重篤な有害事象は 7 例にみられた。本剤 20 mg 群の肝機能検査異常 1 例を除き、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 6 例、本剤 10 mg 群で 1 例、本剤 20 mg 群で 7 例、本剤 40 mg 群で 2 例、リュープリン群で 9 例にみられた。

表 2.7.6.16-18　有害事象の概要（安全性データの解析対象集団）

	被験者数（%）									
	プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
すべての有害事象	263	79 (81.4)	334	89 (86.4)	365	96 (96.0)	407	98 (95.1)	334	78 (97.5)
治験薬との因果関係										
関連あり	96	38 (39.2)	193	68 (66.0)	226	88 (88.0)	254	91 (88.3)	199	72 (90.0)
関連なし	167	41 (42.3)	141	21 (20.4)	139	8 (8.0)	153	7 (6.8)	135	6 (7.5)
有害事象の程度										
軽度	247	68 (70.1)	327	83 (80.6)	349	82 (82.0)	384	83 (80.6)	311	64 (80.0)
中等度	14	9 (9.3)	7	6 (5.8)	16	14 (14.0)	23	15 (14.6)	23	14 (17.5)
高度	2	2 (2.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	13	6 (6.2)	1	1 (1.0)	10	7 (7.0)	2	2 (1.9)	15	9 (11.3)
重篤な有害事象	5	5 (5.2)	0	0 (0.0)	2	2 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
治験薬との因果関係										
関連あり	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
関連なし	5	5 (5.2)	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	3	3 (3.1)	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
死亡	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

治験総括報告書 Table 12.c（5.3.5.4-2）から引用

（2）有害事象

すべての有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.16-19 に示した。

発現頻度がいずれかの投与群で 10%以上であった有害事象は、ほてり、多汗症、不正子宮出血、不規則月経、月経過多[1]、希発月経、頭痛、鼻咽頭炎及び性器出血であった。これらの有害事象の多くは性ホルモン低下によるものと考えられた。

有害事象の程度は、プラセボ群の高度 2 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び卵巣嚢胞破裂）を除き、いずれも軽度又は中等度であった。程度が中等度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 9.3%（9/97 例）、本剤 10 mg 群で 5.8%（6/103 例）、本剤 20 mg 群で 14.0%（14/100 例）、本剤 40 mg 群で 14.6%（15/103 例）、リュープリン群で 17.5%（14/80 例）であった。

発現時期ごと（治験薬投与 1 日目から 28 日目まで、29 日目から 56 日目まで、57 日目から 84 日目まで及び 141 日目から 168 日目まで）の有害事象の発現頻度は、プラセボ群ではそれぞれ 53.6%（52/97 例）、31.3%（30/96 例）、28.1%（27/96 例）及び 26.4%（19/72 例）、本剤 10 mg 群ではそれぞれ 46.6%（48/103 例）、52.4%（54/103 例）、40.6%（41/101 例）及び

[1]有害事象名が月経過多（基本語）に分類された被験者のうち、月経延長（下層語）と診断された1例及び遷延性月経（下層語）と診断された1例を除き、全例が実際には過長月経（下層語）と診断された。

28.8%（23/80 例）、本剤 20 mg 群ではそれぞれ 59.0%（59/100 例）、54.1%（53/98 例）、33.0%（31/94 例）及び 31.2%（24/77 例）、本剤 40 mg 群ではそれぞれ 76.7%（79/103 例）、51.0%（52/102 例）、36.6%（37/101 例）及び 29.2%（26/89 例）、リュープリン群ではそれぞれ 77.5%（62/80 例）、53.8%（42/78 例）、40.3%（31/77 例）及び 25.4%（16/63 例）であった。有害事象の発現頻度は、本剤 40 mg 群及びリュープリン群の治験薬投与 1 日目から 28 日目までで高かった。本剤 40 mg 群及びリュープリン群では、治験薬投与 1 日目から 28 日目までに不正子宮出血及び月経過多といった婦人科疾患の発現頻度が高かった。エストロゲン低値に関連して発現することが知られている典型的な症状であるほてりは本剤 40 mg 群の約半数の被験者で治験薬投与 1 日目から 28 日目までに発現したが、リュープリン群では主に治験薬投与 29 日目から 56 日目までに発現した。本治験の期間（治験薬投与 12～24 週）での有害事象の発現頻度は、いずれの投与群も治験薬投与 57 日目から 84 日目までと同程度であった。

有害事象について、先行して治験薬を 12 週間投与した CCT-101 試験の結果と本治験（治験薬投与 12～24 週）の結果に臨床的に重要な違いはみられなかった。

表 2.7.6.16-19　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
有害事象発現例数	79 (81.4)	89 (86.4)	96 (96.0)	98 (95.1)	78 (97.5)
血液およびリンパ系障害	4 (4.1)	0	2 (2.0)	0	0
貧血	3 (3.1)	0	2 (2.0)	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (1.0)	0	0	0	0
心臓障害	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.8)
動悸	1 (1.0)	0	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.8)
徐脈	0	1 (1.0)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (1.0)	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1 (1.3)
脊髄空洞症	0	0	0	0	1 (1.3)
耳および迷路障害	2 (2.1)	3 (2.9)	3 (3.0)	4 (3.9)	2 (2.5)
回転性めまい	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (1.9)	1 (1.3)
難聴	0	1 (1.0)	0	0	0
感音性難聴	0	0	0	0	1 (1.3)
メニエール病	0	0	0	1 (1.0)	0
乗物酔い	0	1 (1.0)	0	0	0
耳鳴	0	0	1 (1.0)	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (1.0)	0
内分泌障害	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	1 (1.0)	0
エストロゲン欠乏症	0	0	0	0	1 (1.3)
眼障害	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	5 (6.3)
結膜炎	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
眼乾燥	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.3)
霰粒腫	0	1 (1.0)	0	0	0
角膜炎	0	0	0	0	1 (1.3)
開放隅角緑内障	0	0	0	0	1 (1.3)
霧視	0	0	0	0	1 (1.3)

表 2.7.6.16-19　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
胃腸障害	24 (24.7)	22 (21.4)	17 (17.0)	20 (19.4)	18 (22.5)
下痢	7 (7.2)	4 (3.9)	5 (5.0)	8 (7.8)	6 (7.5)
上腹部痛	6 (6.2)	2 (1.9)	6 (6.0)	2 (1.9)	5 (6.3)
悪心	3 (3.1)	5 (4.9)	4 (4.0)	3 (2.9)	3 (3.8)
腹部不快感	4 (4.1)	1 (1.0)	0	2 (1.9)	2 (2.5)
便秘	2 (2.1)	3 (2.9)	0	1 (1.0)	3 (3.8)
齲歯	0	1 (1.0)	3 (3.0)	3 (2.9)	2 (2.5)
嘔吐	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (3.9)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0
口内炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (1.3)
腹痛	0	1 (1.0)	2 (2.0)	0	0
胃炎	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
歯痛	2 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)
下腹部痛	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.3)
口唇炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.3)
腸炎	2 (2.1)	0	0	0	0
肛門周囲炎	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
腹部膨満	0	1 (1.0)	0	0	0
裂肛	0	1 (1.0)	0	0	0
胃ポリープ	1 (1.0)	0	0	0	0
舌炎	0	1 (1.0)	0	0	0
痔核	1 (1.0)	0	0	0	0
歯の脱落	0	1 (1.0)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (14.4)	9 (8.7)	11 (11.0)	16 (15.5)	14 (17.5)
倦怠感	9 (9.3)	2 (1.9)	2 (2.0)	5 (4.9)	2 (2.5)
発熱	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.5)
易刺激性	1 (1.0)	0	2 (2.0)	0	3 (3.8)
浮腫	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	0
注射部位紅斑	0	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	0
注射部位反応	0	1 (1.0)	0	2 (1.9)	2 (2.5)
注射部位腫脹	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0
末梢性浮腫	1 (1.0)	0	2 (2.0)	0	1 (1.3)
胸痛	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
注射部位硬結	0	0	0	0	2 (2.5)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
疲労	0	0	0	1 (1.0)	0
冷感	1 (1.0)	0	0	0	0
熱感	0	0	0	1 (1.0)	0
硬結	0	0	0	0	1 (1.3)
注射部位内出血	0	1 (1.0)	0	0	0
注射部位皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.3)
注射部位そう痒感	0	1 (1.0)	0	0	0
注射部位発疹	1 (1.0)	0	0	0	0
仮性嚢胞	0	0	1 (1.0)	0	0
口渇	0	0	0	1 (1.0)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
肝機能異常	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
脂肪肝	0	0	0	1 (1.0)	0
免疫系障害	5 (5.2)	4 (3.9)	4 (4.0)	8 (7.8)	5 (6.3)
季節性アレルギー	5 (5.2)	4 (3.9)	4 (4.0)	8 (7.8)	5 (6.3)

表 2.7.6.16-19　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
感染症および寄生虫症	40 (41.2)	43 (41.7)	50 (50.0)	48 (46.6)	36 (45.0)
鼻咽頭炎	32 (33.0)	31 (30.1)	31 (31.0)	31 (30.1)	26 (32.5)
胃腸炎	4 (4.1)	0	5 (5.0)	3 (2.9)	6 (7.5)
咽頭炎	1 (1.0)	3 (2.9)	3 (3.0)	3 (2.9)	3 (3.8)
インフルエンザ	1 (1.0)	2 (1.9)	0	7 (6.8)	2 (2.5)
膀胱炎	1 (1.0)	0	2 (2.0)	3 (2.9)	4 (5.0)
細菌性膣炎	0	0	1 (1.0)	2 (1.9)	2 (2.5)
口腔ヘルペス	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
歯冠周囲炎	0	1 (1.0)	2 (2.0)	0	1 (1.3)
外陰部膣カンジダ症	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
麦粒腫	0	1 (1.0)	2 (2.0)	0	0
扁桃炎	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.3)
外陰部炎	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
急性副鼻腔炎	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
急性扁桃炎	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
陰部ヘルペス	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.3)
歯肉炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.3)
副鼻腔炎	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0
気管支炎	0	1 (1.0)	0	0	0
細菌性気管支炎	1 (1.0)	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (1.0)	0
クラミジア感染	0	1 (1.0)	0	0	0
慢性扁桃炎	0	0	0	1 (1.0)	0
涙嚢炎	0	0	1 (1.0)	0	0
毛包炎	1 (1.0)	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (1.0)	0
真菌性性器感染	0	0	1 (1.0)	0	0
膿痂疹	1 (1.0)	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (1.0)	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	1 (1.0)	0
中耳炎	0	0	0	1 (1.0)	0
歯周炎	0	0	0	1 (1.0)	0
腹膜炎	0	1 (1.0)	0	0	0
肺炎	0	1 (1.0)	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	1 (1.0)	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	1 (1.0)	0
鼻炎	0	0	0	1 (1.0)	0
卵管炎	1 (1.0)	0	0	0	0
唾液腺炎	1 (1.0)	0	0	0	0
レンサ球菌感染	0	0	1 (1.0)	0	0
足部白癬	0	0	1 (1.0)	0	0
膣感染	0	0	0	1 (1.0)	0
ウイルス性下痢	0	0	1 (1.0)	0	0

表 2.7.6.16-19　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
傷害、中毒および処置合併症	5 (5.2)	5 (4.9)	4 (4.0)	0	6 (7.5)
挫傷	0	1 (1.0)	0	0	4 (5.0)
転倒	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	2 (2.5)
交通事故	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	2 (2.5)
熱中症	0	1 (1.0)	0	0	2 (2.5)
節足動物刺傷	2 (2.1)	0	0	0	0
靱帯損傷	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
骨挫傷	0	0	1 (1.0)	0	0
腓骨骨折	1 (1.0)	0	0	0	0
切開部位そう痒感	0	0	1 (1.0)	0	0
靱帯捻挫	0	1 (1.0)	0	0	0
筋断裂	0	1 (1.0)	0	0	0
処置による疼痛	0	0	1 (1.0)	0	0
熱傷	0	1 (1.0)	0	0	0
創傷	1 (1.0)	0	0	0	0
臨床検査	6 (6.2)	6 (5.8)	12 (12.0)	22 (21.4)	18 (22.5)
骨密度減少	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	6 (5.8)	4 (5.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.1)	2 (1.9)	0	2 (1.9)	2 (2.5)
血中トリグリセリド増加	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	3 (3.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	2 (1.9)	2 (2.5)
肝機能検査異常	0	0	3 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
体重減少	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.5)
体重増加	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.3)
血中コレステロール増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	3 (2.9)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	2 (1.9)	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
血中カルシウム減少	0	0	1 (1.0)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.0)	0	0	0	0
血中リン増加	0	0	0	0	1 (1.3)
尿中血陽性	0	0	1 (1.0)	0	0
骨吸収試験異常	0	0	0	1 (1.0)	0
心電図 QT 短縮	0	0	1 (1.0)	0	0
心電図異常	0	0	0	1 (1.0)	0
好酸球数増加	0	0	0	0	1 (1.3)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (1.0)	0	0
脂質増加	0	0	0	0	1 (1.3)
血小板数減少	0	0	0	1 (1.0)	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (1.0)	0
白血球数減少	0	0	0	0	1 (1.3)

表 2.7.6.16-19　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
代謝および栄養障害	2 (2.1)	2 (1.9)	1 (1.0)	6 (5.8)	2 (2.5)
高脂血症	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	0
食欲減退	0	0	0	3 (2.9)	1 (1.3)
高コレステロール血症	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (1.3)
脂質異常症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0
高リン酸塩血症	0	0	0	1 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.1)	7 (6.8)	10 (10.0)	24 (23.3)	13 (16.3)
筋骨格硬直	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (4.0)	5 (4.9)	5 (6.3)
関節痛	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	7 (6.8)	3 (3.8)
背部痛	0	1 (1.0)	2 (2.0)	6 (5.8)	2 (2.5)
四肢痛	0	0	3 (3.0)	1 (1.0)	0
筋肉痛	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (1.3)
関節硬直	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
筋骨格痛	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.3)
側腹部痛	0	0	0	1 (1.0)	0
鼡径部痛	0	0	0	0	1 (1.3)
椎間板突出	0	0	0	1 (1.0)	0
四肢不快感	0	0	0	1 (1.0)	0
筋緊張	1 (1.0)	0	0	0	0
頚部痛	0	0	1 (1.0)	0	0
顎痛	0	1 (1.0)	0	0	0
多発性関節炎	0	1 (1.0)	0	0	0
脊椎分離	0	0	0	0	1 (1.3)
腱炎	0	0	0	1 (1.0)	0
弾発指	0	1 (1.0)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
乳腺線維腺腫	0	1 (1.0)	0	0	0
ランゲルハンス細胞組織球症	1 (1.0)	0	0	0	0
皮膚の新生物	0	0	0	1 (1.0)	0
神経系障害	15 (15.5)	9 (8.7)	14 (14.0)	16 (15.5)	18 (22.5)
頭痛	10 (10.3)	5 (4.9)	12 (12.0)	11 (10.7)	11 (13.8)
浮動性めまい	4 (4.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	7 (8.8)
感覚鈍麻	0	2 (1.9)	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.3)
傾眠	2 (2.1)	0	1 (1.0)	2 (1.9)	0
体位性めまい	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0
頚腕症候群	0	0	0	1 (1.0)	0
肋間神経痛	0	0	1 (1.0)	0	0
精神的機能障害	0	0	0	0	1 (1.3)
片頭痛	0	1 (1.0)	0	0	0
ナルコレプシー	1 (1.0)	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (1.3)
失神	0	0	1 (1.0)	0	0
精神障害	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (3.0)	5 (4.9)	4 (5.0)
不眠症	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	2 (2.5)
抑うつ気分	0	0	0	2 (1.9)	0
うつ病	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0
不安障害	0	0	0	0	1 (1.3)
感情の平板化	0	0	0	0	1 (1.3)
初期不眠症	0	0	0	1 (1.0)	0
パニック障害	0	0	1 (1.0)	0	0
睡眠障害	1 (1.0)	0	0	0	0

表 2.7.6.16-19　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
腎および尿路障害	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
出血性膀胱炎	0	1 (1.0)	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	1 (1.0)	0
尿失禁	0	0	0	0	1 (1.3)
尿閉	0	0	1 (1.0)	0	0
生殖系および乳房障害	25 (25.8)	53 (51.5)	72 (72.0)	56 (54.4)	57 (71.3)
不正子宮出血	8 (8.2)	28 (27.2)	36 (36.0)	30 (29.1)	32 (40.0)
不規則月経	5 (5.2)	21 (20.4)	21 (21.0)	7 (6.8)	5 (6.3)
月経過多	5 (5.2)	11 (10.7)	16 (16.0)	15 (14.6)	9 (11.3)
希発月経	2 (2.1)	12 (11.7)	12 (12.0)	1 (1.0)	0
性器出血	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (5.0)	7 (6.8)	8 (10.0)
頻発月経	2 (2.1)	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
乳房痛	1 (1.0)	0	0	0	2 (2.5)
閉経期症状	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.5)
性交出血	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
性交困難	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
出血性卵巣嚢胞	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0
機能性子宮出血	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0
月経障害	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
卵巣嚢胞破裂	2 (2.1)	0	0	0	0
腺筋症	0	0	1 (1.0)	0	0
萎縮性外陰腟炎	0	0	0	0	1 (1.3)
無排卵性出血	0	0	0	0	1 (1.3)
乳房障害	0	0	0	1 (1.0)	0
乳房腫瘤	0	0	1 (1.0)	0	0
乳汁漏出症	0	0	0	0	1 (1.3)
性器分泌物	0	0	1 (1.0)	0	0
卵巣嚢胞	0	0	0	1 (1.0)	0
卵巣出血	1 (1.0)	0	0	0	0
子宮ポリープ	0	0	0	1 (1.0)	0
外陰部出血	0	0	0	1 (1.0)	0
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	1 (1.3)
外陰腟腫脹	0	0	1 (1.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (8.2)	7 (6.8)	5 (5.0)	10 (9.7)	2 (2.5)
口腔咽頭痛	2 (2.1)	3 (2.9)	3 (3.0)	2 (1.9)	0
上気道の炎症	3 (3.1)	1 (1.0)	0	3 (2.9)	1 (1.3)
咳嗽	0	1 (1.0)	0	2 (1.9)	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.0)	0	0	2 (1.9)	0
呼吸困難	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
鼻漏	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0
喘息	0	0	0	1 (1.0)	0
鼻出血	0	1 (1.0)	0	0	0
喉頭不快感	0	0	1 (1.0)	0	0
鼻の炎症	1 (1.0)	0	0	0	0

表 2.7.6.16-19　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
皮膚および皮下組織障害	14 (14.4)	11 (10.7)	16 (16.0)	21 (20.4)	21 (26.3)
多汗症	1 (1.0)	4 (3.9)	11 (11.0)	10 (9.7)	10 (12.5)
湿疹	5 (5.2)	3 (2.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	6 (7.5)
ざ瘡	2 (2.1)	2 (1.9)	0	1 (1.0)	0
蕁麻疹	0	0	1 (1.0)	4 (3.9)	0
接触性皮膚炎	2 (2.1)	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
そう痒症	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.3)
皮下出血	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0
発疹	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
脱毛症	0	0	1 (1.0)	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.3)
薬疹	0	0	0	1 (1.0)	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (1.3)
異汗性湿疹	0	1 (1.0)	0	0	0
好酸球性膿疱性毛包炎	1 (1.0)	0	0	0	0
結節性紅斑	0	1 (1.0)	0	0	0
多毛症	0	0	0	0	1 (1.3)
ばら色粃糠疹	1 (1.0)	0	0	0	0
皮膚亀裂	1 (1.0)	0	0	0	0
慢性蕁麻疹	1 (1.0)	0	0	0	0
血管障害	9 (9.3)	12 (11.7)	23 (23.0)	56 (54.4)	37 (46.3)
ほてり	8 (8.2)	12 (11.7)	23 (23.0)	55 (53.4)	37 (46.3)
高血圧	0	0	0	2 (1.9)	0
低血圧	0	0	0	1 (1.0)	0
末梢冷感	1 (1.0)	0	0	0	0

治験総括報告書 Table 3.3.1（Section 15.1）（5.3.5.4-2）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

（3）治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.16-20 に示した。

発現頻度がいずれかの投与群で 10%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は、ほてり、多汗症、不正子宮出血、不規則月経、月経過多、希発月経及び性器出血であった。これらの有害事象の多くは本剤の薬理作用によるものと考えられた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した被験者数は、先行した CCT-101 試験と比較してわずかに多かった。本治験（治験薬投与 12～24 週）で新たに発現した主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、エストロゲン低値に関連して発現することが知られている症状である骨密度減少及び筋骨格硬直であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度が高度の有害事象はなかった。程度が中等度の有害事象は、プラセボ群で 3 例、本剤 10 mg 群で 1 例、本剤 20 mg 群で 7 例、本剤 40 mg 群で 6 例、リュープリン群で 11 例にみられた。その内訳は、回転性めまい（1 例）、エストロゲン欠乏症（1 例）、嘔吐（1 例）、便秘（1 例）、倦怠感（1 例）、易刺激性（1

例）、末梢性浮腫（1 例）、疲労（1 例）、冷感（1 例）、歯肉炎（1 例）、骨密度減少（1 例）、肝機能検査異常（1 例）、筋骨格硬直（2 例）、頭痛（7 例）、浮動性めまい（1 例）、感覚鈍麻（2 例）、不眠症（1 例）、不安障害（1 例）、不規則月経（1 例）、月経過多（1 例）、性器出血（1 例）、閉経期症状（1 例）、薬疹（1 例）及びほてり（6 例）であった。

表 2.7.6.16-20　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
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	38 (39.2)	68 (66.0)	88 (88.0)	91 (88.3)	72 (90.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0
貧血	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0
心臓障害	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.8)
動悸	1 (1.0)	0	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.8)
徐脈	0	1 (1.0)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (1.0)	0	0	0	0
耳および迷路障害	2 (2.1)	0	2 (2.0)	2 (1.9)	1 (1.3)
回転性めまい	2 (2.1)	0	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.3)
耳鳴	0	0	1 (1.0)	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	1 (1.3)
エストロゲン欠乏症	0	0	0	0	1 (1.3)
眼障害	0	0	0	0	1 (1.3)
霧視	0	0	0	0	1 (1.3)
胃腸障害	4 (4.1)	9 (8.7)	3 (3.0)	7 (6.8)	6 (7.5)
下痢	2 (2.1)	3 (2.9)	0	3 (2.9)	1 (1.3)
悪心	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (2.9)	2 (2.5)
上腹部痛	1 (1.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	0	3 (3.8)
腹部不快感	2 (2.1)	1 (1.0)	0	0	0
嘔吐	0	0	0	3 (2.9)	0
便秘	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.3)
腹痛	0	1 (1.0)	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	1 (1.3)
胃炎	0	0	0	0	1 (1.3)
舌炎	0	1 (1.0)	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (14.4)	6 (5.8)	8 (8.0)	14 (13.6)	10 (12.5)
倦怠感	9 (9.3)	2 (1.9)	1 (1.0)	5 (4.9)	2 (2.5)
注射部位紅斑	0	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	0
注射部位反応	0	1 (1.0)	0	2 (1.9)	2 (2.5)
易刺激性	1 (1.0)	0	2 (2.0)	0	2 (2.5)
浮腫	1 (1.0)	0	1 (1.0)	3 (2.9)	0
注射部位腫脹	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0
末梢性浮腫	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
発熱	2 (2.1)	0	1 (1.0)	0	0
注射部位硬結	0	0	0	0	2 (2.5)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
胸痛	0	0	0	1 (1.0)	0
疲労	0	0	0	1 (1.0)	0
冷感	1 (1.0)	0	0	0	0
硬結	0	0	0	0	1 (1.3)

表 2.7.6.16-20　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
（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
注射部位皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.3)
注射部位そう痒感	0	1 (1.0)	0	0	0
注射部位発疹	1 (1.0)	0	0	0	0
口渇	0	0	0	1 (1.0)	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
肝機能異常	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
脂肪肝	0	0	0	1 (1.0)	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (1.0)	3 (3.8)
細菌性膣炎	0	0	0	1 (1.0)	2 (2.5)
歯肉炎	0	0	0	0	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (1.3)
熱中症	0	0	0	0	1 (1.3)
臨床検査	2 (2.1)	2 (1.9)	7 (7.0)	18 (17.5)	12 (15.0)
骨密度減少	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	6 (5.8)	4 (5.0)
肝機能検査異常	0	0	3 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
血中コレステロール増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (1.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	3 (2.9)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
体重増加	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
血中ビリルビン増加	0	0	0	2 (1.9)	0
体重減少	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (1.0)	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (1.3)
血中リン増加	0	0	0	0	1 (1.3)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (1.0)	0
骨吸収試験異常	0	0	0	1 (1.0)	0
心電図 QT 短縮	0	0	1 (1.0)	0	0
心電図異常	0	0	0	1 (1.0)	0
好酸球数増加	0	0	0	0	1 (1.3)
脂質増加	0	0	0	0	1 (1.3)
血小板数減少	0	0	0	1 (1.0)	0
白血球数減少	0	0	0	0	1 (1.3)
代謝および栄養障害	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	5 (4.9)	2 (2.5)
高脂血症	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	0
食欲減退	0	0	0	2 (1.9)	1 (1.3)
高コレステロール血症	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (1.3)
脂質異常症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0
高リン酸塩血症	0	0	0	1 (1.0)	0

表 2.7.6.16-20　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
（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	0	5 (5.0)	9 (8.7)	9 (11.3)
筋骨格硬直	0	0	4 (4.0)	3 (2.9)	5 (6.3)
関節痛	0	0	1 (1.0)	3 (2.9)	2 (2.5)
背部痛	0	0	1 (1.0)	2 (1.9)	0
関節硬直	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
四肢不快感	0	0	0	1 (1.0)	0
筋緊張	1 (1.0)	0	0	0	0
四肢痛	0	0	1 (1.0)	0	0
脊椎分離	0	0	0	0	1 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.0)	0	0	0
乳腺線維腺腫	0	1 (1.0)	0	0	0
神経系障害	8 (8.2)	5 (4.9)	10 (10.0)	14 (13.6)	11 (13.8)
頭痛	6 (6.2)	3 (2.9)	9 (9.0)	8 (7.8)	6 (7.5)
浮動性めまい	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (5.0)
感覚鈍麻	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.3)
傾眠	1 (1.0)	0	0	2 (1.9)	0
体位性めまい	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0
頚腕症候群	0	0	0	1 (1.0)	0
肋間神経痛	0	0	1 (1.0)	0	0
精神的機能障害	0	0	0	0	1 (1.3)
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (1.3)
精神障害	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (4.9)	4 (5.0)
不眠症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	3 (2.9)	2 (2.5)
抑うつ気分	0	0	0	2 (1.9)	0
うつ病	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0
不安障害	0	0	0	0	1 (1.3)
感情の平板化	0	0	0	0	1 (1.3)
初期不眠症	0	0	0	1 (1.0)	0
睡眠障害	1 (1.0)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (1.0)	0
夜間頻尿	0	0	0	1 (1.0)	0
生殖系および乳房障害	18 (18.6)	52 (50.5)	72 (72.0)	54 (52.4)	55 (68.8)
不正子宮出血	6 (6.2)	28 (27.2)	36 (36.0)	30 (29.1)	32 (40.0)
不規則月経	5 (5.2)	20 (19.4)	21 (21.0)	7 (6.8)	5 (6.3)
月経過多	5 (5.2)	11 (10.7)	16 (16.0)	15 (14.6)	9 (11.3)
希発月経	2 (2.1)	12 (11.7)	12 (12.0)	1 (1.0)	0
性器出血	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (5.0)	7 (6.8)	8 (10.0)
頻発月経	2 (2.1)	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
閉経期症状	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.5)
性交出血	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
機能性子宮出血	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0
月経障害	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
腺筋症	0	0	1 (1.0)	0	0
萎縮性外陰腟炎	0	0	0	0	1 (1.3)
無排卵性出血	0	0	0	0	1 (1.3)
乳房腫瘤	0	0	1 (1.0)	0	0
乳房痛	0	0	0	0	1 (1.3)
性交困難	0	0	0	1 (1.0)	0
乳汁漏出症	0	0	0	0	1 (1.3)
出血性卵巣嚢胞	0	0	1 (1.0)	0	0
卵巣嚢胞	0	0	0	1 (1.0)	0

表 2.7.6.16-20　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
（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.1)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
呼吸困難	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
咳嗽	0	0	0	1 (1.0)	0
鼻の炎症	1 (1.0)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (1.0)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	5 (4.9)	14 (14.0)	15 (14.6)	12 (15.0)
多汗症	1 (1.0)	4 (3.9)	11 (11.0)	10 (9.7)	9 (11.3)
蕁麻疹	0	0	1 (1.0)	3 (2.9)	0
ざ瘡	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
湿疹	0	0	0	0	2 (2.5)
脱毛症	0	0	1 (1.0)	0	0
薬疹	0	0	0	1 (1.0)	0
多毛症	0	0	0	0	1 (1.3)
そう痒症	0	0	1 (1.0)	0	0
血管障害	8 (8.2)	12 (11.7)	23 (23.0)	55 (53.4)	37 (46.3)
ほてり	8 (8.2)	12 (11.7)	23 (23.0)	55 (53.4)	37 (46.3)

治験総括報告書 Table 3.3.4（Section 15.1）（5.3.5.4-2）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

（4）死亡、その他の重篤な有害事象

1）死亡

本治験において死亡はみられなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.16-21 に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.16-22 に示した。

重篤な有害事象は、プラセボ群でランゲルハンス細胞組織球症、ナルコレプシー及び出血性卵巣嚢胞が各 1 例、卵巣嚢胞破裂が 2 例、本剤 20 mg 群で仮性嚢胞及び肝機能検査異常が各 1 例にみられ、本剤 20 mg 群の肝機能検査異常 1 例を除き治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な有害事象の程度は、ナルコレプシー（軽度）及び卵巣嚢胞破裂（高度）の各 1 例を除き、いずれも中等度であった。重篤な有害事象のうち、プラセボ群の出血性卵巣嚢胞 1 例及び卵巣嚢胞破裂の各 1 例、本剤 20 mg 群の仮性嚢胞の 1 例は本治験でみられた。

投与中止に至った重篤な有害事象は、プラセボ群でナルコレプシー、卵巣嚢胞破裂及び出血性卵巣嚢胞が各 1 例、本剤 20 mg 群で肝機能検査異常が 1 例にみられた。

表 2.7.6.16-21　重篤な有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
重篤な有害事象発現例数	5 (5.2)	0	2 (2.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1.0)	0	0
仮性嚢胞	0	0	1 (1.0)	0	0
臨床検査	0	0	1 (1.0)	0	0
肝機能検査異常	0	0	1 (1.0)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)	0	0	0	0
ランゲルハンス細胞組織球症	1 (1.0)	0	0	0	0
神経系障害	1 (1.0)	0	0	0	0
ナルコレプシー	1 (1.0)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (3.1)	0	0	0	0
卵巣嚢胞破裂	2 (2.1)	0	0	0	0
出血性卵巣嚢胞	1 (1.0)	0	0	0	0

治験総括報告書 Table 3.3.8（Section 15.1）（5.3.5.4-2）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

表 2.7.6.16-22　重篤な有害事象を発現した症例一覧

＜プラセボ群、[redacted]、ナルコレプシー＞

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	既往歴／合併症(基本語)	併用薬	有害事象(基本語)	発現日(投与●日目)	持続期間(日間)	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
プラセボ	[redacted]	女性	3[redacted]	子宮内膜症（原疾患）、傾眠	ロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム水和物）、セルベックス（テプレノン）、小柴胡湯加桔梗石膏（小柴胡湯加桔梗石膏）、五虎湯（五虎湯）	鼻咽頭炎	-[1)]	-[1)]	-[1)]	軽度	非重篤	-[1)]	回復
						交通事故	53	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						ナルコレプシー	53	継続	関連なし	軽度	重篤	投与中止	軽快
				重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 投与 53 日目に自動車事故に遭い、傾眠を発現した。 院内の検査結果では確定診断に至らなかったが、本事象は幼少時から発現しているナルコレプシーが強く疑われる。本事象は、本剤投与前から発現しており、本剤の作用機序を考慮しても、自動車事故は偶発的なものであり、本剤との因果関係はないと判断した。また、治験手順との因果関係はないと判断した。				重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 前観察期の治験薬投与開始（Visit 2）2 ヵ月半後、自動車運転中に、突然睡魔に襲われ、交通事故を起こした。睡眠障害が疑われたため、被験者は約 2 ヵ月後に検査入院した。ヒト白血球抗原検査の結果、確定診断には至らなかったが、被験者の幼少時から現在の自覚症状などからナルコレプシーが強く疑われた。本事象は、前観察期の治験薬投与開始（Visit 2）から発現していたと考える。			

表 2.7.6.16-22　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

＜プラセボ群、[redacted]、ランゲルハンス細胞組織球症＞

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	既往歴／合併症(基本語)	併用薬	有害事象(基本語)	発現日(投与●日目)	持続期間(日間)	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
プラセボ	[redacted]	女性	3[redacted]	子宮内膜症（原疾患）、子宮平滑筋腫、頭痛、アトピー性皮膚炎	エピナジオン（エピナスチン塩酸塩）、プロトピック（タクロリムス水和物）、ヒルドイド（ヘパリン類似物質）、リンデロン VG（ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩）、酸化亜鉛（酸化亜鉛）、アンテベート（ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル）、ビーソフテン（ヘパリン類似物質）、マイザー（ジフルプレドナート）、アンテベート（ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル）、フロモックス（セフカペンピボキシル塩酸塩）、サリチル酸ワセリン（サリチル酸）、ダイアコート（ジフロラゾン酢酸エステル）、オキサロール（マキサカルシトール）	腹部不快感	13	3	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						下痢	13	3	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						膿痂疹	29	9	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						ランゲルハンス細胞組織球症	70	44	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
						腸炎	114	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						筋骨格硬直	144	4	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						浮動性めまい	147	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 約 1 年前にも同様の右肋骨周囲の痛みがあったが、特別な処置なく回復した。本事象は本剤投与後に明らかな悪化はみられず、生検で考慮すべき結果はみられず、本事象と本剤との間に時間的な関連はみられなかったため、本剤との因果関係はないと判断した。本事象の発現による本剤の投与中止は不要と判断した。また、治験手順との因果関係はないと判断した。					重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 好酸球性肉芽腫は進行が緩徐であることが知られている。また、被験者は治験薬投与開始 2 ヵ月後に右肋骨付近の痛みを発現したこと、MRI 検査の結果、治験薬投与開始 3 ヵ月後に骨腫瘍を示唆する所見が認められたこと、1 年前から同じ部位の痛みを訴えていたことより、本治験開始前から右第 8 肋骨の好酸球性肉芽腫を合併していたと考える。				

表 2.7.6.16-22　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

＜プラセボ群、[redacted]、卵巣嚢胞破裂＞

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	既往歴／合併症(基本語)	併用薬	有害事象(基本語)	発現日(投与●日目)	持続期間(日間)	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
プラセボ	[redacted]	女性	3[redacted]	子宮内膜症（原疾患）、乳頭様甲状腺癌、ベーチェット症候群、便秘、高脂血症	ロキソニン(ロキソプロフェンナトリウム水和物)、クラリチン（ロラタジン）、ジルテック(セチリジン塩酸塩)、レボカバスチン(レボカバスチン塩酸塩)、レボカバスチン塩酸塩(レボカバスチン塩酸塩)、プレドニゾロン(プレドニゾロン)、エパデールS（イコサペント酸エチル）、チラーヂンS（レボチロキシンナトリウム水和物）、コルヒチン（コルヒチン）、タケプロン（ランソプラゾール）	月経過多	-[1)]	-[1)]	-[1)]	軽度	非重篤	-[1)]	回復
						季節性アレルギー	[1)]	[1)]	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						卵巣嚢胞破裂	55	6	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
						高脂血症	71	継続	関連なし	軽度	非重篤	-[2)]	未回復
				重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 腹腔内の徴候として卵巣嚢胞と子宮壁後部との間に軽度の癒着がみられたが、腹膜全体としては炎症はみられなかったため（腹膜後部の局所炎症はみられた）、卵巣嚢胞が破裂したと考えた。本事象は、子宮内膜症の悪化によるものであり、本剤の作用機序を考慮しても説明が困難であるため、本剤との因果関係はないと判断した。また、治験手順との因果関係はないと判断した。					重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 治験薬投与開始 53 日後（注：原文まま。CSR 12.3.2 の Onset date は Day 55）、卵巣嚢腫の破裂による腹膜炎（腹痛及び 39.2 度の発熱）が発現した。翌日、被験者は医療機関 A で検査を受け入院した。卵巣嚢腫の破裂は、原疾患に関連するものと考える。			

表 2.7.6.16-22　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

＜プラセボ群、[redacted]、出血性卵巣嚢胞＞

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	既往歴／合併症(基本語)	併用薬	有害事象(基本語)	発現日(投与●日目)	持続期間(日間)	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
プラセボ	[redacted]	女性	3[redacted]	子宮内膜症（原疾患）、子宮平滑筋腫、腺筋症、貧血	ロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム水和物）、イナビル（ラニナミビルオクタン酸エステル水和物）、フェルビナク（フェルビナク）、混合ビタミン製剤（ビタミンA及びD製剤を除く）、フェロミア（クエン酸第一鉄ナトリウム）、総合感冒剤、ピーエイ（非ピリン系感冒製剤）、柴胡桂枝湯（柴胡桂枝湯）、麦門冬湯（麦門冬湯）	インフルエンザ	-[1)]	-[1)]	-[1)]	軽度	非重篤	-[1)]	回復
						背部痛	-[1)]	-[1)]	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						腹部不快感	1	18	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						鼻咽頭炎	25	6	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						鼻咽頭炎	41	48	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						出血性卵巣嚢胞	148	31	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
				重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 チョコレートのう胞の腫脹は、本剤の薬理活性を考慮しても起こりそうもないため、本剤との因果関係はないと判断した。また、治験手順との因果関係はないと判断した。					重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 治験薬投与約5ヵ月後に、MRI検査で出血性卵巣嚢胞の肥大がみられた。治験薬の薬理作用を考慮しても、本剤との因果関係があるとは考えにくい。				

表 2.7.6.16-22　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

＜プラセボ群、[redacted]、卵巣嚢胞破裂＞

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	既往歴／合併症(基本語)	併用薬	有害事象(基本語)	発現日(投与●日目)	持続期間(日間)	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
プラセボ	[redacted]	女性	4●	子宮内膜症（原疾患）、アクロコルドン、鉄欠乏性貧血、子宮平滑筋腫、メラノサイト性母斑、齲歯、頭痛、上腹部痛、子宮頚部嚢胞、バルトリン嚢腫、腹痛、下痢	ロキソニン(ロキソプロフェンナトリウム水和物)、カロナール（アセトアミノフェン）、メイアクト（セフジトレン　ピボキシル)、アストミン(ジメモルファンリン酸塩)、ムコダイン（カルボシステイン）、コデインリン酸塩水和物(コデインリン酸塩水和物)、EPHEDRA TEAS（EPHEDRA TEAS)、麦門冬湯（麦門冬湯)、ビオフェルミン（ラクトミン）、五苓散（五苓散)、ペンタジン(ペンタゾシン)[3]、アタラックス-P(ヒドロキシジン塩酸塩)[3]	外陰部炎	85	28	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						細菌性気管支炎	93	55	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
						卵巣嚢胞破裂	150	24	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
				重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 右卵巣のチョコレートのう胞の破裂は、原疾患によるものであり、本剤との時間的な関連はみられなかったため、本剤との因果関係はないと判断した。					重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 CCT-101 試験での盲検下での治験薬投与 5 ヵ月後に実施した骨盤検査で高度の疼痛を伴う出血がみられた。3 日後、腹痛のため救急外来を受診し、腹部造影 CT 検査の結果、右卵巣のチョコレートのう胞の破裂と診断された。右卵巣の腹腔鏡下卵巣嚢腫切除術の既往があることを考えると、本事象は原疾患によるものと考える。				

表 2.7.6.16-22　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

＜本剤 20 mg 群、[redacted]、仮性嚢胞＞

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	既往歴／合併症(基本語)	併用薬	有害事象(基本語)	発現日(投与●日目)	持続期間(日間)	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
TAK-385 20 mg	[redacted]	女性	3[redacted]	子宮内膜症（原疾患）、子宮平滑筋腫	六君子湯（六君子湯）、アレグラ（フェキソフェナジン塩酸塩）、パタノール（オロパタジン塩酸塩）、ロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム水和物）、カロナール（アセトアミノフェン）	季節性アレルギー	-[1)]	-[1)]	-[1)]	軽度	非重篤	-[1)]	回復
						頭痛	30	3	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						多汗症	92	82	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						ほてり	92	82	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						頭痛	100	3	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						仮性嚢胞	197	44	関連なし	中等度	重篤	-[2)]	回復
				重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 手術の結果から、治験参加前からみられた癒着による仮性嚢胞が自然経過で増大したものであると考える。本事象は、本剤の薬理活性を考慮しても起こりそうもないため、本剤との因果関係はないと判断した。また、治験手順との因果関係はないと判断した。				重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 本治験での本剤投与終了 29 日後（盲検は解除せず）に実施した超音波検査で左子宮付属器の肥大がみられた。手術の結果、左子宮付属器の付近に癒着による仮性嚢胞の肥大がみられた。本病変は CCT-101 試験の参加前からみられ、自然経過で肥大したと考える。				

表 2.7.6.16-22　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

＜本剤 20 mg 群、[redacted]、肝機能検査異常＞

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	既往歴／合併症（基本語）	併用薬	有害事象（基本語）	発現日(投与●日目)	持続期間(日間)	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
TAK-385 20 mg	[redacted]	女性	3[redacted]	子宮内膜症（原疾患）、胆嚢炎、子宮平滑筋腫、浮腫、シェーグレン症候群、季節性アレルギー、貧血、腺筋症、関節痛	ロキソニン(ロキソプロフェンナトリウム水和物)、五苓散（五苓散）、柴苓湯（柴苓湯)、サラジェン(ピロカルピン塩酸塩)、ラシックス（フロセミド）、アスパラカリウム(L-アスパラギン酸カリウム)、カロナール(アセトアミノフェン)、フェジン（含糖酸化鉄)、セレコックス（セレコキシブ）	注射部位腫脹	-[1)]	-[1)]	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						悪心	-[1)]	-[1)]	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						不正子宮出血	30	4	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						関節痛	22	93	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						鼻咽頭炎	49	11	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						肝機能検査異常	55	39	関連あり	中等度	重篤	投与中止	回復

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
(i) リンパ球幼若化試験の結果は陰性であるものの、NSAIDs（セレコックス錠及びカロナール錠）の投与中止後に本事象が回復していることから、これらの薬剤との関連が強く疑われる。 (ii) 本剤との因果関係はおそらくないが、本剤の投与中止後に本事象が回復しており、時間的関連性から因果関係は否定できない。 Day 55 の肝機能検査値の上昇は、医学的に重要であり、重篤であると判断した（Day 57 に重篤と判断した）。また、治験手順との因果関係はないと判断した。	治験薬投与開始 54 日後に AST 1189 U/L、ALT 1268 U/L を認めている。その 7 日前から発熱、鼻水、咳があり、感冒薬を服用するも、熱が 39 度台に上昇したため、インフルエンザ及びマイコプラズマ肺炎が疑われ、検査にて陰性であったことが確認されている。A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス、Epstein-Barr ウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトヘルペスウイルス、パルボウイルスに関連するウイルス検査で陰性と判明している。肝機能値の上昇は速やかに改善しており、リンパ球幼若化試験結果は陰性であるものの、直近に投与されたカロナール、セレコックスとの関連が考えられる。本剤投与との関連も考えられる。

特に明記しない限り「重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解」は安全性データベースから引用。その他の情報は治験総括報告書（5.3.5.4-2）から引用。

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日までの間に使用した薬剤、発現日：治療期用治験薬投与開始日を 1 日目として起算、-：該当せず

事象名：MedDRA/J ver[redacted]

1) 治療期用治験薬投与前に発現。

2) 後観察期に発現。

3) 当該重篤な有害事象の治療目的で使用した。

3）他の重要な有害事象

① 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.6.16-23 に示した。

CCT-101 試験の期間にみられた投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で卵巣嚢胞破裂が 1 例、本剤 10 mg 群でほてりが 1 例、本剤 20 mg 群で出血性卵巣嚢胞、肝機能検査異常、ほてり、多汗症、閉経期症状及び注射部位腫脹が各 1 例、本剤 40 mg 群で薬疹が 1 例、リュープリン群でほてり、浮動性めまい、易刺激性、筋骨格硬直、倦怠感、頭痛、精神的機能障害、感情の平板化及び月経過多が各 1 例にみられた。プラセボ群の卵巣嚢胞破裂を除き、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。プラセボ群の卵巣嚢胞破裂及び本剤 20 mg 群の肝機能検査異常は、重篤な有害事象として報告された。

本治験の期間（治験薬投与 12～24 週）に新たにみられた投与中止に至った有害事象は、プラセボ群でほてりが 2 例、易刺激性、貧血、うつ病、動悸、頭痛、倦怠感、睡眠障害、冷感、ナルコレプシー及び出血性卵巣嚢胞が各 1 例、本剤 20 mg 群で頭痛、肋間神経痛、背部痛及びほてりが各 1 例、本剤 40 mg 群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例、リュープリン群で閉経期症状、エストロゲン欠乏症、動悸、不安障害、関節痛及びアレルギー性皮膚炎が各 1 例にみられた。プラセボ群のナルコレプシー及び出血性卵巣嚢胞、リュープリン群のアレルギー性皮膚炎を除き、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。プラセボ群のナルコレプシー及び出血性卵巣嚢胞は重篤な有害事象、本剤 40 mg 群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は特に注目すべき有害事象（特定有害事象）として報告された。

表 2.7.6.16-23　投与中止に至った有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
投与中止に至った有害事象発現例数	6 (6.2)	1 (1.0)	7 (7.0)	2 (1.9)	9 (11.3)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	0	0	0	0
貧血	1 (1.0)	0	0	0	0
心臓障害	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.3)
動悸	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.3)
内分泌障害	0	0	0	0	1 (1.3)
エストロゲン欠乏症	0	0	0	0	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.1)	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
易刺激性	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.3)
倦怠感	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.3)
冷感	1 (1.0)	0	0	0	0
注射部位腫脹	0	0	1 (1.0)	0	0
臨床検査	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.0)	0
肝機能検査異常	0	0	1 (1.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.5)
関節痛	0	0	0	0	1 (1.3)
背部痛	0	0	1 (1.0)	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (1.3)
神経系障害	2 (2.1)	0	1 (1.0)	0	2 (2.5)
頭痛	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (1.3)
肋間神経痛	0	0	1 (1.0)	0	0
精神的機能障害	0	0	0	0	1 (1.3)
ナルコレプシー	1 (1.0)	0	0	0	0
精神障害	1 (1.0)	0	0	0	2 (2.5)
不安障害	0	0	0	0	1 (1.3)
うつ病	1 (1.0)	0	0	0	0
感情の平板化	0	0	0	0	1 (1.3)
睡眠障害	1 (1.0)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (2.1)	0	2 (2.0)	0	2 (2.5)
出血性卵巣嚢胞	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0
閉経期症状	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
月経過多	0	0	0	0	1 (1.3)
卵巣嚢胞破裂	1 (1.0)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.3)
薬疹	0	0	0	1 (1.0)	0
多汗症	0	0	1 (1.0)	0	0
血管障害	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	1 (1.3)
ほてり	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	1 (1.3)

治験総括報告書 Table 3.3.7（Section 15.1）（5.3.5.4-2）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

② 特に注目すべき有害事象（特定有害事象）

本治験では、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超える肝機能検査値異常を、特に注目すべき有害事象（特定有害事象）として治験実施計画書に規定した。

CCT-101 試験の期間に本剤 20 mg 群の 1 例でみられた重篤な有害事象（肝機能検査異常）が、特定有害事象と判断された。本事象は、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。また本治験の期間に本剤 40 mg 群の 1 例でみられたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が特定有害事象と判断された。本事象は、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、程度は軽度であった。

③ その他の肝機能に関連した有害事象

肝機能に関連した有害事象の発現頻度を表 2.7.6.16-24 に示した。

治療期 24 週を通して、肝機能に関連した有害事象は、プラセボ群で 2 例（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中乳酸脱水素酵素増加が 1 例、血中アルカリホスファターゼ増加が 1 例）、本剤 20 mg 群で 4 例（肝機能異常が 1 例、肝機能検査異常が 2 例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能検査異常が 1 例）、本剤 40 mg 群で 7 例（肝機能異常及び脂肪肝が 1 例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例、γ-グルタミル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、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が 1 例、肝機能検査異常が 1 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例、血中ビリルビン増加が 2 例）、リュープリン群で 4 例（肝機能異常が 1 例、肝機能検査異常が 1 例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 2 例）にみられた。本剤 10 mg 群では、肝機能に関連した有害事象はみられなかった。

そのうち、プラセボ群のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中乳酸脱水素酵素増加 1 例、血中アルカリホスファターゼ増加 1 例、本剤 20 mg 群の肝機能異常 1 例、リュープリン群の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例を除き、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

肝機能に関連した有害事象の程度は、プラセボ群のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中乳酸脱水素酵素増加 1 例、本剤 20 mg 群の肝機能検査異常 1 例が中等度であり、その他はすべて軽度であった。

肝機能に関連した有害事象のうち、本治験の期間に発現した有害事象は、プラセボ群の 1 例（血中アルカリホスファターゼ増加）、本剤 20 mg 群の 1 例（肝機能検査異常）、本剤 40 mg 群の 4 例（脂肪肝 1 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例、γ-グルタミル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、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加 1 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例）、リュープリン群の 1 例（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）であった。

表 2.7.6.16-24　肝機能に関連した有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
肝機能に関連した有害事象発現例数	2 (2.1)	0	4 (4.0)	7 (6.8)	4 (5.0)
肝胆道系障害	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
肝機能異常	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
脂肪肝	0	0	0	1 (1.0)	0
臨床検査	2 (2.1)	0	3 (3.0)	6 (5.8)	3 (3.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	2 (1.9)	2 (2.5)
肝機能検査異常	0	0	3 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	3 (2.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	2 (1.9)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.0)	0	0	0	0

治験総括報告書 Table 12.g（5.3.5.4-2）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

（5）骨密度及び生化学的骨代謝マーカー

1）骨密度

骨密度の要約統計量を表 2.7.6.16-25 に示した。

投与 12 週後及び 24 週後の骨密度のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-0.07（1.727）%及び-0.23（1.986）%、本剤 10 mg 群で-0.95（1.875）%及び-1.61（2.338）%、本剤 20 mg 群で-1.34（2.087）%及び-2.58（2.936）%、本剤 40 mg 群で-2.10（2.218）%及び-4.90（2.912）%、リュープリン群で-2.16（1.671）%及び-4.43（2.157）%であった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の骨密度の変化率は類似していた。

骨密度に関連した有害事象として、骨密度減少が治療期 12 週までに 2 例（本剤 10 mg 群及び本剤 40 mg 群で各 1 例）に、治療期 24 週までに 14 例（プラセボ群及び本剤 10 mg 群で各 1 例、本剤 20 mg 群 2 例、本剤 40 mg 群 6 例、リュープリン群 4 例）にみられた。本事象はいずれも、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。本事象の程度は、リュープリン群の 1 件（中等度）を除き、いずれも軽度であった。その他に、本剤 40 mg 群で骨吸収試験異常が 1 例にみられ、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、程度は軽度であった。

表 2.7.6.16-25　骨密度の要約統計量（安全性データの解析対象集団）

評価時点／要約統計量	プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	実測値	変化率	実測値	変化率	実測値	変化率	実測値	変化率	実測値	変化率
ベースライン										
例数	97		103		100		103		80	
平均値	1.0519		1.0459		1.0257		1.0593		1.0593	
標準偏差	0.14157		0.12503		0.13670		0.14940		0.14556	
投与 12 週後										
例数	93	93	103	103	95	95	103	103	79	79
平均値	1.0490	-0.07	1.0364	-0.95	1.0147	-1.34	1.0366	-2.10	1.0372	-2.16
標準偏差	0.13912	1.727	0.12955	1.875	0.13105	2.087	0.14413	2.218	0.14549	1.671
投与 24 週後										
例数	75	75	81	81	77	77	88	88	64	64
平均値	1.0483	-0.23	1.0305	-1.61	0.9977	-2.58	0.9979	-4.90	1.0091	-4.43
標準偏差	0.13204	1.986	0.12859	2.338	0.12752	2.936	0.14045	2.912	0.14771	2.157

治験総括報告書 Table 12.q（5.3.5.4-2）を一部改変
単位：g/cm^2

2）生化学的骨代謝マーカー（血清 NTx 及び BAP）

① 血清 NTx

投与 12 週後及び 24 週後の血清 NTx 値のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 10.55（27.343）%及び 12.66（32.496）%、本剤 10 mg 群で 10.71（29.077）%及び 16.70（33.886）%、本剤 20 mg 群で 25.28（34.194）%及び 32.65（43.778）%、本剤 40 mg 群で 46.50（36.226）%及び 73.54（48.326）%、リュープリン群で 46.13（34.032）%及び 68.22（45.464）%であった。

血清 NTx 値は時間経過に伴い上昇し、その変化率は本剤の投与量の増加に伴い大きくなり、本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であった。

② BAP

投与 12 週後及び 24 週後の BAP 値のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 2.71（14.938）%及び 2.26（14.160）%、本剤 10 mg 群で 8.23（15.538）%及び 14.64（22.469）%、本剤 20 mg 群で 8.64（21.773）%及び 21.72（27.980）%、本剤 40 mg 群で 11.11（19.955）%及び 38.13（32.181）%、リュープリン群で 10.42（19.113）%及び 36.80（25.169）%であった。

投与 24 週後では、BAP 値の変化率はプラセボ群と比較して本剤各群で大きく、本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であった。

3）骨密度と生化学的骨代謝マーカーの相関

本剤の投与量の増加に伴い、またリュープリン群でも、骨密度が低下し血清 NTx 値及び BAP 値が上昇したことから、骨密度と生化学的骨代謝マーカーの変化率の相関を検討した。投与 12 週後及び 24 週後の骨密度との Spearman の相関係数は、血清 NTx が r=-0.2472 及び r=-0.4702、BAP が r=-0.1637 及び r=-0.4974 であった。

（6）月経回復までの期間

月経回復までの期間を表 2.7.6.16-26 に示す。

安全性データの解析対象集団である 483 例のうち、月経の回復が確認されなかった被験者は 24 例であった（月経回復前にホルモン製剤を使用 19 例、外科手術を施行 2 例、妊娠 1 例、追跡不能 1 例及び治験責任医師の判断により追跡不要 1 例）。

治験薬の最終投与日から月経回復までの期間の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 17.3（8.49）日、本剤 10 mg 群で 21.0（12.32）日、本剤 20 mg 群で 26.0（12.97）日、本剤 40 mg 群で 36.9（9.49）日、リュープリン群で 73.3（21.11）日であった。

月経回復までの期間は、本剤の投与量の増加に伴い長くなり、リュープリン群では本剤 40 mg 群の約 2 倍であった。月経回復までの期間の最大値は、プラセボ群、本剤 10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群及びリュープリン群でそれぞれ 39 日、98 日、84 日、79 日及び 159 日であった。

表 2.7.6.16-26　月経回復までの期間（安全性データの解析対象集団）

	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
月経回復までの期間（日）					
被験者数	93	103	95	97	71
平均値	17.3	21.0	26.0	36.9	73.3
標準偏差	8.49	12.32	12.97	9.49	21.11
最小値	1	1	2	8	32
中央値	18.0	23.0	28.0	37.0	72.0
最大値	39	98	84	79	159

治験総括報告書 Table 12.r（5.3.5.4-2）から引用

（7）臨床検査値

1）血液生化学検査

SOC の「臨床検査」に分類される血液生化学検査に関連する有害事象（肝機能に関連した有害事象を除く）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（プラセボ群 2 例、本剤 10 mg 群 2 例、本剤 40 mg 群 2 例及びリュープリン群 2 例）、血中トリグリセリド増加（プラセボ群 1 例、本剤 40 mg 群 1 例及びリュープリン群 3 例）、血中コレステロール増加（プラセボ群 1 例、本剤 10 mg 群 1 例、本剤 40 mg 群 1 例及びリュープリン群 1 例）、低比重リポ蛋白増加（プラセボ群 1 例、本剤 20 mg 群 1 例及びリュープリン群 1 例）、血中クレアチニン増加（本剤 20 mg 群 1 例及びリュープリン群 1 例）、血中カルシウム減少（本剤 20 mg 群 1 例）、血中リン増加（リュープリン群 1 例）及び脂質増加（リュープリン群 1 例）であった。また、SOC の「代謝および栄養障害」に分類される有害事象は、高脂血症（プラセボ群 1 例、本剤 10 mg 群 1 例、本剤 20 mg 群 1 例及び本剤 40 mg 群 2 例）、高コレステロール血症（本剤 10 mg 群 1 例、本剤 40 mg 群 1 例及びリュープリン群 1 例）、脂質異常症（プラセボ群 1 例及び本剤 10 mg 群 1 例）及び高リン酸塩血症（本剤 40 mg 群 1 例）であった。なお、肝機能に関連した有害事象は、2.7.6.16.2.7（4）3）③に記載した。

これらの有害事象のうち、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（全例）、血中トリグリセリド増加（プラセボ群 1 例及びリュープリン群 3 例）、血中クレアチニン増加（本剤 20 mg

群 1 例）、血中カルシウム減少（本剤 20 mg 群 1 例）及び高脂血症（プラセボ群 1 例）を除き、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

高度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加（プラセボ群 1 例、治験薬との因果関係は「関連なし」）を除き、いずれも程度は軽度であった。

その他の血液生化学検査に関連する有害事象に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

肝機能関連臨床検査値の要約統計量を表 2.7.6.16-27 に示した。

ALT、AST 及び γ-GTP は、投与 12 週後までに上昇し、投与 24 週後まで持続した。本剤の高用量群では、投与24週後のベースラインからの変化量は25%～50%の範囲で大きくなった。LDH では、経時推移は ALT、AST 及び γ-GTP と同様であったが、ベースラインからの変化量は ALT、AST 及び γ-GTP と比較して小さかった。ALP は、投与期間中は持続的に上昇し、本剤 40 mg 群ではベースラインから約 25%上昇した。総ビリルビンは、明らかな変動はみられなかった。肝機能関連臨床検査値の変動はいずれも、本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であった。

その他の血液生化学検査に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

表 2.7.6.16-27　肝機能関連臨床検査値の要約統計量（安全性データの解析対象集団）

		プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	評価時点／要約統計量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量
ALT (U/L)	ベースライン										
	例数	97		103		100		103		80	
	平均値	12.5		13.6		12.2		12.6		14.3	
	標準偏差	4.68		6.25		3.98		4.31		5.79	
	投与 12 週後										
	例数	93	93	101	101	92	92	101	101	75	75
	平均値	13.7	1.1	14.6	1.1	15.9	3.7	17.5	4.9	18.8	4.3
	標準偏差	6.17	5.13	6.90	4.46	9.08	7.41	10.47	9.56	9.57	6.15
	投与 24 週後										
	例数	68	68	79	79	76	76	88	88	62	62
	平均値	12.3	0.2	14.8	1.3	16.9	4.7	18.6	5.8	20.7	6.4
	標準偏差	5.34	3.67	6.37	6.54	12.19	11.21	12.21	11.06	12.68	9.53
	後観察期										
	例数	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
	平均値	12.9	0.6	13.8	0.4	13.8	1.5	16.5	3.7	19.5	5.0
	標準偏差	5.17	4.37	7.24	6.60	5.26	3.93	8.37	7.04	11.66	7.42

表 2.7.6.16-27　肝機能関連臨床検査値の要約統計量（安全性データの解析対象集団）（続き）

		プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	評価時点／要約統計量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量
AST (U/L)	ベースライン										
	例数	97		103		100		103		80	
	平均値	15.8		16.8		16.0		16.5		17.1	
	標準偏差	3.64		4.30		2.91		3.52		4.17	
	投与 12 週後										
	例数	93	93	100	100	92	92	101	101	75	75
	平均値	17.3	1.5	17.5	0.7	18.5	2.5	19.8	3.3	20.3	3.1
	標準偏差	10.00	10.10	3.60	3.61	6.47	5.55	6.79	5.79	6.57	4.23
	投与 24 週後										
	例数	68	68	79	79	76	76	88	88	62	62
	平均値	15.3	0.0	17.7	0.7	18.7	2.8	20.6	3.9	21.3	4.4
	標準偏差	3.60	3.66	3.94	4.69	5.91	5.04	6.91	6.33	8.96	7.38
	後観察期										
	例数	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
	平均値	15.8	0.3	17.2	0.4	16.9	0.9	18.5	1.8	21.4	4.2
	標準偏差	3.70	3.61	5.73	5.72	3.89	3.27	4.72	3.49	9.03	6.05
γ-GTP (U/L)	ベースライン										
	例数	97		103		100		103		80	
	平均値	16.9		17.2		16.1		15.5		17.6	
	標準偏差	9.00		11.05		9.92		7.29		8.19	
	投与 12 週後										
	例数	93	93	101	101	92	92	101	101	75	75
	平均値	17.7	0.8	18.6	1.3	18.7	2.5	19.8	4.3	22.3	4.7
	標準偏差	11.60	4.51	14.87	6.03	16.25	8.62	23.44	19.40	14.53	9.29
	投与 24 週後										
	例数	68	68	79	79	76	76	88	88	62	62
	平均値	19.1	1.6	18.9	1.2	19.9	3.4	19.9	4.3	24.1	6.1
	標準偏差	20.15	11.48	15.06	6.56	19.02	9.75	22.48	18.40	18.13	12.97
	後観察期										
	例数	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
	平均値	17.6	0.4	18.0	0.6	18.1	1.6	18.9	3.2	24.0	6.0
	標準偏差	11.58	3.92	12.42	5.56	16.45	7.98	17.79	14.23	20.01	15.14
LDH (U/L)	ベースライン										
	例数	97		103		100		103		80	
	平均値	154.1		153.7		147.7		150.0		153.9	
	標準偏差	30.16		25.85		23.61		23.05		24.49	
	投与 12 週後										
	例数	93	93	100	100	92	92	101	101	75	75
	平均値	159.9	5.4	156.9	2.6	160.0	12.2	163.5	13.8	166.6	12.4
	標準偏差	43.38	42.42	25.22	18.87	26.40	20.36	28.61	18.22	24.66	24.05
	投与 24 週後										
	例数	68	68	79	79	76	76	88	88	62	62
	平均値	151.6	-1.4	156.5	1.1	154.5	5.6	166.4	15.9	170.8	16.1
	標準偏差	21.87	17.25	23.34	18.46	25.26	20.22	30.74	18.80	25.95	23.12
	後観察期										
	例数	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
	平均値	151.0	-2.6	149.3	-5.4	148.6	-0.3	156.3	5.9	167.2	12.0
	標準偏差	24.58	19.68	22.21	19.90	22.97	17.91	31.89	21.55	32.16	30.47

表 2.7.6.16-27　肝機能関連臨床検査値の要約統計量（安全性データの解析対象集団）（続き）

		プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	評価時点／要約統計量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量
ALP (U/L)	ベースライン										
	例数	97		103		100		103		80	
	平均値	172.1		169.1		167.5		168.6		170.2	
	標準偏差	46.74		41.91		41.21		39.47		39.58	
	投与 12 週後										
	例数	93	93	100	100	92	92	101	101	75	75
	平均値	169.4	-0.5	178.1	8.5	175.5	10.4	187.1	19.0	187.0	16.2
	標準偏差	45.25	19.22	44.30	29.64	41.53	26.25	50.51	34.41	42.29	21.61
	投与 24 週後										
	例数	68	68	79	79	76	76	88	88	62	62
	平均値	166.9	-1.4	189.3	19.3	185.6	19.4	211.2	41.9	215.8	42.2
	標準偏差	49.21	19.05	49.80	29.79	40.20	29.05	54.08	39.05	51.54	30.55
	後観察期										
	例数	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
	平均値	177.5	9.4	181.0	11.3	182.6	17.5	213.3	44.1	219.0	46.3
	標準偏差	116.70	113.42	47.65	32.66	43.72	31.54	59.41	47.31	50.26	29.01
総ビリルビン (mg/dL)	ベースライン										
	例数	97		103		100		103		80	
	平均値	0.52		0.53		0.51		0.55		0.54	
	標準偏差	0.182		0.185		0.223		0.199		0.205	
	投与 12 週後										
	例数	93	93	101	101	92	92	101	101	75	75
	平均値	0.55	0.03	0.60	0.07	0.57	0.06	0.58	0.03	0.59	0.06
	標準偏差	0.230	0.185	0.293	0.255	0.218	0.198	0.239	0.200	0.203	0.199
	投与 24 週後										
	例数	68	68	79	79	76	76	88	88	62	62
	平均値	0.51	0.00	0.56	0.01	0.58	0.08	0.60	0.05	0.57	0.04
	標準偏差	0.200	0.184	0.194	0.191	0.219	0.224	0.238	0.195	0.224	0.240
	後観察期										
	例数	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
	平均値	0.52	-0.01	0.55	0.01	0.60	0.09	0.63	0.08	0.60	0.06
	標準偏差	0.219	0.213	0.199	0.180	0.254	0.181	0.254	0.201	0.231	0.209

治験総括報告書 Table 12.j、Table 12.k、Table 12.l、Table 12.m、Table 12.n、Table 12.o（5.3.5.4-2）を一部改変

2）血液学的検査

血液学的検査に関連する有害事象は、貧血（プラセボ群 3 例及び本剤 20 mg 群 2 例）、鉄欠乏性貧血（プラセボ群 1 例）、好酸球数増加（リュープリン群 1 例）、血小板数減少（本剤 40 mg 群 1 例）及び白血球数減少（リュープリン群 1 例）であった。

これらの有害事象のうち、貧血（プラセボ群 2 例及び本剤 20 mg 群 1 例）及び鉄欠乏性貧血（プラセボ群 1 例）を除き、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

これらの有害事象の程度は、いずれも軽度であった。

血液学的検査に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

3）尿検査

尿検査に関連する有害事象は、尿中血陽性（本剤 20 mg 群 1 例）及び尿中蛋白陽性（本剤 40 mg 群 1 例）であった。これらの有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、程度は軽度であった。

尿検査に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

（8）バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

1）心電図

心電図に関連する有害事象は、動悸（プラセボ群 1 例、本剤 20 mg 群 2 例、本剤 40 mg 群 1 例及びリュープリン群 3 例）、徐脈（本剤 10 mg 群 1 例）及び心室性期外収縮（プラセボ群 1 例）であった。また、心電図 QT 短縮（本剤 20 mg 群 1 例）及び心電図異常（本剤 40 mg 群 1 例）もみられた。

これらの有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、程度は軽度であった。

心電図所見が「正常範囲内」から「異常かつ臨床的に問題あり」となった被験者が、プラセボ群の 1 例で投与 12 週後（心室性期外収縮）に、本剤 10 mg 群の 1 例で投与 8 週後及び 12 週後（徐脈）並びに 20 mg 群の 1 例で投与 24 週後にみられた。

その他の被験者の心電図所見は、いずれも「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」であった。

心電図所見に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2）バイタルサイン

バイタルサインに関連する有害事象は、体重減少（本剤 10 mg 群 1 例、本剤 20 mg 群 1 例、本剤 40 mg 群 1 例及びリュープリン群 2 例）、体重増加（本剤 10 mg 群 1 例、本剤 20 mg 群 1 例、本剤 40 mg 群 2 例及びリュープリン群 1 例）、食欲減退（本剤 40 mg 群 3 例及びリュープリン群 1 例）、高血圧（本剤 40 mg 群 2 例）及び低血圧（本剤 40 mg 群 1 例）であった。

これらの有害事象のうち、体重減少（本剤 40 mg 群 1 例及びリュープリン群 1 例）、体重増加（本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群各 1 例）及び食欲減退（本剤 40 mg 群 2 例及びリュープリン群 1 例）は、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。有害事象の程度は、リュープリン群の体重減少 1 例が中等度であった以外はいずれも軽度であった。

この他に、臨床的に問題となるバイタルサインに関連する有害事象はみられなかった。

2.7.6.16.3 結論

安全性について、各投与群の有害事象の発現頻度は 81%～98%の範囲内であった。主な有害事象はほてり及び不正子宮出血で、本剤又はリュープリンの薬理作用に起因するものと考えられた。有害事象の発現頻度及び発現時期はリュープリン群と大きな違いはなかった。高度の有害事象が 2 例にみられたが、その他の有害事象の程度はいずれも軽度及び中等度であった。重篤な有害事象は 7 例に発現し、本剤 20 mg 群の 1 例で発現した肝機能検査異常を除き、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。肝機能検査異常は、治験薬の投与中

止後、速やかに回復した。肝機能に関連した有害事象の程度は、2 例に発現した中等度の有害事象を除き、いずれも軽度であった。治験期間を通して、骨密度の低下は持続しており、本剤 40 mg 群とリュープリン群の骨密度の変化率は類似していた。

CCT-101 試験での 12 週間投与後、さらに本治験で 12 週間投与したとき、予測できない安全性上の問題はみられなかった。そのため、本剤 40 mg を最大 24 週間投与したときの安全性について、臨床的に重大な問題はないと考えられた。

有効性について、子宮内膜症患者に CCT-101 試験で本剤を 12 週間投与したときの骨盤痛及び月経困難症に対する本剤の効果は、本治験での 12 週間投与後（計 24 週）も持続し、本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であった。また、治験期間を通して、E_2 値は抑制された。

本治験の有効性及び安全性の結果より、子宮内膜症に対する本剤の有効用量は 40 mg であると考えられた。

2.7.6.17 国内第 1 相前立腺癌用量探索試験（TB-AK160108 試験）

：添付資料番号 5.3.5.4-3（参考）

2.7.6.17.1 試験方法

2.7.6.17.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.17-1 に示した。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	ホルモン療法未実施の日本人非転移性前立腺癌患者を対象に TAK-385 単剤投与時の忍容性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用等の評価を目的とした多施設共同非盲検第 1 相試験
治験の目的	主目的： パート A ホルモン療法未実施の非転移性前立腺癌患者における TAK-385（以下、本剤）の忍容性及び安全性を検討する。 パート B ホルモン療法未実施の非転移性前立腺癌患者における本剤の安全性を検討する。 副目的： パート A ホルモン療法未実施の非転移性前立腺癌患者における本剤の薬物動態及び血清テストステロンへの作用を検討する。 パート B ホルモン療法未実施の非転移性前立腺癌患者における本剤の前立腺特異抗原（PSA）値推移、薬物動態及び血清テストステロンへの作用を検討する。
治験の種類	第 1 相、前立腺癌対象用量探索試験
治験デザイン	本治験はパート A（用量漸増パート）とパート B（拡大パート）で構成された。 パート A では、各コホートに 3～6 例を登録し、用量制限毒性（DLT）評価期間中の DLT 発現率に基づき、当該用量の忍容性を評価し、次コホート及びパート B への移行の可否を判断することとした。 被験者は、各コホートに割り当てられた治験薬（コホート 1：初回用量 320 mg、維持用量 80 mg、コホート 2：初回用量 320 mg、維持用量 120 mg、コホート 3：初回用量 320 mg、維持用量 160 mg、コホート 4：初回用量 360 mg、維持用量 120 mg）を 1 日 1 回、28 日間（DLT 評価期間）服薬した。本剤の最終投与後にゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト（リュープロレリン酢酸塩等）又は GnRH アンタゴニスト（デガレリクス酢酸塩等）へ切り替える際には、1 週間の後観察期（無治療期）を設けることとした（中止時を除く）。 パート B への移行は、治験依頼者が効果安全性評価委員会と協議のうえ、パート A コホート 2 の忍容性及び安全性データを総合的に検討し判断した。 パート B では、被験者に治験薬（初回用量 320 mg、維持用量 80 mg 又は 120 mg）を無作為割付（80 mg と 120 mg の比は 1:1）し、1 日 1 回経口投与して本剤の安全性を評価した。被験者の安全性の評価とともに、スケジュールに従って有効性の評価を行い、被験者ごとの中止基準に該当するまで治験薬を投与することとした。治験薬投与開始 48 週間後、治験担当医師の判断及び被験者の希望に基づき治験薬を継続（最長で計 96 週間まで継続）投与できることとした。また、本治験を終了して GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストへ切り替える際には、治験薬最終投与の翌日から開始できることとした。 すべての被験者で、原則として治験薬の最終投与日から 30～40 日目に規定された安全性追跡調査を実施することとした。
対象	1. 対象：日本人のホルモン療法未実施の非転移性前立腺癌患者 2. 選択基準 以下の基準のすべてを満たす者を対象とした。 (1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験担当医師が判断した者 (2) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に被験者による署名及び日付記入ができる者 (3) 同意取得時に 20 歳以上である日本人男性

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	(4) 妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ男性の場合、同意取得時から治験薬投与期間中及び治験薬最終投与後 4 ヵ月間、適切な避妊の実施に同意する者 (5) 治験薬投与開始前 4 週間（28 日）以内に慢性疾患の急激な悪化、重篤な感染症又は大手術の実施がなく、医学的に安定した状態である者 (6) 組織学的又は細胞学的に前立腺癌と診断された者 (7) 臨床診断が T1-4 N0 M0 の者。ただし、前立腺全摘除術を施行されている場合は Tx N0 M0 の者 (8) 前立腺癌に対するホルモン療法が適応と判断された者 (9) 前立腺癌に対するホルモン療法（GnRH アゴニスト、GnRH アンタゴニスト、ステロイド性抗アンドロゲン剤、非ステロイド性アンドロゲン剤等）を受けたことがない者 (10) 外科的去勢術を施行されていない者 (11) スクリーニング時の血清テストステロン濃度が 150 ng/dL を超えている者 (12) スクリーニング時の PSA が以下のいずれかの基準値を満たす者 ・前立腺癌未治療の場合、4.0 ng/mL を超える値 ・前立腺癌既治療※の場合、0.2 ng/mL を超える値 ※：本治験開始前までに前立腺摘除術、高密度焦点式超音波治療及び放射線療法（^{125}I による密封小線源永久挿入療法は除く）のいずれか又は両方を施行されている者 (13) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 である者 (14) スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上の者 3. 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 治験担当医師が前立腺癌と関連があると判断した症状（例えば、骨痛、骨盤痛又は尿管閉塞）が認められ、直ちに GnRH アゴニスト投与、最大アンドロゲン阻害療法／複合アンドロゲン阻害療法等のホルモン療法、化学療法及び放射線療法が必要な者 (2) 5α 還元酵素阻害薬の服薬歴がある者（ただし、男性型脱毛症への服薬歴は除く） (3) 前立腺癌に対する化学療法（エストラムスチンを含む）を施行された者 (4) 放射線療法のうち ^{125}I による密封小線源永久挿入療法を施行された者 (5) 治験薬投与開始前の 16 週間（112 日）以内に放射線療法（^{125}I による密封小線源永久挿入療法を除く）を施行された者 (6) 治験薬投与開始前の 16 週間（112 日）以内に前立腺摘除術を施行された者 (7) 治験薬投与開始前の 4 週間（28 日）以内に他の治験薬を投与された者又は前立腺癌治療に関連する他の治験に参加している者 (8) 治験薬投与開始前 2 年以内に他の全身性悪性腫瘍の診断又は治療を受けている者、又は以前に他の悪性腫瘍と診断され、腫瘍の残存が確認されている者。ただし、完全切除が施行された非メラノーマ性皮膚癌又は表皮内癌は除く。 (9) 治験薬投与開始前 2 週間（14 日）以内に中程度～強度のチトクローム P450（CYP）3A4 阻害作用又は誘導作用を有する薬剤や P-糖蛋白阻害作用を有する薬剤、サプリメントを投与又は食品を摂取している者 (10) 過去に治験で、本剤の投与を受けたことがある者 (11) 末梢静脈からの採血が困難な者 (12) コントロール不良かつ臨床的に問題のある神経、循環器、肺、肝、腎、代謝、消化器、泌尿器又は内分泌疾患、若しくはその他の異常（対象疾患以外）を有しており、治験参加や治験結果に影響を与える可能性がある者。また、以下の a～c に該当する者 a. コントロール不良の糖尿病〔スクリーニング時に HbA1c（国際標準値）が 8% を超える〕を有する者。ただし、糖尿病治療薬により HbA1c がコントロールされた被験者は再度スクリーニングできる。 b. コントロール不良の高血圧症を有する者（スクリーニング時に最長 60 分の間隔を空けた 2 回の測定で収縮期血圧が 150 mmHg 超かつ拡張期血圧が 90 mmHg 超）。ただし、降圧薬により血圧がコントロールされた被験者は再度スクリーニングできる。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	c. 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に心筋梗塞、不安定な症候性の虚血性心疾患、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）で Grade 2 を超える不整脈又は血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症又は症候性の脳血管障害）又はその他の心疾患（例：心嚢液貯留、拘束型心筋症）を有する者。ただし、継続的な抗凝固療法によりコントロールされた慢性安定性心房細動はこの限りでない。 (13) 両側水腎症又は膀胱頸部閉塞が認められる者 (14) 治験薬、治験薬の賦形剤又は GnRH アンタゴニストに対する既知の過敏症を有する者 (15) 薬物の吸収又は忍容性に影響を及ぼす可能性のある消化器系疾患（吸収不良、食道逆流、消化性潰瘍疾患、びらん性食道炎）又は消化管に対する処置（胃切除を含む）の既往を有する者 (16) スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体、ヒト免疫不全ウイルス抗体又は梅毒血清反応のいずれかが陽性、若しくは癌以外の生命を脅かす疾患を有する者 (17) スクリーニング時に臨床的に問題のある心電図の異常が認められた者又は以下の心電図異常を認める者 a. Q 波心筋梗塞（ただし、治験薬投与開始 6 ヵ月以上前に認められたものは除く） b. QTcF 間隔が 450 msec を超える〔補正 QT 間隔（QTc 間隔）の算出にあっては、Fridericia の式（$QT/RR^{0.33}$）を用いる〕 (18) 先天性 QT 延長症候群である者 (19) クラス 1A 又はクラス 3 の抗不整脈剤を服用している者 (20) New York Heart Association 分類 III～IV の心不全を有する者 (21) スクリーニング時に臨床的に問題のある原疾患を示唆する臨床検査値の異常を認めた者又は次の項目の異常値が認められた者 ・血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上 ・ALT 又は AST が施設内基準値上限の 1.5 倍以上 ・総ビリルビンが施設内基準値上限の 2 倍以上 ・好中球数 1,500/mm^3 未満、血小板数 100,000/μL 未満、ヘモグロビン 10.0 g/dL 未満 ・心臓関連検査（クレアチンキナーゼ MB 及び心筋トロポニン T）の結果が施設内基準値を超える (22) スクリーニング時の診療所見、心電図所見及び胸部 X 線検査結果により臨床的に問題があると判断された者 (23) 治験実施計画書に従う可能性が低い又はその他の理由で不適と治験担当医師が判断する者
計画被験者数	パート A：各コホート 3～6 例　計 3～24 例 パート B：各群 15 例　計 30 例 【計画被験者数の設定根拠】 パート A：抗悪性腫瘍薬の臨床評価法に関するガイドラインを参考に、各コホートを 3 例又は 6 例とした。 パート B：発現頻度の低い有害事象を検出するため、真の発現確率 10%の有害事象に対しておよそ 80%の確率で検出可能な例数として 1 群 15 例（合計 30 例）を設定した。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>適格性が確認された被験者に対し、朝食 30 分以上前に下表で定められた治験薬を 1 日 1 回経口投与した。

コホート、投与量及び投与錠数（パート A）
<table><tr><th>コホート</th><th>投与量・投与錠数</th></tr><tr><td>1</td><td>TAK-385 320 mg（1 日目）：80 mg 錠×4/日
TAK-385 80 mg（2 日目～28 日目）：80 mg 錠×1/日</td></tr><tr><td>2</td><td>TAK-385 320 mg（1 日目）：80 mg 錠×4/日
TAK-385 120 mg（2 日目～28 日目）：80 mg 錠×1、40 mg 錠×1/日</td></tr><tr><td>3</td><td>TAK-385 320 mg（1 日目）：80 mg 錠×4/日
TAK-385 160 mg（2 日目～28 日目）：80 mg 錠×1、40 mg 錠×2/日</td></tr><tr><td>4</td><td>TAK-385 360 mg（1 日目）：80 mg 錠×3、40 mg 錠×3/日
TAK-385 120 mg（2 日目～28 日目）：80 mg 錠×1、40 mg 錠×1/日</td></tr><tr><td>追加※1</td><td>TAK-385 320 mg（1 日目）：80 mg 錠×4/日
TAK-385 40 mg（2 日目～28 日目）：40 mg 錠×1/日</td></tr></table>※1：コホート 2 の忍容性が認められなかった場合に実施

投与群、投与量及び投与錠数（パート B）
<table><tr><th>投与群</th><th>投与量・投与錠数</th></tr><tr><td>80 mg 群</td><td>TAK-385 320 mg（1 日目）：80 mg 錠×4/日
TAK-385 80 mg（2 日目～48 週間※3）：40 mg 錠×2/日</td></tr><tr><td>120 mg 群</td><td>TAK-385 320 mg（1 日目）：80 mg 錠×4/日
TAK-385 120 mg（2 日目～48 週間※3）：80 mg 錠×1、40 mg 錠×1/日</td></tr><tr><td>40 mg 群※2</td><td>TAK-385 320 mg（1 日目）：80 mg 錠×4/日
TAK-385 40 mg（2 日目～48 週間※3）：40 mg 錠×1/日</td></tr><tr><td>増量時</td><td>TAK-385 40 mg 錠×1/日を追加で服薬する</td></tr></table>※2：パート A で追加コホートを実施して忍容性に問題がなかった場合
※3：最長で計 96 週間まで継続投与可</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1. 主要評価項目
<u>パート A</u>
安全性：DLT、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図
<u>パート B</u>
安全性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図
2. 副次評価項目
<u>パート A</u>
薬物動態：TAK-385 未変化体の血漿中濃度
薬力学的作用：血清テストステロン濃度
<u>パート B</u>
有効性：PSA 値
薬物動態：TAK-385 未変化体の血漿中濃度
薬力学的作用：血清テストステロン濃度
3. その他の評価項目
<u>パート A</u>
有効性：PSA 値
薬力学的作用：黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、ジヒドロテストステロン（DHT）及び性ホルモン結合グロブリン（SHBG）の血清中濃度
<u>パート B</u>
安全性：骨密度
有効性：PSA でみた病勢進行、画像評価による病勢進行
薬力学的作用：LH、FSH、DHT 及び SHBG の血清中濃度
その他：Aging Males' Symptoms（AMS）、European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire（EORTC-QLQ）-C30 及び Expanded Prostate Cancer Index Composite（EPIC）による quality of life（QOL）評価</td></tr>
</table>

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法	1. 解析対象集団 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」、「DLT 解析対象集団」及び「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た。「最大の解析対象集団」は、パート A では「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」、パート B では「無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」と定義した。「安全性データの解析対象集団」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。「DLT 解析対象集団」は「DLT が評価可能な被験者」と定義した。「DLT が評価可能な被験者」は、パート A の各コホートに登録された被験者のうち、DLT 評価期間中に本剤を 80%（服薬回数 23 回）以上服薬し、DLT 評価期間中の観察を終了した者又は DLT 評価期間中に DLT を発現した者のいずれかと定義した。「薬物動態データの解析対象集団」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、薬物動態が評価可能な被験者」と定義した。 2. 有効性 (1) 副次評価項目 「最大の解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 治験実施計画書規定の評価時点ごとに、パート B における PSA の要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を投与量ごとに算出するとともに、推移図（個別及び平均・標準偏差）を投与量ごとに作成した。また、ベースラインからの変化率についても同様の解析を行った。投与開始 13 週目（LOCF）のベースラインからの変化率及び治験薬投与開始後の最小値に対するベースラインからの変化率について、waterfall プロットを投与量ごとに作成した。 3. 安全性 (1) 有害事象 「安全性データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 有害事象とは、治験薬投与開始後に発現した事象とした。有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）ver.[redacted]を使用して読み替え、基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）で要約した。以下に示した有害事象について、SOC 及び PT 別に頻度集計をパートごと・投与量ごとに行った。同一の被験者において同一の PT の事象が複数回発現した場合、その PT に 1 例として計上した。同一の被験者において同一の SOC の事象が複数回発現した場合、その SOC に 1 例として計上した。有害事象の治験薬との因果関係は、「関連なし」又は「関連あり」の 2 分類で評価した。 ・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 ・程度別の有害事象 ・程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象 ・投与中止に至った有害事象 ・重篤な有害事象 ・発現時期別の有害事象 (2) DLT 「DLT 解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 パート A において DLT と判定された有害事象について、頻度集計を PT ごと・投与量ごとに行った。 (3) 臨床検査の推移、バイタルサイン、12 誘導心電図 「安全性データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 計量値については、ベースライン、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量について、要約統計量をパートごと・投与量ごとに算出した。 計数値及び基準値等に基づく判定結果については、検査項目ごとに治験薬投与前後のクロス表（正異判定や定性の臨床検査値等）をパートごと・投与量ごとに作成した。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	4. 薬力学的作用 (1) 副次評価項目 「最大の解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 治験実施計画書規定の評価時点ごとに血清テストステロン濃度の要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間をパートごと・投与量ごとに算出するとともに、推移図（個別及び平均・標準偏差）をパートごと・投与量ごとに作成した。 5. 薬物動態 (1) 副次評価項目 「薬物動態データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移についてモデルによらない解析を行い、薬物動態学的パラメータ（C_{max}、AUC 等）を算出した。各パラメータの要約統計量もパートごと、投与量ごとに算出した。また、治験実施計画書規定の採血時間ごとに TAK-385 未変化体の血漿中濃度の要約統計量を投与量ごとに算出するとともに、推移図（個別及び平均濃度）を投与量ごとに作成した。 Day 14 及び Day 28 における被験者ごとに用量補正した $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ をプロットすることにより、$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の用量比例性を視覚的に評価した。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted]）他 計 7 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.17.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.17-2、表 2.7.6.17-3 及び表 2.7.6.17-4 に、薬物動態分析用検体採取スケジュールを表 2.7.6.17-5 及び表 2.7.6.17-6 に示した。

表 2.7.6.17-2　試験スケジュール（パート A）

手順 [1]		スクリーニング	治験薬投与期 [3]								後観察期 [4]					中止時 [5]	安全性追跡調査
			入院 [6]								外来						最終投与後30～40日
		投与開始前	D1 [8]	D2	D3	D7	D12	D13	D14	D15	D21	D28	D29	D30	D31	D35 [9]	
来院日の許容範囲		D -28～D -1 [7]	0								±1	0	0	+3	+3	0	+7	
適格性の確認		X																
被験者背景 [10]		X																
診察		X	X	X	X	X			X		X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン [11]		X	X			X			X		X	X					X	X
体重・身長 [12]		X	X			X			X		X	X					X	X
ECOG performance status		X										X					X	X
12 誘導心電図 [13]		X	X[15]						X			X					X	X
胸部 X 線検査		X																
画像評価 [14]		X	適宜測定															
血液学的検査		X	X[15]			X			X		X	X					X	X
血液生化学検査		X	X[15]			X			X		X	X					X	X
血中脂質・糖質等検査		X	X[15]									X					X	X
尿検査		X	X[15]			X			X		X	X					X	X
心臓関連検査		X	適宜測定															
薬力学的評価		X		X	X	X			X		X	X			X	X	X	
腫瘍マーカー		X										X					X	
薬物動態評価 [16]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [17]	
PGx 検体の採取			X（投与期間中）															
併用薬・併用療法		同意取得後から最終投与後 30～40 日まで収集する																
有害事象等	pretreatment event [18]	治験薬投与開始から最終投与後 30～40 日まで収集する																
治験薬投与		1 日 1 回、朝食 30 分以上前に経口投与する																

被験者同意 [2]

治験総括報告書 Table 9.i（5.3.5.4-3）から引用

D：Day、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、GnRH：ゴナドトロピン放出ホルモン、PGx：ファーマコゲノミクス

1) 特に規定がない限り、治験薬投与前に評価を完了した。
2) 通常診療の一部である手順を除き、本治験に関連する手順を実施する前に、被験者は同意文書に署名しなければならないとした。
3) 治験担当医師の判断により追加の診療・評価を行った。
4) 被験者の希望によって D27～D35 の期間を入院して実施することも可とした。
5) D29～D35 に中止した場合は不要とした。
6) D1：治験薬投与開始日。原則として、入院中の外出・外泊は認めないが、治験担当医師は一時帰宅を認めることができることとした。
7) D -1：治験薬投与開始前日。
8) D1：治験薬投与開始日。
9) GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストへ切り替える場合は、薬物動態分析用検体採血及び評価完了後に行った。
10) 既往歴・合併症及び前治療薬も含む。
11) 被験者を 5 分間座位にした後、測定を行った。
12) 身長はスクリーニング時のみ測定した。
13) 被験者を少なくとも 5 分間仰臥位にした後、測定を行った。
14) スクリーニング時は、投与開始前 D -28 以内に画像評価を実施していない又は利用可能な画像がない被験者に対してのみ実施した。
15) 投与開始 D -3（3 日前）までに実施したものは D1 の検査と兼ねることができるとした。
16) 詳細な採取時間は表 2.7.6.17-5 を参照。
17) 原則として中止時にも採血を行うが、後観察期に相当する採血は不要とした。
18) 同意取得後から治験薬投与開始前まで収集した。

表 2.7.6.17-3　試験スケジュール（パート B：スクリーニング～48 週、安全性追跡調査）

手順 [1]		スクリーニング	治験薬投与期 [3]、[4]																中止時	安全性追跡調査
基準日		投与開始前 [5]	WK1	WK1	WK1	WK2	WK3	WK5	WK9	WK13	WK17	WK21	WK25	WK29	WK33	WK37	WK41	WK45	WK49 [7]		最終投与後
		D -28～D -1 [6]	D1 [8]	D2	D4	D1	D1	D1	D1	D1	D1	D1	D1	D1	D1	D1	D1	D1	D1		30～40 日
来院日の許容範囲			0	0	0	±1	±1	±2	±2	±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±7	+7	
適格性の確認		X																			
被験者背景 [9]		X																			
診察		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン [10]		X	X			X	X	X	X	X			X						X	X	X
体重・身長 [11]		X	X			X	X	X	X	X			X						X	X	X
ECOG performance status		X						X					X						X	X	X
12 誘導心電図 [12]		X	X [14]				X	X					X						X	X	X
胸部 X 線検査		X																			
眼科検査		X											X						X	X	
画像評価 [13]		X																	X	X	
骨密度（DXA 法）		X											X						X	X	
血液学的検査		X	X [14]					X	X	X			X			X			X	X	X
血液生化学検査		X	X [14]					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血中脂質・糖質等検査		X	X [14]					X	X	X			X						X	X	X
尿検査		X	X [14]					X	X	X			X						X	X	X
心臓関連検査		X	適宜測定																		
薬力学的評価		X	X [15]	X	X	X [15]	X [15]	X [15]	X [15]	X [15]	X [15]	X [15]	X [15]			X [15]			X [15]	X	
腫瘍マーカー		X						X	X	X	X	X	X			X			X	X	
BMP 濃度 [16]			X						X				X			X			X	X	
薬物動態評価 [17]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X			X	X [18]	
PGx 検体の採取			X（無作為化後～投与期間中）																		
QOL 評価		X	X					X	X	X		X	X					X	X	X	X
併用薬・併用療法		同意取得後から最終投与後 30～40 日まで収集する																			
有害事象等	pretreatment event [19]	治験薬投与開始から最終投与後 30～40 日まで収集する																			
治験薬投与			1 日 1 回、朝食 30 分以上前に経口投与する																		

被験者同意 [2]

治験総括報告書 Table 9.j（5.3.5.4-3）から引用

BMP：ビス（モノアシルグリセロ）リン酸、D：Day、DXA：dual energy x-ray absorptiometry、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、GnRH：ゴナドトロピン放出ホルモン、PGx：ファーマコゲノミクス、QOL：quality of life、WK：Week

1) 特に規定がない限り、治験薬投与前に評価を完了した。
2) 通常診療の一部である手順を除き、本治験に関連する手順を実施する前に、被験者は同意文書に署名しなければならないとした。
3) 治験担当医師の判断により追加の診療・評価を行った。
4) 薬物動態評価を除き、各種評価及び検査結果が入手可能な場合には、治験薬投与開始前に各種評価を行った。
5) 治験薬投与開始前日（D -1）までに無作為割付を行った。
6) D -1：治験薬投与開始前日。
7) GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストへ切り替える場合は、薬物動態分析用検体採血及び評価完了後に行った。
8) D1：治験薬投与開始日。
9) 既往歴・合併症及び前治療薬も含む。
10) 被験者を 5 分間座位にした後、測定を行った。
11) 身長はスクリーニング時のみ測定した。
12) 被験者を 5 分間仰臥位にした後、測定を行った。
13) スクリーニング時は、投与開始前 D -28 以内に画像評価を実施していない又は利用可能な画像がない被験者に対してのみ実施した。
14) 投与開始 D -3（3 日前）までに実施したものは D1 の検査と兼ねることができるとした。
15) 血清テストステロンの高感度測定のための採血も実施した。ただし、WK1 D1 は高感度測定のみ実施した。
16) 血液及び尿を採取した。
17) 詳細な採取時間は表 2.7.6.17-6 を参照
18) 原則として中止時にも採血を行った。
19) 同意取得後から治験薬投与開始前まで収集した。

表 2.7.6.17-4　試験スケジュール（パート B：49～96 週）

手順 [1]	継続投与期 [2]					中止時	安全性追跡調査
基準日	WK49（WK48） D1（D8）	WK61 D1	WK73 D1	WK85 D1	WK97 [3] D1		最終投与後 30～40 日
来院日の許容範囲	±7	±7	±7	±7	±7	+7	
診察	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン [4]	X	X	X	X	X	X	X
体重	X	X	X	X	X	X	X
ECOG performance status	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図 [5]	X		X		X	X	X
画像評価	X				X	X	
骨密度（DXA 法）	X		X		X	X	
血液学的検査	X	X	X	X	X	X	X
血液生化学検査	X	X	X	X	X	X	X
血中脂質・糖質等検査	X	X	X	X	X	X	X
尿検査	X	X	X	X	X	X	X
薬力学的評価	X	X	X	X	X	X	
腫瘍マーカー	X	X	X	X	X	X	
QOL 評価	X	X	X	X	X	X	X
併用薬・併用療法	最終投与後 30～40 日まで収集する						
有害事象等	最終投与後 30～40 日まで収集する						
治験薬投与	1 日 1 回、朝食 30 分以上前に経口投与する [6]						

治験総括報告書 Table 9.k（5.3.5.4-3）から引用

D：Day、DXA：dual energy x-ray absorptiometry、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、GnRH：ゴナドトロピン放出ホルモン、QOL：quality of life、WK：Week

1) 特に規定がない限り、治験薬投与前に評価を完了した。
2) 治験担当医師の判断により追加の診療・評価を行った。
3) GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストへ切り替える場合は、薬物動態分析用検体採血及び評価完了後に行った。
4) 被験者を 5 分間座位にした後、測定を行った。
5) 被験者を 5 分間仰臥位にした後、測定を行った。
6) WK97 D1 は治験薬を服薬しない。

表 2.7.6.17-5　薬物動態分析用検体採取スケジュール（パート A）

実施時期 [1]	治験薬投与期 [2]													
	D1	D2	D3	D7	D12	D13	D14	D15	D21	D28	D29	D30	D31	D35
投与前 [3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [4]	X [5]	X [6]	X [7]
投与後 0.5 時間後（±10 分）	X						X							
投与後 1 時間後（±15 分）	X						X			X				
投与後 1.5 時間後（±15 分）	X						X							
投与後 2 時間後（±20 分）	X		X	X			X			X				
投与後 4 時間後（±20 分）	X						X			X				
投与後 6 時間後（±30 分）	X						X							
投与後 8 時間後（±30 分）	X						X			X				
投与後 12 時間後（±1 時間）	X						X			X				

治験総括報告書 Table 9.l（5.3.5.4-3）から引用

D：Day

1)　外来時に採血を行う場合には、治験薬を服薬せずに来院することとした。
2)　中止時にも原則として採血を行うが、後観察期に相当する採血は不要とした。
3)　薬物動態分析用の血液検体は投与前 1 時間以内に採取した。
4)　D28 投与 24 時間後（±1 時間）とした。
5)　D28 投与 48 時間後（±4 時間）とした。
6)　D28 投与 72 時間後（±4 時間）とした。
7)　次治療開始前に採取した。

表 2.7.6.17-6　薬物動態分析用検体採取スケジュール（パート B）

実施時期 [1]	治験薬投与期 [2]												
	WK1			WK2	WK3	WK5	WK9	WK13	WK17	WK21	WK25	WK37	WK49
	D1 [3]	D2	D4	D1	D1	D1	D1	D1	D1	D1	D1	D1	D1
投与前 [4]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
投与後 2 時間後	X					X							

治験総括報告書 Table 9.m（5.3.5.4-3）から引用

D：Day、WK：Week

1)　外来時に採血を行う場合には、治験薬を服薬せずに来院することとした。
2)　中止時にも原則として採血を行った。
3)　被験者は院内で初回分の治験薬を服薬後、30 分以上開けて食事を取ってから 2 時間後にも採血を行った。
4)　薬物動態分析用の血液検体は投与前 1 時間以内に採取した。

2.7.6.17.2 試験成績

2.7.6.17.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

パート A 及びパート B における被験者の内訳を表 2.7.6.17-7 及び表 2.7.6.17-8 に示した。

パート A では、13 例（コホート 1、2、3 及び 4 でそれぞれ 3 例、4 例、3 例及び 3 例）に治験薬が投与された。このうち、1 例（コホート 2）が治験実施計画書からの重大な逸脱により治験薬の投与を中止し、12 例（各コホート 3 例）が治験薬の投与を完了した。治験薬を投与された全例が、安全性追跡調査を完了した。

パート B では、30 例（各投与群 15 例）に治験薬が投与された。このうち、4 例（各投与群 2 例）が有害事象及び有効性の欠如により治験薬の投与を中止し、26 例（各投与群 13 例）が治験薬の投与を完了した。治験薬を投与された被験者のうち、1 例（80 mg 群）が有害事象のため安全性追跡調査を実施せず、29 例は安全性追跡調査を完了した。

表 2.7.6.17-7　被験者の内訳（パート A）（治験薬投与期に移行した全例）

	被験者数（%）				
	コホート 1 (n=3)	コホート 2 (n=4)	コホート 3 (n=3)	コホート 4 (n=3)	計 (n=13)
無作為化されたが治験薬を投与されなかった被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与完了	3 (100.0)	3 (75.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	12 (92.3)
治験薬投与中止	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
治験薬投与中止理由 [1)]					
PTE/有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者による治験中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有効性の欠如	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
安全性追跡調査完了	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
安全性追跡調査中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

治験総括報告書 Table 10.a（5.3.5.4-3）から引用

PTE：pretreatment event

1)　治験薬投与中止理由の割合は、治験薬の投与を中止した被験者数を分母として算出した。

表 2.7.6.17-8　被験者の内訳（パート B）（無作為化された全例）

	被験者数（%）		
	80 mg (n=15)	120 mg (n=15)	計 (n=30)
無作為化されたが治験薬を投与されなかった被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与完了（48 週）	13 (86.7)	13 (86.7)	26 (86.7)
治験薬投与中止（48 週）	2 (13.3)	2 (13.3)	4 (13.3)
治験薬投与中止理由 [1)]			
PTE/有害事象	2 (100.0)	1 (50.0)	3 (75.0)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者による治験中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有効性の欠如	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (25.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
安全性追跡調査完了	14 (93.3)	15 (100.0)	29 (96.7)
安全性追跡調査中止	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)
安全性追跡調査中止理由 [2)]			
PTE/有害事象	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者による治験中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有効性の欠如	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

治験総括報告書 Table 10.b（5.3.5.4-3）から引用

PTE：pretreatment event

1)　治験薬投与中止理由の割合は、治験薬の投与を中止（48 週）した被験者数を分母として算出した。

2)　安全性追跡調査中止理由の割合は、安全性追跡調査を中止した被験者数を分母として算出した。

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

パート A 及びパート B における被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.17-9 及び表 2.7.6.17-10 に示した。

パート A では、コホート間で人口統計学的及び他の基準値の特性に大きな違いはみられなかった。年齢の平均値（標準偏差）は、コホート 1 で 73.3（5.51）歳、コホート 2 で 72.0（5.60）歳、コホート 3 で 75.0（6.08）歳、コホート 4 で 71.7（3.51）歳であった。ECOG performance status はすべての被験者で 0 であり、総 Gleason スコアはいずれの被験者も 7、8 又は 9 であった。

パート B では、投与群間で人口統計学的及び他の基準値の特性に大きな違いはみられなかった。年齢の平均値（標準偏差）は、80 mg 群で 74.5（4.84）歳、120 mg 群で 74.4（5.53）歳であった。ECOG performance status はすべての被験者で 0 であり、総 Gleason スコアはいずれの被験者も 6、7、8 又は 9 であった。

表 2.7.6.17-9　人口統計学的及び他の基準値の特性（パート A）
（安全性データの解析対象集団）

	コホート 1 (n=3)	コホート 2 (n=4)	コホート 3 (n=3)	コホート 4 (n=3)	計 (n=13)
年齢（歳）					
平均値（標準偏差）	73.3 (5.51)	72.0 (5.60)	75.0 (6.08)	71.7 (3.51)	72.9 (4.79)
性別〔例数（%）〕					
男性	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身長（cm）					
平均値（標準偏差）	166.0 (5.57)	167.0 (3.92)	162.3 (3.06)	160.3 (4.16)	164.2 (4.63)
体重（kg）（Week 0）					
平均値（標準偏差）	63.27 (8.361)	64.40 (9.542)	57.97 (2.857)	56.80 (1.992)	60.90 (6.948)
BMI (kg/m^2)（Week 0）					
平均値（標準偏差）	22.90 (2.100)	23.03 (2.841)	22.00 (1.400)	22.17 (1.498)	22.56 (1.916)
ECOG performance status（Week 0）〔例数（%）〕					
0	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
初回診断からの期間（日）					
平均値（標準偏差）	520.3 (825.92)	205.0 (306.95)	49.3 (1.53)	1176.7 (1965.39)	466.1 (986.99)
総 Gleason スコア〔例数（%）〕					
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
7	2 (66.7)	3 (75.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	10 (76.9)
8	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (15.4)
9	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
10	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

治験総括報告書 Table 11.d、Table 11.f（5.3.5.4-3）を一部改変
BMI：体格指数、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group

表 2.7.6.17-10　人口統計学的及び他の基準値の特性（パート B）
（安全性データの解析対象集団）

	80 mg (n=15)	120 mg (n=15)	計 (n=30)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	74.5 (4.84)	74.4 (5.53)	74.5 (5.10)
性別〔例数（%）〕			
男性	15 (100.0)	15 (100.0)	30 (100.0)
女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身長（cm）			
平均値（標準偏差）	163.4 (3.94)	164.7 (5.27)	164.1 (4.62)
体重（kg）（Week 0）			
平均値（標準偏差）	64.43 (7.891)	59.34 (5.440)	61.88 (7.144)
BMI（kg/m^2）（Week 0）			
平均値（標準偏差）	24.17 (3.109)	21.93 (2.475)	23.05 (2.987)
ECOG performance status（Week 0）〔例数（%）〕			
0	15 (100.0)	15 (100.0)	30 (100.0)
1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
初回診断からの期間（日）			
平均値（標準偏差）	973.2 (1365.18)	1026.7 (1300.74)	999.9 (1310.44)
総 Gleason スコア〔例数（%）〕			
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6	5 (33.3)	5 (33.3)	10 (33.3)
7	6 (40.0)	8 (53.3)	14 (46.7)
8	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (10.0)
9	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (10.0)
10	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

治験総括報告書 Table 11.e、Table 11.g（5.3.5.4-3）を一部改変
BMI：体格指数、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group

2.7.6.17.2.2 治験薬の曝露状況

パート A 及びパート B における治験薬の服薬率を表 2.7.6.17-11 及び表 2.7.6.17-13 に、治験薬の服薬状況を表 2.7.6.17-12 及び表 2.7.6.17-14 に示した。

パート A では、服薬率はいずれのコホートでもすべての被験者で 90.0%以上であり、服薬率の中央値はいずれのコホートも 100.00%であった。治験薬の総投与量の平均値（標準偏差）は、コホート 1 で 2480.0（0.00）mg、コホート 2 で 2720.0（1601.00）mg、コホート 3 で 4626.7（23.09）mg、コホート 4 で 3600.0（0.00）mg であった。治験薬の投与日数はいずれのコホートもほぼ同じで、13 例中 12 例は 28 日間の投与を完了した。コホート 2 の 1 例のみ、初回用量の 320 mg 投与後に治験薬の投与を中止した。

パート B では、服薬率はいずれの投与群でもすべての被験者で 90.0%以上であり、服薬率の中央値はいずれの投与群も 100.00%であった。治験薬の総投与量の平均値（標準偏差）は 80 mg 群で 43464.0（17605.73）mg、120 mg 群で 60184.0（24621.14）mg であった。治験薬の投与日数はいずれの投与群もほぼ同じで、80 mg 群で 542.3（221.23）日、120 mg 群で 502.5（205.61）日であった。

表 2.7.6.17-11　治験薬の服薬率（パート A）（安全性データの解析対象集団）

	コホート 1 (n=3)	コホート 2 (n=4)	コホート 3 (n=3)	コホート 4 (n=3)	計 (n=13)
服薬率〔例数（%）〕					
≤79.9%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
80.0%≤ - ≤89.9%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
90.0%≤	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
服薬率（%）					
平均値（標準偏差）	100.00 (0.000)	99.15 (1.700)	99.70 (0.520)	100.00 (0.000)	99.67 (0.955)
中央値	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
（最小値, 最大値）	(100.0, 100.0)	(96.6, 100.0)	(99.1, 100.0)	(100.0, 100.0)	(96.6, 100.0)

治験総括報告書 Table 11.i（5.3.5.4-3）を一部改変

表 2.7.6.17-12　治験薬の服薬状況（パート A）（安全性データの解析対象集団）

	コホート 1 (n=3)	コホート 2 (n=4)	コホート 3 (n=3)	コホート 4 (n=3)	計 (n=13)
投与期間（日）〔例数（%）〕					
1≤ - ≤7	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
8≤ - ≤14	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15≤ - ≤21	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
22≤	3 (100.0)	3 (75.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	12 (92.3)
投与期間（日）					
平均値（標準偏差）	28.0 (0.00)	21.3 (13.50)	28.0 (0.00)	28.0 (0.00)	25.9 (7.49)
休薬した被験者〔例数（%）〕	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
休薬理由					
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

治験総括報告書 Table 12.a（5.3.5.4-3）を一部改変

表 2.7.6.17-13　治験薬の服薬率（パート B）（安全性データの解析対象集団）

	80 mg (n=15)	120 mg (n=15)	計 (n=30)
服薬率〔例数（%）〕			
≤79.9%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
80.0%≤ - ≤89.9%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
90.0%≤	15 (100.0)	15 (100.0)	30 (100.0)
服薬率（%）			
平均値（標準偏差）	99.70 (0.846)	99.75 (0.445)	99.73 (0.665)
中央値（最小値, 最大値）	100.00 (96.7, 100.1)	100.00 (98.4, 100.0)	100.00 (96.7, 100.1)

治験総括報告書 Table 11.j（5.3.5.4-3）を一部改変

表 2.7.6.17-14　治験薬の服薬状況（パート B）（安全性データの解析対象集団）

	80 mg (n=15)	120 mg (n=15)	計 (n=30)
投与期間（日）〔例数（%）〕			
1≤ - ≤90	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)
91≤ - ≤180	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (6.7)
181≤ - ≤270	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
271≤ - ≤360	2 (13.3)	4 (26.7)	6 (20.0)
361≤ - ≤450	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
451≤ - ≤540	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
541≤ - ≤630	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)
631≤	10 (66.7)	8 (53.3)	18 (60.0)
投与期間（日）			
平均値（標準偏差）	542.3 (221.23)	502.5 (205.61)	522.4 (210.82)
休薬した被験者〔例数（%）〕	3 (20.0)	2 (13.3)	5 (16.7)
休薬理由			
有害事象	3 (20.0)	2 (13.3)	5 (16.7)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
減量した被験者〔例数（%）〕	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
減量理由			
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

治験総括報告書 Table 12.b（5.3.5.4-3）を一部改変

2.7.6.17.2.3 有効性の評価

パート B における PSA 値の平均値及び中央値は、いずれの投与群も治験期間を通じて継続して低下した。PSA 値のベースラインからの変化率の平均値及び中央値は、投与群間で同程度であった。

2.7.6.17.2.4 薬物動態の解析

（1）パート A

コホート 1、2 及び 3 の Day 1（いずれのコホートも初回用量 320 mg）では、本剤投与後 TAK-385 未変化体の血漿中濃度はいずれのコホートも速やかに上昇した。t_{max} の中央値は、コホート 1、2 及び 3（以下、同順）で、それぞれ 1.000 時間、1.550 時間及び 1.000 時間であった。C_{max} の平均値は、いずれのコホートも同程度であった（それぞれ 191.7 ng/mL、198.0 ng/mL 及び 250.0 ng/mL）。AUC_{τ} の平均値は、いずれのコホートも同程度であった（それぞれ 679.7 h*ng/mL、933.0 h*ng/mL 及び 761.7 h*ng/mL）。Day 14（維持用量 80 mg、120 mg 及び 160 mg）では、TAK-385 未変化体の血漿中濃度はいずれのコホートも速やかに上昇した。t_{max} の中央値は、それぞれ 0.583 時間、0.600 時間及び 0.550 時間であった。本剤の薬物動態に明らかな非線形性は示されなかった。Day 28（維持用量 80 mg、120 mg 及び 160 mg）では、TAK-385 未変化体の血漿中濃度はいずれのコホートも速やかに上昇した。t_{max} の中央値は、それぞれ 2.120 時間、1.950 時間及び 1.040 時間であった。$t_{1/2z}$ の平均値は、いずれのコホートも同程度であった（それぞれ 76.07 時間、78.70 時間及び 67.45 時間）。Day 14 同様に、本剤の薬物動態に明らかな非線形性は示されなかった。

コホート 4 の Day 1（初回用量 360 mg）では、TAK-385 未変化体の血漿中濃度は速やかに上昇した。t_{max} の中央値は、1.350 時間であった。C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値は、254.0 ng/mL 及び 663.3 h*ng/mL であった。Day 14 及び Day 28（維持用量 120 mg）では、TAK-385 未変化体

の血漿中濃度は速やかに上昇した。t_{max} の中央値は、Day 14 で 1.020 時間及び Day 28 で 2.030 時間であった。Day 28 の $t_{1/2z}$ の平均値は、67.10 時間であった。

（2）パート B

Week 1 の Day 2 から Week 49 の Day 1（維持用量 80 mg 及び 120 mg）における TAK-385 未変化体のトラフ時血漿中濃度は、80 mg 群で 3.972～6.406 ng/mL（被験者数 13～15 例）、120 mg 群で 7.565～11.95 ng/mL（被験者数 11～14 例）であり、投与量の増加に伴い上昇し、いずれの投与群でも Week 49 の Day 1 まで一定に推移した。

2.7.6.17.2.5 薬力学的作用の解析

（1）パート A

ベースラインの血清テストステロン濃度の平均値は、いずれのコホートでも同程度であった。Day 1 の初回用量投与後、血清テストステロン濃度の平均値はいずれのコホートでも Day 2 から継続して低下した。テストステロンの平均値は、コホート 1、2 及び 3 では Day 3 までに、コホート 4 では Day 7 までと、速やかに去勢レベル（0.5 ng/mL 未満）まで低下した。被験者個別の推移では、コホート 2 で初回投与後に治験を中止した 1 例を除き、すべての被験者が Day 2 から Day 14 までに去勢レベル（0.5 ng/mL 未満）に到達し、Day 31（治験薬の最終投与 3 日後）まで持続した。

（2）パート B

ベースラインの血清テストステロン濃度の平均値は、いずれの投与群も同程度であった。Day 1 の初回用量投与後、血清テストステロン濃度の平均値はいずれの投与群も Week 1 の Day 2 から継続して低下した。テストステロンの平均値は、いずれの投与群も最長でも Week 1 の Day 4 までに速やかに去勢レベル（0.5 ng/mL 未満）まで低下した。被験者個別の推移では、すべての被験者が Week 1 の Day 2 から Week 3 の Day 1 までに去勢レベル（0.5 ng/mL 未満）に到達し、Week 25 の Day 1 まで持続した。去勢レベルへの抑制が達成された（Week 5 の Day 1 から Week 25 の Day 1 のすべての評価時点で血清テストステロン濃度が 0.5 ng/mL 未満）被験者の割合は、いずれの投与群も 100%であった。120 mg 群の 1 例で、Week 37 の Day 1 に血清テストステロン濃度が去勢レベルを超えた（0.56 ng/mL）が、次の評価時点（Week 49 の Day 1）では去勢レベルまで低下した（0.36 ng/mL）。一方で、この被験者の高感度測定による血清テストステロン濃度は、Week 37 の Day 1 では去勢レベルまで低下した（29.800 ng/dL）。

2.7.6.17.2.6 安全性の評価

（1）有害事象の概要

パート A 及びパート B における有害事象の概要を表 2.7.6.17-15 及び表 2.7.6.17-16 に示した。

パート A では、有害事象は、コホート 1、2、3 及び 4（以下、同順）で、それぞれ 3 例、2 例、3 例及び 2 例にみられた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 1

例、0 例、3 例及び 2 例にみられた。Grade 3 以上の有害事象は、コホート 1 の 1 例のみにみられた。投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡はみられなかった。

パート B では、有害事象は、いずれの投与群もすべての被験者にみられた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、80 mg 群で 11 例及び 120 mg 群で 14 例にみられた。Grade 3 以上の有害事象は、各投与群で 5 例にみられた。投与中止に至った有害事象は、80 mg 群で 3 例及び 120 mg 群で 2 例にみられた。重篤な有害事象は各投与群で 3 例にみられ、80 mg 群の 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。死亡はみられなかった。

表 2.7.6.17-15　有害事象の概要（パート A）（安全性データの解析対象集団）

	コホート 1 (n=3)		コホート 2 (n=4)		コホート 3 (n=3)		コホート 4 (n=3)	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
すべての有害事象	12	3 (100.0)	2	2 (50.0)	8	3 (100.0)	7	2 (66.7)
治験薬との因果関係								
関連あり	2	1 (33.3)	0	0 (0.0)	3	3 (100.0)	3	2 (66.7)
関連なし	10	2 (66.7)	2	2 (50.0)	5	0 (0.0)	4	0 (0.0)
Grade 1	8	1 (33.3)	2	2 (50.0)	7	2 (66.7)	7	2 (66.7)
Grade 2	3	1 (33.3)	0	0 (0.0)	1	1 (33.3)	0	0 (0.0)
Grade 3	1	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
Grade 4	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
Grade 5	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
重篤な有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
治験薬との因果関係								
関連あり	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
関連なし	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
死亡	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

治験総括報告書 Table 12.d（5.3.5.4-3）から引用

表 2.7.6.17-16　有害事象の概要（パート B）（安全性データの解析対象集団）

	80 mg (n=15)		120 mg (n=15)	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）
すべての有害事象	103	15 (100.0)	121	15 (100.0)
治験薬との因果関係				
関連あり	25	11 (73.3)	38	14 (93.3)
関連なし	78	4 (26.7)	83	1 (6.7)
Grade 1	60	4 (26.7)	73	1 (6.7)
Grade 2	34	6 (40.0)	43	9 (60.0)
Grade 3	8	4 (26.7)	4	4 (26.7)
Grade 4	1	1 (6.7)	1	1 (6.7)
Grade 5	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	3	3 (20.0)	2	2 (13.3)
重篤な有害事象	5	3 (20.0)	4	3 (20.0)
治験薬との因果関係				
関連あり	1	1 (6.7)	0	0 (0.0)
関連なし	4	2 (13.3)	4	3 (20.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	2	2 (13.3)	1	1 (6.7)
死亡	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

治験総括報告書 Table 12.e（5.3.5.4-3）から引用

(2) 有害事象

パート A 及びパート B におけるすべての有害事象の発現頻度を、SOC、PT ごとに表 2.7.6.17-17 及び表 2.7.6.17-18 に示した。

パート A では、有害事象は、コホート 1、2、3 及び 4（以下、同順）で、それぞれ 3 例、2 例、3 例及び 2 例にみられた。最も多くみられた有害事象は、ほてり（それぞれ 2 例、0 例、0 例及び 2 例）であった。Grade 3 以上の有害事象は、コホート 1 の高血圧 1 例のみであり、治験薬との因果関係は否定され、DLT とは判定されなかった。

パート B では、有害事象は、いずれの投与群もすべての被験者にみられた。パート B 全体で 5 例以上の被験者にみられた有害事象は、ほてり（80 mg 群 6 例及び 120 mg 群 9 例）、ウイルス性上気道感染（80 mg 群 5 例及び 120 mg 群 5 例）、下痢（80 mg 群 3 例及び 120 mg 群 5 例）及び便秘（80 mg 群 1 例及び 120 mg 群 4 例）であった。Grade 3 以上の有害事象は、各投与群で 5 例にみられた。Grade 3 以上の有害事象は、網膜出血、胃腸出血、穿孔性虫垂炎、術後創感染、血圧上昇、白血球数減少、高トリグリセリド血症、食道癌、医療機器のゆるみ、水腎症、湿疹及び高血圧であり、高血圧のみ 80 mg 群で 2 例にみられ、他はいずれかの投与群で 1 例にみられた。

表 2.7.6.17-17　有害事象の発現頻度（パート A）（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	コホート 1 (n=3)	コホート 2 (n=4)	コホート 3 (n=3)	コホート 4 (n=3)
有害事象発現例数	3 (100.0)	2 (50.0)	3 (100.0)	2 (66.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (33.3)	0
貧血	0	0	1 (33.3)	0
心臓障害	1 (33.3)	0	0	0
徐脈	1 (33.3)	0	0	0
胃腸障害	2 (66.7)	0	0	0
便秘	2 (66.7)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
肝機能異常	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)
結膜炎	1 (33.3)	0	0	0
爪の皮膚糸状菌症	0	0	1 (33.3)	0
手白癬	0	0	1 (33.3)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	1 (33.3)
臨床検査	2 (66.7)	1 (25.0)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	1 (25.0)	0	0
白血球数減少	1 (33.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (33.3)	0
筋骨格痛	0	1 (25.0)	1 (33.3)	0
関節痛	0	0	1 (33.3)	0
背部痛	1 (33.3)	0	0	0
精神障害	0	0	0	1 (33.3)
不眠症	0	0	0	1 (33.3)
腎および尿路障害	0	0	1 (33.3)	0
頻尿	0	0	1 (33.3)	0
血管障害	3 (100.0)	0	0	2 (66.7)
ほてり	2 (66.7)	0	0	2 (66.7)
高血圧	1 (33.3)	0	0	0
低血圧	1 (33.3)	0	0	0

治験総括報告書 Table 5.1.2.1（5.3.5.4-3）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

表 2.7.6.17-18　有害事象の発現頻度（パート B）（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	80 mg (n=15)	120 mg (n=15)
有害事象発現例数	15 (100.0)	15 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (6.7)	1 (6.7)
貧血	1 (6.7)	1 (6.7)
心臓障害	1 (6.7)	2 (13.3)
心房細動	1 (6.7)	1 (6.7)
不整脈	0	1 (6.7)
左脚ブロック	0	1 (6.7)
右脚ブロック	0	1 (6.7)
眼障害	0	4 (26.7)
乱視	0	1 (6.7)
白内障	0	1 (6.7)
眼乾燥	0	1 (6.7)
網膜出血	0	1 (6.7)

表 2.7.6.17-18　有害事象の発現頻度（パート B）（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	80 mg (n=15)	120 mg (n=15)
胃腸障害	5 (33.3)	10 (66.7)
下痢	3 (20.0)	5 (33.3)
便秘	1 (6.7)	4 (26.7)
齲歯	1 (6.7)	2 (13.3)
悪心	1 (6.7)	2 (13.3)
嘔吐	2 (13.3)	1 (6.7)
慢性胃炎	1 (6.7)	0
腸憩室	1 (6.7)	0
口内乾燥	0	1 (6.7)
胃腸出血	1 (6.7)	0
血便排泄	1 (6.7)	0
痔核	1 (6.7)	0
鼠径ヘルニア	0	1 (6.7)
口腔内出血	1 (6.7)	0
肛門周囲痛	1 (6.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (13.3)	3 (20.0)
倦怠感	1 (6.7)	1 (6.7)
無力症	0	1 (6.7)
胸痛	1 (6.7)	0
宿酔	1 (6.7)	0
非心臓性胸痛	0	1 (6.7)
末梢性浮腫	0	1 (6.7)
肝胆道系障害	2 (13.3)	2 (13.3)
肝機能異常	2 (13.3)	1 (6.7)
胆石症	0	1 (6.7)
脂肪肝	0	1 (6.7)
胆汁うっ滞性黄疸	0	1 (6.7)
免疫系障害	0	2 (13.3)
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (6.7)
季節性アレルギー	0	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	9 (60.0)	7 (46.7)
ウイルス性上気道感染	5 (33.3)	5 (33.3)
膀胱炎	2 (13.3)	0
穿孔性虫垂炎	1 (6.7)	0
気管支炎	0	1 (6.7)
細菌性腸炎	1 (6.7)	0
歯肉炎	1 (6.7)	0
感染性皮膚嚢腫	0	1 (6.7)
インフルエンザ	1 (6.7)	0
歯周炎	0	1 (6.7)
咽頭炎	0	1 (6.7)
肺炎	1 (6.7)	0
術後創感染	1 (6.7)	0
上気道感染	0	1 (6.7)
傷害、中毒および処置合併症	5 (33.3)	3 (20.0)
処置による疼痛	1 (6.7)	1 (6.7)
節足動物咬傷	1 (6.7)	0
凍瘡	0	1 (6.7)
靱帯捻挫	1 (6.7)	0
半月板損傷	1 (6.7)	0
熱傷	0	1 (6.7)
ワクチン接種合併症	1 (6.7)	0

表 2.7.6.17-18　有害事象の発現頻度（パート B）（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	80 mg (n=15)	120 mg (n=15)
臨床検査	6 (40.0)	10 (66.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)	3 (20.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)	2 (13.3)
血中コレステロール増加	1 (6.7)	2 (13.3)
体重増加	0	3 (20.0)
血圧上昇	1 (6.7)	1 (6.7)
肝機能検査値上昇	0	2 (13.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (6.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (6.7)
骨密度減少	0	1 (6.7)
心電図 QT 延長	1 (6.7)	0
心電図 ST 部分上昇	0	1 (6.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (6.7)
便潜血	1 (6.7)	0
血小板数減少	1 (6.7)	0
白血球数減少	1 (6.7)	0
代謝および栄養障害	2 (13.3)	3 (20.0)
糖尿病	0	2 (13.3)
脂質異常症	1 (6.7)	0
高トリグリセリド血症	0	1 (6.7)
低血糖	1 (6.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (53.3)	6 (40.0)
関節痛	1 (6.7)	2 (13.3)
筋力低下	2 (13.3)	1 (6.7)
背部痛	0	2 (13.3)
椎間板突出	1 (6.7)	0
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (6.7)
筋痙縮	1 (6.7)	0
筋骨格痛	0	1 (6.7)
筋骨格硬直	0	1 (6.7)
筋肉痛	1 (6.7)	0
変形性関節症	1 (6.7)	0
四肢痛	0	1 (6.7)
関節周囲炎	0	1 (6.7)
腱炎	1 (6.7)	0
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 (13.3)	0
大腸腺腫	1 (6.7)	0
肝臓血管腫	1 (6.7)	0
食道癌	1 (6.7)	0
神経系障害	3 (20.0)	4 (26.7)
頭痛	1 (6.7)	2 (13.3)
脳梗塞	1 (6.7)	0
浮動性めまい	0	1 (6.7)
ジスキネジア	0	1 (6.7)
神経痛	1 (6.7)	0
傾眠	1 (6.7)	0
製品の問題	0	1 (6.7)
医療機器のゆるみ	0	1 (6.7)
精神障害	2 (13.3)	1 (6.7)
不安	0	1 (6.7)
リビドー減退	1 (6.7)	0
気力低下	1 (6.7)	0

表 2.7.6.17-18　有害事象の発現頻度（パート B）（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	80 mg (n=15)	120 mg (n=15)
腎および尿路障害	3 (20.0)	4 (26.7)
排尿困難	1 (6.7)	2 (13.3)
血尿	1 (6.7)	1 (6.7)
夜間頻尿	1 (6.7)	1 (6.7)
水腎症	0	1 (6.7)
腎結石症	0	1 (6.7)
頻尿	0	1 (6.7)
蛋白尿	1 (6.7)	0
生殖系および乳房障害	2 (13.3)	3 (20.0)
女性化乳房	2 (13.3)	1 (6.7)
良性前立腺肥大症	0	1 (6.7)
陰嚢腫瘤	1 (6.7)	0
陰嚢浮腫	0	1 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (20.0)	1 (6.7)
慢性閉塞性肺疾患	1 (6.7)	0
肺気腫	0	1 (6.7)
鼻出血	1 (6.7)	0
咽頭の炎症	1 (6.7)	0
鼻漏	1 (6.7)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (20.0)	4 (26.7)
湿疹	1 (6.7)	2 (13.3)
薬疹	0	2 (13.3)
冷汗	1 (6.7)	0
皮膚炎	0	1 (6.7)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (6.7)
過角化	0	1 (6.7)
中毒性皮疹	1 (6.7)	0
血管障害	7 (46.7)	9 (60.0)
ほてり	6 (40.0)	9 (60.0)
高血圧	2 (13.3)	1 (6.7)

治験総括報告書 Table 6.1.2.1（5.3.5.4-3）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

(3) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

パート A 及びパート B におけ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を SOC、PT ごとに表 2.7.6.17-19 及び表 2.7.6.17-20 に示した。

パート A では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、コホート 1、2、3 及び 4 で、それぞれ 1 例、0 例、3 例及び 2 例にみられた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、肝機能異常、ほてり、貧血及び頻尿であり、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。

パート B では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、80 mg 群で 11 例及び 120 mg 群で 14 例にみられた。パート B 全体で 2 例以上に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、血中コレステロール増加、湿疹、女性化乳房、肝機能異常、高血圧、体重増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、貧血、糖尿病、頭痛及び筋力低下であった。

表 2.7.6.17-19　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（パート A）
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	コホート 1 (n=3)	コホート 2 (n=4)	コホート 3 (n=3)	コホート 4 (n=3)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例数	1 (33.3)	0	3 (100.0)	2 (66.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (33.3)	0
貧血	0	0	1 (33.3)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
肝機能異常	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
腎および尿路障害	0	0	1 (33.3)	0
頻尿	0	0	1 (33.3)	0
血管障害	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)
ほてり	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)

治験総括報告書 Table 5.1.2.4（5.3.5.4-3）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

表 2.7.6.17-20　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（パート B）
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	80 mg (n=15)	120 mg (n=15)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例数	11 (73.3)	14 (93.3)
血液およびリンパ系障害	1 (6.7)	1 (6.7)
貧血	1 (6.7)	1 (6.7)
心臓障害	0	1 (6.7)
不整脈	0	1 (6.7)
胃腸障害	0	1 (6.7)
口内乾燥	0	1 (6.7)
肝胆道系障害	2 (13.3)	1 (6.7)
肝機能異常	2 (13.3)	1 (6.7)
臨床検査	2 (13.3)	8 (53.3)
血中コレステロール増加	1 (6.7)	2 (13.3)
体重増加	0	3 (20.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (13.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (6.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (6.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (6.7)
骨密度減少	0	1 (6.7)
心電図 QT 延長	1 (6.7)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (6.7)
代謝および栄養障害	1 (6.7)	3 (20.0)
糖尿病	0	2 (13.3)
脂質異常症	1 (6.7)	0
高トリグリセリド血症	0	1 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (13.3)	1 (6.7)
筋力低下	1 (6.7)	1 (6.7)
関節痛	1 (6.7)	0
神経系障害	2 (13.3)	2 (13.3)
頭痛	1 (6.7)	1 (6.7)
脳梗塞	1 (6.7)	0
ジスキネジア	0	1 (6.7)
傾眠	1 (6.7)	0

表 2.7.6.17-20　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（パート B）（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	80 mg (n=15)	120 mg (n=15)
精神障害	2 (13.3)	0
リビドー減退	1 (6.7)	0
気力低下	1 (6.7)	0
生殖系および乳房障害	2 (13.3)	1 (6.7)
女性化乳房	2 (13.3)	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (6.7)	2 (13.3)
湿疹	1 (6.7)	2 (13.3)
血管障害	7 (46.7)	9 (60.0)
ほてり	6 (40.0)	9 (60.0)
高血圧	2 (13.3)	1 (6.7)

治験総括報告書 Table 6.1.2.4（5.3.5.4-3）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

（4）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

本治験では死亡例はみられなかった。

2）重篤な有害事象

パート A では、重篤な有害事象はみられなかった。

パート B における重篤な有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.17-21 に示した。

重篤な有害事象は各投与群でそれぞれ 3 例にみられた。重篤な有害事象は、胃腸出血、鼠径ヘルニア、胆汁うっ滞性黄疸、穿孔性虫垂炎、術後創感染、食道癌、脳梗塞、医療機器のゆるみ及び水腎症であった。このうち、80 mg 群の 1 例にみられた脳梗塞は治験薬との因果関係が否定されなかった。また、本事象により投与中止に至った。本事象の転帰は軽快であった。

表 2.7.6.17-21　重篤な有害事象の発現頻度（パート B）（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	80 mg (n=15)	120 mg (n=15)
重篤な有害事象発現例数	3 (20.0)	3 (20.0)
胃腸障害	1 (6.7)	1 (6.7)
胃腸出血	1 (6.7)	0
鼠径ヘルニア	0	1 (6.7)
肝胆道系障害	0	1 (6.7)
胆汁うっ滞性黄疸	0	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	2 (13.3)	0
穿孔性虫垂炎	1 (6.7)	0
術後創感染	1 (6.7)	0
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 (6.7)	0
食道癌	1 (6.7)	0
神経系障害	1 (6.7)	0
脳梗塞	1 (6.7)	0
製品の問題	0	1 (6.7)
医療機器のゆるみ	0	1 (6.7)
腎および尿路障害	0	1 (6.7)
水腎症	0	1 (6.7)

治験総括報告書 Table 12.1（5.3.5.4-3）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

3）他の重要な有害事象

① 投与中止に至った有害事象

パート A では、投与中止に至った有害事象はみられなかった。

パート B における投与中止に至った有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.17-22 に示した。

投与中止に至った有害事象は、80 mg 群で 3 例及び 120 mg 群で 2 例にみられた。このうち、脳梗塞及び高血圧（80 mg 群各 1 例）並びに不整脈（120 mg 群 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。脳梗塞は重篤な有害事象と判定され転帰は軽快であった。不整脈及び高血圧はいずれも非重篤であり、転帰はそれぞれ未回復及び回復であった。

表 2.7.6.17-22　投与中止に至った有害事象の発現頻度（パート B）
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	80 mg (n=15)	120 mg (n=15)
投与中止に至った有害事象発現例数	3 (20.0)	2 (13.3)
心臓障害	0	1 (6.7)
不整脈	0	1 (6.7)
肝胆道系障害	0	1 (6.7)
胆汁うっ滞性黄疸	0	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	1 (6.7)	0
穿孔性虫垂炎	1 (6.7)	0
神経系障害	1 (6.7)	0
脳梗塞	1 (6.7)	0
血管障害	1 (6.7)	0
高血圧	1 (6.7)	0

治験総括報告書 Table 12.m（5.3.5.4-3）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

② 肝機能に関連した有害事象

パート A では、肝機能に関連した有害事象はみられなかった。

パート B では、80 mg 群の 1 例で肝機能異常及び 120 mg 群の 1 例で胆汁うっ滞性黄疸がみられた。

肝機能異常は、治験薬投与 168 日後に発現した。程度は Grade 2 であり、非重篤と判定され、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の用量は変更せず、転帰は回復であった。

胆汁うっ滞性黄疸は、治験薬投与 513 日後に発現した。程度は Grade 2 であり、重篤と判定され、治験薬との因果関係は否定された。本事象の発現により治験薬の投与を中止し、転帰は回復であった。

③ DLT と判定された有害事象（パート A のみ）

DLT と判定された有害事象はみられなかった。

(5) 臨床検査値

パート A 及びパート B ともに、血液学的検査、血液生化学検査、脂質パラメータ、HbA1c 及び尿検査について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

(6) バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

1) 心電図

パート A では、QTcF 間隔が Markedly Abnormal Values（MAV）の基準である実測値が 500 msec 以上、又はベースラインからの変化が 30 msec 以上かつ実測値が 450 msec 以上となった被験者、及び実測値が 50 msec 以下となった被験者はみられなかった。また、心電図に関連する有害事象はみられなかった。

パート B では、QTcF 間隔が MAV の基準である実測値が 500 msec 以上、又はベースラインからの変化が 30 msec 以上かつ実測値が 450 msec 以上となった被験者が 80 mg 群で 2 例及

び 120 mg 群で 5 例にみられ、実測値が 50 msec 以下となった被験者はみられなかった。心電図所見では、80 mg 群の 1 例（Week 73 の Day 1）及び 120 mg 群の 1 例（Week 3 の Day 1）に「異常かつ臨床的に問題あり」への変化がみられた。心電図に関連する有害事象として、心電図 QT 延長及び心電図 ST 部分上昇がみられ、心電図 QT 延長は治験薬との因果関係が否定されなかったものの、処置なく回復した。

2）バイタルサイン及び体重

パート A 及びパート B ともに、バイタルサイン及び体重について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

3）骨密度（パート B のみ）

ベースラインの骨密度の平均値は、いずれの投与群も同程度であった。骨密度（大腿骨頚部及び股関節 total）の平均値は、投与期間に伴いベースラインから減少し、その変化量に用量依存性はみられなかった。骨密度（第 2～4 腰椎）の平均値は、投与期間には依存しないもののベースラインから減少し、その変化量に用量依存性はみられなかった。

2.7.6.17.3 結論

ホルモン療法未実施の非転移性前立腺癌患者を対象に、本剤を 1 日 1 回最長で 96 週間経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、本剤投与後、速やかに上昇した。本治験ではいずれの投与群も比較的被験者数が少なかったため、解釈には限界があるものの、維持用量（本剤 80、120 及び 160 mg）の範囲では、Day 14 及び Day 28 における本剤の薬物動態に明らかな非線形性は示されなかった。

TAK-385 未変化体のトラフ時血漿中濃度は、投与量の増加に伴い上昇し、本剤投与中いずれの投与量（80 及び 120 mg）でも Week 49 の Day 1 まで一定に推移した。

PSA 値は、いずれの投与群も治験期間を通じて継続してベースラインから低下し、本剤の有効性が示された。

本剤は、血清テストステロンを低下させ、去勢レベル未満の血清テストステロン濃度を維持する作用があることが示された。去勢レベルへの抑制が達成された被験者の割合は 100%であった。

2.7.6.18 海外第 2 相前立腺癌群間比較試験（C27002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.4-4（参考）

2.7.6.18.1 試験方法

2.7.6.18.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.18-1 に示した。

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	前立腺癌患者を対象として、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニストである TAK-385 を経口投与したときの安全性及び有効性を、リュープロレリンを観察コホートとして検討する第 2 相、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
治験の目的	1. 主目的 TAK-385（以下、本剤）の有効性を、テストステロン濃度抑制（50 ng/dL 未満）の達成及び維持を基に評価する。 2. 副目的 · 本剤の安全性及び忍容性を評価する。 · 本剤の有効性を前立腺特異抗原（PSA）の低下率で評価する。 · テストステロン濃度の去勢レベル（50 ng/dL 未満及び 20 ng/dL 未満）への抑制が達成されるまでの期間を検討する。 · 前立腺癌患者における本剤の母集団薬物動態を評価する。 · 本剤の他の薬力学的マーカーを評価する。 · アンドロゲンを遮断した状態及びアンドロゲン遮断療法（ADT）から回復した状態に関連する quality of life（QOL）を、patient-reported outcome（PRO）の測定尺度〔The European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）の 25 項目の前立腺癌モジュール（P25）、Aging Males' Symptoms（AMS）、EORTC Quality of Life Questionnaire-C30（EORTC QLQ-C30）〕を用いて評価する。 3. その他の目的 · 高感度 EPIC®アッセイにより、全身疾患又は進行性の全身疾患であると確定診断されるリスクがより高い患者における前立腺癌に特異的な末梢循環腫瘍細胞（CTC）の検出可能性を評価する。 · スリットランプによる眼部観察などによりリン脂質症の臨床所見を評価する。また、リン脂質症の探索的なバイオマーカー〔血清中及び尿中のビス（モノアシルグリセロール）リン酸（BMP）及び一部の被験者における透過電子顕微鏡で観察した循環単核細胞〕を測定する。 · Week 13 の Day 1 又はそれ以降に投与を中止し、投与中止後 12 週以内に他の ADT を開始しなかった被験者の、テストステロン濃度が回復に至るまでの期間を検討する。 · 母集団薬物動態／薬力学的モデルにより、前立腺癌患者における本剤の血漿中曝露量とテストステロンの反応との関連性を検討する。 · 被験者ごとの遺伝的変異（生殖細胞系 DNA）が及ぼす有効性、安全性又は代謝に関連する治療効果への影響を検討するために、ファーマコゲノミクス（PGx）について評価する。
治験の種類	第 2 相、前立腺癌患者対象試験
治験デザイン	本治験は、本剤及び観察コホートであるリュープロレリンの 3 群、無作為化、非盲検、並行群間試験である。本治験には、一次治療として ADT を必要とする前立腺癌患者 134 例が組み入れられた。被験者は、本剤の 2 用量のうちのいずれかを経口投与する群（110 例）又はリュープロレリンの注射剤を 12 週ごとに投与する群（24 例）のいずれかに無作為化された。本剤群では、Week 1 の Day 1 に初回用量として本剤 320 mg を経口投与し、その後（Week 1 の Day 2 から開始）維持用量として本剤 80 mg/日又は 120 mg/日を 1 日 1 回経口投与した。リュープロレリン群では、Week 1 の Day 1 にリュープロレリン 22.5 mg を皮下投与し、その後 12 週ごと（2 回目の投与は Week 13 の Day 1、計 4 回投与）に投与した。無作為化の際には、局所療法前又は本治験のスクリーニング時に同定された危険因子に基づき、全身疾患に対するリスクの程度（中リスク又は高リスク）で層別した。本剤又はリュープロレリンは最大 48 週間投与することとした（リュ

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
治験デザイン（続き）	ープロレリン群に割り付けられた被験者は、Week 37 の Day 1 に最終の 12 週ごとの投与を受けることとした）。48 週後、本剤群に割り付けられた被験者に対して、治験担当医師は被験者の合意の下、追加の 48 週間（本剤の継続投与期）又は治験依頼者による治験中止のいずれか早い方まで、投与継続を選択できた。 毒性は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）の Version[redacted]により評価した。 有害事象の評価に加え、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図を測定し、本剤の安全性及び忍容性を評価した。治験期間を通して、規定来院時に肝機能検査値を測定した。薬剤誘発性リン脂質症の組織学的、生化学的又は臨床的根拠を評価するための臨床検査及び探索的検査項目を設けた。また、リン脂質症のモニタリングのため、定期的な生化学検査及び心血管系／心電図の安全性評価の他、追加項目としてスリットランプを用いた眼科検査、探索的な電子顕微鏡による循環単核細胞の観察（一部の被験者）及び血清中及び尿中 BMP の測定を実施した。 母集団薬物動態／薬力学的作用の解析のため、事前に規定した評価時点に血液検体を採取し TAK-385 の血漿中濃度を測定した。 血清テストステロン、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）及び PSA の評価のために血液検体を採取した。前立腺の画像撮影又は疾患が進行していないかを評価するための画像撮影は規定していなかったが、治験担当医師の判断により、通常診療としての画像撮影は可能とした。QOL 評価を実施した。 ベースライン時の来院後、被験者は Week 48 の終了時まで 4 週ごとに来院することとした（コア投与期）。有害事象の評価又は投与量の調節の判断のための規定外来院は可能とした。被験者は本剤最終投与の 4 週後又はリュープロレリン最終投与の 16 週後に、投与終了時（EOT）の来院をした。テストステロン濃度の回復及び QOL を評価するため、被験者は本剤最終投与の 8 週後又はリュープロレリン最終投与の 20 週後に後観察期の来院をした。本剤最終投与の 12 週後又はリュープロレリン最終投与の 24 週後に、治験終了時（EOS）の来院をした。他の ADT を開始した又は 12 週間の治験薬投与を完了しなかった被験者については、後観察期の検査は実施せず、早期に治験終了時検査を実施できることとした。48 週間の投与を完了した被験者は、継続投与期への移行を可能とした（投与期間は最大 96 週間）。
対象	1. 対象： 前立腺癌患者 2. 選択基準 以下の基準のすべてを満たす者を対象とした。 (1) 年齢が 18 歳以上の男性 (2) 組織学的又は細胞学的に前立腺癌と診断された者 (3) 以下の症状のうち 1 つを有するホルモン感受性前立腺癌の管理に ADT が対象となる者 ・一次治療の対象とならない進行性の限局性病変 ・根治を目的とした初回手術又は放射線治療後の PSA 値の生化学的再燃又は臨床的再燃 ・無症候性又は重要臓器に影響を及ぼさない新たな転移性病変 (4) スクリーニング時の血清テストステロン濃度が 150 ng/dL（5.2 nmol/L）を超える者 (5) スクリーニング時の血清 PSA 濃度が 2 ng/mL を超える者、前立腺摘除術後であれば 0.2 ng/mL を超える者、又は、放射線治療後の最低値が 2 ng/mL を超える者 (6) スクリーニング時又はベースライン時の体格指数（BMI）が 18.0 以上である者 (7) スクリーニング時又はベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 である者

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	(8) 以下のいずれかに該当する男性〔外科的避妊手術（精管切除術）を施行した場合も〕 ・治療期中及び治験薬最終投与 4 ヵ月後まで効果的なバリア避妊法を実施することに同意する男性 ・被験者の望む普段のライフスタイルに合う場合は、禁欲生活に同意する男性〔周期的禁欲法（例：女性パートナーのカレンダー、排卵、徴候体温、排卵後を考慮した避妊法）及び膣外射精は避妊法とは認めない〕 (9) 標準的な医療以外の治験に関連した手順を実施する前に、将来の治療に不利益を被ることなく、いつでも同意を撤回できることを理解した上で、文書による同意が得られる者 (10) 治験で要求される血液検体採取（薬物動態及び薬力学的作用評価のための検体採取を含む）のために、静脈から採血ができる者 3. 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 進行性、限局性の M0N1 又は M1 であり、臨床的に問題となる症状又は重要臓器に影響を及ぼす兆候のある者（尿路閉塞症、脊髄圧迫の合併又は兆候、GnRH/複合アンドロゲン阻害療法、化学療法又は放射線療法の速やかな開始を必要とする者等） (2) 過去に 12 ヵ月を超える ADT を受けた者（12 ヵ月以下の場合、スクリーニング 18 ヵ月以上前に ADT が完了していなければならない） (3) 肝転移又は肺転移のある者 (4) ADT が不要又は ADT の対象とならない医学的状態の者。この医学的状態には、遅発性又は低 Grade の疾患、その他の医学的疾患のため余命が 5 年未満、5 年以内に臨床的に進行しない低 Grade 又は遅発性の疾患、一次療法後の生化学的進行が遅い、積極的 ADT より経過観察が適切な疾患又は健康状態を含む。 (5) ベースラインの評価後 6 ヵ月以内に追加の手術又は（救済）放射線療法を予定している者 (6) 去勢手術を実施した者 (7) 治験薬初回投与前 2 年以内に他の悪性腫瘍と診断された又は他の悪性腫瘍に対する治療を行った者、若しくは過去に他の悪性腫瘍と診断され残存病変を有する者。非黒色腫皮膚癌又はあらゆるタイプの上皮内腫瘍患者について、完全切除を施行している場合は、組入れ可能とした。ステージ 1 の黒色腫を有する患者で、頭頸部以外であり、かつ根治的切除術を実施した（文書による記録）場合も、組入れ可能とした。 (8) スクリーニング時の臨床検査で臨床的に問題となる基礎疾患が示唆される異常値又は以下の臨床検査値が認められた者 ・ALT 及び／又は AST が基準値上限の 1.5 倍を超える者 ・血清クレアチニンが 2.0 mg/dL を超える者 ・総ビリルビンが基準値上限の 2.0 倍を超える者（ジルベール症候群を除く） ・コントロール不良の糖尿病（HbA1c が 10%を超える）又は過去に糖尿病と診断されていなくても HbA1c が 8%を超える者 (9) 治験薬初回投与前 6 ヵ月以内に、心筋梗塞、不安定な症候性虚血性心疾患、Grade 2 を超える持続性の不整脈（一定用量での抗凝固療法により安定している慢性心房細動は組入れ可能とした）、血栓塞栓イベント（例：深部静脈血栓症、肺塞栓症、症候性脳血管イベント）、又はその他の重大な心臓疾患（例：心外膜液、拘束型心筋症）の既往がある者 (10) 以下の心電図所見の異常がある者： ・Q 波心筋梗塞（スクリーニングの 6 ヵ月以上前に確認された場合は組入れ可能とした） ・Fridericia 補正法を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF 間隔）（msec）が 480 msec を超える者。ペースメーカーを使用している患者で QTcF が延長している場合は、組入れについて治験依頼者の project clinician と協議することとした。 ・QT 間隔に影響を及ぼす薬剤を使用している患者で、QTcF 間隔が 450～480 msec の場合は、組入れについて治験依頼者の project clinician と協議することとした。 (11) 先天性 QT 延長症候群である者

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(12) クラス IA（例：キニジン、プロカインアミド）又はクラス III（例：アミオダロン、ソタロール）の抗不整脈薬を使用している者
(13) 適切な薬物療法でコントロール不良な高血圧を有する者（スクリーニング来院時において、60 分以内の異なる 2 時点での座位収縮期血圧が 150 mmHg を超える、かつ座位拡張期血圧が 90 mmHg を超える）。専門医に紹介され、更に高血圧の管理が行われた後に再度スクリーニングを実施することは可能とした。
(14) 既知の、又は過去に診断されたヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染、活動性慢性 B 型肝炎又は C 型肝炎、前立腺癌とは関連のない生命を脅かす疾患、若しくは治験担当医師が治験への参加を妨げる可能性があると考える重篤な医学的又は精神的疾患を有する者。特定の慢性ウイルス性疾患に対するスクリーニングは、治験実施医療機関及び／又は治験実施医療機関の治験審査委員会が判断することとした。
(15) 治験薬初回投与前 3 ヵ月以内に、他の治験薬の投与を受けた者
(16) 近親者（被験者の配偶者、親、子供、兄弟姉妹）が本治験の実施に携わっていた者、又は現在治験実施医療機関の従業員である者
(17) 錠剤の服用が困難である等、本剤の経口吸収又は忍容性を妨げる可能性のある消化器疾患を有する、又は消化器手術を施行した者
(18) 本剤の初回投与前 2 週間以内に、下表に示した禁止薬剤又は栄養補助食品〔中等度及び高度の CYP3A4/5 阻害剤又は誘導剤及び P-糖蛋白（P-gp）阻害剤又は誘導剤を含む〕を使用した者。治験薬初回投与前 6 ヵ月以内に、アミオダロンの使用歴がない者。
<table>
<tr><th>Day 1 の 6 ヵ月前から
治験終了時まで</th><th>スクリーニング期開始から
治験終了時まで</th><th>Day 1 の 14 日前から
治験終了時まで
（本剤群の被験者のみ）</th></tr>
<tr><td>アミオダロン</td><td>栄養補助食品
（例:セントジョーンズワート、朝鮮人参、カバカバ、イチョウ、漢方薬及びメラトニン）</td><td>・中等度及び高度 CYP3A4/5 阻害剤又は誘導剤として知られている市販薬</td></tr>
</table>
CYP：チトクローム P450

(19) アルコール濫用又は薬物濫用で入院した又は徴候がみられた者、若しくは不法な薬物を使用した者</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>125 例（本剤 80 mg 群 50 例、本剤 120 mg 群 50 例及びリュープロレリン群 25 例）
【計画被験者数の設定根拠】
本治験の主目的は、本剤群のいずれか又は両方の 90%を超える被験者で、本剤投与 4 週後から Week 25 の Day 1 までの間、テストステロン濃度の去勢レベル（50 ng/dL 未満）への抑制が達成、維持されることを示すことであった。さらに、推定 80%以上の被験者で Week 13 の Day 1 から Week 25 の Day 1 までの間、テストステロン濃度のより低い去勢レベル（20 ng/dL 未満）への抑制が達成、維持されると仮定した。被験者数を設定するにあたり、Week 5 の Day 1 から Week 25 の Day 1 までの 4 週ごとのすべての評価時点でテストステロン濃度が 50 ng/dL 未満であることを去勢レベルへの抑制と定義した。本剤群で去勢レベルへの抑制が達成される被験者の割合を 95%と仮定したとき、評価可能例 50 例で片側 90%信頼区間は 90%を超えると考えられた。また、本剤群で、より低い去勢レベル（20 ng/dL 未満）への抑制が達成される被験者の割合を 87%と仮定したとき、評価可能例 50 例で片側 90%信頼区間が 80%を超えると考えられた。これらは、二項分布の正規近似に基づき算出した。また、報告されている結果からリュープロレリン 22.5 mg を 12 週ごとに投与したとき、去勢レベルへの抑制が達成される被験者の割合は 95%を超え、去勢レベルへの抑制が達成されない被験者は 3 例以下と考えられた。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.18-1　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	本剤 80 mg 群及び本剤 120 mg 群：Week 1 の Day 1 に初回用量として本剤 320 mg を経口投与し、以降は（Week 1 の Day 2 から開始）維持用量として本剤 80 mg 又は 120 mg/日を経口投与した。 リュープロレリン群：リュープロレリン 22.5 mg を Week 1 の Day 1 に皮下投与し、以降は 12 週ごとに皮下投与した。 本治験の期間は、約 16 ヵ月とした（48 週間の治療期及び後観察期）。投与継続期（最大 96 週まで）は、実施中である。
評価項目及び評価基準	1. 主要評価項目 去勢レベル（Week 5 の Day 1 から Week 25 の Day 1 のすべての評価時点でテストステロン濃度が 50 ng/dL 未満）への抑制が達成された被験者の割合 2. 副次評価項目 ・安全性〔バイタルサイン、身体所見（診察）（スリットランプを用いた前眼部検査を含む）、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、有害事象及び重篤な有害事象〕 ・投与 4 週時（Week 5 の Day 1）の PSA 反応 ・Week 1～24 での PSA 最低値 ・Week 12 及び Week 24 の最終時点の血清 PSA 濃度 ・テストステロン濃度の去勢レベル（50 ng/dL 未満及び 20 ng/dL 未満）への抑制が達成されるまでの期間 ・TAK-385 の血漿中濃度に対する母集団薬物動態／薬力学解析 ・本剤の薬力学的作用（血清 LH、血清 FSH 及び血清 SHBG） ・投与期間中、治験薬投与終了後 3 ヵ月間又は治験終了時における、一定の間隔で実施する QOL 評価 3. その他の評価項目 ・前立腺癌由来の CTC の有無（特異的な細胞マーカーにより特定） ・リン脂質症のバイオマーカー〔Week 1 の Day 1（投与前）、Week 9 の Day 1、Week 25 の Day 1 及び Week 49 の Day 1 の血清及び尿中 BMP、20 例の被験者（本剤群が 10 例）での Week 1 の Day 1（投与前）、Week 9 の Day 1 及び Week 25 の Day 1 の透過電子顕微鏡による循環単核細胞の観察〕 ・本剤の体内動態、安全性又は有効性に関与する可能性がある薬物代謝酵素及びトランスポーターに関連する、GNRH1 遺伝子多形 Trp16Ser 等の生殖細胞系遺伝子の遺伝子多型の存在
解析方法	「安全性データの解析対象集団」を対象とし、以下の集計を行った。「安全性データの解析対象集団」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。 1. 有効性 (1) 主要評価項目 「安全性データの解析対象集団」のうち、Week 5 の Day 1 から Week 25 の Day 1 の間に少なくとも 1 回以上テストステロンを評価された被験者を対象に、すべての評価時点でテストステロン濃度の去勢レベル（50 ng/dL 未満）への抑制が達成された被験者の割合を示した。また、両側 95%信頼区間を正規近似法で算出した。テストステロン濃度の去勢レベルへの抑制が達成されなかった被験者がいずれかの投与群で 5 例以下であった場合は、正規近似法ではなく、正確な信頼区間を示すこととした。同様の解析を、「安全性データの解析対象集団」のうち、12 週間以上治験薬の投与を受けた被験者及び 24 週間以上治験薬の投与を受けた被験者を対象に実施した。 本剤での去勢レベルへの抑制の達成時期、程度及び持続性を更に検討するため、感度分析を行った。感度分析では、「安全性データの解析対象集団」のうち、Week 13 の Day 1 から Week 25 の Day 1 の間に少なくとも 1 回以上テストステロンを評価された被験者を対象に、Week 13 の Day 1 から Week 25 の Day 1 のすべての評価時点でより低い去勢レベル（テストステロン濃度が 20 ng/dL 未満）への抑制が達成された被験者の割合を算出した。 さらに、感度分析として 48 週間を通してテストステロン濃度の去勢レベルへの抑制が達成された被験者の割合を算出した。また、Week 5 の Day1 から Week 49 の Day 1 までの去勢レベル(50 ng/dL 未満)への累積去勢率及び Week 13 の Day 1

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	から Week 49 の Day 1 までのより低い去勢レベル（20 ng/dL 未満）への累積去勢率を Kaplan-Meier 法により推定した。 (2) 副次評価項目 PSA（絶対値及びベースラインからの変化率）を経時的に要約した。投与 4 週時（Week 5 の Day 1）に PSA が 50%及び 90%低下した被験者の割合を示した。Week 1～24 における PSA 最低値及び初回投与から PSA 最低値となるまでの期間を要約した。Week 13 の Day 1 及び Week 25 の Day 1 での PSA 低下率を示すため、waterfall plot を作成した。Week 13 の Day 1 又は Week 25 の Day 1 の PSA 値が欠測の場合、PSA 低下率の補完に LOCF が用いられた。 「安全性データの解析対象集団」を対象に、初回投与から去勢レベル（50 ng/dL 未満及び 20 ng/dL 未満）への抑制が達成されるまでの期間を、Kaplan-Meier 法を用いて解析した。また、同様の解析を、「安全性データの解析対象集団」のうち、12 週間以上治験薬の投与を受けた被験者及び 24 週間の治験薬の投与を完了した被験者を対象に実施した。去勢レベルへの抑制が達成されるまでの期間は、初回投与から最初にテストステロン濃度が 50 ng/dL 未満となった時点までと定義した。初回投与以降のすべての評価時点でテストステロン濃度が 50 ng/dL 以上であった場合、最終評価時点で打ち切りとした。より低い去勢レベル（20 ng/dL 未満）への抑制が達成されるまでの期間についても、同様に解析した。 (3) その他の有効性評価項目 テストステロン濃度が回復に至るまでの期間は、本剤を 12 週間以上又はリュープロレリンを少なくとも 1 回投与された被験者を対象に、Kaplan-Meier 法を用いて解析した。テストステロン濃度が回復に至るまでの期間は、本剤最終投与翌日又はリュープロレリン最終投与 12 週後の翌日からテストステロン濃度が回復するまでの期間と定義した。テストステロン濃度の回復とは、ベースライン時又は正常下限まで戻ることと定義した。ADT 開始前の最後のテストステロン測定でテストステロン濃度が回復に至らず、他の ADT を開始した被験者は、打ち切りとした。 2. 患者報告アウトカム (1) AMS 評価 「安全性データの解析対象集団」を対象に解析を行った。AMS の各項目（心理的因子、性機能因子、身体的因子）のスコア及び総スコアの実測値及びベースラインからの変化率の要約統計量を経時的に示した。 (2) QOL 評価 「安全性データの解析対象集団」を対象に解析を行った。EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-PR25 について実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を経時的に示した。 3. 薬物動態、薬力学的作用及びバイオマーカー (1) 薬物動態 TAK-385 のトラフ時の血漿中濃度の要約統計量を被験者ごとに示した。全被験者の濃度推移、非線形混合効果モデルを用いた TAK-385 の母集団薬物動態を示し、前立腺癌患者における TAK-385 の全身的曝露を評価した。 (2) 薬力学的作用 LH、FSH 及び SHBG の血清中濃度の推移について、評価時点ごとに分析し、推移図（個別及び平均値）を示した。 4. 安全性 (1) 有害事象 有害事象とは、治験薬投与開始後から本剤の最終投与 30 日後又はリュープロレリンの最終投与 12 週+30 日後までに発現した事象又は現病歴の重症度や頻度が悪化した事象とした。有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）ver[redacted]を使用して読み替え、基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）で要約した。以下に示した有害事象について、頻度集計を行った。同一の被験者で同一の PT の事象が複数回発現した場合、その PT に 1 例として計上した。同一の被験者で同一の SOC の事象が複数回発現した場合、その SOC に 1 例として計上した。有害事象の治験薬との因果関係は、「関連なし」又は「関連あり」の 2 分類で評価した。

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	・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 ・Grade 3 以上の有害事象 ・Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象 ・よくみられた有害事象（発現率が全体の 10%以上の有害事象等） ・重篤な有害事象 また、有害事象は NCI CTCAE version[redacted]によって要約した。 (2) 臨床検査成績、バイタルサイン、体重、心電図 すべての測定時点の臨床検査成績、バイタルサイン及び心電図パラメータについて、実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を経時的に示した。 臨床検査項目については、ベースラインからベースライン後の最悪値までの NCI CTCAE に基づく Grade の変動を、シフトテーブルに示した。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] 他 計 23 施設（登録施設数）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（継続投与試験での治験薬最終投与日及びデータカットオフ日）

2.7.6.18.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.18-2 及び表 2.7.6.18-3 に示した。

表 2.7.6.18-2　試験スケジュール（コア投与期：TAK-385 群）

	スクリーニング	Week													治療期終了時 [1]	後観察期 [2]	治験終了時 [3]
		1		2	3	5	9	13	17・21	25	29・33	37	41・45	49	53	57	61
Day	-28～-1	1	4	1±1	1±1	1±2	1±2	1±2	1±3	1±3	1±3	1±3	1±3	1±7	1±7	1±7	1±7
同意取得	X																
TAK-385 処方		X				X	X	X	X	X	X	X	X				
TAK-385 投与（1 日 1 回）[4]		X															
人口統計学的データ	X																
既往歴 [5]	X																
バイタルサイン [6]	X	X [7]				X	X	X		X		X		X	X		
体重	X	X [7]				X	X	X		X		X		X	X		
身長・BMI	X																
12 誘導心電図	X	X				X [8]		X [8]		X				X	X		
身体所見（診察）	X	X [7]				X				X				X	X		
ECOG performance assessment	X	X [7]								X				X	X		
透過電子顕微鏡		X [9]					X			X				X			
眼科検査（スリットランプを含む）		X [9]								X				X			
胸部 X 線検査	X													X			
DXA（股関節及び脊椎）	X													X [10]			
AMS	X	X [7]				X		X		X		X		X	X	X	X [11]
EORTC QLQ-C30	X	X [7]				X		X		X		X		X	X	X	X [11]
EORTC QLQ-PR25	X	X [7]				X		X		X		X		X	X	X	X [11]
Pretreatment event・有害事象	X	X（TAK-385 最終投与後 30 日まで記録した）															
重篤な有害事象	X	X（TAK-385 最終投与後 30 日まで記録した）															
併用薬及び併用療法 [12]	X	X（TAK-385 最終投与後 30 日まで記録した）															
検体採取／臨床検査																	
血液学的検査 [13]	X	X [7]				X		X		X		X		X	X		
血液生化学検査 [14]	X	X [7]				X		X		X		X		X			
脂質検査 [15]	X [16]	X								X				X			
肝機能検査 [17]					X		X		X		X		X				
尿検査 [18]	X	X [7]				X		X		X				X			
PSA	X	X [7]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [11]
血清テストステロン・LH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [11]
FSH・SHBG	X	X [7]		X		X		X		X		X		X			X [11]
血液採取（薬物動態）[19]		X	X	X	X	X	X	X	X [17]	X		X		X			
血液採取（PGx）		X															
BMP（尿及び血清）		X					X			X				X			
血清 NTx	X							X						X			
CTC [20]		X						X		X							

治験総括報告書 Table 9.d（5.3.5.4-4）から引用
ADT：アンドロゲン遮断療法、AMS：Aging Males' Symptoms、BMI：体格指数、BMP：ビス（モノアシルグリセロ）リン酸、CTC：末梢循環腫瘍細胞、DXA：dual energy x-ray absorptiometry、ECOG.：Eastern Cooperative Oncology Group、EORTC QLQ：European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire、FSH：卵胞刺激ホルモン、IXRS：interactive voice/Web response system、LH：黄体形成ホルモン、NTx：serum type I collagen cross-linked N-telopeptide、PGx：ファーマコゲノミクス、PSA：前立腺特異抗原、SHBG：性ホルモン結合グロブリン
明記しない限り、Day 1 の手順は、いずれも TAK-385 投与前に実施した。

1) Week 53 又は TAK-385 最終投与 4 週後とした。TAK-385 投与中止後 4 週（±7 日）を経過しないうちに他の ADT を開始する場合は、他の ADT の開始前に可能な限り早く実施することとした。
2) Week 57 又は TAK-385 最終投与 8 週後とした。他の ADT を開始した被験者及び TAK-385 の 12 週間の投与を完了しなかった被験者は後観察期を実施しないこととした。
3) Week 61 又は TAK-385 最終投与 12 週後とした。TAK-385 投与中止後に他の ADT を開始する場合は、他の ADT の開始前（TAK-385 最終投与 30 日後以降）に可能な限り早く実施することとした。
4) Week 1 の Day 1 に初回用量として TAK-385 320 mg を経口投与した。Week 1 の Day 2 からは TAK-385 80 mg 又は 120 mg/日を 1 日 1 回経口投与した。
5) 前立腺癌についての既往歴、診断、過去の治療及び必要に応じて診断的生検又は術後の結果に基づく Gleason スコアを含む。
6) バイタルサイン：体温、心拍数並びに仰臥位及び立位血圧（収縮期及び拡張期）を含む。仰臥位血圧は、測定前 3～5 分間は仰臥位で安静にすることとした。立位血圧は、測定前 2 分間は立位の姿勢をとることとした。
7) スクリーニング期の検査を Week 1 の Day 1 前 3 日以内に実施した場合は、その結果をベースライン時の評価として使用できることとし、Week 1 の Day 1 の再検査は不要とした。
8) 12 誘導心電図：TAK-385 投与前及び投与 2 時間後（±30 分）に実施した。
9) 無作為割付後、TAK-385 投与前に実施した。
10) DXA：Week 49 の Day 1 前 2 週間で実施することとした。Week 25 の Day 1 前に TAK-385 投与を中止した場合は、Week 49 の Day 1 には実施しないこととした。
11) 他の ADT を開始しなかった被験者及び TAK-385 の 12 週間以上の投与を完了した被験者のみ実施した。他の ADT を開始した被験者及び／又は TAK-385 の投与を 12 週間未満で完了とした被験者では実施しなかった。
12) TAK-385 最終投与後 30 日以内に他の ADT を開始した場合は、併用薬として他の ADT を記録した。
13) 血液学的検査：ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球分画、好中球絶対数及び血小板数
14) 血液生化学検査：ナトリウム、カリウム、AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP、総ビリルビン、尿酸、アルブミン、クレアチニン、BUN、カルシウム、クロール、リン、マグネシウム、二酸化炭素及びグルコース
15) 脂質検査：総コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール、低比重リポ蛋白コレステロール、トリグリセリド、甲状腺刺激ホルモン及び HbA1c
16) HbA1c はスクリーニング時のみ測定した。
17) 肝機能検査：AST、ALT、ALP 及び総ビリルビン
18) 尿検査：濁度及び色調、pH、尿比重、尿蛋白、尿中ケトン体、尿ビリルビン、尿潜血、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、尿糖及び尿中白血球
19) 薬物動態用に、以下のとおり血液を採取した：
    Week 1 の Day 1、Week 1 の Day 4、Week 2 の Day 1 及び Week 3 の Day 1：投与前
    Week 5 の Day 1：投与前及び投与 2 時間後（±30 分）
    Week 9 の Day 1：投与前
    Week 13 の Day 1：投与前及び投与 2 時間後（±30 分）
    Week 17 の Day 1、Week 25 の Day 1、Week 37 の Day 1 及び Week 49 の Day 1：投与前
    TAK-385 の 12 週間の投与を完了しなかった場合、治験終了時検査は TAK-385 最終投与 30 日後以降に可能な限り早く実施した。
20) CTC 評価用の血液検体は、スクリーニング時に全身疾患に対する以下のリスク基準に合致したすべての被験者で、ベースライン時に採取した：
    PSA が 10 ng/mL 以上又は Gleason スコア（生検又は病理組織学）が 8 以上又は遠隔転移（これらの基準は、IXRS による層別割付の基準の中リスク・高リスクとは異なる）
    Week 13 の Day 1 及び Week 25 の Day 1 にも検体を採取するが、分析はベースライン時に CTC 陽性であった被験者のみ実施することとした。

表 2.7.6.18-3　試験スケジュール（コア投与期：リュープロレリン群）

	スクリーニング	Week										治療期終了時 [1]	後観察期 [2]	治験終了時 [3]
		1		2	3	5	9	13	17・21	25	37	49	53	57	61
Day	-28～-1	1	4	1±1	1±1	1±1	1±1	1±2	1±2	1±2	1±2	1±7	1±7	1±7	1±7
同意取得	X														
リュープロレリン 22.5 mg 皮下投与		X						X		X	X				
人口統計学的データ	X														
既往歴 [4]	X														
バイタルサイン [5]	X	X [6]				X	X	X		X	X	X	X		
体重	X	X [6]				X	X	X		X	X	X	X		
身長・BMI	X											X			
12 誘導心電図	X	X [6]				X		X		X		X	X		
身体所見（診察）	X	X [6]								X		X	X		
ECOG performance assessment	X	X [6]								X		X	X		
胸部 X 線検査	X											X			
DXA（股関節及び脊椎）	X											X [7]			
AMS	X	X [6]				X		X		X	X	X	X	X	X [8]
EORTC QLQ-C30	X	X [6]				X		X		X	X	X	X	X	X [8]
EORTC QLQ-PR25	X	X [6]				X		X		X	X	X	X	X	X [8]
Pretreatment event・有害事象	X	X（リュープロレリン最終投与後 12 週+30 日まで記録した）													
重篤な有害事象	X	X（リュープロレリン最終投与後 12 週+30 日まで記録した）													
併用薬及び併用療法 [9]	X	X（リュープロレリン最終投与後 12 週+30 日まで記録した）													
検体採取／臨床検査															
血液学的検査 [10]	X	X [6]				X		X		X	X	X	X		
血液生化学検査 [11]	X	X [6]				X		X		X	X	X			
脂質検査 [12]	X [13]	X								X		X			
肝機能検査 [14]					X		X		X						
尿検査 [15]	X	X [6]						X		X		X			
PSA	X	X [6]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [8]
血清テストステロン・LH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [8]
FSH・SHBG	X	X [6]		X		X		X		X	X	X			X [8]
血液採取（PGx）		X													
BMP（尿及び血清）		X					X			X					
血清 NTx	X							X				X			
CTC [16]		X						X		X					

治験総括報告書 Table 9.e（5.3.5.4-4）から引用
ADT：アンドロゲン遮断療法、AMS：Aging Males' Symptoms、BMI：体格指数、BMP：ビス（モノアシルグリセロ）リン酸、CTC：末梢循環腫瘍細胞、DXA：dual energy x-ray absorptiometry、ECOG.：Eastern Cooperative Oncology Group、EORTC QLQ：European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire、FSH：卵胞刺激ホルモン、IXRS：interactive voice/Web response system、LH：黄体形成ホルモン、NTx：serum type I collagen cross-linked N-telopeptide、PGx：ファーマコゲノミクス、PSA：前立腺特異抗原、SHBG：性ホルモン結合グロブリン
明記しない限り、Day 1 の手順は、いずれもリュープロレリン投与前に実施した。

1) Week 53 又はリュープロレリン最終投与 16 週後とした。リュープロレリン最終投与後 16 週を経過しないうちに他の ADT を開始する場合は、他の ADT の開始前に可能な限り早く実施することとした。
2) Week 57 又はリュープロレリン最終投与 20 週後とした。他の ADT を開始した被験者は後観察期を実施しないこととした。
3) Week 61 又はリュープロレリン最終投与 24 週後とした。リュープロレリン投与中止後に他の ADT を開始する場合は、他の ADT の開始前（リュープロレリン最終投与 12 週+30 日後以降）に可能な限り早く実施することとした。
4) 前立腺癌についての既往歴、診断、過去の治療及び必要に応じて診断的生検又は術後の結果に基づく Gleason スコアを含む。
5) バイタルサイン：体温、心拍数並びに仰臥位及び立位血圧（収縮期及び拡張期）を含む。仰臥位血圧は、測定前 3～5 分間は仰臥位で安静にすることとした。立位血圧は、測定前 2 分間は立位の姿勢をとることとした。
6) スクリーニング期の検査を Week 1 の Day 1 前 3 日以内に実施した場合は、その結果をベースライン時の評価として使用できることとし、Week 1 の Day 1 の再検査は不要とした。
7) DXA：Week 49 の Day 1 前 2 週間で実施することとした。Week 25 の Day 1 前にリュープロレリン投与を中止した場合は、Week 49 の Day 1 には実施しないこととした。
8) 他の ADT を実施しなかった被験者のみ実施した。他の ADT を開始した被験者は実施しなかった。
9) リュープロレリン最終投与後 12 週+30 日以内に他の ADT を開始した場合は、併用薬として他の ADT を記録した。
10) 血液学的検査：ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球分画、好中球絶対数及び血小板数
11) 血液生化学検査：ナトリウム、カリウム、AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP、総ビリルビン、尿酸、アルブミン、クレアチニン、BUN、カルシウム、クロール、リン、マグネシウム、二酸化炭素及びグルコース
12) 脂質検査：総コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール、低比重リポ蛋白コレステロール、トリグリセリド、甲状腺刺激ホルモン及び HbA1c
13) HbA1c はスクリーニング時のみ測定した。
14) 肝機能検査：AST、ALT、ALP 及び総ビリルビン
15) 尿検査：濁度及び色調、pH、尿比重、尿蛋白、尿中ケトン体、尿ビリルビン、尿潜血、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、尿糖及び尿中白血球
16) CTC 評価用の血液検体は、スクリーニング時に全身疾患に対する以下のリスク基準に合致したすべての被験者で、ベースライン時に採取した：
PSA が 10 ng/mL 以上又は Gleason スコア（生検又は病理組織学）が 8 以上又は遠隔転移（これらの基準は、IXRS による層別割付の基準の中リスク・高リスクとは異なる）
Week 13 の Day 1 及び Week 25 の Day 1 にも検体を採取するが、分析はベースライン時に CTC 陽性であった被験者のみ実施することとした。

2.7.6.18.2 試験成績

2.7.6.18.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.18-4 に示した。

本剤 80 mg 群 56 例、本剤 120 mg 群 54 例及びリュープロレリン群 24 例が「安全性データの解析対象集団」に採用された。そのうち、本剤 80 mg 群では 16 例（29%）、本剤 120 mg 群では 19 例（35%）、リュープロレリン群では 4 例（17%）が治験薬の投与を中止し、その他の被験者は治験薬の投与を完了又は継続した。本剤群に割り付けられた被験者は、追加で 48 週間の治験薬の投与の継続が可能であったが、リュープロレリン群に割り付けられた被験者は 48 週後に治験薬の投与を完了した。主な治験薬投与終了理由は、治験実施計画書による投与完了（本剤 80 mg 群 14%、本剤 120 mg 群 15%、リュープロレリン群 83%）、同意撤回（いずれの投与群も 13%以下）及び有効性の欠如（いずれの投与群も 11%以下）であった。

表 2.7.6.18-4　被験者の内訳（安全性データの解析対象集団）

	TAK-385			リュープロレリン
	80 mg QD (n=56) 例数（%）	120 mg QD (n=54) 例数（%）	Total (n=110) 例数（%）	Q12W (n=24) 例数（%）
安全性データの解析対象集団	56	54	110	24
治験薬投与完了	8 (14)	8 (15)	16 (15)	20 (83)
治験薬投与継続	32 (57)	27 (50)	59 (54)	0
治験薬投与中止	16 (29)	19 (35)	35 (32)	4 (17)
治験完了	8 (14)	9 (17)	17 (15)	17 (71)
後観察期中	1 (2)	0	1 (1)	0
治験中止	15 (27)	18 (33)	33 (30)	7 (29)
治験薬投与終了理由				
有害事象	4 (7)	4 (7)	8 (7)	1 (4)
治験実施計画書による投与完了	8 (14)	8 (15)	16 (15)	20 (83)
追跡不能	0	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0
治験依頼者による治験中止	0	0	0	0
有効性の欠如	5 (9)	6 (11)	11 (10)	0
同意撤回	5 (9)	7 (13)	12 (11)	1 (4)
その他	2 (4)	2 (4)	4 (4)	2 (8)
治験終了理由				
追跡不能	0	2 (4)	2 (2)	0
治験依頼者による治験中止	0	0	0	0
同意撤回	8 (14)	10 (19)	18 (16)	1 (4)
治験完了	8 (14)	9 (17)	17 (15)	17 (71)
死亡	1 (2)	2 (4)	3 (3)	1 (4)
その他	6 (11)	4 (7)	10 (9)	5 (21)

治験総括報告書 Table 10.a（5.3.5.4-4）から引用
Q12W：12 週間に 1 回、QD：1 日 1 回

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.18-5 に示した。

人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはみられなかった。被験者のほとんどは白人であった。年齢及び年齢分布に投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.18-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性データの解析対象集団）

	TAK-385			リュープロレリン
	80 mg QD (n=56) 例数（%）	120 mg QD (n=54) 例数（%）	Total (n=110) 例数（%）	Q12W (n=24) 例数（%）
性別〔例数（%）〕				
男性	56 (100)	54 (100)	110 (100)	24 (100)
人種〔例数（%）〕				
白人	45 (80)	43 (80)	88 (80)	24 (100)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	9 (16)	10 (19)	19 (17)	0
ハワイ先住民又は太平洋諸島民	0	0	0	0
アジア人	2 (4)	1 (2)	3 (3)	0
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	0	0	0
その他	0	0	0	0
未報告	0	0	0	0
年齢（歳）[1]				
平均値（標準偏差）	72.3 (9.25)	72.1 (8.06)	72.2 (8.64)	68.3 (6.77)
身長（cm）				
平均値（標準偏差）	176.92 (8.855)	177.83 (8.459)	177.37 (8.635)	177.63 (7.580)
体重（kg）				
平均値（標準偏差）	90.49 (21.632)	92.16 (17.645)	91.31 (19.703)	96.10 (17.297)
BMI（kg/m^2）[2]				
平均値（標準偏差）	28.815 (5.9592)	29.077 (4.6509)	28.944 (5.3342)	30.452 (4.9601)
層別因子〔例数（%）〕[3]				
中リスク	51 (91)	50 (93)	101 (92)	23 (96)
高リスク	5 (9)	4 (7)	9 (8)	1 (4)
ECOG performance〔例数（%）〕				
0	52 (93)	49 (91)	101 (92)	24 (100)
1	4 (7)	5 (9)	9 (8)	0
PSA 値〔例数（%）〕				
20 ng/mL 以下	42 (75)	42 (78)	84 (76)	21 (88)
20 ng/mL 超	14 (25)	12 (22)	26 (24)	3 (13)
テストステロン値（nmol/L）				
平均値（標準偏差）	13.765 (4.6830)	15.139 (5.4871)	14.440 (5.1168)	11.363 (5.0204)
初回診断からの期間（年）[4]				
平均値（標準偏差）	6.1 (5.15) [5]	6.2 (5.33) [6]	6.2 (5.22) [7]	5.0 (5.20) [8]
初回診断時				
前立腺癌の種類〔例数（%）〕				
腺癌 NOS	52 (95)	53 (98)	105 (96)	24 (100)
上皮内腺癌 NOS	1 (2)	0	1 (<1)	0
その他	2 (4)	1 (2)	3 (3)	0
欠測	1	0	1	0
Gleason スコア〔例数（%）〕				
8 未満	40 (73)	41 (76)	81 (74)	17 (71)
8 以上	14 (25)	12 (22)	26 (24)	7 (29)
不明	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
欠測	1	0	1	0

治験総括報告書 Table 11.b、Table 11.c（5.3.5.4-4）を一部改変
BMI：体格指数、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、NOS：not otherwise specified、PSA：前立腺特異抗原、Q12W：12 週間に 1 回、QD：1 日 1 回
1) 同意取得時
2) スクリーニング時の身長及び体重から BMI を算出する。スクリーニング時の体重が使用できない場合、Week 1 の Day 1 の体重を用いた。
3) PSA が 20 ng/mL 超（スクリーニング時）及び Gleason スコアが 8～10 の場合は高リスクに層別割付された。その他は中リスクと判断された。
4) 初回診断からの期間=（初回投与日-初回診断日）/365.25
5) n=54
6) n=51
7) n=105
8) n=23

2.7.6.18.2.2 治験薬の曝露状況

本治験では、服薬率の評価に以下の 2 つの方法を用いた。

① 被験者が自己申告した服薬状況と治験薬の処方及び回収情報を組み合わせた治験責任医師／治験実施医療機関の評価（「補完あり」と定義）

② 被験者が自己申告した服薬状況（「補完なし」と定義）

「安全性データの解析対象集団」での治験薬の服薬率を表 2.7.6.18-6、服薬状況（補完なし）を表 2.7.6.18-7 に示した。

いずれの評価方法でも、すべての投与群で 98%以上の被験者が 4 週間以上の治験薬投与を完了した。投与 24 週時までの治験薬投与を完了した被験者の割合は、本剤群では 89%以上、リュープロレリン群では 96%であった。投与 48 週時までの治験薬投与を完了した被験者の割合は、本剤群では補完なしの場合 67%以上、補完ありの場合 81%以上、リュープロレリン群ではいずれの評価方法でも 83%であった。いずれの評価方法でも、すべての投与群で服薬率の中央値は、投与 24 週時が 98.977%以上、投与 48 週時が 97.187%以上であった。

治験薬の総投与量（補完なし）の平均値（標準偏差）は、本剤 80 mg 群では 31443.6（12653.03） mg、本剤 120 mg 群では 44539.3（19470.06） mg、リュープロレリン群では 87.2（10.09） mg であった。投与回数（補完なし）の平均値（標準偏差）は、本剤 80 mg 群では 391.2（157.85）回、本剤 120 mg 群では 373.5（162.53）回、リュープロレリン群では 3.9（0.45）回であった。投与期間の平均値は、本剤 80 mg 群では 58.59（22.606）週、本剤 120 mg 群では 57.27（22.980）週、リュープロレリン群では 46.57（5.519）週であった。

表 2.7.6.18-6　治験薬の服薬率（安全性データの解析対象集団）

	TAK-385			リュープロレリン
	80 mg QD (n=56) 例数（%）	120 mg QD (n=54) 例数（%）	Total (n=110) 例数（%）	Q12W (n=24) 例数（%）
補完なし				
完了例数〔例数（%）〕				
4 週間投与	55 (98)	53 (98)	108 (98)	24 (100)
12 週間投与	53 (95)	52 (96)	105 (95)	24 (100)
24 週間投与	50 (89)	50 (93)	100 (91)	23 (96)
36 週間投与	48 (86)	45 (83)	93 (85)	22 (92)
48 週間投与	43 (77)	36 (67)	79 (72)	20 (83)
60 週間投与	32 (57)	26 (48)	58 (53)	0
72 週間投与	15 (27)	14 (26)	29 (26)	0
84 週間投与	7 (13)	9 (17)	16 (15)	0
96 週間投与	0	1 (2)	1 (1)	0
服薬率（%）[1)]				
最初の 24 週間				
平均値（標準偏差）	88.513 (23.5200)	86.771 (26.6360)	87.658 (24.9974)	110.417 (20.7426)
中央値	98. 977	99.116	98.977	100.00
（最小値, 最大値）	(2.34, 101.46)	(1.57, 100.39)	(1.57, 101.46)	(100.00, 150.00)
最初の 48 週間				
平均値（標準偏差）	85.253 (25.6675)	82.461 (26.2754)	83.883 (25.8862)	96.875 (11.2107)
中央値	97.345	97.187	97.187	100.000
（最小値, 最大値）	(1.18, 101.77)	(0.79, 100.00)	(0.79, 101.77)	(50.00, 100.00)
服薬率〔例数（%）〕[1)]				
最初の 24 週間				
<80%	9 (16)	10 (19)	19 (17)	0
80%≤ - ≤120%	47 (84)	44 (81)	91 (83)	19 (79)
120%<	0	0	0	5 (21)
最初の 48 週間				
<80%	13 (23)	17 (31)	30 (27)	2 (8)
80%≤ - ≤120%	43 (77)	37 (69)	80 (73)	22 (92)
120%<	0	0	0	0
補完あり				
完了例数〔例数（%）〕				
4 週間投与	56 (100)	54 (100)	110 (100)	24 (100)
12 週間投与	53 (95)	53 (98)	106 (96)	24 (100)
24 週間投与	50 (89)	51 (94)	101 (92)	23 (96)
36 週間投与	49 (88)	47 (87)	96 (87)	22 (92)
48 週間投与	48 (86)	44 (81)	92 (84)	20 (83)
60 週間投与	34 (61)	28 (52)	62 (56)	0
72 週間投与	16 (29)	15 (28)	31 (28)	0
84 週間投与	8 (14)	9 (17)	17 (15)	0
96 週間投与	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0

表 2.7.6.18-6　治験薬の服薬率（安全性データの解析対象集団）（続き）

	TAK-385			リュープロレリン
	80 mg QD (n=56) 例数（%）	120 mg QD (n=54) 例数（%）	Total (n=110) 例数（%）	Q12W (n=24) 例数（%）
服薬率（%）[1]				
最初の 24 週間				
平均値（標準偏差）	98.177 (9.7140)	99.368 (2.5405)	98.762 (7.1491)	100.00 (0.0000)
中央値	100.000	100.000	100.000	100.000
（最小値, 最大値）	(30.51, 101.75)	(81.59, 100.59)	(30.51, 101.75)	(100.00, 100.00)
最初の 48 週間				
平均値（標準偏差）	97.807 (10.3365)	99.475 (1.4016)	98.626 (7.4544)	100.000 (0.0000)
中央値	100.000	99.951	100.000	100.000
（最小値, 最大値）	(30.51, 101.92)	(92.45, 100.39)	(30.51, 101.92)	(100.00, 100.00)
服薬率〔例数（%）〕[1]				
最初の 24 週間				
<80%	1 (2)	0	1 (<1)	0
80%≤ - ≤120%	55 (98)	54 (100)	109 (99)	24 (100)
120%<	0	0	0	0
最初の 48 週間				
<80%	2 (4)	0	2 (2)	0
80%≤ - ≤120%	54 (96)	54 (100)	108 (98)	24 (100)
120%<	0	0	0	0

治験総括報告書 Table 15.1.1.5A、Table 15.1.1.5C（5.3.5.4-4）を一部改変
Q12W：12 週間に 1 回、QD：1 日 1 回
1) 服薬率（%）=100*〔総投与量（mg）／想定総投与量（mg）〕とした。投与量が変更となった場合、想定投与量は投与量の変更に従い調整した。電子日誌で TAK-385 投与記録の欠測があり、かつ、被験者による未投与の旨の記録がない場合、電子日誌の記録から想定投与量を推定した。リュープロレリンが 12 週間未満の間隔で投与された場合、服薬率が 100%を超える可能性がある。

表 2.7.6.18-7　治験薬の服薬状況（補完なし）（安全性データの解析対象集団）

	TAK-385			リュープロレリン
	80 mg QD (n=56)	120 mg QD (n=54)	Total (n=110)	Q12W (n=24)
総投与量（mg）				
平均値	31443.6	44539.3	37872.4	87.2
（標準偏差）	(12653.03)	(19470.06)	(17560.25)	(10.09)
総投与回数				
平均値（標準偏差）	391.2 (157.85)	373.5 (162.53)	382.5 (159.67)	3.9 (0.45)
投与期間（週）[1]				
平均値（標準偏差）	58.59 (22.606)	57.27 (22.980)	57.94 (22.695)	46.57 (5.519)
1 日平均投与量（mg/日）[2]				
平均値（標準偏差）	80.792 (34.4518)	113.755 (34.6855)	96.974 (38.1830)	0.268 (0.0035)

治験総括報告書 Table 12.a（5.3.5.4-4）を一部改変
Q12W：12 週間に 1 回、QD：1 日 1 回
1) 本剤群：投与期間=（最終投与日-初回投与日+1）/7、
リュープロレリン群：投与期間=（最終投与日-初回投与日+84）/7。リュープロレリン群では、投与期間が（3 日の許容範囲を考慮して）333 日を超える場合は 48 週間とみなした。
2) 1 日平均投与量=総投与量（mg）／投与期間（日）

2.7.6.18.2.3 有効性の評価

24 週間を通して去勢レベル〔1.73 nmol/L（50 ng/dL）未満〕及びより低い去勢レベル〔0.69 nmol/L（20 ng/dL）未満〕への抑制が達成された被験者の割合は、本剤 80 mg 群（91%及び 70%）及び本剤 120 mg 群（91%及び 76%）とリュープロレリン群（96%及び 75%）で同

程度であった。また、48 週間を通して去勢レベル及びより低い去勢レベルが達成された被験者の割合も、本剤 80 mg 群（88%及び 59%）及び本剤 120 mg 群（83%及び 63%）とリュープロレリン群（92%及び 71%）で同程度であった。本治験では、本剤 80 mg 群又は本剤 120 mg 群のいずれかで、去勢レベルへの抑制が達成された被験者の割合の 95%信頼区間の下限が 90%を超えた場合、治験が成功したとみなすこととしていた。いずれの本剤群でもこの条件を達成できなかったが、24 週間の投与を完了した被験者を対象としたとき、本剤群（本剤 80 mg 群及び本剤 120 mg を併合した群）で、24 週間を通して去勢レベルへの抑制が達成された被験者の割合の推定値は 95%であり、本剤群での去勢の達成及び維持について、高い有効性が示唆された。

Day 1 に初回用量として本剤 320 mg を投与後、いずれの本剤群でも Day 4 でテストステロン濃度の平均値が大きく低下した。また、本剤各群でのテストステロン濃度の中央値は Day 4 までに去勢レベルである 1.73 nmol/L（50 ng/dL）未満となったが、リュープロレリン群ではベースラインから Day 4 までにテストステロン濃度が上昇した。Week 3 から Week 49 まで、本剤各群でのテストステロン濃度の中央値は、より低い去勢レベルである 0.69 nmol/L（20 ng/dL）未満まで低下した。リュープロレリン群でも、Week 5 までにより低い去勢レベルである 0.69 nmol/L（20 ng/dL）未満となり、Week 49 まで持続した。本剤群のうち 11 例は、テストステロン濃度が低下しなかった、又はテストステロン値は低下したが PSA 値が悪化したため、有効性の欠如とされた。

去勢レベルへの抑制が達成されるまでの期間は、リュープロレリン群と比較して本剤各群で短かった。本剤各群での去勢レベルへの抑制が達成されるまでの期間の中央値は 4 日であり、リュープロレリン群では 29 日であった。また、本剤各群でのより低い去勢レベルへの抑制が達成されるまでの期間の中央値は 15 日であり、リュープロレリン群では 29 日であった。テストステロン濃度が去勢レベルから回復するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線に、投与群間で大きな違いはみられなかった。

PSA 値の平均値及び中央値について、いずれの投与群でも Week 25 の Day 1 まで継続して低下し、中央値は Week 49 の Day 1 まで低下が継続した。PSA 値の低下率に、投与群間で大きな違いはみられなかった。Week 5 の Day 1 で PSA 値が 50%以上低下した被験者の割合は、本剤 80 mg 群では 75%、本剤 120 mg 群では 83%、リュープロレリン群では 17%であった。同時点で PSA 値が 90%以上低下した被験者の割合は、本剤 80 mg 群では 13%、本剤 120 mg 群では 6%、リュープロレリン群では 0%であった。

継続投与試験への参加又は早期の他の ADT の開始のいずれも選択せず、48 週間で投与を完了した被験者は、本剤 80 mg 群及び本剤 120 mg 群を合わせて 35 例と少なかった。テストステロン濃度は、本剤各群では投与終了時、後観察期及び治験終了時に去勢レベル〔1.73 nmol/L（50 ng/dL）〕を上回る値まで上昇した。リュープロレリン群では、テストステロン濃度の平均値は低く、中央値は治験終了時まで去勢レベルが維持された。本剤各群ではテストステロン濃度が回復したにもかかわらず、投与終了時から治験終了時までの 8 週間で PSA 値の変化は平均値、中央値とも比較的小さかった。

AMS 総スコアのベースラインからの変化率は、いずれの投与群でもそれぞれの評価時点で、症状の悪化を示す 15%を超える上昇がみられた。EORTC QLQ-C30 の Global QOL スコアについて、本剤 80 mg 群及び本剤 120 mg 群とリュープロレリン群との間に大きな違いはみられ

なかった。事後解析の結果、EORTC QLQ-C30 のいくつかの項目について、リュープロレリン群と比較して本剤群で良好な結果がみられた。Week 25 の Day 1 での EORTC QLQ-C30 の Global QOL のベースラインからの変化量に、投与群間で大きな違いはみられなかった。EORTC QLQ-PR25 では、特に性行為、ホルモン療法関連症状について、いずれの投与群でも QOL の悪化がみられた。48 週間投与後の 12 週間の回復期のデータを有する少数の被験者集団では、テストステロン濃度の回復と一致して、AMS 及び EORTC QLQ-PR25 の性行為といった QOL について、リュープロレリン群と比較して本剤各群でより改善がみられた。

2.7.6.18.2.4 薬物動態の解析

前立腺癌患者での TAK-385 の血漿中濃度は、Day 1 に初回用量として 320 mg を投与したとき、約 40 時間の消失半減期と一致して、最初の 1 週間で定常状態に達した。TAK-385 の全身曝露量の増加は、48 週間の投与期間を通してほぼ投与量に比例しており、本剤 80 mg 又は 120 mg を投与したときのトラフ時の血漿中濃度の中央値は、それぞれテストステロン抑制が期待される 4 ng/mL 又はその約 2 倍を超える値であった。

2.7.6.18.2.5 薬力学的作用の解析

テストステロン値の変化は、LH 及び FSH のベースラインからの変化と一致していた。本剤 80 mg 群及び本剤 120 mg 群での LH の平均値及び中央値は急速に低下し、一貫して低値であった。SHBG 値の平均値に相対的な変化はなく、投与群間で大きな違いはみられなかった。

2.7.6.18.2.6 バイオマーカーの解析

CTC 評価のため、70 例から 145 検体を採取した。そのうち 69 検体について、EPIC®アッセイを用いて前立腺特異的抗原を分析した。しかし、本治験に組み入れられた被験者では、信頼性のある検出閾値（7 per slide 超）を超える CTC 数が少なかったため、結論は得られなかった。

2.7.6.18.2.7 安全性の評価

（1）有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.18-8 に示した。

有害事象の発現頻度は、本剤 80 mg 群で 95%（53/56 例）、本剤 120 mg 群で 96%（52/54 例）、リュープロレリン群で 96%（23/24 例）と、いずれの投与群でも 95%以上であった。Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、本剤 80 mg 群で 16%（9/56 例）、本剤 120 mg 群で 15%（8/54 例）、リュープロレリン群で 8%（2/24 例）と、リュープロレリン群と比較して本剤群で高かった。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、本剤 80 mg 群で 80%（45/56 例）、本剤 120 mg 群で 85%（46/54 例）、リュープロレリン群で 75%（18/24 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤 120 mg 群の 1 例に発現した。治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 80 mg 群で 7%（4/56 例）、本剤 120 mg 群で 7%（4/54 例）であり、リュープロレリン群ではみられなかった。治験期間中の死亡例は、本剤 80 mg 群の 1 例、本剤 120 mg 群の 2 例、リュープロレリン群の 1 例であった。

表 2.7.6.18-8　有害事象の概要（安全性データの解析対象集団）

	TAK-385			リュープロレリン
	80 mg QD (n=56)	120 mg QD (n=54)	Total (n=110)	Q12W (n=24)
有害事象	53 (95)	52 (96)	105 (95)	23 (96)
Grade 3 以上の有害事象	9 (16)	8 (15)	17 (15)	2 (8)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	45 (80)	46 (85)	91 (83)	18 (75)
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	3 (5)	1 (2)	4 (4)	1 (4)
重篤な有害事象	8 (14)	6 (11)	14 (13)	2 (8)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	1 (2)	1 (1)	0
投与中止に至った有害事象	4 (7)	4 (7)	8 (7)	0
死亡	1 (2)	2 (4)	3 (3)	1 (4)

治験総括報告書 Table 12.c（5.3.5.4-4）から引用
Q12W：12 週間に 1 回、QD：1 日 1 回
数字は例数、（ ）内は%

（2）有害事象

すべての有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.18-9 に示した。

発現頻度がいずれかの投与群で 10%以上であった有害事象は、ほてり〔本剤 80 mg 群、本剤 120 mg 群及びリュープロレリン群でそれぞれ 55%（31/56 例）、65%（35/54 例）及び 63%（15/24 例）、以降同順〕、疲労〔20%（11/56 例）、31%（17/54 例）及び 29%（7/24 例）〕、白内障〔13%（7/56 例）、24%（13/54 例）及び 0%〕、関節痛〔13%（7/56 例）、11%（6/54 例）及び 8%（2/24 例）〕、筋肉痛〔0%（0/56 例）、0%（0/54 例）及び 13%（3/24 例）〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔13%（7/56 例）、6%（3/54 例）及び 17%（4/24 例）〕、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加〔11%（6/56 例）、2%（1/54 例）及び 13%（3/24 例）〕、尿路感染〔11%（6/56 例）、4%（2/54 例）及び 4%（1/24 例）〕、多汗症〔4%（2/56 例）、2%（1/54 例）及び 13%（3/24 例）〕、糖尿病〔2%（1/56 例）、0%（0/54 例）及び 13%（3/24 例）〕及び頻尿〔4%（2/56 例）、0%（0/54 例）及び 13%（3/24 例）〕であった。本剤群の白内障を除き、有害事象の発現パターンに投与群間で大きな違いはみられなかった。なお、本治験では、本剤群の被験者のみベースライン及び後観察期に眼科検査を実施した。そのため、リュープロレリン群での眼関連有害事象がなかったと考えられた。

Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、本剤 80 mg 群で 16%（9/56 例）、本剤 120 mg 群で 15%（8/54 例）、リュープロレリン群で 8%（2/24 例）であった。本剤 80 mg 群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 2 例にみられたが、その他の Grade 3 以上の有害事象の発現例数はいずれも 1 例であった。

表 2.7.6.18-9　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	TAK-385 80 mg QD (n=56)	TAK-385 120 mg QD (n=54)	TAK-385 Total (n=110)	リュープロレリン Q12W (n=24)
有害事象発現例数	53 (95)	52 (96)	105 (95)	23 (96)
血管障害	33 (59)	38 (70)	71 (65)	15 (63)
ほてり	31 (55)	35 (65)	66 (60)	15 (63)
高血圧	1 (2)	3 (6)	4 (4)	1 (4)
低血圧	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
大動脈硬化症	1 (2)	0	1 (<1)	0
深部静脈血栓症	0	1 (2)	1 (<1)	0
末梢冷感	1 (2)	0	1 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (27)	24 (44)	39 (35)	10 (42)
疲労	11 (20)	17 (31)	28 (25)	7 (29)
無力症	2 (4)	1 (2)	3 (3)	1 (4)
倦怠感	0	0	0	1 (4)
胸痛	0	2 (4)	2 (2)	0
非心臓性胸痛	0	1 (2)	1 (<1)	1 (4)
疼痛	1 (2)	0	1 (<1)	0
インフルエンザ様疾患	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
末梢腫脹	0	1 (2)	1 (<1)	1 (4)
発熱	3 (5)	0	3 (3)	0
注射部位紅斑	0	0	0	1 (4)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (4)
注射部位そう痒感	0	0	0	1 (4)
死亡	0	1 (2)	1 (<1)	0
突然死	0	1 (2)	1 (<1)	0
悪寒	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
末梢性浮腫	0	2 (4)	2 (2)	0
歩行障害	0	0	0	1 (4)
筋骨格系および結合組織障害	21 (38)	19 (35)	40 (36)	9 (38)
背部痛	3 (5)	2 (4)	5 (5)	1 (4)
四肢痛	4 (7)	2 (4)	6 (5)	0
筋骨格痛	0	4 (7)	4 (4)	0
頚部痛	1 (2)	2 (4)	3 (3)	1 (4)
筋骨格系胸痛	0	2 (4)	2 (2)	0
側腹部痛	0	1 (2)	1 (<1)	0
関節痛	7 (13)	6 (11)	13 (12)	2 (8)
関節腫脹	0	2 (4)	2 (2)	0
関節硬直	1 (2)	0	1 (<1)	0
骨減少症	2 (4)	2 (4)	4 (4)	0
骨粗鬆症	1 (2)	0	1 (<1)	0
筋痙縮	1 (2)	0	1 (<1)	2 (8)
筋攣縮	1 (2)	0	1 (<1)	0
関節炎	2 (4)	1 (2)	3 (3)	0
筋肉痛	0	0	0	3 (13)
筋力低下	1 (2)	2 (4)	3 (3)	0
鼡径部痛	1 (2)	2 (4)	3 (3)	0
骨痛	0	1 (2)	1 (<1)	0
顎痛	1 (2)	0	1 (<1)	0
腱炎	1 (2)	0	1 (<1)	0
弾発指	1 (2)	0	1 (<1)	0
骨喪失	0	1 (2)	1 (<1)	0
椎間板突出	0	1 (2)	1 (<1)	0
椎間孔狭窄	0	1 (2)	1 (<1)	0
筋骨格硬直	0	1 (2)	1 (<1)	0

表 2.7.6.18-9　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	TAK-385 80 mg QD (n=56)	TAK-385 120 mg QD (n=54)	TAK-385 Total (n=110)	リュープロレリン Q12W (n=24)
変形性関節症	0	1 (2)	1 (<1)	0
乾癬性関節症	0	0	0	1 (4)
脊椎炎	1 (2)	0	1 (<1)	0
臨床検査	17 (30)	14 (26)	31 (28)	9 (38)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (13)	3 (6)	10 (9)	4 (17)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (11)	1 (2)	7 (6)	3 (13)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (5)	1 (2)	4 (4)	2 (8)
血中ビリルビン増加	1 (2)	0	1 (<1)	0
肝酵素上昇	0	1 (2)	1 (<1)	0
体重増加	3 (5)	2 (4)	5 (5)	0
体重減少	1 (2)	0	1 (<1)	2 (8)
眼科検査異常	1 (2)	0	1 (<1)	0
血中トリグリセリド増加	3 (5)	0	3 (3)	1 (4)
前立腺特異性抗原増加	1 (2)	1 (2)	2 (2)	1 (4)
血中コレステロール増加	0	2 (4)	2 (2)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (2)	0	1 (<1)	0
血中ブドウ糖増加	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
グリコヘモグロビン増加	0	1 (2)	1 (<1)	0
眼圧検査異常	0	1 (2)	1 (<1)	0
視神経乳頭陥凹／乳頭比増加	1 (2)	0	1 (<1)	0
血中クレアチニン増加	0	1 (2)	1 (<1)	0
糸球体濾過率減少	1 (2)	0	1 (<1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (4)	0	2 (2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2)	0	1 (<1)	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (2)	0	1 (<1)	1 (4)
尿中ブドウ糖陽性	1 (2)	0	1 (<1)	0
尿中亜硝酸塩	1 (2)	0	1 (<1)	0
尿中蛋白陽性	1 (2)	0	1 (<1)	0
尿中白血球	0	0	0	1 (4)
心拍数不整	1 (2)	0	1 (<1)	0
尿中ケトン体陽性	1 (2)	0	1 (<1)	0
血中リン増加	1 (2)	0	1 (<1)	0
血中カリウム増加	1 (2)	0	1 (<1)	0
骨密度減少	0	1 (2)	1 (<1)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (2)	1 (<1)	0
血中テストステロン増加	0	0	0	1 (4)
尿量減少	0	1 (2)	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	20 (36)	14 (26)	34 (31)	5 (21)
鼻咽頭炎	4 (7)	5 (9)	9 (8)	1 (4)
副鼻腔炎	3 (5)	2 (4)	5 (5)	1 (4)
上気道感染	2 (4)	1 (2)	3 (3)	1 (4)
尿路感染	6 (11)	2 (4)	8 (7)	1 (4)
ウイルス性胃腸炎	0	3 (6)	3 (3)	0
真菌感染	0	0	0	1 (4)
爪真菌症	1 (2)	0	1 (<1)	0
帯状疱疹	0	1 (2)	1 (<1)	0
口腔ヘルペス	1 (2)	0	1 (<1)	0
インフルエンザ	1 (2)	0	1 (<1)	1 (4)

表 2.7.6.18-9　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	TAK-385 80 mg QD (n=56)	TAK-385 120 mg QD (n=54)	TAK-385 Total (n=110)	リュープロレリン Q12W (n=24)
気管支炎	1 (2)	0	1 (<1)	0
下気道感染	1 (2)	0	1 (<1)	0
歯感染	1 (2)	0	1 (<1)	0
中耳炎	1 (2)	0	1 (<1)	0
結膜炎	1 (2)	0	1 (<1)	0
敗血症	1 (2)	0	1 (<1)	0
眼障害	19 (34)	19 (35)	38 (35)	0
白内障	7 (13)	13 (24)	20 (18)	0
視力低下	2 (4)	4 (7)	6 (5)	0
黄斑変性	1 (2)	0	1 (<1)	0
黄斑線維症	1 (2)	0	1 (<1)	0
黄斑症	1 (2)	0	1 (<1)	0
網膜変性	0	1 (2)	1 (<1)	0
硝子体癒着	1 (2)	0	1 (<1)	0
硝子体剥離	1 (2)	0	1 (<1)	0
硝子体浮遊物	1 (2)	0	1 (<1)	0
眼乾燥	3 (5)	0	3 (3)	0
霧視	0	2 (4)	2 (2)	0
複視	0	1 (2)	1 (<1)	0
瞼裂斑	0	2 (4)	2 (2)	0
緑内障	1 (2)	0	1 (<1)	0
開放隅角緑内障	0	1 (2)	1 (<1)	0
眼瞼炎	0	1 (2)	1 (<1)	0
眼瞼浮腫	1 (2)	0	1 (<1)	0
網膜血管障害	1 (2)	0	1 (<1)	0
網膜静脈閉塞	1 (2)	0	1 (<1)	0
結膜出血	1 (2)	0	1 (<1)	0
結膜浮腫	0	1 (2)	1 (<1)	0
角膜リポイド環	0	1 (2)	1 (<1)	0
眼刺激	1 (2)	0	1 (<1)	0
両眼球運動障害	0	1 (2)	1 (<1)	0
視神経乳頭陥凹	0	1 (2)	1 (<1)	0
遠視	0	1 (2)	1 (<1)	0
黄斑浮腫	0	1 (2)	1 (<1)	0
網膜症	1 (2)	0	1 (<1)	0
上強膜炎	1 (2)	0	1 (<1)	0
神経系障害	14 (25)	14 (26)	28 (25)	5 (21)
失神	3 (5)	2 (4)	5 (5)	0
嗜眠	1 (2)	1 (2)	2 (2)	1 (4)
意識消失	1 (2)	0	1 (<1)	0
頭痛	2 (4)	3 (6)	5 (5)	1 (4)
浮動性めまい	1 (2)	4 (7)	5 (5)	0
失神寸前の状態	0	1 (2)	1 (<1)	0
脳出血	1 (2)	0	1 (<1)	0
脳血管発作	1 (2)	0	1 (<1)	0
塞栓性脳卒中	0	1 (2)	1 (<1)	0
坐骨神経痛	1 (2)	2 (4)	3 (3)	0
錯感覚	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
知覚過敏	1 (2)	0	1 (<1)	0
感覚鈍麻	1 (2)	0	1 (<1)	0
運動失調	0	1 (2)	1 (<1)	0

表 2.7.6.18-9　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	TAK-385 80 mg QD (n=56)	 120 mg QD (n=54)	 Total (n=110)	リュープロレリン Q12W (n=24)
平衡障害	0	0	0	1 (4)
神経痛	0	0	0	1 (4)
下肢静止不能症候群	1 (2)	0	1 (<1)	0
構語障害	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
会話障害	1 (2)	0	1 (<1)	0
一過性脳虚血発作	1 (2)	0	1 (<1)	1 (4)
注意力障害	0	1 (2)	1 (<1)	0
神経圧迫	0	0	0	1 (4)
パーキンソン病	1 (2)	0	1 (<1)	0
胃腸障害	11 (20)	14 (26)	25 (23)	4 (17)
便秘	2 (4)	4 (7)	6 (5)	0
胃食道逆流性疾患	1 (2)	0	1 (<1)	0
下痢	3 (5)	3 (6)	6 (5)	0
悪心	1 (2)	4 (7)	5 (5)	0
嘔吐	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
口内乾燥	2 (4)	0	2 (2)	1 (4)
大腸ポリープ	0	1 (2)	1 (<1)	1 (4)
歯の障害	1 (2)	0	1 (<1)	0
埋伏歯	0	0	0	1 (4)
腹部膨満	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
鼓腸	0	1 (2)	1 (<1)	0
腹痛	0	2 (4)	2 (2)	0
鼠径ヘルニア	0	2 (4)	2 (2)	0
裂肛	0	0	0	1 (4)
歯痛	1 (2)	0	1 (<1)	0
歯髄障害	0	1 (2)	1 (<1)	0
消化不良	1 (2)	0	1 (<1)	0
嚥下障害	0	1 (2)	1 (<1)	0
腸閉塞	1 (2)	0	1 (<1)	0
痔核	0	1 (2)	1 (<1)	0
直腸出血	0	1 (2)	1 (<1)	0
血便排泄	1 (2)	0	1 (<1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (20)	7 (13)	18 (16)	4 (17)
咳嗽	3 (5)	2 (4)	5 (5)	1 (4)
湿性咳嗽	1 (2)	0	1 (<1)	0
変色痰	0	1 (2)	1 (<1)	0
鼻閉	1 (2)	2 (4)	3 (3)	2 (8)
口腔咽頭痛	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
発声障害	0	1 (2)	1 (<1)	0
くしゃみ	0	1 (2)	1 (<1)	0
上気道うっ血	1 (2)	0	1 (<1)	0
上気道咳症候群	0	1 (2)	1 (<1)	0
呼吸困難	1 (2)	1 (2)	2 (2)	1 (4)
労作性呼吸困難	1 (2)	0	1 (<1)	0
慢性閉塞性肺疾患	2 (4)	0	2 (2)	1 (4)
肺気腫	1 (2)	0	1 (<1)	0
肺浸潤	1 (2)	0	1 (<1)	0
呼吸時疼痛	1 (2)	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.18-9　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	TAK-385 80 mg QD (n=56)	TAK-385 120 mg QD (n=54)	TAK-385 Total (n=110)	リュープロレリン Q12W (n=24)
皮膚および皮下組織障害	7 (13)	9 (17)	16 (15)	4 (17)
多汗症	2 (4)	1 (2)	3 (3)	3 (13)
冷汗	0	1 (2)	1 (<1)	0
寝汗	0	1 (2)	1 (<1)	0
発疹	2 (4)	2 (4)	4 (4)	0
脱毛症	0	2 (4)	2 (2)	0
貧毛症	1 (2)	0	1 (<1)	0
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (4)
過角化	1 (2)	0	1 (<1)	0
毛髪成長異常	0	1 (2)	1 (<1)	0
そう痒症	0	1 (2)	1 (<1)	0
乾癬	1 (2)	0	1 (<1)	0
精神障害	6 (11)	10 (19)	16 (15)	3 (13)
不眠症	1 (2)	4 (7)	5 (5)	2 (8)
リビドー減退	1 (2)	3 (6)	4 (4)	1 (4)
不安	2 (4)	1 (2)	3 (3)	0
激越	0	1 (2)	1 (<1)	0
うつ病	0	3 (6)	3 (3)	0
感情不安定	0	0	0	1 (4)
錯乱状態	1 (2)	0	1 (<1)	0
気分変化	0	1 (2)	1 (<1)	0
気分動揺	1 (2)	0	1 (<1)	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (13)	9 (17)	16 (15)	2 (8)
転倒	3 (5)	2 (4)	5 (5)	1 (4)
節足動物咬傷	2 (4)	0	2 (2)	0
節足動物刺傷	0	0	0	1 (4)
挫傷	0	3 (6)	3 (3)	0
裂傷	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
皮膚擦過傷	0	1 (2)	1 (<1)	0
皮下血腫	0	1 (2)	1 (<1)	0
手骨折	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
靱帯捻挫	1 (2)	0	1 (<1)	0
肉離れ	0	1 (2)	1 (<1)	0
処置による疼痛	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
処置後挫傷	1 (2)	0	1 (<1)	0
四肢損傷	1 (2)	0	1 (<1)	0
歯牙破折	0	1 (2)	1 (<1)	0
関節脱臼	1 (2)	0	1 (<1)	0
頚椎骨折	1 (2)	0	1 (<1)	0
処置後尿漏出	1 (2)	0	1 (<1)	0
代謝および栄養障害	9 (16)	4 (7)	13 (12)	5 (21)
高コレステロール血症	3 (5)	0	3 (3)	2 (8)
糖尿病	1 (2)	0	1 (<1)	3 (13)
食欲減退	1 (2)	0	1 (<1)	0
食欲亢進	1 (2)	0	1 (<1)	0
高カルシウム血症	0	1 (2)	1 (<1)	0
痛風	0	1 (2)	1 (<1)	0
ビタミンＤ欠乏	0	1 (2)	1 (<1)	0
体重変動	1 (2)	0	1 (<1)	0
耐糖能障害	0	1 (2)	1 (<1)	0
高脂血症	1 (2)	0	1 (<1)	0
低血糖	1 (2)	0	1 (<1)	0
低ナトリウム血症	1 (2)	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.18-9　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	TAK-385 80 mg QD (n=56)	TAK-385 120 mg QD (n=54)	TAK-385 Total (n=110)	リュープロレリン Q12W (n=24)
腎および尿路障害	5 (9)	6 (11)	11 (10)	5 (21)
頻尿	2 (4)	0	2 (2)	3 (13)
尿失禁	1 (2)	2 (4)	3 (3)	1 (4)
排尿困難	0	1 (2)	1 (<1)	1 (4)
失禁	1 (2)	0	1 (<1)	0
尿閉	0	1 (2)	1 (<1)	0
尿流量減少	1 (2)	0	1 (<1)	0
腎結石症	0	2 (4)	2 (2)	1 (4)
血尿	2 (4)	0	2 (2)	0
腎嚢胞	0	1 (2)	1 (<1)	0
夜間頻尿	0	0	0	1 (4)
生殖系および乳房障害	9 (16)	3 (6)	12 (11)	4 (17)
女性化乳房	3 (5)	2 (4)	5 (5)	0
乳房腫大	1 (2)	0	1 (<1)	0
乳房圧痛	2 (4)	0	2 (2)	1 (4)
乳房分泌	1 (2)	0	1 (<1)	0
乳頭痛	0	0	0	1 (4)
勃起不全	2 (4)	0	2 (2)	1 (4)
精巣萎縮	1 (2)	1 (2)	2 (2)	1 (4)
良性前立腺肥大症	1 (2)	0	1 (<1)	0
心臓障害	3 (5)	8 (15)	11 (10)	2 (8)
心房細動	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
心房粗動	0	2 (4)	2 (2)	0
洞性徐脈	0	1 (2)	1 (<1)	0
頻脈	1 (2)	0	1 (<1)	1 (4)
不整脈	0	1 (2)	1 (<1)	0
徐脈	1 (2)	0	1 (<1)	0
急性冠動脈症候群	0	1 (2)	1 (<1)	0
心筋梗塞	0	0	0	1 (4)
第一度房室ブロック	0	1 (2)	1 (<1)	0
動悸	0	1 (2)	1 (<1)	0
耳および迷路障害	2 (4)	2 (4)	4 (4)	0
耳鳴	1 (2)	0	1 (<1)	0
回転性めまい	0	1 (2)	1 (<1)	0
前庭障害	0	1 (2)	1 (<1)	0
中耳滲出液	1 (2)	0	1 (<1)	0
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）	3 (5)	1 (2)	4 (4)	0
膀胱癌	1 (2)	0	1 (<1)	0
骨転移	1 (2)	0	1 (<1)	0
原発性後天性結膜メラノーシス	0	1 (2)	1 (<1)	0
基底細胞癌	1 (2)	0	1 (<1)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (5)	0	3 (3)	0
角膜ジストロフィー	3 (5)	0	3 (3)	0
血液およびリンパ系障害	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
貧血	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
肝胆道系障害	2 (4)	0	2 (2)	0
胆石症	2 (4)	0	2 (2)	0

表 2.7.6.18-9　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	TAK-385 80 mg QD (n=56)	 120 mg QD (n=54)	 Total (n=110)	リュープロレリン Q12W (n=24)
免疫系障害	0	1 (2)	1 (<1)	0
造影剤アレルギー	0	1 (2)	1 (<1)	0

治験総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.5.4-4）を一部改変
PT：基本語、Q12W：12 週間に 1 回、QD：1 日 1 回、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

(3) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.18-10 に示した。

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、本剤 80 mg 群で 80%（45/56 例）、本剤 120 mg 群で 85%（46/54 例）、リュープロレリン群で 75%（18/24 例）であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。最も発現頻度が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ほてり〔本剤 80 mg 群、本剤 120 mg 及びリュープロレリン群でそれぞれ 54%（30/56 例）、61%（33/54 例）及び 54%（13/24 例）、以降同順〕であり、いずれの投与群でも半数以上にみられた。次に発現頻度が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疲労〔18%（10/56 例）、30%（16/54 例）及び 25%（6/24 例）〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔13%（7/56 例）、6%（3/54 例）及び 13%（3/24 例）〕及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加〔11%（6/56 例）、2%（1/54 例）及び 8%（2/24 例）〕であった。その他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いずれの投与群でも 10%未満であった。

表 2.7.6.18-10　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
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	TAK-385 80 mg QD (n=56)	 120 mg QD (n=54)	 Total (n=110)	リュープロレリン Q12W (n=24)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例数	45 (80)	46 (85)	91 (83)	18 (75)
血管障害	32 (57)	34 (63)	66 (60)	13 (54)
ほてり	30 (54)	33 (61)	63 (57)	13 (54)
高血圧	1 (2)	2 (4)	3 (3)	0
低血圧	1 (2)	0	1 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (20)	19 (35)	30 (27)	9 (38)
疲労	10 (18)	16 (30)	26 (24)	6 (25)
無力症	0	1 (2)	1 (<1)	1 (4)
倦怠感	0	0	0	1 (4)
注射部位紅斑	0	0	0	1 (4)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (4)
注射部位そう痒感	0	0	0	1 (4)
胸痛	0	1 (2)	1 (<1)	0
疼痛	1 (2)	0	1 (<1)	0
歩行障害	0	0	0	1 (4)
末梢腫脹	0	0	0	1 (4)
末梢性浮腫	0	1 (2)	1 (<1)	0

表 2.7.6.18-10　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
（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	TAK-385 80 mg QD (n=56)	TAK-385 120 mg QD (n=54)	TAK-385 Total (n=110)	リュープロレリン Q12W (n=24)
臨床検査	11 (20)	8 (15)	19 (17)	5 (21)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (13)	3 (6)	10 (9)	3 (13)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (11)	1 (2)	7 (6)	2 (8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (5)	1 (2)	4 (4)	1 (4)
肝酵素上昇	0	1 (2)	1 (<1)	0
体重増加	2 (4)	2 (4)	4 (4)	0
眼科検査異常	1 (2)	0	1 (<1)	0
体重減少	0	0	0	1 (4)
血中ブドウ糖増加	0	1 (2)	1 (<1)	0
グリコヘモグロビン増加	0	1 (2)	1 (<1)	0
尿中ケトン体陽性	1 (2)	0	1 (<1)	0
骨密度減少	0	1 (2)	1 (<1)	0
血中テストステロン増加	0	0	0	1 (4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2)	0	1 (<1)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (2)	0	1 (<1)	0
尿中亜硝酸塩	1 (2)	0	1 (<1)	0
尿中蛋白陽性	1 (2)	0	1 (<1)	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (2)	0	1 (<1)	0
神経系障害	5 (9)	7 (13)	12 (11)	2 (8)
嗜眠	1 (2)	1 (2)	2 (2)	1 (4)
失神	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
頭痛	2 (4)	1 (2)	3 (3)	0
浮動性めまい	1 (2)	2 (4)	3 (3)	0
塞栓性脳卒中	0	1 (2)	1 (<1)	0
運動失調	0	1 (2)	1 (<1)	0
注意力障害	0	1 (2)	1 (<1)	0
錯感覚	0	1 (2)	1 (<1)	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (4)
生殖系および乳房障害	8 (14)	2 (4)	10 (9)	4 (17)
女性化乳房	3 (5)	1 (2)	4 (4)	0
乳房腫大	1 (2)	0	1 (<1)	0
乳房圧痛	2 (4)	0	2 (2)	1 (4)
乳房分泌	1 (2)	0	1 (<1)	0
乳頭痛	0	0	0	1 (4)
精巣萎縮	1 (2)	1 (2)	2 (2)	1 (4)
勃起不全	1 (2)	0	1 (<1)	1 (4)
筋骨格系および結合組織障害	7 (13)	5 (9)	12 (11)	1 (4)
関節痛	3 (5)	0	3 (3)	0
関節腫脹	0	1 (2)	1 (<1)	0
骨減少症	2 (4)	1 (2)	3 (3)	0
骨粗鬆症	1 (2)	0	1 (<1)	0
筋力低下	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
骨喪失	0	1 (2)	1 (<1)	0
筋肉痛	0	0	0	1 (4)
筋攣縮	1 (2)	0	1 (<1)	0
筋骨格痛	0	1 (2)	1 (<1)	0
筋骨格硬直	0	1 (2)	1 (<1)	0
鼡径部痛	0	1 (2)	1 (<1)	0

表 2.7.6.18-10　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
（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	TAK-385 80 mg QD (n=56)	TAK-385 120 mg QD (n=54)	TAK-385 Total (n=110)	リュープロレリン Q12W (n=24)
精神障害	3 (5)	7 (13)	10 (9)	2 (8)
不眠症	1 (2)	3 (6)	4 (4)	0
リビドー減退	1 (2)	2 (4)	3 (3)	1 (4)
激越	0	1 (2)	1 (<1)	0
不安	0	1 (2)	1 (<1)	0
感情不安定	0	0	0	1 (4)
うつ病	0	1 (2)	1 (<1)	0
気分変化	0	1 (2)	1 (<1)	0
気分動揺	1 (2)	0	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (7)	5 (9)	9 (8)	2 (8)
多汗症	2 (4)	0	2 (2)	2 (8)
寝汗	0	1 (2)	1 (<1)	0
脱毛症	0	2 (4)	2 (2)	0
貧毛症	1 (2)	0	1 (<1)	0
発疹	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
毛髪成長異常	0	1 (2)	1 (<1)	0
眼障害	6 (11)	4 (7)	10 (9)	0
白内障	3 (5)	4 (7)	7 (6)	0
硝子体癒着	1 (2)	0	1 (<1)	0
硝子体剥離	1 (2)	0	1 (<1)	0
硝子体浮遊物	1 (2)	0	1 (<1)	0
視力低下	1 (2)	0	1 (<1)	0
胃腸障害	3 (5)	5 (9)	8 (7)	0
悪心	1 (2)	2 (4)	3 (3)	0
嘔吐	1 (2)	0	1 (<1)	0
下痢	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0
便秘	0	1 (2)	1 (<1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (2)	0	1 (<1)	0
直腸出血	0	1 (2)	1 (<1)	0
代謝および栄養障害	3 (5)	0	3 (3)	1 (4)
食欲減退	1 (2)	0	1 (<1)	0
食欲亢進	1 (2)	0	1 (<1)	0
糖尿病	0	0	0	1 (4)
体重変動	1 (2)	0	1 (<1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5)	0	3 (3)	0
呼吸困難	1 (2)	0	1 (<1)	0
労作性呼吸困難	1 (2)	0	1 (<1)	0
肺浸潤	1 (2)	0	1 (<1)	0
腎および尿路障害	0	0	0	2 (8)
頻尿	0	0	0	1 (4)
尿失禁	0	0	0	1 (4)
夜間頻尿	0	0	0	1 (4)
心臓障害	0	1 (2)	1 (<1)	0
心房細動	0	1 (2)	1 (<1)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (2)	0	1 (<1)	0
角膜ジストロフィー	1 (2)	0	1 (<1)	0
耳および迷路障害	1 (2)	0	1 (<1)	0
耳鳴	1 (2)	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.18-10　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
（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	TAK-385 80 mg QD (n=56)	TAK-385 120 mg QD (n=54)	TAK-385 Total (n=110)	リュープロレリン Q12W (n=24)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2)	0	1 (<1)	0
転倒	1 (2)	0	1 (<1)	0

治験総括報告書 Table 15.3.1.6（5.3.5.4-4）を一部改変
PT：基本語、Q12W：12 週間に 1 回、QD：1 日 1 回、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

（4）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

死亡例一覧を表 2.7.6.18-11 に示した。

本治験では 4 例（本剤 80 mg 群 1 例、本剤 120 mg 群 2 例、リュープロレリン群 1 例）が死亡した。本剤 80 mg 群の 1 例は脳出血、本剤 120 mg 群の 1 例は突然死、残りの 1 例は自然経過、リュープロレリン群の 1 例は心筋梗塞のため死亡した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.18-11　死亡例一覧（安全性データの解析対象集団）

投与群	被験者番号	死亡日	Week/Day	初回投与からの日数（日）[1]	最終投与からの日数（日）[2]	有害事象名（PT）	疾患又は合併症との因果関係	治験薬との因果関係
TAK-385 80 mg QD	[redacted][3]	20[redacted]-04-03	W19/D5	131	3	脳出血	なし	なし
TAK-385 120 mg QD	[redacted]	20[redacted]-03-10	W63/D3	437	16	突然死	なし	なし
TAK-385 120 mg QD	[redacted][3]	20[redacted]-12-04	W61/D4	424	1	死亡	-	なし
リュープロレリン Q12W	[redacted]	20[redacted]-04-04	W22/D4	151	69	心筋梗塞	なし	なし

治験総括報告書 Table 12.h（5.3.5.4-4）から引用
PT：基本語、Q12W：12 週間に 1 回、QD：1 日 1 回
1)　初回投与からの日数=発現日-投与開始日+1
2)　最終投与からの日数=発現日-直近（発現日前）+1
3)　死亡に至った有害事象により、治験薬投与中止となった。
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.18-12 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は本剤 80 mg 群で 14%（8/56 例）、本剤 120 mg 群で 11%（6/54 例）、リュープロレリン群で 8%（2/24 例）であった。いずれの投与群でも 2 例以上にみられた重篤な有害事象はなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤 120 mg 群の塞栓性脳卒中のみであった。

表 2.7.6.18-12　重篤な有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	TAK-385 80 mg QD (n=56)	 120 mg QD (n=54)	 Total (n=110)	リュープロレリン Q12W (n=24)
重篤な有害事象発現例数	8 (14)	6 (11)	14 (13)	2 (8)
心臓障害	1 (2)	2 (4)	3 (3)	1 (4)
急性冠動脈症候群	0	1 (2)	1 (<1)	0
心筋梗塞	0	0	0	1 (4)
徐脈	1 (2)	0	1 (<1)	0
心房粗動	0	1 (2)	1 (<1)	0
神経系障害	3 (5)	1 (2)	4 (4)	0
脳出血	1 (2)	0	1 (<1)	0
脳血管発作	1 (2)	0	1 (<1)	0
塞栓性脳卒中	0	1 (2)	1 (<1)	0
失神	1 (2)	0	1 (<1)	0
一過性脳虚血発作	1 (2)	0	1 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (4)	2 (2)	0
死亡	0	1 (2)	1 (<1)	0
突然死	0	1 (2)	1 (<1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2)	0	1 (<1)	1 (4)
慢性閉塞性肺疾患	1 (2)	0	1 (<1)	1 (4)
胃腸障害	1 (2)	0	1 (<1)	0
腸閉塞	1 (2)	0	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	1 (2)	0	1 (<1)	0
敗血症	1 (2)	0	1 (<1)	0
尿路感染	1 (2)	0	1 (<1)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2)	0	1 (<1)	0
頚椎骨折	1 (2)	0	1 (<1)	0
代謝および栄養障害	0	1 (2)	1 (<1)	0
高カルシウム血症	0	1 (2)	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2)	1 (<1)	0
変形性関節症	0	1 (2)	1 (<1)	0

治験総括報告書 Table 15.3.1.7（5.3.5.4-4）を一部改変
PT：基本語、Q12W：12 週間に 1 回、QD：1 日 1 回、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

3）他の重要な有害事象

① 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.18-13 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 80 mg 群で 7%（4/56 例）、本剤 120 mg 群で 7%（4/54 例）であり、リュープロレリン群ではみられなかった。いずれの投与群でも、2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象はなく、ほとんどが治験薬との因果関係を否定された。治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象又は有効性の欠如に関連して投与中止に至った有害事象は、本剤 120 mg 群の前立腺特異性抗原増加 1 例及びほてり 1 例の 2 例のみであった。

表 2.7.6.18-13　投与中止に至った有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

	TAK-385			リュープロレリン
SOC PT	80 mg QD (n=56)	120 mg QD (n=54)	Total (n=110)	Q12W (n=24)
投与中止に至った有害事象発現例数	4 (7)	4 (7)	8 (7)	0
神経系障害	2 (4)	1 (2)	3 (3)	0
脳出血	1 (2)	0	1 (<1)	0
注意力障害	0	1 (2)	1 (<1)	0
パーキンソン病	1 (2)	0	1 (<1)	0
心臓障害	0	1 (2)	1 (<1)	0
心房粗動	0	1 (2)	1 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2)	1 (<1)	0
死亡	0	1 (2)	1 (<1)	0
臨床検査	0	1 (2)	1 (<1)	0
前立腺特異性抗原増加	0	1 (2)	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2)	0	1 (<1)	0
四肢痛	1 (2)	0	1 (<1)	0
鼠径部痛	1 (2)	0	1 (<1)	0
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 (2)	0	1 (<1)	0
骨転移	1 (2)	0	1 (<1)	0
腎および尿路障害	0	1 (2)	1 (<1)	0
尿失禁	0	1 (2)	1 (<1)	0
血管障害	0	1 (2)	1 (<1)	0
ほてり	0	1 (2)	1 (<1)	0

治験総括報告書 Table 15.3.1.10（5.3.5.4-4）を一部改変
PT：基本語、Q12W：12 週間に 1 回、QD：1 日 1 回、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

② 投与量減量に至った有害事象

投与量減量に至った有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.18-14 に示した。

投与量減量に至った有害事象の発現頻度は、本剤 80 mg 群で 2%（1/56 例）、本剤 120 mg 群で 7%（4/54 例）であり、リュープロレリン群ではみられなかった。いずれの投与群でも、2 例以上に発現した投与量減量に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.18-14　投与量減量に至った有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

	TAK-385			リュープロレリン
SOC PT	80 mg QD (n=56)	120 mg QD (n=54)	Total (n=110)	Q12W (n=24)
投与量減量に至った有害事象発現例数	1 (2)	4 (7)	5 (5)	0
血管障害	0	2 (4)	2 (2)	0
ほてり	0	1 (2)	1 (<1)	0
高血圧	0	1 (2)	1 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2)	1 (<1)	0
疲労	0	1 (2)	1 (<1)	0
臨床検査	1 (2)	0	1 (<1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2)	0	1 (<1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2)	0	1 (<1)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2)	0	1 (<1)	0
精神障害	0	1 (2)	1 (<1)	0
不安	0	1 (2)	1 (<1)	0
うつ病	0	1 (2)	1 (<1)	0

治験総括報告書 Table 15.3.1.11（5.3.5.4-4）を一部改変
PT：基本語、Q12W：12 週間に 1 回、QD：1 日 1 回、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

（5）臨床検査値

1）血液生化学検査

ほとんどの血液生化学検査項目について、ベースラインからの変化はみられなかった。また、肝機能検査項目にも顕著な変化はみられなかった。CTCAE Grade が 2 段階以上変化した又は Grade 3 以上となった被験者は少なかった。

2）血液学的検査

ほとんどの血液学的検査項目について、いずれの投与群でもわずかな変化がみられた。ヘモグロビン（Hb）の平均値はいずれの投与群でも低下した。また、白血球数及びリンパ球数はベースラインからわずかな変化がみられた。

3）代謝関連検査

脂質パラメータについて、LDL コレステロール及びトリグリセリドの平均値がわずかに増加したことを除き、全体的に変化はみられなかった。血中トリグリセリド増加に関連した有害事象が、本剤 80 mg 群で 3 例（5%）、リュープロレリン群で 1 例（4%）にみられた。TSH 及び HDL コレステロールに変化はみられなかった。HbA1c を平均血中グルコースの指標として、治験期間を通じて計画された間隔に従い測定した。HbA1c の中央値及び平均値の変化はわずかであり、中央値の変化は 0.1%から 0.2%であった。

すべての投与群を通して 8 例に、HbA1c 増加、ベースライン時に診断された糖尿病の悪化、又は血中グルコース上昇及び HbA1c 増加のいずれかの有害事象がみられた。HbA1c 及びグルコースの推移を確認した結果、治験期間中に 8 例中 4 例で耐糖能障害又は高血糖がみられた。1 例では新たに耐糖能障害が発現し、メトホルミンの投与が開始されたが、48 週間の治験薬

投与期間中に、HbA1c の変化はみられなかった。さらに、別の 1 例では軽度の高血糖及び HbA1c 増加（ベースライン時は 5.9%、Week 49 は 7.4%）がみられた。その他の 2 例では、ベースライン時に診断された糖尿病のわずかな悪化がみられた。全体的に、本治験期間中の耐糖能障害又は糖尿病の発現若しくは経過は、本治験に組入れられた被験者の患者背景と一致していた。

4）BMP

Week 49 の Day 1 での血清中及び尿中 di-18:1-BMP 並びに血清中及び尿中 di-22:6-BMP について、本剤 80 mg 群と本剤 120 mg 群の間に大きな違いはみられなかった。なお、この時点でのリュープロレリン群の評価対象は 1 例のみであった。Week 49 の Day 1 に血清中 di-18:1-BMP が増加したことを除き、本剤 80 mg 群、本剤 120 mg 群及びリュープロレリン群の間に大きな違いはなかった。また、最初の 24 週間の治験薬投与期間では、血清中 di-18:1-BMP の中央値に変化はみられなかった。さらに、血清中 di-22:6-BMP の中央値に変化はみられなかった。

本剤 80 mg 群及び本剤 120 mg 群では、尿中 di-22:6-BMP の中央値にほとんど変化はなく、Week 9 の Day 1 で本剤 80 mg 群及び本剤 120 mg 群の差が最も大きかった（本剤 80 mg 群：10.7 ng/mg of creatinine、本剤 120 mg 群：8.4 ng/mg of creatinine）。また、尿中 di-18:1-BMP のベースラインから Week 49 の Day 1 までの変化も小さかった。リュープロレリン群では、Week 25 の Day 1 に尿中 di-22:6-BMP 及び尿中 di-18:1-BMP の平均値の上昇がみられた（尿中 di-22:6-BMP：14.4 ng/mg of creatinine、尿中 di-18:1-BMP：4.2 ng/mg of creatinine）。

（6）バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

1）バイタルサイン

概して、バイタルサインの推移に変化はみられなかったが、数例でバイタルサインの異常に関連した有害事象がみられた。失神がみられた被験者では投与期間中のバイタルサインの変化又は血圧の起立性変化はみられず、徐脈がみられた被験者ではスクリーニング時又はベースラインの心拍数が低かったが、更なる心拍数の低下はみられず、治験薬投与中の血圧変化はみられなかった。高血圧がみられた被験者では、全体として経時的な血圧の変化はみられなかったが、1 例のみで治験薬との因果関係が否定できない明らかな血圧上昇が経時的にみられた。低血圧がみられた被験者では、1 例でスクリーニング時及びベースライン時に起立性の血圧低下がみられ、治験期間を通じて断続的にみられた。もう 1 例はスクリーニング時から治験期間を通じて慢性高血圧がみられ、治験薬との因果関係が否定された低血圧が 1 回のみ単発で発現した（Day 97）。

2）心電図

治験期間中、QTcF 間隔の平均値は 450 msec 未満であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。いずれの投与群でも、QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者の割合は 10%未満と低かったが、時間経過とともに QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者の割合は増加した。

QTcF 間隔がベースラインから 30 msec 以上延長した被験者の割合は、本剤群（本剤 80 mg 群と本剤 120 mg 群を組み合わせた投与群）では各評価時点で 9%～21%であり、リュープロ

レリン群も同程度であった。QTcF 間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者の割合は、本剤群ではいずれの評価時点でも 3%未満であった。治験期間中にいずれかの評価時点で QTcF 間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者は 8 例（本剤 80 mg 群及び本剤 120 mg 群で各 4 例）であった。リュープロレリン群で QTcF 間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者はいなかった。

Bazzet 補正法を用いて補正した QTc 間隔（QTcB 間隔）の平均値は、ほとんどの評価時点で、QTcF 間隔と比較して高値を示した。QTcB 間隔の平均値は 430～450 msec であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。治験薬投与後に QTcB 間隔が 500 msec 超となった被験者は、本剤 80 mg 群では 7 例（13%）、本剤 120 mg 群では 1 例（2%）であり、リュープロレリン群ではいなかった。

本剤 80 mg 群及び本剤 120 mg 群では、QTcB 間隔がベースラインから 30 msec 以上延長した被験者の割合は各評価時点で 9%～25%であり、ベースラインから 60 msec 以上延長した被験者の割合は各評価時点で 1%～4%であった。リュープロレリン群で、QTcB 間隔がベースラインから 30 msec 以上延長した被験者の割合は本剤 80 mg 群及び本剤 120 mg 群と同程度であったが、QTcB 間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者は 2 例（8%）であった。

心電図異常のほとんどは臨床的に問題なかった。また、テストステロンの低下に関連することが知られている軽度の QTc 間隔の延長が、いずれの投与群でもみられた。

3）眼検査

本剤群では、スリットランプ検査を含む眼科検査をベースライン、Week 25 の Day 1 及び Week 49 の Day 1 に実施した。リュープロレリン群では実施しなかった。

ベースライン時の CTC Grade が正常であった被験者のほとんどが、Week 25 の Day 1 及び Week 49 の Day 1 でも正常であった。本剤 80 mg 群と比較して本剤 120 mg 群では、ベースライン時の CTC Grade が異常であった被験者が多かった。

SOC の眼障害に分類される有害事象の発現頻度は、本剤 80 mg 群で 34%、本剤 120 mg 群で 35%であり、リュープロレリン群ではみられなかった。白内障の発現頻度は、本剤 80 mg 群（13%）と比較して本剤 120 mg 群（24%）で高かった。眼障害関連のその他の有害事象の発現頻度はほとんどが 7%以下であった。PT ごとの有害事象の発現例数は視力低下（本剤 80 mg 群 2 例、本剤 120 mg 群 4 例）、眼乾燥（本剤 80 mg 群 3 例）、霧視（本剤 120 mg 群 2 例）及び瞼裂斑（本剤 120 mg 群 2 例）を除き、本剤 80 mg 群及び本剤 120 mg 群で 0～1 例であった。治験薬との因果関係が否定できない白内障の発現頻度は、本剤 80 mg 群で 5%、本剤 120 mg 群で 7%であった。

既往歴又は有害事象として白内障を有している被験者の割合は、本剤群では 46.4%（51/110 例）、リュープロレリン群では 29.2%（7/24 例）であった。本剤群の 9.1%（10/110 例）〔本剤 80 mg 群 7.1%（4/56 例）、本剤 120 mg 群 11.1%（6/54 例）〕では、52 週間の治験薬投与期間中に初めて白内障がみられた。本剤 120 mg 群の 1 例では Day 1 に白内障がみられた。2 回目の白内障がみられた被験者（本剤 80 mg 群 0 例、本剤 120 mg 群 1 例）又は合併症の白内障が悪化した被験者（本剤 80 mg 群 3 例、本剤 120 mg 群 5 例）は、本剤 80 mg 群と本剤 120 mg 群で同程度であった。

4）DXA 及び血清中 NTx

腰椎及び左大腿骨頚部のいずれの部位でも、骨密度のベースラインからの変化率の中央値は-3%～-0.6%であり、リュープロレリン群と比較して本剤 80 mg 群及び本剤 120 mg 群で悪化はみられなかった。本剤群では、治験薬との因果関係が否定できない骨減少症が 3 例（3%）、骨粗鬆症が 1 例（1%未満）にみられた。リュープロレリン群では代謝性骨疾患はみられなかった。

血清中 NTx の平均値は、いずれの投与群でもベースラインと比較して、Week 13 の Day 1 及び Week 49 の Day 1 で高かった。Week 49 の Day 1 でのベースラインからの変化率の中央値は、本剤 80 mg 群で 32%、本剤 120 mg 群で 43%、リュープロレリン群で 16%であった。

2.7.6.18.3 結論

進行性ホルモン感受性前立腺癌患者に 48 週間の ADT を行った本治験の結果、本剤投与により速やかに去勢レベルに到達し、その後 24 週間を通して維持された。48 週時まで投与を継続している被験者では、同時点までの有効性が持続した。さらに、3 ヵ月ごとに投与を行う徐放性注射剤であるリュープロレリン群と比較して本剤群では速やかにテストステロン濃度が低値となった。全体的に本剤群での有効性の持続は優れていたが、有効性がリュープロレリン群と比較してわずかに低かった。

本剤の忍容性は良好であった。本剤群の安全性プロファイルは良好であり、GnRH ペプチドアナログと同程度であった。本剤群では 48 週後に投与を中止したとき、速やかにテストステロン濃度が回復した。なお、最大 96 週間投与を行う継続投与期を現在実施中である。

2.7.6.19 海外第 2 相前立腺癌群間比較試験（C27003 試験）

：添付資料番号 5.3.5.4-5（参考）

2.7.6.19.1 試験方法

2.7.6.19.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.19-1 に示した。

表 2.7.6.19-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	外照射療法（EBRT）とネオアジュバント及びアジュバントアンドロゲン遮断療法（ADT）が必要な限局性前立腺癌患者を対象として、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニストである TAK-385 を経口投与したときの安全性と有効性を検討する第 2 相、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
治験の目的	1. 主目的 TAK-385（以下、本剤）の有効性を、テストステロン濃度抑制（50 ng/dL 未満）の達成及び維持を基に評価する。 2. 副目的 ・本剤の安全性及び忍容性を評価する。 ・投与開始 8～12 週後の前立腺サイズの縮小を評価する。 ・テストステロン濃度の去勢レベル（50 ng/dL 未満及び 20 ng/dL 未満）への抑制が達成されるまでの期間を検討する。 ・アンドロゲン遮断療法中止後 12 週間での、テストステロン濃度が回復に至るまでの期間を検討する。 ・本剤の有効性を投与 12 週時及び治療期終了時（投与 24 週時）の前立腺特異抗原（PSA）の低下率並びに投与中止後 12 週間の PSA 値で評価する。 ・前立腺癌患者における本剤の母集団薬物動態を評価する。 ・他の内分泌マーカーへの本剤の影響を検討する。 ・ADT 及び ADT から回復した状態に関連する quality of life（QOL）を、Aging Males' Symptoms（AMS）、the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire（EORTC QLQ）-C30 及び EORTC QLQ-PR25 を用いて評価する。 3. その他の目的 ・母集団薬物動態／薬力学的モデルにより、前立腺癌患者における本剤の血漿中曝露量とテストステロンの反応との関連性を検討する。 ・高感度 EPIC®アッセイにより、中リスクの限局性前立腺癌患者における前立腺癌に特異的な末梢循環腫瘍細胞（CTC）の検出可能性を評価する。本評価は、北米で組み入れられた患者でのみ実施することとした。 ・血清中及び尿中ビス（モノアシルグリセロ）リン酸（BMP）を評価する。本評価は、北米で組み入れられた患者でのみ実施することとした。 ・被験者ごとの遺伝的変異（生殖細胞系 DNA）が及ぼす有効性、安全性又は代謝に関連する治療効果への影響を検討するために、ファーマコゲノミクス（PGx）について評価する。
治験の種類	第 2 相、前立腺癌患者対象試験
治験デザイン	本治験は、2 群、無作為化、実薬対照、非盲検、並行群間比較試験である。被験者は、本剤を経口投与する群（65 例）又はデガレリクスを 4 週ごとに投与する群（38 例）のいずれかに無作為化された。本剤群では、Week 1 の Day 1 に初回用量として本剤 320 mg を経口投与し、その後（Week 1 の Day 2 から開始）維持用量として本剤 120 mg/日を 1 日 1 回経口投与した。デガレリクス群では、Week 1 の Day 1 に初回用量としてデガレリクス 240 mg を皮下投与し、その後（Week 5 の Day 1 から開始）維持用量としてデガレリクス 80 mg/日を 4 週ごとに皮下投与した（計 6 回投与）。いずれの投与群も、投与期間は 24 週間とした。被験者は、EBRT 開始前に 12 週間以上治験薬を服薬することとした。EBRT は Week 13 の Day 1 から Week 15 の Day 1 の間に実施するようにし、遅くとも Week 17 の Day 1 には開始することとした。 毒性は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）の Version[redacted]により評価した。

表 2.7.6.19-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
治験デザイン（続き）	有害事象の評価に加え、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図の測定及び身体所見（スリットランプを用いた眼科検査を含む）を評価し、本剤の安全性及び忍容性を評価した。治験期間を通して、規定来院時に肝機能検査値を測定した。母集団薬物動態／薬力学的作用の解析のため、事前に規定した評価時点に血液検体を採取し TAK-385 の血漿中濃度を測定した。 黄体形成ホルモン（LH）／テストステロン、卵胞刺激ホルモン（FSH）及び性ホルモン結合グロブリン（SHBG）及び PSA の評価のために血液検体を採取した。治療期及び 12 週間の後観察期の規定来院時に QOL 評価を実施した。 ネオアジュバント ADT 後の前立腺サイズを、放射線療法開始前〔通常は前立腺内にマーカーを留置時（実施する場合）〕に評価した。治験薬投与前又はベースラインと治験薬投与後の前立腺サイズと比較するため、同一の画像診断方法を用いることとした〔ベースライン来院前（ネオアジュバント療法開始前）8 週以内に画像診断を行うこととした〕。診断方法は MRI が推奨されたが、CT 及び経直腸超音波も可能とした。ベースライン及びそれ以降の評価は同一の施設で実施することとし、可能であれば被験者ごとに同一の設備を用い同一の読影者が評価することとした。 ベースライン時の来院後、被験者は Week 24 の終了時まで 4 週ごとに来院することとした。有害事象の評価又は投与量の調節の判断のための規定外来院は可能とした。治療期終了後、テストステロン濃度の回復、PSA 値及び QOL の変化を評価するため、12 週間の後観察期を設け、4 週ごとに来院した。また、治験期間中いつでも治験を中止することを可能とした。
対象	1. 対象：前立腺癌患者 2. 選択基準 以下の基準のすべてを満たす者を対象とした。 (1) 年齢が 18 歳以上の男性 (2) 6 ヵ月間のネオアジュバント及びアジュバント ADT と EBRT の併用の適応となる、中リスクの限局性前立腺癌（腺癌）と、組織学的に診断された者。短期（6 ヵ月）ADT が適応されるリスクに該当するかは、治験担当医師又は放射線腫瘍医が判定する。NCCN ガイドラインでは、中リスクは以下のいずれか 1 つを含むとしている。 · 病期分類が T2b～T2c · Gleason スコアが 7 · PSA が 10～20 ng/mL NCCN ガイドラインに基づく医師の判定で中リスクの基準に複数該当した場合は、長期 ADT の適応となり、本治験の対象外とする。 (3) ベースライン来院の 12 週後以降に EBRT を開始する予定の者 (4) スクリーニング時の血清テストステロン濃度が 150 ng/dL（5.2 nmol/L）を超える者 (5) スクリーニング時の血清 PSA 濃度が 2 ng/mL を超える者 (6) スクリーニング時又はベースライン時の体格指数（BMI）が 18.0 以上である者 (7) スクリーニング時又はベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 である者 (8) 以下のいずれかに該当する男性〔外科的避妊手術（精管切除術）を施行した場合も〕 · 治療期中及び治験薬最終投与 4 ヵ月後まで効果的なバリア避妊法を実施することに同意する男性 · 被験者の望む普段のライフスタイルに合う場合は、禁欲生活に同意する男性〔周期的禁欲法（例：女性パートナーのカレンダー、排卵、徴候体温、排卵後を考慮した避妊法）及び膣外射精は避妊法とは認めない〕 (9) 標準的な医療以外の治験に関連した手順を実施する前に、将来の治療に不利益を被ることなく、いつでも同意を撤回できることを理解した上で、文書による同意が得られる者 (10) 治験で要求される血液検体採取（薬物動態及び薬力学的作用評価のための検体採取を含む）のために、静脈から採血ができる者