01/19 20[redacted]/10/01 (255)	軽度 関連あるかもしれない 該当せず		未回復 重篤
プラセボ群	S-10-041	呼吸困難	20[redacted]/01/17 20[redacted]/01/31 (14)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず		軽快 重篤
プラセボ群	S-12-002	足骨折	20[redacted]/11/01 20[redacted]/07/23 (264)	中等度 関連あるかもしれない 該当せず	20[redacted]/10/02 (71)	回復 重篤

Source：06DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.3.2-1
有害事象名（PT）は MedDRA/J version 19.0 を使用して読み替えた。

表 2.7.4.2-8　重篤な有害事象一覧（07OP 試験）

投与群	被験者識別コード	発現時期	有害事象名（PT）	TAP二重盲検比較試験投与開始日／長期継続投与試験投与開始日	発現日／（TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数）／（長期継続試験投与開始からの日数）	程度／治験薬との因果関係／治験薬に関する処置／継続治験の治験薬に関する処置	消失日（死亡日）／転帰不明／追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰／重篤度
TAP→TAP	S-02-001	長期継続投与試験	間質性肺疾患	20[redacted]/11/10 20[redacted]/10/25	20[redacted]/06/01 (934) (585)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず		軽快 重篤
TAP→TAP	S-03-011	長期継続投与試験	誤嚥性肺炎	20[redacted]/01/18 20[redacted]/12/28	20[redacted]/05/25 (493) (149)	高度 関連あるかもしれない 該当せず	20[redacted]/08/11 (78)	回復 重篤
TAP→TAP	S-04-001	長期継続投与試験	虫垂炎	20[redacted]/11/24 20[redacted]/11/13	20[redacted]/02/22 (455) (101)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/03/01 (8)	回復 重篤
		長期継続投与試験	虫垂炎	20[redacted]/11/24 20[redacted]/11/13	20[redacted]/06/30 (584) (230)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/07/16 (16)	回復 重篤
		長期継続投与試験	虫垂炎	20[redacted]/11/24 20[redacted]/11/13	20[redacted]/08/09 (624) (270)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/08/23 (14)	回復 重篤
TAP→TAP	S-06-012	長期継続投与試験	脳梗塞	20[redacted]/03/02 20[redacted]/02/12	20[redacted]/03/03 (732) (385)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず		軽快 重篤
TAP→TAP	S-06-016	長期継続投与試験	糖尿病	20[redacted]/03/16 20[redacted]/03/03	20[redacted]/06/08 (815) (462)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/07/21 (43)	回復 重篤
TAP→TAP	S-08-004	長期継続投与試験	胆嚢炎	20[redacted]/01/24 20[redacted]/01/31	20[redacted]/01/06 (347) (-25)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/02/22 (47)	回復 重篤
TAP→TAP	S-09-001	長期継続投与試験	肺炎	20[redacted]/11/21 20[redacted]/11/13	20[redacted]/02/13 (449) (92)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/03/01 (17)	回復 重篤
TAP→TAP	S-10-030	長期継続投与試験	転倒	20[redacted]/12/13 20[redacted]/12/05	20[redacted]/07/11 (576) (219)	高度 関連あるかもしれない 該当せず	20[redacted]/07/11 (0)	死亡 重篤
TAP→TAP	S-10-050	長期継続投与試験	糖尿病	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/04/23 (441) (84)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/07/17 (85)	回復 重篤

表 2.7.4.2-8　重篤な有害事象一覧（07OP 試験）（続き）

投与群	被験者識別コード	発現時期	有害事象名（PT）	TAP二重盲検比較試験投与開始日／長期継続投与試験投与開始日	発現日／（TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数）／（長期継続試験投与開始からの日数）	程度／治験薬との因果関係／治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	消失日（死亡日）・転帰不明・追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰／重篤度
TAP→TAP	S-10-051	長期継続投与試験	肺炎	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/08/02 (912) (555)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/08/24 (22)	回復 重篤
TAP→TAP	S-10-065	長期継続投与試験	脛骨骨折	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/08	20[redacted]/09/29 (956) (599)	中等度 関連あるかもしれない 該当せず	20[redacted]/01/06 (99)	回復 重篤
TAP→TAP	S-11-007	長期継続投与試験	誤嚥性肺炎	20[redacted]/03/16 20[redacted]/03/13	20[redacted]/12/02 (992) (629)	高度 関連あるかもしれない 該当せず	20[redacted]/01/25 (54)	回復 重篤
TAP→TAP	S-12-004	長期継続投与試験	蜂巣炎	20[redacted]/12/13 20[redacted]/11/27	20[redacted]/04/08 (482) (133)	高度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/08/04 (118)	回復 重篤
TAP→TAP	S-13-005	長期継続投与試験	骨挫傷	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/05	20[redacted]/12/13 (666) (312)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/03/18 (95)	回復 重篤
TAP→TAP	S-14-003	長期継続投与試験	誤嚥性肺炎	20[redacted]/11/15 20[redacted]/10/30	20[redacted]/04/29 (531) (182)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/05/23 (24)	回復 重篤
		長期継続投与試験	脊椎圧迫骨折	20[redacted]/11/15 20[redacted]/10/30	20[redacted]/11/21 (737) (388)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/02/21 (92)	回復 重篤
TAP→TAP	S-14-009	長期継続投与試験	誤嚥性肺炎	20[redacted]/12/27 20[redacted]/12/12	20[redacted]/04/07 (467) (117)	中等度 関連なし 投与中止	20[redacted]/08/06 (121)	回復 重篤
P→TAP	S-03-006	長期継続投与試験	大腿骨骨折	20[redacted]/12/12 20[redacted]/11/20	20[redacted]/10/09 (667) (324)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/01/20 (103)	回復 重篤
P→TAP	S-04-003	長期継続投与試験	肺炎	20[redacted]/12/08 20[redacted]/11/28	20[redacted]/10/28 (690) (335)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/11/20 (23)	回復 重篤
		長期継続投与試験	肺炎	20[redacted]/12/08 20[redacted]/11/28	20[redacted]/07/15 (950) (595)	中等度 関連あるかもしれない 投与中止	20[redacted]/08/03 (19)	回復 重篤

表 2.7.4.2-8　重篤な有害事象一覧（07OP 試験）（続き）

投与群	被験者識別コード	発現時期	有害事象名（PT）	TAP二重盲検比較試験投与開始日／長期継続投与試験投与開始日	発現日／（TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数）／（長期継続試験投与開始からの日数）	程度／治験薬との因果関係／治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	消失日（死亡日）・転帰不明・追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰／重篤度
P→TAP	S-04-004	長期継続投与試験	脊椎圧迫骨折	20[redacted]/12/22 20[redacted]/12/05	20[redacted]/03/29 (828) (480)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/07/29 (122)	回復 重篤
P→TAP	S-04-011	長期継続投与試験	尿管結石症	20[redacted]/03/09 20[redacted]/02/19	20[redacted]/06/02 (816) (469)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/07/28 (56)	回復 重篤
P→TAP	S-06-010	長期継続投与試験	大腸炎	20[redacted]/02/23 20[redacted]/02/12	20[redacted]/01/11 (688) (334)	高度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/01/13 (2)	回復 重篤
		長期継続投与試験	肝癌	20[redacted]/02/23 20[redacted]/02/12	20[redacted]/03/10 (746) (392)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/06/02 (84)	回復 重篤
P→TAP	S-06-017	長期継続投与試験	大腸腺腫	20[redacted]/03/30 20[redacted]/03/12	20[redacted]/12/03 (979) (631)	中等度 関連あるかもしれない 該当せず		軽快 重篤
P→TAP	S-07-006	長期継続投与試験	細菌性腸炎	20[redacted]/01/26 20[redacted]/01/17	20[redacted]/01/14 (719) (363)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/01/24 (10)	回復 重篤
P→TAP	S-07-007	長期継続投与試験	変形性脊椎症	20[redacted]/01/26 20[redacted]/01/24	20[redacted]/06/07 (863) (500)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/06/29 (22)	回復 重篤
P→TAP	S-08-002	長期継続投与試験	咽頭炎	20[redacted]/11/08 20[redacted]/11/01	20[redacted]/01/03 (421) (63)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/01/21 (18)	回復 重篤
P→TAP	S-08-003	長期継続投与試験	肺炎	20[redacted]/11/22 20[redacted]/11/15	20[redacted]/05/29 (554) (196)	高度 関連なし 投与中止		軽快 重篤
P→TAP	S-10-009	長期継続投与試験	脛骨骨折	20[redacted]/10/25 20[redacted]/10/03	20[redacted]/06/12 (961) (618)	中等度 関連あるかもしれない 該当せず	20[redacted]/08/26 (75)	回復 重篤
P→TAP	S-10-015	長期継続投与試験	鼠径ヘルニア	20[redacted]/11/10 20[redacted]/10/30	20[redacted]/06/11 (579) (225)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/11/20 (162)	回復 重篤

表 2.7.4.2-8　重篤な有害事象一覧（07OP 試験）（続き）

投与群	被験者識別コード	発現時期	有害事象名（PT）	TAP二重盲検比較試験投与開始日／長期継続投与試験投与開始日	発現日／（TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数）／（長期継続試験投与開始からの日数）	程度／治験薬との因果関係／治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	消失日（死亡日）・転帰不明・追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰／重篤度
P→TAP	S-10-016	長期継続投与試験	喘息	20[redacted]/11/08 20[redacted]/10/19	20[redacted]/04/30 (539) (194)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/07/03 (64)	回復 重篤
		長期継続投与試験	腰部脊柱管狭窄症	20[redacted]/11/08 20[redacted]/10/19	20[redacted]/06/02 (572) (227)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/05/28 (360)	回復 重篤
P→TAP	S-10-055	長期継続投与試験	肛門脱	20[redacted]/02/09 20[redacted]/02/01	20[redacted]/09/30 (599) (242)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/12/05 (66)	回復 重篤
P→TAP	S-11-003	長期継続投与試験	上腕骨骨折	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/13	20[redacted]/08/29 (560) (198)	中等度 関連なし 投与量変更せず		軽快 重篤
P→TAP	S-12-001	長期継続投与試験	腓骨骨折	20[redacted]/11/15 20[redacted]/10/30	20[redacted]/07/31 (624) (275)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/09/17 (48)	回復 重篤
		長期継続投与試験	脛骨骨折	20[redacted]/11/15 20[redacted]/10/30	20[redacted]/04/08 (875) (526)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/08/31 (145)	回復 重篤

Source：07OP 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3.2-1
有害事象名（PT）は MedDRA/J version 19.0 を使用して読み替えた。
記載の重複を避けるため、06DB 試験中に発現した重篤な有害事象は掲載していない。

表 2.7.4.2-9　重篤な有害事象一覧（11DB 試験）

投与群	被験者識別コード	有害事象名（PT）	投与開始日/発現日（投与開始からの日数）	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置	消失日（死亡日）・転帰不明・追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰/重篤度
TAP群	S-10-135	椎間板突出	20[redacted]/08/08 20[redacted]/09/05 (28)	中等度 関連あり 投与量変更せず		軽快 重篤
		椎間板突出	20[redacted]/08/08 20[redacted]/09/05 (28)	中等度 関連あり 投与量変更せず	20[redacted]/02/28 (176)	軽快
TAP群	S-10-139	プリンツメタル狭心症	20[redacted]/08/24 20[redacted]/11/22 (90)	中等度 関連あり 投与量変更せず		軽快 重篤
TAP群	S-10-144	糖尿病	20[redacted]/09/07 20[redacted]/02/04 (150)	中等度 関連あり 投与量変更せず	20[redacted]/08/23 (200)	回復 重篤
プラセボ群	S-03-101	食欲減退	20[redacted]/04/20 20[redacted]/08/20 (122)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/03/16 (208)	回復 重篤
プラセボ群	S-06-109	胃腸炎	20[redacted]/07/06 20[redacted]/02/28 (237)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/03/09 (9)	回復 重篤
プラセボ群	S-10-131	胃癌	20[redacted]/07/25 20[redacted]/02/28 (218)	中等度 関連あり 投与量変更せず	20[redacted]/04/17 (48)	回復 重篤
		胃出血	20[redacted]/07/25 20[redacted]/04/10 (259)	中等度 関連なし 該当せず		未回復 重篤
		胃出血	20[redacted]/07/25 20[redacted]/04/10 (259)	中等度 関連なし 該当せず	20[redacted]/07/18 (99)	回復

Source：11DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.3.2-1
有害事象名（PT）は MedDRA/J version 19.0 を使用して読み替えた。

2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象、注射部位反応、性機能低下、ほてり、糖尿病、血栓塞栓症、骨密度減少及び心不全・QT 延長に関連する有害事象を示した。

(1) 治験薬の投与中止に至った有害事象

1) 区分 2

区分 2 の TAP 群で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、社会逃避行動 0.7%（1/142 例）のみであった。

2) 区分 1

区分 1 の TAP 群で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は 2.5%（6/240 例）であった。これらのいずれの事象も 1%未満の発現頻度であり、発現がみられた事象は、肺炎 0.8%（2/240 例）、鼻咽頭炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎、うつ病、社会逃避行動、誤嚥性肺炎及び皮膚剥脱（各 0.4%、1/240 例）であった。

なお、11DB 試験の TAP 群の既治療例（過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのある患者）の 1 例で、治験薬の投与中止に至った有害事象（血小板減少症）が発現した。

(2) 注射部位反応に関連する有害事象

1) 区分 2

区分 2 の注射部位反応に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-10 に、消失時期を表 2.7.4.2-11 に示した。

区分 2 の TAP 群で比較的多く（5%以上）みられた注射部位反応に関連する有害事象の発現頻度は、TAP 群及びプラセボ群でそれぞれ、注射部位硬結 10.6%（15/142 例）及び 7.1%（10/141 例）であった。全体として、注射部位反応に関連する有害事象は、TAP 群でプラセボ群に比べて発現頻度がやや高かった。

いずれの注射部位反応に関連する有害事象も多くは軽度であった。中等度の事象の発現頻度は、TAP 群で注射部位反応 2.1%（3/142 例）、注射部位膿瘍 1.4%（2/142 例）及び注射部位硬結 0.7%（1/142 例）であり、プラセボ群では注射部位疼痛 0.7%（1/141 例）のみであった。

いずれの注射部位反応に関連する有害事象も初回投与後と比べて反復投与後の発現が減少する傾向がみられ、また、注射部位硬結を除く大部分は発現後 27 日以内に消失した。各消失時期に消失した被験者の割合は、注射部位硬結では、投与後 27 日以内が 4.2%（6/142 例）、投与後 28 日から 55 日までが 2.1%（3/142 例）、投与後 56 日から 83 日までが 0.7%（1/142 例）、投与後 84 日から投与終了までが 6.3%（9/142 例）であった。

表 2.7.4.2-10　注射部位反応に関連する有害事象の発現頻度（区分 2）

	TAP群			プラセボ群		
例数	142			141		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全事象	21	14.8	59	16	11.3	27
一般・全身障害および投与部位の状態	21	14.8	55	16	11.3	27
注射部位硬結	15	10.6	31	10	7.1	18
注射部位反応	7	4.9	10	2	1.4	4
注射部位紅斑	4	2.8	5	2	1.4	2
注射部位疼痛	3	2.1	4	2	1.4	2
注射部位腫脹	2	1.4	3	0	0.0	0
注射部位内出血	1	0.7	1	1	0.7	1
注射部位不快感	1	0.7	1	0	0.0	0
感染症および寄生虫症	2	1.4	4	0	0.0	0
注射部位膿瘍	2	1.4	4	0	0.0	0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.5.1.1.2
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

表 2.7.4.2-11　注射部位反応に関連する有害事象の消失時期（区分 2）

	TAP群											
例数	142											
	消失時期(日)											
	合計		0<=-<=27		28<=-<=55		56<=-<=83		84<=-<=Max		継続中	
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全事象	21	14.8	14	9.9	6	4.2	3	2.1	9	6.3	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	21	14.8	14	9.9	5	3.5	3	2.1	9	6.3	0	0.0
注射部位硬結	15	10.6	6	4.2	3	2.1	1	0.7	9	6.3	0	0.0
注射部位反応	7	4.9	4	2.8	0	0.0	2	1.4	1	0.7	0	0.0
注射部位紅斑	4	2.8	3	2.1	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位疼痛	3	2.1	3	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位腫脹	2	1.4	2	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位内出血	1	0.7	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位不快感	1	0.7	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	2	1.4	0	0.0	1	0.7	0	0.0	2	1.4	0	0.0
注射部位膿瘍	2	1.4	0	0.0	1	0.7	0	0.0	2	1.4	0	0.0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.5.16.1.2
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

2）区分 1

区分 1 の注射部位反応に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-12 に、消失時期を表 2.7.4.2-13 に示した。

区分 1 の TAP 群で比較的多く（5%以上）みられた注射部位反応に関連する有害事象の発現頻度は、注射部位硬結 9.6%（23/240 例）及び注射部位反応 5.8%（14/240 例）であった。いずれの事象も軽度又は中等度の事象であった。

いずれの注射部位反応に関連する有害事象も初回投与後と比べて反復投与後の発現が減少する傾向がみられ、また、注射部位硬結を除く大部分は発現後 27 日以内に消失した。各消失時期に消失した被験者の割合は、注射部位硬結では、投与後 27 日以内が 4.6%（11/240 例）、投与後 28 日から 55 日までが 1.7%（4/240 例）、投与後 56 日から 83 日までが 0.8%（2/240 例）、投与後 84 日から投与終了までが 5.0%（12/240 例）であった。また、注射部位反応に関連する有害事象のうち、TAP 群で投与終了時に継続中であった事象は注射部位反応（0.4%、1/240 例）のみであった。

区分 1 で、区分 2 と比べて発現頻度が 5%以上高かった注射部位反応に関連する有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-12　注射部位反応に関連する有害事象の発現頻度（区分 1）

例数	TAP群 240			プラセボ群 42		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全事象	41	17.1	100	7	16.7	14
一般・全身障害および投与部位の状態	41	17.1	96	7	16.7	14
注射部位硬結	23	9.6	42	5	11.9	10
注射部位反応	14	5.8	28	1	2.4	3
注射部位内出血	7	2.9	7	0	0.0	0
注射部位疼痛	5	2.1	6	1	2.4	1
注射部位紅斑	4	1.7	5	0	0.0	0
注射部位腫脹	4	1.7	5	0	0.0	0
注射部位出血	1	0.4	1	0	0.0	0
注射部位そう痒感	1	0.4	1	0	0.0	0
注射部位不快感	1	0.4	1	0	0.0	0
感染症および寄生虫症	2	0.8	4	0	0.0	0
注射部位膿瘍	2	0.8	4	0	0.0	0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.5.1.1.1
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

表 2.7.4.2-13　注射部位反応に関連する有害事象の消失時期（区分 1）

例数	TAP群 240											
	消失時期(日)											
	合計		0<=-<=27		28<=-<=55		56<=-<=83		84<=-<=Max		継続中	
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全事象	41	17.1	29	12.1	8	3.3	4	1.7	14	5.8	1	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	41	17.1	29	12.1	7	2.9	4	1.7	14	5.8	1	0.4
注射部位硬結	23	9.6	11	4.6	4	1.7	2	0.8	12	5.0	0	0.0
注射部位反応	14	5.8	8	3.3	3	1.3	2	0.8	3	1.3	1	0.4
注射部位内出血	7	2.9	7	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位疼痛	5	2.1	5	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位紅斑	4	1.7	3	1.3	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位腫脹	4	1.7	4	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位出血	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位そう痒感	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位不快感	1	0.4	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	2	0.8	0	0.0	1	0.4	0	0.0	2	0.8	0	0.0
注射部位膿瘍	2	0.8	0	0.0	1	0.4	0	0.0	2	0.8	0	0.0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.5.16.1.1
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

（3）性機能低下に関連する有害事象

1）区分 2

区分 2 の性機能低下に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-14 に示した。

区分 2 で発現した性機能低下に関連する有害事象の発現頻度は、TAP 群及びプラセボ群でそれぞれ、リビド一減退 5.6%（8/142 例）及び 0.0%（0/141 例）、勃起不全 3.5%（5/142 例）及び 0.7%（1/141 例）、性機能不全 2.8%（4/142 例）及び 0.0%（0/141 例）、男性性機能不全 1.4%（2/142 例）及び 0.0%（0/141 例）であり、TAP 群でプラセボ群に比べてやや高かった。

いずれの性機能低下に関連する有害事象も多くは軽度であった。中等度の事象の発現頻度は、TAP 群で性機能不全 1.4%（2/142 例）及び男性性機能不全 0.7%（1/142 例）であり、また高度の事象（勃起不全）が 1 例にみられた。プラセボ群では中等度又は高度の事象の発現はみられなかった。

表 2.7.4.2-14　性機能低下に関連する有害事象の発現頻度（区分 2）

例数	TAP群 142			プラセボ群 141		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全事象	18	12.7	19	1	0.7	1
精神障害	8	5.6	8	0	0.0	0
リビドー減退	8	5.6	8	0	0.0	0
生殖系および乳房障害	11	7.7	11	1	0.7	1
勃起不全	5	3.5	5	1	0.7	1
性機能不全	4	2.8	4	0	0.0	0
男性性機能不全	2	1.4	2	0	0.0	0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.5.2.1.2
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

2）区分 1

区分 1 の性機能低下に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-15 に示した。

区分 1 の TAP 群で発現した性機能低下に関連する有害事象の発現頻度は、リビドー減退 5.8%（14/240 例）、性機能不全 1.7%（4/240 例）、男性性機能不全 3.3%（8/240 例）及び勃起不全 3.3%（8/240 例）であり、いずれの事象も多くは軽度であった。中等度の事象の発現頻度は、リビドー減退 1.3%（3/240 例）、性機能不全 0.8%（2/240 例）、男性性機能不全 2.1%（5/240 例）であり、また高度の事象（勃起不全）が 1 例にみられた。

区分 1 で、区分 2 と比べて発現頻度が 5%以上高かった性機能低下に関連する有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-15　性機能低下に関連する有害事象の発現頻度（区分 1）

例数	TAP群 240			プラセボ群 42		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全事象	33	13.8	34	0	0.0	0
精神障害	14	5.8	14	0	0.0	0
リビドー減退	14	5.8	14	0	0.0	0
生殖系および乳房障害	20	8.3	20	0	0.0	0
男性性機能不全	8	3.3	8	0	0.0	0
勃起不全	8	3.3	8	0	0.0	0
性機能不全	4	1.7	4	0	0.0	0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.5.2.1.1
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

（4）ほてり

1）区分 2

2.7.4.2.1.2（1）に示したとおり、区分 2 のほてりの発現頻度は、TAP 群で 11.3%（16/142 例）及びプラセボ群で 2.1%（3/141 例）であり、TAP 群でプラセボ群に比べて発現頻度が高かった。事象の多くは軽度であった。中等度のほてりの発現頻度は、TAP 群で 1.4%（2/142 例）、プラセボ群で 0.7%（1/141 例）であった。

2）区分 1

2.7.4.2.1.2（2）に示したとおり、区分 1 のほてりの発現頻度は、TAP 群で 15.8%（38/240 例）であった。区分 1 では、区分 2 と比べてほてりの発現頻度が 5%以上上昇することはなかった。ほてりの事象はいずれも軽度又は中等度の事象であった。

（5）糖尿病に関連する有害事象

1）区分 2

区分 2 の糖尿病に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-16 に示した。

区分 2 で発現した糖尿病に関連する有害事象の発現頻度は、TAP 群及びプラセボ群でそれぞれ、糖尿病 3.5%（5/142 例）及び 2.8%（4/141 例）、グリコヘモグロビン増加 0.7%（1/142 例）及び 0.0%（0/141 例）、耐糖能障害 0.0%（0/142 例）及び 0.7%（1/141 例）であり、両投与群間で明らかな違いはみられなかった。

いずれの糖尿病に関連する有害事象も軽度又は中等度であった。中等度の事象の発現頻度は、TAP 群及びプラセボ群でそれぞれ糖尿病 3.5%（5/142 例）及び 2.1%（3/141 例）であった。

表 2.7.4.2-16　糖尿病に関連する有害事象の発現頻度（区分 2）

	TAP群			プラセボ群		
例数	142			141		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全事象	6	4.2	6	5	3.5	5
臨床検査	1	0.7	1	0	0.0	0
グリコヘモグロビン増加	1	0.7	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害	5	3.5	5	5	3.5	5
糖尿病	5	3.5	5	4	2.8	4
耐糖能障害	0	0.0	0	1	0.7	1

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.5.10.1.2
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

2）区分 1

区分 1 の糖尿病に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-17 に示した。

区分 1 の TAP 群で発現した糖尿病に関連する有害事象の発現頻度は、糖尿病 7.5%（18/240 例）、耐糖能障害 1.7%（4/240 例）及びグリコヘモグロビン増加 0.4%（1/240 例）であり、いずれの事象も軽度又は中等度の事象であった。

区分 1 で、区分 2 と比べて発現頻度が 5%以上高かった糖尿病に関連する有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-17　糖尿病に関連する有害事象の発現頻度（区分 1）

	TAP群			プラセボ群		
例数	240			42		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全事象	23	9.6	24	2	4.8	2
臨床検査	1	0.4	1	0	0.0	0
グリコヘモグロビン増加	1	0.4	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害	22	9.2	23	2	4.8	2
糖尿病	18	7.5	19	1	2.4	1
耐糖能障害	4	1.7	4	1	2.4	1

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.5.10.1.1
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

（6）血栓塞栓症に関連する有害事象

1）区分 2

区分 2 では、TAP 群及びプラセボ群ともに血栓塞栓症に関連する有害事象の発現はなかった。

2）区分 1

区分 1 の血栓塞栓症に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-18 に示した。

区分 1 の TAP 群で発現した血栓塞栓症に関連する有害事象の発現頻度は、脳梗塞 1.3%（3/240 例）、くも膜下出血 0.4%（1/240 例）及び慢性心不全 0.4%（1/240 例）であり、いずれの事象も中等度の事象であった。

区分 1 で、区分 2 と比べて発現頻度が 5%以上高かった血栓塞栓症に関連する有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-18　血栓塞栓症に関連する有害事象の発現頻度（区分 1）

	TAP群			プラセボ群		
例数	240			42		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全事象	5	2.1	5	0	0.0	0
心臓障害	1	0.4	1	0	0.0	0
慢性心不全	1	0.4	1	0	0.0	0
神経系障害	4	1.7	4	0	0.0	0
脳梗塞	3	1.3	3	0	0.0	0
くも膜下出血	1	0.4	1	0	0.0	0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.5.11.1.1
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

（7）骨密度減少に関連する有害事象

1）区分 2

区分 2 の骨密度減少に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-19 に示した。

区分 2 で発現した骨密度減少に関連する有害事象の発現頻度は、TAP 群及びプラセボ群でそれぞれ、骨粗鬆症 1.4%（2/142 例）及び 0.7%（1/141 例）、足骨折 1.4%（2/142 例）及び 2.1%（3/141 例）、足関節部骨折 0.7%（1/142 例）及び 0.0%（0/141 例）、剥離骨折 0.7%（1/142 例）及び 0.0%（0/141 例）、骨盤骨折 0.0%（0/142 例）及び 0.7%（1/141 例）であり、両投与群間で明らかな違いはみられなかった。いずれの事象も中等度の事象であった。

表 2.7.4.2-19　骨密度減少に関連する有害事象の発現頻度（区分 2）

	TAP群			プラセボ群		
例数	142			141		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全事象	6	4.2	6	5	3.5	5
傷害、中毒および処置合併症	4	2.8	4	4	2.8	4
足骨折	2	1.4	2	3	2.1	3
足関節部骨折	1	0.7	1	0	0.0	0
剥離骨折	1	0.7	1	0	0.0	0
骨盤骨折	0	0.0	0	1	0.7	1
筋骨格系および結合組織障害	2	1.4	2	1	0.7	1
骨粗鬆症	2	1.4	2	1	0.7	1

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.5.13.1.2
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

2）区分 1

区分 1 の骨密度減少に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-20 に示した。

区分 1 で TAP 群に多くみられた骨密度減少に関連する有害事象の発現頻度は、足骨折 5.4%（13/240 例）及び骨粗鬆症 2.9%（7/240 例）であり、TAP 群の足骨折の 1 例（軽度）を除き、いずれの事象も中等度の事象であった。

区分 1 で、区分 2 と比べて発現頻度が 5%以上高かった骨密度減少に関連する有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-20　骨密度減少に関連する有害事象の発現頻度（区分 1）

	TAP群			プラセボ群		
例数	240			42		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全事象	36	15.0	49	2	4.8	2
傷害、中毒および処置合併症	33	13.8	42	2	4.8	2
足骨折	13	5.4	15	2	4.8	2
脊椎圧迫骨折	4	1.7	5	0	0.0	0
足関節部骨折	3	1.3	5	0	0.0	0
上腕骨骨折	3	1.3	3	0	0.0	0
脛骨骨折	3	1.3	3	0	0.0	0
腓骨骨折	2	0.8	2	0	0.0	0
手骨折	2	0.8	2	0	0.0	0
肋骨骨折	2	0.8	2	0	0.0	0
大腿骨骨折	1	0.4	1	0	0.0	0
坐骨骨折	1	0.4	1	0	0.0	0
仙骨骨折	1	0.4	1	0	0.0	0
手首関節骨折	1	0.4	1	0	0.0	0
剥離骨折	1	0.4	1	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	7	2.9	7	0	0.0	0
骨粗鬆症	7	2.9	7	0	0.0	0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.5.13.1.1
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

（8）心不全・QT 延長に関連する有害事象

1）区分 2

区分 2 では、「心不全に関連する有害事象」及び「QT 延長に関連する有害事象」の発現はみられなかった。また、器官別大分類の「心臓障害」に分類される有害事象は、TAP 群及びプラセボ群のいずれでも発現はみられなかった。

2）区分 1

区分 1 では、「心不全に関連する有害事象」は TAP 群でみられた慢性心不全の 1 例のみであり、「QT 延長に関連する有害事象」の発現はみられなかった。また、器官別大分類の「心臓障害」に分類される有害事象の発現頻度は、TAP 群で 2.1%（5/240 例）であった。TAP 群で発現がみられた器官別大分類の「心臓障害」に分類される有害事象の発現頻度はいずれも 1%未満であり、発現頻度は動悸 0.8%（2/240 例）、不整脈、慢性心不全及び頻脈（各 0.4%、1/240 例）であった。また、いずれの有害事象においても高度の事象はなかった。

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

（1）区分 2

区分 2 での器官別大分類に基づいた有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-21 に、また治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-22 に示した。

最も多く発現した器官別大分類別の有害事象は、両群ともに「感染症および寄生虫症」であった。「感染症および寄生虫症」の事象の多くは鼻咽頭炎であり、その多くは治験薬との因果関係が否定された。器官別大分類別の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、「皮膚および皮下組織障害」、「臨床検査」及び「筋骨格系および結合組織障害」では TAP 群で発現頻度がやや高かったが、その多くは本剤の既知の副作用である多汗症、筋骨格硬直、関節痛や代謝系に関連する事象であった。

表 2.7.4.2-21　器官別大分類別有害事象の発現頻度（区分 2）

	TAP群			プラセボ群		
例数	142			141		
器官別大分類 基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
全事象	116	81.7	548	113	80.1	401
血液およびリンパ系障害	6	4.2	6	2	1.4	2
耳および迷路障害	3	2.1	3	5	3.5	5
眼障害	5	3.5	5	5	3.5	6
胃腸障害	27	19.0	44	36	25.5	56
一般・全身障害および投与部位の状態	31	21.8	72	21	14.9	36
肝胆道系障害	13	9.2	14	5	3.5	5
免疫系障害	0	0.0	0	1	0.7	1
感染症および寄生虫症	65	45.8	109	62	44.0	93
傷害、中毒および処置合併症	28	19.7	50	32	22.7	43
臨床検査	30	21.1	34	17	12.1	19
代謝および栄養障害	14	9.9	14	13	9.2	14
筋骨格系および結合組織障害	40	28.2	61	28	19.9	35
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	0.7	1	2	1.4	2
神経系障害	13	9.2	22	14	9.9	15
製品の問題	3	2.1	3	2	1.4	2
精神障害	14	9.9	15	1	0.7	1
腎および尿路障害	7	4.9	7	7	5.0	7
生殖系および乳房障害	12	8.5	12	4	2.8	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	9.2	19	15	10.6	22
皮膚および皮下組織障害	26	18.3	34	13	9.2	21
社会環境	1	0.7	1	0	0.0	0
外科および内科処置	0	0.0	0	1	0.7	1
血管障害	20	14.1	22	10	7.1	11

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.3.1.1.2
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

表 2.7.4.2-22　器官別大分類別の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
（区分 2）

	TAP群			プラセボ群		
例数	142			141		
器官別大分類 基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
全事象	89	62.7	309	76	53.9	181
血液およびリンパ系障害	6	4.2	6	2	1.4	2
耳および迷路障害	0	0.0	0	4	2.8	4
眼障害	3	2.1	3	4	2.8	4
胃腸障害	12	8.5	15	22	15.6	33
一般・全身障害および投与部位の状態	31	21.8	72	21	14.9	32
肝胆道系障害	12	8.5	13	5	3.5	5
感染症および寄生虫症	7	4.9	12	4	2.8	4
傷害、中毒および処置合併症	3	2.1	3	5	3.5	5
臨床検査	28	19.7	32	13	9.2	15
代謝および栄養障害	13	9.2	13	12	8.5	13
筋骨格系および結合組織障害	29	20.4	46	17	12.1	22
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）	0	0.0	0	2	1.4	2
神経系障害	11	7.7	18	10	7.1	11
精神障害	11	7.7	12	1	0.7	1
腎および尿路障害	5	3.5	5	7	5.0	7
生殖系および乳房障害	12	8.5	12	4	2.8	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	2.8	7	4	2.8	4
皮膚および皮下組織障害	16	11.3	17	3	2.1	3
社会環境	1	0.7	1	0	0.0	0
血管障害	20	14.1	22	9	6.4	10

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.3.1.2.2
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

（2）区分 1

区分 1 での器官別大分類に基づいた有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-23 に、また治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-24 に示した。

TAP 群で最も多く発現した器官別大分類別の有害事象は、区分 2 と同様に「感染症および寄生虫症」であった。「感染症および寄生虫症」の事象の多くは鼻咽頭炎であり、その多くは治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.4.2-23　器官別大分類別有害事象の発現頻度（区分 1）

	TAP群			プラセボ群		
例数	240			42		
器官別大分類 基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
全事象	226	94.2	1862	36	85.7	128
血液およびリンパ系障害	10	4.2	12	0	0.0	0
心臓障害	5	2.1	5	0	0.0	0
耳および迷路障害	11	4.6	14	2	4.8	2
眼障害	20	8.3	22	2	4.8	2
胃腸障害	90	37.5	180	10	23.8	16
一般・全身障害および投与部位の状態	72	30.0	187	8	19.0	17
肝胆道系障害	22	9.2	24	1	2.4	1
免疫系障害	9	3.8	9	0	0.0	0
感染症および寄生虫症	147	61.3	355	21	50.0	29
傷害、中毒および処置合併症	98	40.8	217	11	26.2	15
臨床検査	73	30.4	93	5	11.9	5
代謝および栄養障害	49	20.4	61	7	16.7	8
筋骨格系および結合組織障害	95	39.6	200	9	21.4	11
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）	7	2.9	7	1	2.4	1
神経系障害	46	19.2	89	5	11.9	5
製品の問題	6	2.5	7	1	2.4	1
精神障害	38	15.8	49	0	0.0	0
腎および尿路障害	33	13.8	39	2	4.8	2
生殖系および乳房障害	26	10.8	28	1	2.4	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	54	22.5	95	4	9.5	4
皮膚および皮下組織障害	68	28.3	97	3	7.1	3
社会環境	2	0.8	2	0	0.0	0
血管障害	58	24.2	70	5	11.9	5

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.3.1.1.1
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

表 2.7.4.2-24　器官別大分類別の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（区分 1）

	TAP群			プラセボ群		
例数	240			42		
器官別大分類 基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
全事象	191	79.6	972	22	52.4	59
血液およびリンパ系障害	9	3.8	10	0	0.0	0
心臓障害	5	2.1	5	0	0.0	0
耳および迷路障害	7	2.9	8	2	4.8	2
眼障害	13	5.4	13	2	4.8	2
胃腸障害	52	21.7	70	6	14.3	8
一般・全身障害および投与部位の状態	64	26.7	172	8	19.0	15
肝胆道系障害	19	7.9	21	1	2.4	1
免疫系障害	2	0.8	2	0	0.0	0
感染症および寄生虫症	29	12.1	39	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	19	7.9	24	1	2.4	1
臨床検査	64	26.7	81	4	9.5	4
代謝および栄養障害	47	19.6	54	6	14.3	7
筋骨格系および結合組織障害	73	30.4	146	5	11.9	6
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5	2.1	5	1	2.4	1
神経系障害	35	14.6	71	4	9.5	4
精神障害	31	12.9	40	0	0.0	0
腎および尿路障害	28	11.7	29	2	4.8	2
生殖系および乳房障害	26	10.8	28	1	2.4	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26	10.8	39	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	40	16.7	49	0	0.0	0
社会環境	1	0.4	1	0	0.0	0
血管障害	54	22.5	65	5	11.9	5

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.3.1.2.1
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象の個別報告は 5.3.5.1-1、5.3.5.1-3、5.3.5.2-1 に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

(1) 区分 2

区分 2 で器官別大分類の「臨床検査」に分類される有害事象の発現頻度を表 2.7.4.3-1 に、また治験薬との因果関係が否定できない「臨床検査」に分類される有害事象の発現頻度を表 2.7.4.3-2 に示した。

器官別大分類の「臨床検査」に分類される有害事象は、TAP 群 21.1%（30/142 例）及びプラセボ群 12.1%（17/141 例）の被験者にみられた。TAP 群で 5%以上の被験者にみられた「臨床検査」に分類される有害事象は体重増加のみであり、TAP 群で 7.0%（10/142 例）及びプラセボ群で 2.1%（3/141 例）であった。それ以外の事象はいずれも 5%未満の発現であった。治験薬との因果関係が否定できない器官別大分類の「臨床検査」に分類される有害事象は、TAP 群 19.7%（28/142 例）及びプラセボ群 9.2%（13/141 例）の被験者にみられた。なお、06DB 試験の体重（平均値 ± 標準偏差）はプラセボ群ではほとんど変化がなく、TAP 群では投与開始時の 62.76 ± 9.307 kg から 48 週後の 64.12 ± 9.174 kg へと若干の増加がみられた。11DB 試験でも同様に、体重（平均値 ± 標準偏差）はプラセボ群ではほとんど変動がなく、TAP 群では投与開始時の 65.55 ± 10.113 kg から 48 週後の 67.72 ± 9.689 kg へと若干の増加がみられた。

表 2.7.4.3-1　器官別大分類の「臨床検査」に分類される有害事象の発現頻度（区分 2）

	TAP群			プラセボ群		
例数	142			141		
器官別大分類 基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
臨床検査	30	21.1	34	17	12.1	19
体重増加	10	7.0	10	3	2.1	3
血中リン増加	7	4.9	7	0	0.0	0
血中トリグリセリド増加	5	3.5	5	2	1.4	2
尿中血陽性	2	1.4	2	3	2.1	3
白血球数減少	2	1.4	2	0	0.0	0
体重減少	1	0.7	1	1	0.7	1
尿中白血球陽性	1	0.7	1	1	0.7	1
便潜血	1	0.7	1	1	0.7	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	2	1.4	2
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0.7	1	0	0.0	0
グリコヘモグロビン増加	1	0.7	1	0	0.0	0
プロトロンビン時間延長	1	0.7	1	0	0.0	0
白血球数増加	1	0.7	1	0	0.0	0
血小板数増加	1	0.7	1	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	1	0.7	1
血中アルブミン減少	0	0.0	0	1	0.7	1
血圧低下	0	0.0	0	1	0.7	1
血圧上昇	0	0.0	0	1	0.7	1
肝機能検査異常	0	0.0	0	1	0.7	1
肝酵素上昇	0	0.0	0	1	0.7	1

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.3.1.1.2
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

表 2.7.4.3-2　器官別大分類の「臨床検査」に分類される治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（区分 2）

	TAP群			プラセボ群		
例数	142			141		
器官別大分類 基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
臨床検査	28	19.7	32	13	9.2	15
体重増加	9	6.3	9	2	1.4	2
血中リン増加	7	4.9	7	0	0.0	0
血中トリグリセリド増加	5	3.5	5	2	1.4	2
尿中血陽性	2	1.4	2	1	0.7	1
白血球数減少	2	1.4	2	0	0.0	0
尿中白血球陽性	1	0.7	1	1	0.7	1
便潜血	1	0.7	1	1	0.7	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	2	1.4	2
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0.7	1	0	0.0	0
グリコヘモグロビン増加	1	0.7	1	0	0.0	0
プロトロンビン時間延長	1	0.7	1	0	0.0	0
白血球数増加	1	0.7	1	0	0.0	0
血小板数増加	1	0.7	1	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	1	0.7	1
血中アルブミン減少	0	0.0	0	1	0.7	1
血圧上昇	0	0.0	0	1	0.7	1
肝機能検査異常	0	0.0	0	1	0.7	1
体重減少	0	0.0	0	1	0.7	1
肝酵素上昇	0	0.0	0	1	0.7	1

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.3.1.2.2
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

（2）区分 1

区分 1 で器官別大分類の「臨床検査」に分類される有害事象の発現頻度を表 2.7.4.3-3 に、また治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を表 2.7.4.3-4 に示した。

器官別大分類の「臨床検査」に分類される有害事象は、TAP 群で 30.4%（73/240 例）の被験者にみられた。TAP 群で 5%以上の被験者にみられた「臨床検査」に分類される有害事象は体重増加のみであり、発現頻度は 13.8%（33/240 例）であった。それ以外の事象はいずれも 5%未満の発現であった。治験薬との因果関係が否定できない器官別大分類の「臨床検査」に分類される有害事象は、TAP 群で 26.7%（64/240 例）の被験者にみられた。

区分 1 で、区分 2 と比べて発現頻度が 5%以上高かった「臨床検査」に分類される有害事象は、区分 1 及び区分 2 でそれぞれ、体重増加 13.8%（33/240 例）及び 7.0%（10/142 例）のみであった。なお、体重（平均値 ± 標準偏差）は、TAP→TAP 群では投与開始時の 62.76 ± 9.307 kg から 48 週後の 64.12 ± 9.174 kg、144 週後の 64.96 ± 9.562 kg へと若干の増加がみられた。プラセボ→TAP 群では投与開始時（63.44 ± 11.404 kg）と比較して 48 週後（63.59 ± 11.610 kg）ではほとんど変動がみられなかったが、144 週後（65.53 ± 11.247 kg）では若干の増加がみられた。

表 2.7.4.3-3　器官別大分類の「臨床検査」に分類される有害事象の発現頻度（区分 1）

	TAP群			プラセボ群		
例数	240			42		
器官別大分類 基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
臨床検査	73	30.4	93	5	11.9	5
体重増加	33	13.8	34	1	2.4	1
血中トリグリセリド増加	8	3.3	8	0	0.0	0
血中リン増加	7	2.9	7	0	0.0	0
体重減少	6	2.5	6	0	0.0	0
尿中血陽性	5	2.1	5	1	2.4	1
白血球数減少	3	1.3	3	0	0.0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3	1.3	3	0	0.0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.8	2	1	2.4	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	0.8	2	0	0.0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	0.8	2	0	0.0	0
血圧低下	2	0.8	2	0	0.0	0
便潜血	2	0.8	2	0	0.0	0
肝機能検査異常	1	0.4	1	1	2.4	1
尿中白血球陽性	1	0.4	1	1	2.4	1
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0.4	1	0	0.0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4	1	0	0.0	0
胸部Ｘ線異常	1	0.4	1	0	0.0	0
尿中ブドウ糖	1	0.4	1	0	0.0	0
グリコヘモグロビン増加	1	0.4	1	0	0.0	0
ヘモグロビン減少	1	0.4	1	0	0.0	0
尿蛋白	1	0.4	1	0	0.0	0
プロトロンビン時間延長	1	0.4	1	0	0.0	0
白血球数増加	1	0.4	1	0	0.0	0
血小板数増加	1	0.4	1	0	0.0	0
尿中蛋白陽性	1	0.4	1	0	0.0	0
筋酵素上昇	1	0.4	1	0	0.0	0
肝酵素上昇	1	0.4	2	0	0.0	0
便潜血陽性	1	0.4	1	0	0.0	0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.3.1.1.1
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

表 2.7.4.3-4　器官別大分類の「臨床検査」に分類される治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（区分 1）

	TAP群			プラセボ群		
例数	240			42		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
臨床検査	64	26.7	81	4	9.5	4
体重増加	30	12.5	31	1	2.4	1
血中トリグリセリド増加	8	3.3	8	0	0.0	0
血中リン増加	7	2.9	7	0	0.0	0
尿中血陽性	5	2.1	5	0	0.0	0
体重減少	3	1.3	3	0	0.0	0
白血球数減少	3	1.3	3	0	0.0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.8	2	1	2.4	1
血圧低下	2	0.8	2	0	0.0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2	0.8	2	0	0.0	0
便潜血	2	0.8	2	0	0.0	0
肝機能検査異常	1	0.4	1	1	2.4	1
尿中白血球陽性	1	0.4	1	1	2.4	1
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0.4	1	0	0.0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.4	1	0	0.0	0
尿中ブドウ糖	1	0.4	1	0	0.0	0
グリコヘモグロビン増加	1	0.4	1	0	0.0	0
ヘモグロビン減少	1	0.4	1	0	0.0	0
尿蛋白	1	0.4	1	0	0.0	0
プロトロンビン時間延長	1	0.4	1	0	0.0	0
白血球数増加	1	0.4	1	0	0.0	0
血小板数増加	1	0.4	1	0	0.0	0
尿中蛋白陽性	1	0.4	1	0	0.0	0
筋酵素上昇	1	0.4	1	0	0.0	0
肝酵素上昇	1	0.4	2	0	0.0	0
便潜血陽性	1	0.4	1	0	0.0	0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.3.1.2.1
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1）バイタルサイン

1）区分 2

区分 2 では、器官別大分類の「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の発現頻度は、TAP 群及びプラセボ群でそれぞれ、体重増加 7.0%（10/142 例）及び 2.1%（3/141 例）、体重減少 0.7%（1/142 例）及び 0.7%（1/141 例）、血圧低下 0.0%（0/142 例）及び 0.7%（1/141 例）、血圧上昇 0.0%（0/142 例）及び 0.7%（1/141 例）であった。

2）区分 1

区分 1 での TAP 群は、器官別大分類の「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の発現頻度は、体重増加 13.8%（33/240 例）、体重減少 2.5%（6/240 例）及び血圧低下 0.8%（2/240 例）であった。

（2）骨塩量

骨塩量の評価は個々の試験成績により行った。

06DB 試験の骨密度はプラセボ群ではほとんど変動がなかった。TAP 群では第 2、3、4 腰椎のいずれも投与開始時に比べて減少した。第 2～4 腰椎の骨密度（平均値 ± 標準偏差）は

投与開始時では 1.0639 ± 0.18078 g/cm^2、投与終了時では 1.0056 ± 0.18235 g/cm^2 であり、変化率は-5.51%であった。

11DB 試験では治験薬投与開始後、TAP 群で第 2、3、4 腰椎の骨密度はいずれも投与開始時に比べて減少する傾向がみられた。TAP 群の第 2～4 腰椎の骨密度（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始時では 1.0874 ± 0.16196 g/cm^2、24 週後では 1.0552 ± 0.16608 g/cm^2、48 週後では 1.0278 ± 0.15514 g/cm^2 であり、変化率の平均値は 24 週後で-2.76%、48 週後で-5.32%であった。プラセボ群では第 2 及び第 4 腰椎の骨密度に投与開始時からの変化はほとんどみられなかったが、第 3 腰椎の骨密度の平均値は投与開始時に比べて少し増加した。プラセボ群の第 2～4 腰椎の骨密度（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始時では 1.0621 ± 0.14941 g/cm^2、24 週後では 1.0700 ± 0.14853 g/cm^2、48 週後では 1.0655 ± 0.15195 g/cm^2、変化率の平均値は 24 週後で 0.79%、48 週後で 0.32%であった。

07OP 試験の骨密度は、TAP→TAP 群では第 2、3、4 腰椎のいずれも 48 週後以降に投与開始時に比べて減少した。第 2～4 腰椎の骨密度（平均値 ± 標準偏差）は投与開始時では 1.0639 ± 0.18078 g/cm^2、48 週後では 1.0056 ± 0.18235 g/cm^2、144 週後では 0.9581 ± 0.18083 g/cm^2 であり、変化率は 48 週後で-5.51%、144 週後で-10.06%であった。プラセボ→TAP 群では、第 2、3、4 腰椎のいずれも 48 週後ではほとんど変動がなかったが、96 週後以降に投与開始時に比べて減少した。第 2～4 腰椎の骨密度（平均値 ± 標準偏差）は投与開始時では 1.0867 ± 0.17452 g/cm^2、48 週後では 1.0844 ± 0.17393 g/cm^2、144 週後では 1.0179 ± 0.17368 g/cm^2 であり、変化率は 48 週後で-0.18%、144 週後で-7.04%であった。いずれの時点でも、TAP→TAP 群の方が骨密度の減少率が高かった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 474 試験（自主臨床試験：GCP 非適用）での安全性（参考資料）

名古屋大学神経内科で、06DB 試験に先立ち 2003 年 9 月から 2007 年 2 月に自主臨床試験として実施された第 II 相試験の安全性に関する結果の概要を以下に示す。

本試験は SBMA 患者を対象に、単盲検比較期として TAP-144-SR(1M)製剤又はプラセボを 48 週間投与し、その後追跡期として TAP-144-SR(3M)製剤を 96 週間投与した。

単盲検比較期の有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(1M)投与群で 84%（21/25 例）、プラセボ群で 36%（9/25 例）であった。

単盲検比較期と追跡期を併せた 144 週間の有害事象の発現頻度は、グループ A〔TAP-144-SR(1M)→TAP-144-SR(3M)〕で 95%（18/19 例）、グループ B〔プラセボ→TAP-144-SR(3M)〕で 100%（15/15 例）、グループ D（プラセボ→無治療）で 70%（7/10 例）であった。

単盲検比較期に比較的高頻度（10%以上）に発現した有害事象は、TAP-144-SR(1M)投与群の勃起不全 52%（13/25 例）、高トリグリセリド血症 28%（7/25 例）、腰痛症 20%（5/25 例）、頭痛 20%（5/25 例）、手関節痛 16%（4/25 例）、しびれ感 12%（3/25 例）、疲労 12%（3/25 例）、ほてり 12%（3/25 例）、注射部位腫瘤 12%（3/25 例）及びプラセボ群の勃起不全 16%（4/25 例）であった。

単盲検比較期と追跡期を併せて比較的高頻度（いずれかの投与群で 10%以上）に発現した有害事象は、勃起不全がグループ A で 68%（13/19 例）、グループ B で 60%（9/15 例）、グ

ループ D で 20%（2/10 例）、しびれ感が同様に 37%（7/19 例）、20%（3/15 例）及び 20%（2/10 例）、関節痛が同様に 26%（5/19 例）、33%（5/15 例）及び 10%（1/10 例）、ほてりが同様に 26%（5/19 例）、27%（4/15 例）及び 0%（0/10 例）、注射部位腫瘤が同様に 26%（5/19 例）、27%（4/15 例）及び 0%（0/10 例）、腰痛症が同様に 26%（5/19 例）、7%（1/15 例）及び 10%（1/10 例）、筋肉痛が同様に 11%（2/19 例）、13%（2/15 例）及び 0%（0/10 例）、浮腫が同様に 16%（3/19 例）、0%（0/15 例）及び 0%（0/10 例）、頭痛が同様に 16%（3/19 例）、0%（0/15 例）及び 10%（1/10 例）、疲労が同様に 11%（2/19 例）、7%（1/15 例）及び 0%（0/10 例）、高血糖が同様に 11%（2/19 例）、7%（1/15 例）及び 10%（1/10 例）、骨折が同様に 0%（0/19 例）、7%（1/15 例）及び 10%（1/10 例）、高脂血症が同様に 0%（0/19 例）、7%（1/15 例）及び 10%（1/10 例）であった。

TAP-144 の薬理作用による低テストステロン状態に起因すると考えられる勃起不全が最も多かった。

70 歳の男性が TAP-144-SR(1M)製剤の投与開始から 118 週後の追跡期に死亡した。剖検の結果から、死因は不整脈による急性心不全が疑われた。

その他に重篤な有害事象は認められなかった。

追跡期にグループ B でうつ症状を発症した 1 例への投与を中止した。

TAP-144 の薬理作用による低テストステロン状態に起因する勃起障害の発現頻度は、単盲検比較期に TAP-144-SR(1M)投与群で 52%（13/25 例）、プラセボ群で 16%（4/25 例）、追跡期を含めた発現頻度は、グループ A で 68%（13/19 例）、グループ B で 60%（9/15 例）、グループ D で 20%（2/10 例）であった。

投与部位の硬結の発現頻度は、単盲検比較期に TAP-144-SR(1M)投与群で 12%（3/25 例）、プラセボ群で 0%（0/25 例）、追跡期を含めた発現頻度は、グループ A で 26%（5/19 例）、グループ B で 27%（4/15 例）、グループ D で 0%（0/10 例）であった。

2.7.4.5.2 内因性要因

（1）区分 2

区分 2 での各部分集団の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-1 に示した。

年齢層について被験者数に偏りがみられたが、64 歳以下の層に比べ 65 歳以上の層で有害事象の発現頻度が高かった。65 歳以上の層では、TAP 群で 3 例以上の被験者にみられた有害事象はなく、65 歳以上の層のプラセボ群で 3 例以上の被験者にみられた有害事象は、鼻咽頭炎 28.6%（4/14 例）と背部痛 21.4%（3/14 例）であり、65 歳以上の層で高頻度に発現した有害事象はなかった。また、筋力低下症発症からの経過年数について、TAP 群の 10 年以上の層に比べ 10 年未満の層で有害事象の発現頻度が高かったが、発現頻度で最も差があった有害事象は鼻咽頭炎であった〔10 年未満の層：43.0%（34/79 例）、10 年以上の層：25.4%（16/63 例）〕。

表 2.7.4.5-1　部分集団における有害事象の発現頻度（内因性要因）（区分 2）

		TAP群			プラセボ群		
		n	発現例数	発現率(%)	n	発現例数	発現率(%)
年齢	64歳以下	126	101	80.2	127	101	79.5
	65歳以上	16	15	93.8	14	12	85.7
	54歳以下	75	61	81.3	77	59	76.6
	55歳以上	67	55	82.1	64	54	84.4
BMI (kg/m2)	25.0未満	122	100	82.0	105	83	79.0
	25.0以上	20	16	80.0	36	30	83.3
筋力低下症発症からの経過年数	10年未満	79	68	86.1	70	54	77.1
	10年以上	63	48	76.2	71	59	83.1

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.4.1.1.2、表 5.3.5.4.2.1.2、表 5.3.5.4.3.1.2、表 5.3.5.4.4.1.2
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

（2）区分 1

区分 1 での各部分集団の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-2 に示した。

TAP 群及びプラセボ群ともに、年齢、BMI 及び筋力低下症発症からの経過年数による有害事象の発現頻度に明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.4.5-2　部分集団における有害事象の発現頻度（内因性要因）（区分 1）

		TAP群			プラセボ群		
		n	発現例数	発現率(%)	n	発現例数	発現率(%)
年齢	64歳以下	211	198	93.8	41	35	85.4
	65歳以上	29	28	96.6	1	1	100.0
	54歳以下	124	114	91.9	28	23	82.1
	55歳以上	116	112	96.6	14	13	92.9
BMI (kg/m2)	25.0未満	195	183	93.8	31	26	83.9
	25.0以上	45	43	95.6	11	10	90.9
筋力低下症発症からの経過年数	10年未満	115	107	93.0	33	27	81.8
	10年以上	125	119	95.2	9	9	100.0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.4.1.1.1、表 5.3.5.4.2.1.1、表 5.3.5.4.3.1.1、表 5.3.5.4.4.1.1
TAP 群：TAP-144-SR(3M)投与群

2.7.4.5.3 外因性要因

他剤使用時における薬物間相互作用については 2.7.4.5.4 に記載した。また、喫煙や飲酒などの環境因子が本剤の安全性に及ぼす影響は検討していない。

2.7.4.5.4 薬物相互作用

TAP-144 は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示すことから、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。

06DB 試験、07OP 試験及び 11DB 試験では性ホルモン剤を投与した被験者はいなかった。副腎皮質ホルモン剤であるプレドニゾロンを投与した被験者が 1 例いたが、プラセボ群であったため、本剤との相互作用に関する知見は得られなかった。他の被験者からも他の薬剤との相互作用が疑われる事象は報告されていない。

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

SBMA は男性のみに発症する疾患であり、本項は該当しない。

2.7.4.5.6 過量投与

本剤の過量投与となる被験者はいなかった。

2.7.4.5.7 薬物乱用

本剤は注射剤であり、治験責任医師等が投与するため、乱用はなかった。また、実施された臨床試験で薬物依存を示唆するような有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

06DB 試験、07OP 試験及び 11DB 試験で、投与を中止した被験者で離脱症状又は反跳現象は報告されていない。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

06DB 試験、07OP 試験及び 11DB 試験で、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を直接的に及ぼす事象は認められなかった。

しかし、自主臨床第 II 相試験（474 試験）では、グループ B〔プラセボ→TAP-144-SR(3M)〕の 1 例にうつ症状が認められ、06DB 試験では、浮動性めまいが TAP-144-SR(3M)投与群の 5.0%（5/100 例）、プラセボ群の 1.0%（1/99 例）に、不眠症が TAP-144-SR(3M)投与群の 4.0%（4/100 例）、プラセボ群の 1.0%（1/99 例）に、回転性めまい、不安、不安障害がそれぞれ TAP-144-SR(3M)投与群の 1.0%（1/100 例）に発現した。

2.7.4.6 市販後データ

リュープロレリン酢酸塩は、連日注射、1 ヵ月製剤、3 ヵ月製剤、4 ヵ月製剤、6 ヵ月製剤があり、前立腺癌、閉経前乳癌、子宮内膜症、子宮筋腫、不妊症、中枢性思春期早発症などの効能を有し、1984 年 7 月にドイツで承認されて以来、88 ヵ国で医療用医薬品として承認されている。

最新の Periodic Safety Update Report（以下、PSUR）（調査単位期間：2016 年 2 月 1 日～2016 年 7 月 31 日）（5.3.6）における製造販売後の推定患者曝露は 32,466,576 人・6 ヵ月、また臨床試験における患者曝露は 7,689 人であった。国際誕生日（1984 年 7 月 31 日）以降に収集された安全性情報を本 PSUR において評価及び分析した結果、リュープロレリン酢酸塩の良好なベネフィット・リスクバランスに変化はないと結論づけられた。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-付録-1　すべての有害事象の頻度集計（SOC・PT 別）（区分 1）

	TAP群			プラセボ群		
例数	240			42		
器官別大分類 基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
全事象	226	94.2	1862	36	85.7	128
血液およびリンパ系障害	10	4.2	12	0	0.0	0
貧血	9	3.8	10	0	0.0	0
低色素性貧血	1	0.4	1	0	0.0	0
リンパ節症	1	0.4	1	0	0.0	0
心臓障害	5	2.1	5	0	0.0	0
動悸	2	0.8	2	0	0.0	0
不整脈	1	0.4	1	0	0.0	0
慢性心不全	1	0.4	1	0	0.0	0
頻脈	1	0.4	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	11	4.6	14	2	4.8	2
耳鳴	4	1.7	5	1	2.4	1
頭位性回転性めまい	2	0.8	2	1	2.4	1
回転性めまい	2	0.8	3	0	0.0	0
耳介腫脹	1	0.4	1	0	0.0	0
耳痛	1	0.4	1	0	0.0	0
耳管開放	1	0.4	1	0	0.0	0
耳不快感	1	0.4	1	0	0.0	0
眼障害	20	8.3	22	2	4.8	2
アレルギー性結膜炎	3	1.3	3	0	0.0	0
眼の異常感	2	0.8	2	0	0.0	0
眼精疲労	2	0.8	2	0	0.0	0
眼瞼炎	2	0.8	2	0	0.0	0
結膜出血	2	0.8	2	0	0.0	0
眼充血	2	0.8	2	0	0.0	0
眼瞼痙攣	1	0.4	1	0	0.0	0
白内障	1	0.4	1	0	0.0	0
眼乾燥	1	0.4	1	0	0.0	0
眼瞼湿疹	1	0.4	1	0	0.0	0
緑内障	1	0.4	1	0	0.0	0
翼状片	1	0.4	1	0	0.0	0
霧視	1	0.4	1	0	0.0	0
硝子体浮遊物	1	0.4	1	0	0.0	0
結膜充血	1	0.4	1	0	0.0	0
結膜沈着物	0	0.0	0	1	2.4	1
眼瞼紅斑	0	0.0	0	1	2.4	1
胃腸障害	90	37.5	180	10	23.8	16
便秘	45	18.8	57	1	2.4	1
齲歯	21	8.8	23	3	7.1	3
下痢	20	8.3	28	0	0.0	0
口内炎	7	2.9	7	2	4.8	3
胃炎	7	2.9	7	1	2.4	1
痔核	5	2.1	5	0	0.0	0
腸炎	4	1.7	4	0	0.0	0
腹部不快感	3	1.3	3	1	2.4	1
腹痛	3	1.3	10	0	0.0	0
慢性胃炎	3	1.3	4	0	0.0	0
肛門出血	3	1.3	3	0	0.0	0
胃潰瘍	1	0.4	1	2	4.8	2
消化不良	2	0.8	2	0	0.0	0
胃ポリープ	2	0.8	2	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	2	0.8	2	0	0.0	0
血便排泄	2	0.8	2	0	0.0	0
歯の知覚過敏	2	0.8	2	0	0.0	0
悪心	1	0.4	1	1	2.4	1
歯周病	0	0.0	0	2	4.8	2
腹部膨満	1	0.4	2	0	0.0	0
腹部腫瘤	1	0.4	1	0	0.0	0
下腹部痛	1	0.4	1	0	0.0	0
裂肛	1	0.4	1	0	0.0	0
アフタ性潰瘍	1	0.4	1	0	0.0	0

表 2.7.4.7-付録-1　すべての有害事象の頻度集計（SOC・PT 別）（区分 1）（続き）

	TAP群			プラセボ群		
例数	240			42		
器官別大分類 基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
胃腸障害（続き）	90	37.5	180	10	23.8	16
大腸炎	1	0.4	1	0	0.0	0
嚥下障害	1	0.4	1	0	0.0	0
変色便	1	0.4	1	0	0.0	0
食中毒	1	0.4	1	0	0.0	0
歯肉痛	1	0.4	1	0	0.0	0
鼠径ヘルニア	1	0.4	1	0	0.0	0
食道潰瘍	1	0.4	1	0	0.0	0
歯の障害	1	0.4	1	0	0.0	0
歯の脱落	1	0.4	1	0	0.0	0
排便障害	1	0.4	1	0	0.0	0
肛門脱	1	0.4	1	0	0.0	0
胃出血	0	0.0	0	1	2.4	1
大腸ポリープ	0	0.0	0	1	2.4	1
一般・全身障害および投与部位の状態	72	30.0	187	8	19.0	17
注射部位硬結	23	9.6	42	5	11.9	10
注射部位反応	14	5.8	28	1	2.4	3
胸痛	11	4.6	12	1	2.4	1
倦怠感	9	3.8	12	0	0.0	0
注射部位内出血	7	2.9	7	0	0.0	0
発熱	7	2.9	9	0	0.0	0
末梢性浮腫	6	2.5	6	0	0.0	0
注射部位疼痛	5	2.1	6	1	2.4	1
異常感	5	2.1	5	0	0.0	0
注射部位紅斑	4	1.7	5	0	0.0	0
注射部位腫脹	4	1.7	5	0	0.0	0
硬結	4	1.7	28	0	0.0	0
胸部不快感	3	1.3	4	0	0.0	0
疲労	3	1.3	3	0	0.0	0
浮腫	2	0.8	2	0	0.0	0
疼痛	2	0.8	2	0	0.0	0
末梢腫脹	2	0.8	2	0	0.0	0
熱感	1	0.4	1	0	0.0	0
インフルエンザ様疾患	1	0.4	1	0	0.0	0
注射部位出血	1	0.4	1	0	0.0	0
注射部位そう痒感	1	0.4	1	0	0.0	0
口渇	1	0.4	1	0	0.0	0
注入部位疼痛	1	0.4	1	0	0.0	0
注射部位不快感	1	0.4	1	0	0.0	0
異物感	1	0.4	1	0	0.0	0
廃用症候群	1	0.4	1	0	0.0	0
悪寒	0	0.0	0	1	2.4	2
肝胆道系障害	22	9.2	24	1	2.4	1
肝機能異常	17	7.1	17	1	2.4	1
脂肪肝	3	1.3	3	0	0.0	0
胆嚢炎	1	0.4	1	0	0.0	0
胆石症	1	0.4	1	0	0.0	0
肝障害	1	0.4	1	0	0.0	0
高トランスアミナーゼ血症	1	0.4	1	0	0.0	0
免疫系障害	9	3.8	9	0	0.0	0
季節性アレルギー	8	3.3	8	0	0.0	0
アレルギー性肉芽腫性血管炎	1	0.4	1	0	0.0	0
感染症および寄生虫症	147	61.3	355	21	50.0	29
鼻咽頭炎	111	46.3	238	13	31.0	15
咽頭炎	12	5.0	17	2	4.8	2
インフルエンザ	7	2.9	8	1	2.4	1
胃腸炎	5	2.1	5	3	7.1	3
歯肉炎	5	2.1	7	2	4.8	2
気管支炎	6	2.5	6	0	0.0	0
肺炎	5	2.1	6	1	2.4	1
帯状疱疹	4	1.7	5	2	4.8	2

表 2.7.4.7-付録-1　すべての有害事象の頻度集計（SOC・PT 別）（区分 1）（続き）

	TAP群			プラセボ群		
例数	240			42		
器官別大分類 基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
感染症および寄生虫症（続き）	147	61.3	355	21	50.0	29
歯周炎	5	2.1	5	0	0.0	0
足部白癬	4	1.7	5	0	0.0	0
扁桃炎	4	1.7	5	0	0.0	0
爪の皮膚糸状菌症	3	1.3	3	0	0.0	0
中耳炎	3	1.3	3	0	0.0	0
蜂巣炎	2	0.8	2	0	0.0	0
結膜炎	2	0.8	2	0	0.0	0
毛包炎	2	0.8	3	0	0.0	0
注射部位膿瘍	2	0.8	4	0	0.0	0
副鼻腔炎	2	0.8	2	0	0.0	0
皮下組織膿瘍	2	0.8	2	0	0.0	0
感染性腸炎	2	0.8	2	0	0.0	0
白癬感染	2	0.8	2	0	0.0	0
化膿	2	0.8	2	0	0.0	0
感染性皮膚嚢腫	2	0.8	2	0	0.0	0
麦粒腫	1	0.4	1	1	2.4	1
口腔ヘルペス	1	0.4	1	1	2.4	1
口角口唇炎	1	0.4	1	0	0.0	0
虫垂炎	1	0.4	3	0	0.0	0
アスペルギローマ	1	0.4	1	0	0.0	0
膀胱炎	1	0.4	1	0	0.0	0
せつ	1	0.4	1	0	0.0	0
注射部位感染	1	0.4	1	0	0.0	0
口腔カンジダ症	1	0.4	1	0	0.0	0
歯冠周囲炎	1	0.4	1	0	0.0	0
膿疱性皮疹	1	0.4	1	0	0.0	0
股部白癬	1	0.4	2	0	0.0	0
上気道感染	1	0.4	1	0	0.0	0
尿路感染	1	0.4	1	0	0.0	0
細菌性腸炎	1	0.4	1	0	0.0	0
手白癬	1	0.4	1	0	0.0	0
百日咳肺炎	0	0.0	0	1	2.4	1
傷害、中毒および処置合併症	98	40.8	217	11	26.2	15
挫傷	47	19.6	73	6	14.3	6
靭帯捻挫	20	8.3	33	2	4.8	2
足骨折	13	5.4	15	2	4.8	2
擦過傷	6	2.5	9	1	2.4	1
節足動物刺傷	6	2.5	18	0	0.0	0
処置後出血	5	2.1	5	1	2.4	1
歯牙損傷	5	2.1	5	0	0.0	0
熱傷	5	2.1	5	0	0.0	0
脊椎圧迫骨折	4	1.7	5	0	0.0	0
足関節部骨折	3	1.3	5	0	0.0	0
上腕骨骨折	3	1.3	3	0	0.0	0
裂傷	3	1.3	3	0	0.0	0
脛骨骨折	3	1.3	3	0	0.0	0
肉離れ	3	1.3	3	0	0.0	0
創傷	3	1.3	3	0	0.0	0
転倒	2	0.8	2	0	0.0	0
腓骨骨折	2	0.8	2	0	0.0	0
手骨折	2	0.8	2	0	0.0	0
損傷	2	0.8	2	0	0.0	0
爪裂離	2	0.8	2	0	0.0	0
肋骨骨折	2	0.8	2	0	0.0	0
処置による疼痛	2	0.8	2	0	0.0	0
歯牙破折	1	0.4	1	1	2.4	1
大腿骨骨折	1	0.4	1	0	0.0	0
坐骨骨折	1	0.4	1	0	0.0	0
仙骨骨折	1	0.4	1	0	0.0	0
関節脱臼	1	0.4	1	0	0.0	0

表 2.7.4.7-付録-1　すべての有害事象の頻度集計（SOC・PT 別）（区分 1）（続き）

	TAP群			プラセボ群		
例数	240			42		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
傷害、中毒および処置合併症（続き）	98	40.8	217	11	26.2	15
皮下血腫	1	0.4	1	0	0.0	0
手首関節骨折	1	0.4	1	0	0.0	0
歯肉損傷	1	0.4	1	0	0.0	0
脳挫傷	1	0.4	1	0	0.0	0
靱帯損傷	1	0.4	1	0	0.0	0
四肢損傷	1	0.4	1	0	0.0	0
耳擦過傷	1	0.4	1	0	0.0	0
靱帯断裂	1	0.4	1	0	0.0	0
剥離骨折	1	0.4	1	0	0.0	0
骨挫傷	1	0.4	1	0	0.0	0
凍瘡	0	0.0	0	1	2.4	1
熱中症	0	0.0	0	1	2.4	1
臨床検査	73	30.4	93	5	11.9	5
体重増加	33	13.8	34	1	2.4	1
血中トリグリセリド増加	8	3.3	8	0	0.0	0
血中リン増加	7	2.9	7	0	0.0	0
体重減少	6	2.5	6	0	0.0	0
尿中血陽性	5	2.1	5	1	2.4	1
白血球数減少	3	1.3	3	0	0.0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3	1.3	3	0	0.0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.8	2	1	2.4	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	0.8	2	0	0.0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	0.8	2	0	0.0	0
血圧低下	2	0.8	2	0	0.0	0
便潜血	2	0.8	2	0	0.0	0
肝機能検査異常	1	0.4	1	1	2.4	1
尿中白血球陽性	1	0.4	1	1	2.4	1
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0.4	1	0	0.0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4	1	0	0.0	0
胸部Ｘ線異常	1	0.4	1	0	0.0	0
尿中ブドウ糖	1	0.4	1	0	0.0	0
グリコヘモグロビン増加	1	0.4	1	0	0.0	0
ヘモグロビン減少	1	0.4	1	0	0.0	0
尿蛋白	1	0.4	1	0	0.0	0
プロトロンビン時間延長	1	0.4	1	0	0.0	0
白血球数増加	1	0.4	1	0	0.0	0
血小板数増加	1	0.4	1	0	0.0	0
尿中蛋白陽性	1	0.4	1	0	0.0	0
筋酵素上昇	1	0.4	1	0	0.0	0
肝酵素上昇	1	0.4	2	0	0.0	0
便潜血陽性	1	0.4	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害	49	20.4	61	7	16.7	8
高脂血症	23	9.6	23	1	2.4	1
糖尿病	18	7.5	19	1	2.4	1
耐糖能障害	4	1.7	4	1	2.4	1
高トリグリセリド血症	3	1.3	3	2	4.8	2
高尿酸血症	2	0.8	2	1	2.4	1
食欲減退	2	0.8	5	1	2.4	1
低血糖	2	0.8	2	0	0.0	0
高コレステロール血症	1	0.4	1	1	2.4	1
高カリウム血症	1	0.4	1	0	0.0	0
栄養障害	1	0.4	1	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	95	39.6	200	9	21.4	11
背部痛	35	14.6	42	3	7.1	3
関節痛	31	12.9	46	1	2.4	1
筋肉痛	18	7.5	21	1	2.4	1
変形性脊椎症	10	4.2	10	1	2.4	1
筋骨格痛	9	3.8	10	1	2.4	1
四肢痛	9	3.8	12	1	2.4	1
骨粗鬆症	7	2.9	7	0	0.0	0

表 2.7.4.7-付録-1　すべての有害事象の頻度集計（SOC・PT 別）（区分 1）（続き）

	TAP群			プラセボ群		
例数	240			42		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
筋骨格系および結合組織障害（続き）	95	39.6	200	9	21.4	11
筋骨格硬直	6	2.5	6	0	0.0	0
筋痙縮	4	1.7	4	1	2.4	1
腱鞘炎	4	1.7	8	1	2.4	1
関節周囲炎	4	1.7	4	0	0.0	0
筋力低下	3	1.3	3	0	0.0	0
頚部痛	3	1.3	4	0	0.0	0
椎間板突出	3	1.3	3	0	0.0	0
側腹部痛	2	0.8	2	0	0.0	0
変形性関節症	2	0.8	2	0	0.0	0
弾発指	2	0.8	6	0	0.0	0
筋肉疲労	2	0.8	2	0	0.0	0
四肢不快感	2	0.8	2	0	0.0	0
滑液包炎	1	0.4	1	0	0.0	0
腰部脊柱管狭窄症	1	0.4	1	0	0.0	0
結節性変形性関節症	1	0.4	1	0	0.0	0
関節リウマチ	1	0.4	1	0	0.0	0
顎関節症候群	1	0.4	1	0	0.0	0
四肢の変形	1	0.4	1	0	0.0	0
肌径部痛	0	0.0	0	1	2.4	1
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）	7	2.9	7	1	2.4	1
皮膚乳頭腫	2	0.8	2	0	0.0	0
脂肪腫	1	0.4	1	0	0.0	0
新生物	1	0.4	1	0	0.0	0
大腸腺腫	1	0.4	1	0	0.0	0
結腸新生物	1	0.4	1	0	0.0	0
肝癌	1	0.4	1	0	0.0	0
胃癌	0	0.0	0	1	2.4	1
神経系障害	46	19.2	89	5	11.9	5
頭痛	19	7.9	25	2	4.8	2
浮動性めまい	12	5.0	28	0	0.0	0
感覚鈍麻	10	4.2	10	1	2.4	1
頚腕症候群	4	1.7	4	0	0.0	0
脳梗塞	3	1.3	3	0	0.0	0
緊張性頭痛	3	1.3	3	0	0.0	0
片頭痛	2	0.8	3	0	0.0	0
振戦	2	0.8	2	0	0.0	0
意識消失	1	0.4	1	0	0.0	0
ミオクローヌス	1	0.4	1	0	0.0	0
橈骨神経麻痺	1	0.4	1	0	0.0	0
感覚障害	1	0.4	1	0	0.0	0
くも膜下出血	1	0.4	1	0	0.0	0
失神	1	0.4	1	0	0.0	0
声帯麻痺	1	0.4	1	0	0.0	0
下肢静止不能症候群	1	0.4	1	0	0.0	0
尺骨神経麻痺	1	0.4	1	0	0.0	0
前骨間神経症候群	1	0.4	1	0	0.0	0
後頭神経痛	1	0.4	1	0	0.0	0
意識変容状態	0	0.0	0	1	2.4	1
知覚過敏	0	0.0	0	1	2.4	1
製品の問題	6	2.5	7	1	2.4	1
医療機器破損	6	2.5	7	1	2.4	1
精神障害	38	15.8	49	0	0.0	0
不眠症	15	6.3	17	0	0.0	0
リビドー減退	14	5.8	14	0	0.0	0
うつ病	9	3.8	10	0	0.0	0
不安障害	3	1.3	3	0	0.0	0
不安	1	0.4	1	0	0.0	0
摂食障害	1	0.4	1	0	0.0	0
社会逃避行動	1	0.4	1	0	0.0	0
抑うつ症状	1	0.4	1	0	0.0	0

表 2.7.4.7-付録-1　すべての有害事象の頻度集計（SOC・PT 別）（区分 1）（続き）

	TAP群			プラセボ群		
例数	240			42		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
精神障害（続き）	38	15.8	49	0	0.0	0
消化管身体症状症	1	0.4	1	0	0.0	0
腎および尿路障害	33	13.8	39	2	4.8	2
頻尿	11	4.6	11	0	0.0	0
排尿困難	4	1.7	4	0	0.0	0
尿管結石症	4	1.7	4	0	0.0	0
血尿	3	1.3	3	1	2.4	1
尿路結石	3	1.3	7	0	0.0	0
腎結石症	3	1.3	3	0	0.0	0
夜間頻尿	3	1.3	3	0	0.0	0
尿閉	1	0.4	1	1	2.4	1
膀胱結石	1	0.4	1	0	0.0	0
尿意切迫	1	0.4	1	0	0.0	0
腎機能障害	1	0.4	1	0	0.0	0
生殖系および乳房障害	26	10.8	28	1	2.4	1
男性性機能不全	8	3.3	8	0	0.0	0
勃起不全	8	3.3	8	0	0.0	0
女性化乳房	4	1.7	4	0	0.0	0
性機能不全	4	1.7	4	0	0.0	0
亀頭包皮炎	1	0.4	1	0	0.0	0
精巣萎縮	1	0.4	1	0	0.0	0
精巣痛	1	0.4	1	0	0.0	0
陰嚢紅斑	1	0.4	1	0	0.0	0
乳房痛	0	0.0	0	1	2.4	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	54	22.5	95	4	9.5	4
上気道の炎症	16	6.7	33	0	0.0	0
鼻出血	6	2.5	8	0	0.0	0
呼吸困難	5	2.1	7	0	0.0	0
咳嗽	4	1.7	5	1	2.4	1
誤嚥性肺炎	4	1.7	4	1	2.4	1
口腔咽頭痛	3	1.3	3	2	4.8	2
痰貯留	4	1.7	6	0	0.0	0
口腔咽頭不快感	4	1.7	4	0	0.0	0
慢性気管支炎	3	1.3	5	0	0.0	0
発声障害	3	1.3	4	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	3	1.3	3	0	0.0	0
喘息	2	0.8	2	0	0.0	0
過換気	2	0.8	2	0	0.0	0
鼻閉	2	0.8	2	0	0.0	0
鼻漏	2	0.8	2	0	0.0	0
間質性肺疾患	1	0.4	1	0	0.0	0
咽頭出血	1	0.4	1	0	0.0	0
睡眠時無呼吸症候群	1	0.4	1	0	0.0	0
鼻痛	1	0.4	1	0	0.0	0
アレルギー性気管支炎	1	0.4	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	68	28.3	97	3	7.1	3
湿疹	19	7.9	25	0	0.0	0
多汗症	10	4.2	11	0	0.0	0
接触性皮膚炎	8	3.3	8	0	0.0	0
発疹	6	2.5	8	0	0.0	0
蕁麻疹	4	1.7	4	1	2.4	1
脱毛症	4	1.7	4	0	0.0	0
皮膚炎	4	1.7	4	0	0.0	0
皮脂欠乏性湿疹	4	1.7	4	0	0.0	0
皮下出血	3	1.3	3	0	0.0	0
そう痒症	3	1.3	3	0	0.0	0
皮膚嚢腫	2	0.8	2	0	0.0	0
紅斑	2	0.8	2	0	0.0	0
過角化	2	0.8	2	0	0.0	0
皮膚剥脱	2	0.8	2	0	0.0	0
皮膚硬結	2	0.8	2	0	0.0	0

表 2.7.4.7-付録-1　すべての有害事象の頻度集計（SOC・PT 別）（区分 1）（続き）

	TAP群			プラセボ群		
例数	240			42		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
皮膚および皮下組織障害（続き）	68	28.3	97	3	7.1	3
薬疹	1	0.4	1	1	2.4	1
アレルギー性皮膚炎	1	0.4	1	0	0.0	0
嵌入爪	1	0.4	1	0	0.0	0
汗疹	1	0.4	1	0	0.0	0
神経皮膚炎	1	0.4	1	0	0.0	0
寝汗	1	0.4	1	0	0.0	0
光線過敏性反応	1	0.4	1	0	0.0	0
丘疹性皮疹	1	0.4	1	0	0.0	0
脂漏性皮膚炎	1	0.4	1	0	0.0	0
皮膚びらん	1	0.4	1	0	0.0	0
皮膚潰瘍	1	0.4	2	0	0.0	0
乾皮症	1	0.4	1	0	0.0	0
顔面腫脹	0	0.0	0	1	2.4	1
社会環境	2	0.8	2	0	0.0	0
タンニング	1	0.4	1	0	0.0	0
男性更年期	1	0.4	1	0	0.0	0
血管障害	58	24.2	70	5	11.9	5
ほてり	38	15.8	42	1	2.4	1
高血圧	18	7.5	18	4	9.5	4
末梢冷感	7	2.9	7	0	0.0	0
潮紅	1	0.4	1	0	0.0	0
低血圧	1	0.4	1	0	0.0	0
糖尿病性血管障害	1	0.4	1	0	0.0	0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.3.1.1.1
事象名：MedDRA/J ver. 19.0