表 2.7.6.19-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	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) 転移性前立腺癌（治験担当医師の評価に基づく、かつ短径が 1.0 cm を超える骨盤内リンパ節転移の可能性が低い場合）を有する者 (2) 一次ホルモン療法として GnRH アナログ又はアンドロゲン受容体拮抗薬を使用した又は使用している者。ただし、全投与期間が 6 ヵ月未満及び規定のベースライン来院の 1 年以上前に使用した場合は除く。 (3) 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性悪性腫瘍患者について、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、かつ根治的切除を実施した（文書による記録）場合も、組入れ可能とした。 (4) 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 (5) 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 (6) 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。 (7) 先天性 QT 延長症候群である者 (8) 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 (9) 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 160 mmHg を超える、かつ座位拡張期血圧が 90 mmHg を超える） 収縮期血圧が 160 mmHg を超える患者は、再度スクリーニングを実施することとした。収縮期血圧が 141～160 mmHg の患者は組入れ可能だが、必要に応じて更なる血圧コントロールを施行することとした。 (10) 既知の、又は過去に診断されたヒト免疫不全ウイルス感染、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。 (11) 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 (12) 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 (13) 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

表 2.7.6.19-1　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>(14) 下表に示した薬剤又は食品〔本剤の初回投与前 2 週間以内の、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）阻害剤の使用を含む〕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 阻害剤又は誘導剤及び P-gp 阻害剤
・ジルチアゼム</td></tr>
</table>
CYP：チトクローム P450、P-gp：P-糖蛋白
(15) 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>100 例（本剤群 60 例及びデガレリクス群 40 例）
【計画被験者数の設定根拠】
本治験の主目的は、本剤群の 90%を超える被験者で、本剤投与 4 週後から投与 24 週後までの間、テストステロン濃度の去勢レベル〔50 ng/dL（1.73 nmol/L）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、投与 12 週後から投与 24 週後までの間、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 60 例で片側 90%信頼区間は 91%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 60 例で片側 90%信頼区間が 81%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デガレリクス 80 mg を 4 週間ごとに皮下投与したとき、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 2 例以下と考えられた。
副目的の 1 つは、本剤群でテストステロン濃度がベースライン値又は基準値範囲内に回復に至るまでの期間を評価することであった。テストステロン濃度が回復に至るまでの期間の真の中央値を 60 日（60 例、12 週間の後観察期間）と仮定し、後観察期の終了以外の打ち切りは想定しないとき、5000 回の臨床試験シミュレーションに基づき、Kaplan-Meier 法によりテストステロン濃度が回復に至るまでの期間の中央値が 40 日から 80 日と推定される可能性は 93%、中央値の 90%信頼区間（二重対数変換）が 30～90 日の範囲内となる可能性は 71%であった。
デガレリクスの製品概要に基づき、デガレリクス群でのテストステロン濃度が回復に至るまでの期間は 12 週間の後観察期間より長い 100 日から 120 日と推定された。12 週間以内に回復した被験者数は表にし、その他の要約統計量は過去のデータとの定性的比較を考慮するためにまとめることとした。</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>本剤群：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（Week 1 の Day 2 から開始）は維持用量として本剤 120 mg/日を経口投与した。
デガレリクス群：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、以降（Week 5 の Day 1 から Week 21 の Day 1 まで）は維持用量としてデガレリクス 80 mg/日を 4 週間ごとに皮下投与した。
本治験の期間は、約 10 ヵ月とした（スクリーニング期、24 週間の治療期、12 週間の後観察期）。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.19-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
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（スリットランプを用いた眼科検査を含む）、12 誘導心電図、臨床検査、有害事象及び重篤な有害事象〕 ・投与開始 8～12 週後の前立腺サイズの平均縮小率（%） ・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 ・テストステロン濃度が回復に至るまでの推定期間、治験薬投与終了後 12 週間でテストステロン濃度がベースライン値に回復した被験者の推定割合及び 280 ng/dL を超えるまで回復した被験者の割合 ・投与 12 週時（Week 13 の Day 1）の PSA 反応 ・Week 1～24 での PSA 最低値 ・Week 12 及び Week 24 の最終時点並びに治験薬投与中止後 12 週間の血清 PSA 濃度 ・本剤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、治験薬投与中止後 12 週間における、一定の間隔で実施する QOL 評価 3. その他の評価項目 ・本剤の薬物動態と複数の薬力学的マーカー（テストステロン、PSA 及び前立腺サイズ）との関連性 ・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） ・血清中及び尿中での BMP の有無 ・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、GnRH 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 週間の治療期を完了し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 24 週間を通しての去勢レベルへの累積去勢率を 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 12 週時（Week 13 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。 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

表 2.7.6.19-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	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。 テストステロン濃度が回復に至るまでの期間は、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デガレリクス最終投与 4 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 280 ng/dL 超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。本剤最終投与翌日又はデガレリクス最終投与 4 週後の翌日から 4、8 及び 12 週時での Kaplan-Meier 推定値を 95%信頼区間とともに示した。さらに、本剤最終投与翌日又はデガレリクス最終投与 4 週後の翌日から 4、8 及び 12 週時までに回復に至った被験者の割合を 95%信頼区間とともに要約した。 前立腺サイズはスクリーニング及び投与開始 8～12 週後に測定した。前立腺サイズ及び縮小率を要約した。 2. 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。 3. 患者報告アウトカム 「安全性データの解析対象集団」を対象に、AMS、EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-PR25 の解析を行った。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、EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-PR25 の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。さらに、Week 13 の Day 1 からの変化率又は変化量についても要約した。 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 日後又はデガレリクスの最終投与 4 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。 · 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 · 投与量の減量に至った有害事象 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。

表 2.7.6.19-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
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

2.7.6.19.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.19-2 に示した。

表 2.7.6.19-2　試験スケジュール

	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
Day	-28～-1	1	2	4	1±1	1±1	1±2	1±2	1±2	1±3	1±3	1±3	1±7	1±7	1±7
同意取得	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		
体重	X	X[6]					X	X	X		X	X	X		
身長・BMI	X														
12 誘導心電図	X	X					X[7]		X[7]			X	X		
身体所見（診察）	X	X[6]					X		X			X	X		
ECOG performance assessment	X	X[6]							X			X	X		
眼科検査（スリットランプを含む）		X										X			
胸部 X 線検査	X											X			
DXA（股関節及び脊椎）	X											X			
AMS	X	X[6]					X		X			X	X	X	X[8]
EORTC QLQ-C30	X	X[6]					X		X			X	X	X	X[8]
EORTC QLQ-PR25	X	X[6]					X		X			X	X	X	X[8]
EBRT	-								X[9]						
Pretreatment event・有害事象	X	X（TAK-385 最終投与後 30 日まで、又はデガレリクス最終投与後 4 週+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、又はデガレリクス最終投与後 4 週+30 日まで記録した）													
併用薬及び併用療法	X	X（TAK-385 最終投与後 30 日まで、又はデガレリクス最終投与後 4 週+30 日まで記録した）													
TAK-385 投与 [10]		X													
デガレリクス投与 [11]		X					X	X	X	X	X				
検体採取／臨床検査															
血液学的検査 [12]	X	X[6]					X		X		X	X	X		
血液生化学検査 [13]	X	X[6]					X		X		X	X	X		
脂質検査 [14]		X							X			X			
TSH	X								X			X			
HbA1c	X								X			X			
肝機能検査 [15]						X		X		X					
尿検査 [16]	X	X[6]					X		X		X	X			
PSA	X	X[6]			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		
血液採取（薬物動態） [17]		X		X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X[8]
血液採取（PGx） [18]		X													
BMP [19]（尿及び血清）		X						X				X			X
CTC [19]		X							X			X			
血清 NTx	X								X			X			
前立腺画像評価															
MRI、CT、経直腸超音波検査 [20]	X							X							

治験総括報告書 Table 9.d（5.3.5.4-5）から引用
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、EBRT：外照射療法、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、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、TSH：甲状腺刺激ホルモン

1) 治療期終了時検査は、Week 29、TAK-385 最終投与 4 週後又はデガレリクス最終投与 8 週後のいずれかで実施した。
2) 12 週間（TAK-385 群は Week 12 の Day 7 まで、デガレリクス群は Week 9 の Day 1 まで）の投与を完了しなかった被験者は、後観察期は実施しないこととした。
3) 治験終了時検査は、Week 37、TAK-385 最終投与 12 週後又はデガレリクス最終投与 16 週後のいずれかで実施した。12 週間の投与を完了しなかった場合は、TAK-385 最終投与 30 日後以降又はデガレリクス最終投与 4 週+30 日後以降のいずれかで可能な限り早く実施した。
4) 前立腺癌についての既往歴、診断、過去の治療及び 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。12 誘導心電図及び採血をバイタルサインの測定と同日に行う際は、12 誘導心電図及び採血の前に速やかにバイタルサインを測定し、採血は規定時間どおりに実施することとした。
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 の検査は不要とした。
7) 12 誘導心電図：投与前及び投与 2 時間後（±30 分）に実施した。
8) 12 週以上の治療を完了した被験者（デガレリクス群では、少なくとも Week 9 の Day 1 の投与を実施した被験者）のみ実施した。
9) EBRT 開始前に、治験薬を少なくとも 12 週間投与することとした。EBRT は、治験実施医療機関ごとに標準的な手順で施行した。EBRT は Week 13 の Day 1 から Week 15 の Day 1 の期間に開始するようにし、遅くとも Week 17 の Day 1 には開始することとした。
10) 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-385 120 mg/日を 1 日 1 回経口投与した。TAK-385 の最終処方日は Week 21 の Day 1（±3 日）とし、最終投与日は Week 24 の Day 7 とした。
11) 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、Week 5 の Day 1 からはデガレリクス 80 mg/日を 4 週間ごとに皮下投与した。
12) 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
13) 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
14) 脂質検査：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及びトリグリセリド
15) 肝機能検査：AST、ALT、ALP 及び総ビリルビン
16) 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
17) 薬物動態の評価は、TAK-385 群の被験者のみ実施した。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 29 の Day 1、Week 33 の Day 1 及び Week 37 の Day 1：投与前
18) PGx：別途同意を得た被験者のみ実施した。
19) 北米で組み入れられた被験者のみ実施した。
20) 前立腺サイズのベースライン評価は、Week 1 の Day 1 前 8 週以内に実施した。前立腺サイズの評価は、Week 9 の Day 1 又は Week 9 の Day 1 から Week 13 の Day 1 の間及び放射線療法開始前（通常は治療用マーカーを留置する際）に実施した。スクリーニング時／ベースライン時及びそれ以降の評価では、同一の画像診断方法を用いることとした。使用する画像診断方法として MRI を推奨するが、CT 及び経直腸超音波検査も可能とした。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て同一の読影者が評価することとした。

2.7.6.19.2 試験成績

2.7.6.19.2.1 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 2.7.6.19-3 に示した。

本剤群 65 例及びデガレリクス群 38 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、本剤群では 63 例（97%）が治験薬の投与及び治験を完了した。本剤群での治験中止例は 2 例であり、中止理由は追跡不能が 1 例、同意撤回が 1 例であった。デガレリクス群では、治験薬を投与された全例が治験薬の投与及び治験を完了した。

表 2.7.6.19-3　被験者の内訳（安全性データの解析対象集団）

	TAK-385 120 mg QD (n=65) 例数（%）	デガレリクス 80 mg Q4W (n=38) 例数（%）
安全性データの解析対象集団	65	38
治験薬投与完了	63 (97)	38 (100)
治験薬投与中止	2 (3)	0
治験完了	63 (97)	38 (100)
治験中止	2 (3)	0
治験薬投与終了理由		
有害事象	0	0
治験実施計画書による投与完了	63 (97)	38 (100)
追跡不能	1 (2)	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0
治験依頼者による治験中止	0	0
有効性の欠如	0	0
同意撤回	1 (2)	0
その他	0	0
治験終了理由		
追跡不能	1 (2)	0
治験依頼者による治験中止	0	0
同意撤回	1 (2)	0
治験完了	63 (97)	38 (100)
死亡	0	0
その他	0	0

治験総括報告書 Table 10.a（5.3.5.4-5）から引用
Q4W：4 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 2.7.6.19-4 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（本剤群 89%、デガレリクス群 82%）であった。年齢の平均値（標準偏差）は、本剤群が 70.2（5.65）歳、デガレリクス群が 70.3（6.97）歳であった。

その他の基準値の特性について、ECOG perfomance 及び Gleason スコアに投与群間で大きな違いはみられなかった。いずれの投与群でも被験者のほとんどは、ベースラインの ECOG performance が 0（本剤群 92%、デガレリクス群 87%）、Gleason スコアが 8 未満（本剤群 69%、デガレリクス群 74%）であった。

表 2.7.6.19-4　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-385 120 mg QD (n=65)	デガレリクス 80 mg Q4W (n=38)
性別〔例数（%）〕		
男性	65 (100)	38 (100)
人種〔例数（%）〕		
白人	58 (89)	31 (82)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	7 (11)	7 (18)
ハワイ先住民又は太平洋諸島民	0	0
アジア人	0	0
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	0
その他	0	0
年齢（歳）[1]		
平均値（標準偏差）	70.2 (5.65)	70.3 (6.97)
身長（cm）		
平均値（標準偏差）	176.81 (7.101)	175.16 (8.274)
体重（kg）		
平均値（標準偏差）	92.23 (17.904)	86.08 (17.006)
BMI（kg/m^2）[2]		
平均値（標準偏差）	29.742 (4.8908)	28.179 (5.9308)
ECOG performance〔例数（%）〕		
0	60 (92)	33 (87)
1	4 (6)	4 (11)
欠測	1	1
初回診断からの期間（年）[3]		
平均値（標準偏差）	0.4 (0.83)	0.7 (1.74)
前立腺癌の種類〔例数（%）〕		
上皮内腺癌 NOS	5 (8)	1 (3)
腺癌 NOS	59 (91)	37 (97)
その他	1 (2)	0
Gleason スコア〔例数（%）〕		
8 未満	45 (69)	28 (74)
8 以上	7 (11)	5 (13)
欠測	13	5

治験総括報告書 Table 11.b、Table 11.c（5.3.5.4-5）を一部改変

BMI：体格指数、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、NOS：not otherwise specified、Q4W：4 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) 初回診断からの期間=（初回投与日-初回診断日）/365.25

2.7.6.19.2.2 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 2.7.6.19-5、服薬状況（補完なし）を表 2.7.6.19-6 に示した。

投与 24 週時までに、いずれの投与群でも全例が 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 77%（補完なし）及び 97%

（補完あり）であった。一方、デガレリクス群では全例が投与 24 週時までの治験薬投与を完了した。いずれの投与群でも服薬率の中央値は 100%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、本剤群では 18876.9（3307.80）mg、デガレリクス群では 646.3（38.93） mg であった。投与回数の平均値（標準偏差）は、本剤群では 155.8（26.80）回、デガレリクス群では 6.0（0.00）回であった。投与期間の平均値（標準偏差）に投与群間で大きな違いはみられず、本剤群では 23.52（2.672）週、デガレリクス群では 24.11（0.353）週であった。

表 2.7.6.19-5　治験薬の服薬率（安全性データの解析対象集団）

	TAK-385 120 mg QD (n=65)		デガレリクス 80 mg Q4W (n=38)	
	補完なし	補完あり	補完なし	補完あり
完了例数〔例数（%）〕				
4 週間投与	65 (100)	65 (100)	38 (100)	38 (100)
12 週間投与	64 (98)	64 (98)	38 (100)	38 (100)
24 週間投与	50 (77)	63 (97)	38 (100)	38 (100)
服薬率（%）[1]				
最初の 12 週間				
平均値（標準偏差）	91.757 (20.9689)	100.439 (5.2221)	104.737 (11.7948)	101.579 (9.7333)
中央値	100.000	100.000	100.000	100.000
（最小値, 最大値）	(3.11, 138.91)	(95.33, 141.25)	(100.00, 160.00)	(100.00, 160.00)
最初の 24 週間[2]				
平均値（標準偏差）	91.990 (16.0477)	99.812 (3.3069)	100.987 (6.0833)	100.987 (6.0833)
中央値	98.230	100.000	100.000	100.000
（最小値, 最大値）	(23.97, 118.47)	(84.31, 120.24)	(100.00, 137.50)	(100.00, 137.50)
服薬率〔例数（%）〕[1]				
最初の 12 週間				
<80%	7 (11)	0	0	0
80%≤ - ≤120%	57 (88)	64 (98)	37 (97)	37 (97)
120%<	1 (2)	1 (2)	1 (3)	1 (3)
最初の 24 週間[2]				
<80%	8 (12)	0	0	0
80%≤ - ≤120%	57 (88)	64 (98)	37 (97)	37 (97)
120%<	0	1 (2)	1 (3)	1 (3)

治験総括報告書 Table 11.e（5.3.5.4-5）を一部改変

Q4W：4 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。デガレリクス群では、服薬状況の確認に電子日誌は用いなかった。

2) デガレリクス群では、治験実施医療機関が入力した最終投与日に基づき、投与期間が（3 日の許容範囲を考慮して）165 日を超える場合は 24 週間とみなした。

表 2.7.6.19-6　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-385 120 mg QD (n=65)	デガレリクス 80 mg Q4W (n=38)
総投与量（mg）		
平均値（標準偏差）	18876.9 (3307.80)	646.3 (38.93)
総投与回数		
平均値（標準偏差）	155.8 (26.80)	6.0 (0.00)
投与期間（週）[1)]		
平均値（標準偏差）	23.52 (2.672)	24.11 (0.353)
1 日平均投与量（mg/日）[2)]		
平均値（標準偏差）	114.793 (15.4281)	3.830 (0.2364)

治験総括報告書 Table 12.a（5.3.5.4-5）を一部改変
Q4W：4 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、デガレリクス群：投与期間=（最終投与日-初回投与日+28）/7
2)　1 日平均投与量=総投与量（mg）／投与期間（日）

2.7.6.19.2.3 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、デガレリクス群（89%及び 68%）と比較して本剤群（95%及び 82%）で高かった。

Day 1 の初回投与後、いずれの投与群でもテストステロン濃度の平均値が Day 2 で大きく低下した。テストステロン濃度の平均値は、いずれの投与群でも 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。その後、テストステロン濃度の中央値はより低い去勢レベル〔0.69 nmol/L（20 ng/dL）〕未満まで低下した。

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、去勢レベルへの抑制が達成されるまでの期間及び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 Kaplan-Meier 曲線に、投与群間で大きな違いはみられなかった。去勢レベルへの抑制が達成されるまでの期間の中央値（95%信頼区間）は、本剤群で 4 日（[2, 4]日）、デガレリクス群で 3 日（[2, 4]日）であった。また、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（95%信頼区間）は、本剤群で 15 日（[8, 15]日）、デガレリクス群で 12 日（[8, 15]日）であった。

予定された治験薬投与終了後、デガレリクス群では、テストステロン濃度の平均値は治験終了時まで低値が維持された。本剤群では、後観察時及び治験終了時に、テストステロン濃度の平均値が約 10 nmol/L まで上昇した。回復に至るまでの推移から、本剤群では投与中止 8 週後までに定常状態に達すると考えられた。また、テストステロン濃度がベースライン値又は 280 ng/dL を上回る濃度に回復するまでの期間は、デガレリクス群と比較して本剤群で短いと考えられた。

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、変化率の平均値及び中央値に投与群間で大きな違いはみられなかった。Week 9 の Day 1 から Week 13 の Day 1 までに測定した前立腺サイズのベースラインからの縮小率の平均値は、25%～30%と投与群間で大きな違いはみられず、ネオアジュバント ADT の過去の治験の結果と一致していた。

AMS 総スコアの平均値は、ベースラインから Week 25 の Day 1 まで継続して増加（症状の悪化）し、投与群間に統計学的に有意な差はみられなかった。EORTC QLQ-C30 について、Week 25 の Day 1 での Global QOL スコアに、投与群間で大きな違いはみられなかった。EORTC

QLQ-PR25 について、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。

2.7.6.19.2.4 薬物動態の解析

前立腺患者での本剤の薬物動態は、本剤 120 mg を 1 日 1 回投与したとき、TAK-385 のトラフ時の血漿中濃度は 1 週間以内に定常状態に達し、24 週間を通してテストステロン抑制が期待される 4 ng/mL を上回った。

2.7.6.19.2.5 バイオマーカーの解析

CTC 評価のため、91 例から 240 検体を採取した。そのうち 87 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、検出された CTC 数が少なかったため、結論は得られなかった。

2.7.6.19.2.6 安全性の評価

（1）有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.19-7 に示した。

有害事象の発現頻度は本剤群で 86%（56/65 例）、デガレリクス群で 97%（37/38 例）、Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は本剤群で 2%（1/65 例）、デガレリクス群で 11%（4/38 例）、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は本剤群で 0%、デガレリクス群で 3%（1/38 例）、重篤な有害事象の発現頻度は本剤群で 2%（1/65 例）、デガレリクス群で 8%（3/38 例）であり、本剤群と比較してデガレリクス群で高かった。投与量変更に至った有害事象は本剤群で 2 例にみられ、デガレリクス群ではみられなかった。また、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡は、いずれの投与群でもみられなかった。

表 2.7.6.19-7　有害事象の概要（安全性データの解析対象集団）

	TAK-385 120 mg QD (n=65)	デガレリクス 80 mg Q4W (n=38)
有害事象	56 (86)	37 (97)
Grade 3 以上の有害事象	1 (2)	4 (11)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	50 (77)	28 (74)
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	0	1 (3)
重篤な有害事象	1 (2)	3 (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	0
投与中止に至った有害事象	0	0
投与量変更に至った有害事象	2 (3)	0
死亡	0	0

治験総括報告書 Table 12.d（5.3.5.4-5）から引用
Q4W：4 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 2.7.6.19-8 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〔本剤群及びデガレリクス群でそれぞれ 57%（37/65 例）及び 61%（23/38 例）、以降同順〕、疲労〔26%（17/65 例）及び 16%（6/38 例）〕、下痢〔18%（12/65 例）及び 13%（5/38 例）〕、白内障〔15%（10/65 例）及び 18%（7/38 例）〕、夜間頻尿〔14%（9/65 例）及び 13%（5/38 例）〕、頻尿〔12%（8/65 例）及び 16%（6/38 例）〕、排尿困難〔8%（5/65 例）及び 16%（6/38 例）〕、血中テストステロン増加〔3%（2/65 例）及び 11%（4/38 例）〕、尿流量減少〔2%（1/65 例）及び 11%（4/38 例）〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔0%及び 13%（5/38 例）〕、及び注射部位紅斑〔0%及び 11%（4/38 例）〕であった。デガレリクス群での注射部位反応及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を除き、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。

Grade 3 以上の有害事象は本剤群では 2%（1/65 例）、デガレリクス群では 11%（4/38 例）にみられた。PT ごとの Grade 3 以上の有害事象の発現例数は、いずれの投与群でも 1 例であった。

表 2.7.6.19-8　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-385 120 mg QD (n=65)	デガレリクス 80 mg Q4W (n=38)
有害事象発現例数	56 (86)	37 (97)
血管障害	37 (57)	24 (63)
ほてり	37 (57)	23 (61)
高血圧	2 (3)	1 (3)
動脈硬化症	0	1 (3)
腎および尿路障害	23 (35)	18 (47)
頻尿	8 (12)	6 (16)
排尿困難	5 (8)	6 (16)
尿意切迫	5 (8)	1 (3)
尿流量減少	1 (2)	4 (11)
排尿躊躇	2 (3)	0
下部尿路症状	1 (2)	0
尿閉	1 (2)	0
夜間頻尿	9 (14)	5 (13)
血尿	1 (2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (34)	17 (45)
疲労	17 (26)	6 (16)
無力症	0	1 (3)
注射部位紅斑	0	4 (11)
注射部位疼痛	0	2 (5)
注射部位反応	0	2 (5)
注射部位不快感	0	1 (3)
注射部位結節	0	1 (3)
注射部位そう痒感	0	1 (3)
注射部位発疹	0	1 (3)
末梢性浮腫	3 (5)	1 (3)
疼痛	3 (5)	0
発熱	1 (2)	1 (3)
運動耐性低下	0	1 (3)
末梢腫脹	1 (2)	0
悪寒	0	1 (3)

表 2.7.6.19-8　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-385 120 mg QD (n=65)	デガレリクス 80 mg Q4W (n=38)
胃腸障害	23 (35)	11 (29)
下痢	12 (18)	5 (13)
便秘	6 (9)	3 (8)
胃食道逆流性疾患	1 (2)	0
悪心	4 (6)	1 (3)
嘔吐	2 (3)	1 (3)
排便痛	1 (2)	0
肛門周囲痛	1 (2)	0
肛門直腸不快感	0	1 (3)
直腸分泌物	1 (2)	0
直腸しぶり	1 (2)	0
腹部膨満	1 (2)	0
放屁	1 (2)	0
排便回数増加	2 (3)	0
痔核	1 (2)	1 (3)
口内乾燥	1 (2)	1 (3)
歯の知覚過敏	1 (2)	0
消化不良	1 (2)	0
便失禁	0	1 (3)
直腸出血	1 (2)	0
胃腸出血	1 (2)	0
潰瘍性食道炎	0	1 (3)
食道炎	0	1 (3)
口の錯感覚	1 (2)	0
直腸炎	1 (2)	0
臍ヘルニア	0	1 (3)
眼障害	21 (32)	10 (26)
白内障	10 (15)	7 (18)
核性白内障	1 (2)	2 (5)
皮質白内障	1 (2)	0
嚢下白内障	1 (2)	0
視力低下	3 (5)	2 (5)
緑内障	1 (2)	1 (3)
乾性加齢黄斑変性	1 (2)	0
網膜裂孔	1 (2)	0
複視	1 (2)	0
霧視	1 (2)	0
硝子体浮遊物	1 (2)	0
翼状片	1 (2)	0
瞼板腺炎	1 (2)	0
眼そう痒症	1 (2)	0
眼充血	1 (2)	0
視神経萎縮	1 (2)	0
網膜動脈閉塞	1 (2)	0
筋骨格系および結合組織障害	15 (23)	11 (29)
背部痛	4 (6)	1 (3)
四肢痛	3 (5)	0
筋骨格不快感	0	1 (3)
筋骨格痛	0	1 (3)
関節痛	5 (8)	1 (3)
関節可動域低下	0	1 (3)
変形性脊椎症	2 (3)	1 (3)

表 2.7.6.19-8　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-385 120 mg QD (n=65)	デガレリクス 80 mg Q4W (n=38)
変形性関節症	1 (2)	0
鼡径部痛	2 (3)	1 (3)
関節炎	2 (3)	0
筋痙縮	1 (2)	1 (3)
筋力低下	1 (2)	1 (3)
骨減少症	0	1 (3)
筋骨格硬直	0	1 (3)
感染症および寄生虫症	15 (23)	9 (24)
鼻咽頭炎	4 (6)	2 (5)
副鼻腔炎	4 (6)	2 (5)
下気道感染	4 (6)	1 (3)
気管支炎	1 (2)	0
尿路感染	2 (3)	1 (3)
細菌性結膜炎	0	1 (3)
注射部位蜂巣炎	0	1 (3)
結膜炎	0	1 (3)
眼瞼感染	1 (2)	0
インフルエンザ	2 (3)	0
歯膿瘍	1 (2)	0
耳感染	0	1 (3)
口腔ヘルペス	0	1 (3)
臨床検査	12 (18)	12 (32)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	5 (13)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (5)
体重増加	4 (6)	1 (3)
体重減少	1 (2)	0
血中テストステロン増加	2 (3)	4 (11)
心電図 QT 延長	1 (2)	0
心電図 U 波異常	0	1 (3)
血中ブドウ糖増加	1 (2)	0
前立腺特異性抗原増加	0	1 (3)
脂質増加	0	1 (3)
血小板数減少	0	1 (3)
ヘマトクリット減少	1 (2)	0
ヘモグロビン減少	1 (2)	0
トロポニン I 増加	1 (2)	0
尿中血陽性	1 (2)	0
神経系障害	16 (25)	7 (18)
頭痛	4 (6)	3 (8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (3)
浮動性めまい	6 (9)	2 (5)
失神寸前の状態	2 (3)	0
錯感覚	2 (3)	0
知覚過敏	1 (2)	0
感覚鈍麻	0	1 (3)
嗜眠	2 (3)	0
失神	1 (2)	0
健忘	0	1 (3)
記憶障害	1 (2)	0
末梢性ニューロパチー	1 (2)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2)	0
平衡障害	1 (2)	0
振戦	1 (2)	0

表 2.7.6.19-8　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-385 120 mg QD (n=65)	デガレリクス 80 mg Q4W (n=38)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (14)	4 (11)
咳嗽	3 (5)	2 (5)
呼吸困難	2 (3)	1 (3)
口腔咽頭痛	2 (3)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (3)
横隔膜障害	1 (2)	0
ラ音	0	1 (3)
鼻閉	1 (2)	0
鼻出血	1 (2)	0
副鼻腔血腫	0	1 (3)
肺気腫	0	1 (3)
胸水	0	1 (3)
肺うっ血	1 (2)	0
肺腫瘤	0	1 (3)
皮膚および皮下組織障害	8 (12)	4 (11)
寝汗	3 (5)	0
冷汗	0	1 (3)
皮膚乾燥	1 (2)	2 (5)
発疹	1 (2)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (2)	0
脱毛症	0	1 (3)
薬疹	1 (2)	0
皮膚色素過剰	0	1 (3)
そう痒症	0	1 (3)
皮膚嚢腫	0	1 (3)
日光角化症	1 (2)	0
精神障害	9 (14)	2 (5)
リビドー減退	4 (6)	0
不眠症	2 (3)	0
易刺激性	1 (2)	0
気分変化	1 (2)	0
不安	1 (2)	0
うつ病	1 (2)	0
気分動揺	0	1 (3)
精神状態変化	0	1 (3)
生殖系および乳房障害	5 (8)	5 (13)
勃起不全	3 (5)	3 (8)
乳房腫大	1 (2)	1 (3)
精巣萎縮	1 (2)	0
精巣痛	0	1 (3)
代謝および栄養障害	6 (9)	3 (8)
糖尿病	1 (2)	1 (3)
2 型糖尿病	0	1 (3)
食欲減退	2 (3)	0
高脂血症	2 (3)	0
ビタミン D 欠乏	1 (2)	0
高血糖	0	1 (3)

表 2.7.6.19-8　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-385 120 mg QD (n=65)	デガレリクス 80 mg Q4W (n=38)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3)	3 (8)
転倒	2 (3)	1 (3)
交通事故	0	1 (3)
挫傷	1 (2)	1 (3)
半月板損傷	1 (2)	0
肺挫傷	0	1 (3)
熱疲労	0	1 (3)
足関節部骨折	0	1 (3)
腓骨骨折	0	1 (3)
橈骨骨折	0	1 (3)
尺骨骨折	0	1 (3)
顔面骨骨折	0	1 (3)
顎の骨折	0	1 (3)
肋骨骨折	0	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）	3 (5)	1 (3)
皮膚有棘細胞癌	2 (3)	0
基底細胞癌	1 (2)	0
悪性中皮腫	0	1 (3)
脂漏性角化症	1 (2)	0
血液およびリンパ系障害	1 (2)	0
白血球増加症	1 (2)	0
心臓障害	1 (2)	0
動悸	1 (2)	0
耳および迷路障害	0	1 (3)
耳鳴	0	1 (3)
内分泌障害	1 (2)	0
甲状腺機能低下症	1 (2)	0
免疫系障害	1 (2)	0
薬物過敏症	1 (2)	0

治験総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.5.4-5）を一部改変
PT：基本語、Q4W：4 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 2.7.6.19-9 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、本剤群で 77%（50/65 例）、デガレリクス群で 74%（28/38 例）であった。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〔本剤群及びデガレリクス群でそれぞれ 55%（36/65 例）及び 53%（20/38 例）、以降同順〕であり、次に疲労〔23%（15/65 例）及び 13%（5/38 例）〕であった。本剤群では、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も 10%未満であった。デガレリクス群では、投与経路に関連して、治験薬との因果関係が否定できない注射部位紅斑が 11%（4/38 例）にみられた。

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は、デガレリクス群の冷汗〔3%（1/38 例）〕のみであり、本剤群ではみられなかった。

表 2.7.6.19-9　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-385 120 mg QD (n=65)	デガレリクス 80 mg Q4W (n=38)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例数	50 (77)	28 (74)
血管障害	36 (55)	20 (53)
ほてり	36 (55)	20 (53)
高血圧	1 (2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (26)	15 (39)
疲労	15 (23)	5 (13)
無力症	0	1 (3)
注射部位紅斑	0	4 (11)
注射部位反応	0	2 (5)
注射部位不快感	0	1 (3)
注射部位結節	0	1 (3)
注射部位疼痛	0	1 (3)
注射部位そう痒感	0	1 (3)
注射部位発疹	0	1 (3)
末梢性浮腫	2 (3)	1 (3)
疼痛	2 (3)	0
悪寒	0	1 (3)
運動耐性低下	0	1 (3)
臨床検査	6 (9)	5 (13)
体重増加	3 (5)	0
血中テストステロン増加	1 (2)	2 (5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (3)
前立腺特異性抗原増加	0	1 (3)
心電図 QT 延長	1 (2)	0
血小板数減少	0	1 (3)
尿中血陽性	1 (2)	0
神経系障害	8 (12)	2 (5)
頭痛	2 (3)	1 (3)
嗜眠	2 (3)	0
健忘	0	1 (3)
記憶障害	1 (2)	0
平衡障害	1 (2)	0
浮動性めまい	1 (2)	0
知覚過敏	1 (2)	0
末梢性ニューロパチー	1 (2)	0
精神障害	8 (12)	1 (3)
リビドー減退	4 (6)	0
不眠症	2 (3)	0
易刺激性	1 (2)	0
気分変化	1 (2)	0
不安	1 (2)	0
気分動揺	0	1 (3)
生殖系および乳房障害	5 (8)	3 (8)
勃起不全	3 (5)	2 (5)
乳房腫大	1 (2)	1 (3)
精巣萎縮	1 (2)	0

表 2.7.6.19-9　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-385 120 mg QD (n=65)	デガレリクス 80 mg Q4W (n=38)
皮膚および皮下組織障害	4 (6)	3 (8)
寝汗	2 (3)	0
冷汗	0	1 (3)
皮膚乾燥	0	2 (5)
脱毛症	0	1 (3)
そう痒症	0	1 (3)
斑状丘疹状皮疹	1 (2)	0
日光角化症	1 (2)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (3)	2 (5)
関節痛	1 (2)	0
骨減少症	0	1 (3)
筋痙縮	0	1 (3)
鼡径部痛	1 (2)	0
腎および尿路障害	4 (6)	0
尿意切迫	2 (3)	0
頻尿	2 (3)	0
尿流量減少	1 (2)	0
夜間頻尿	1 (2)	0
眼障害	3 (5)	0
白内障	2 (3)	0
視力低下	1 (2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3)	0
呼吸困難	2 (3)	0
心臓障害	1 (2)	0
動悸	1 (2)	0
胃腸障害	1 (2)	0
口の錯感覚	1 (2)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (3)
注射部位蜂巣炎	0	1 (3)
代謝および栄養障害	1 (2)	0
高脂血症	1 (2)	0

治験総括報告書 Table 15.3.1.6（5.3.5.4-5）を一部改変
PT：基本語、Q4W：4 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

本治験では死亡例はみられなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.19-10 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群で 2%（1/65 例）、デガレリクス群で 8%（3/38 例）であった。

表 2.7.6.19-10　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-385 120 mg QD (n=65)	デガレリクス 80 mg Q4W (n=38)
重篤な有害事象発現例数	1 (2)	3 (8)
胃腸障害	0	1 (3)
潰瘍性食道炎	0	1 (3)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (3)
交通事故	0	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 (3)
悪性中皮腫	0	1 (3)[1)]
神経系障害	1 (2)	0
頭痛	1 (2)[1)]	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (3)
胸水	0	1 (3)[1)]
血管障害	1 (2)	0
高血圧	1 (2)[1)]	0

治験総括報告書 Table 12.i、Table 15.3.1.7（5.3.5.4-5）を一部改変
PT：基本語、Q4W：4 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]
1)　同一被験者で発現

3）他の重要な有害事象

本治験では投与中止に至った有害事象はみられなかった。

投与量減量に至った有害事象は、本剤群のほてり〔2%（1/65 例）〕のみであった。また、投与量増量に至った有害事象は、本剤群の血中テストステロン増加〔2%（1/65 例）〕のみであった。

（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。ALT が Grade 0 から Grade 1 に推移した被験者は、本剤群で 14 例（22%）、デガレリクス群で 8 例（21%）であった。デガレリクス群では、ALT 増加に関連する有害事象が 5 例（13%）にみられた。AST が Grade 0 から Grade 1 に推移した被験者は、本剤群で 2 例（3%）、デガレリクス群で 6 例（16%）であった。デガレリクス群では、AST 増加に関連する有害事象が 2 例（5%）にみられた。ALP 及びビリルビンについて、問題となる変化はみられなかった。肝機能検査値上昇に関連する投与量変更及び投与中止はなかった。

グルコースを除く各検査項目でのベースラインから治験薬投与後の CTCAE Grade の変化は、1 段階までであった。グルコースについてベースラインから治験薬投与後に Grade 0 から Grade 3 となった被験者は本剤群の 1 例（2%）、Grade 0 から Grade 2 となった被験者は本剤群の 2 例（3%）、デガレリクス群の 1 例（3%）であった。その他の検査項目では、治験薬投与後の最大 Grade は 2 であった。

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、治験期間を通して平均値のわずかな低下がみられた。ヘモグロビン（Hb）の平均値はいずれの投与群でも低下し、治療期終了時でのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、本剤群では-16.508（9.2062）g/L、デガレリクス群では-15.514（10.0211）g/L であった。白血球数及びリンパ球数は治験期間を通して低値であったが、Week 21 の Day 1 では投与初期と比較して顕著に低かった。Week 21 の Day 1 以降（平均して EBRT 開始後 8 週間）、白血球数及びリンパ球数に大きな変化はみられなかった。

治験薬投与後の最大 Grade は、血小板では Grade 1、Hb 及び好中球では Grade 2 であった。白血球について、本剤群での治験薬投与後の最大 Grade は Grade 2 であり、Grade 0 から Grade 2 となった被験者は 4 例（6%）、ベースライン及び治験薬投与後いずれも Grade 2 であった被験者は 1 例（2%）であった。デガレリクス群では、白血球が Grade 0 から Grade 2 及び Grade 0 から Grade 3 となった被験者はそれぞれ 1 例（3%）であった。いずれの投与群でも、リンパ球数減少について Grade の悪化が最も多くみられ、本剤群では約 1/4 の被験者が Grade 0 から Grade 2 又は 3 となった。一方、デガレリクス群では Grade 0 から Grade 2 となった被験者は 28%、Grade 0 から Grade 3 となった被験者は 14%であった。リンパ球数の治験薬投与後の最大 Grade は Grade 4 であり、いずれの投与群でも 1 例にみられた。リンパ球数の基準値下限未満への低下は、ほとんどが Week 13 の Day 1（EBRT 開始）以降にみられた。

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。TSH はわずかに変化した。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 0.3%であった。ベースライン時の HbA1c が高値の糖尿病患者では、高い Grade への推移がみられた。

4）BMP

治験期間中、いずれの投与群でも血清中 di-22:6-BMP 及び血清中 di-18:1-BMP の中央値に変化はみられなかった。

本剤群では、尿中 di-22:6-BMP の中央値にほとんど変化はなかったが（7.0～8.3 ng/mg of creatinine）、尿中 di-18:1-BMP の中央値は、ベースライン、Week 9 の Day 1、Week 25 の Day 1 及び治療期終了時でそれぞれ 3.2、2.6、2.2 及び 2.3 ng/mg of creatinine と低下した。デガレリクス群でも同様の傾向がみられ、尿中 di-22:6-BMP の中央値にほとんど変化はなかったが（8.1～11 ng/mg of creatinine）、尿中 di-18:1-BMP の中央値は、ベースライン、Week 9 の Day 1、Week 25 の Day 1 及び治療期終了時でそれぞれ 5.6、3.0、2.2 及び 2.2 ng/mg of creatinine と低下した。

（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）バイタルサイン

治験期間中、バイタルサインに変化はみられず、注目すべき所見はみられなかった。

2）心電図

治験期間を通してほとんどの被験者で QTcF 間隔は 450 msec 未満であった。投与期間中に QTcF 間隔が 450～480 msec となった被験者の割合は全体で 8%～22%の範囲であった。QTcF 間隔が 480 msec を上回った被験者はわずかであり、500 msec を上回った被験者は各群 1 例ずつであった。QTcF 間隔が 500 msec を上回った時期は、本剤群では Week 25 の Day 1、デガレリクス群では治療期終了時であった。本剤群で QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 以上であった被験者の割合は、いずれの評価時点でも約 10%であった。また、本剤群で QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec 以上であった被験者は、Week 13 の Day 1 及び治療期終了時を除く、すべての評価時点で 1 例（2%）であった。デガレリクス群では、ベースラインからの変化量が 60 msec 以上であった被験者はいなかったが、ベースラインからの変化量が 30 msec 以上であった被験者の割合は 8%～24%の範囲であった。

Bazzet 式で補正した QT 間隔（QTcB 間隔）の平均値は更に高値を示した。ほとんどの被験者で QTcB 間隔は 450 msec 未満であったが、その割合は QTcF 間隔が 450 msec 未満であった被験者の割合と比較して低かった。投与期間中に QTcB 間隔が 450～480 msec となった被験者の割合は全体で 11%～35%の範囲であった。QTcB 間隔が 480 msec を上回った被験者はわずかであったが、QTcF 間隔が 480 msec を上回った被験者と比較して多かった。本剤群では、Week 13 の Day 1 の投与 2 時間後に 3 例（5%）で QTcB 間隔が 500 msec を上回ったが、その他の評価時点では 0～1 例であった。デガレリクス群では、治療期終了時に 1 例（3%）で QTcB 間隔が 500 msec を上回った。本剤群では、QTcB 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 以上であった被験者の割合は 18%～25%であった。本剤群で QTcB 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec 以上であった被験者は各評価時点で 1～2 例（2%～3%）であった。デガレリクス群では、QTcB 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 以上であった被験者の割合は 8%～32%であった。デガレリクス群で QTcB 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec 以上であった被験者は、Week 13 の Day 1 の投与前及び投与 2 時間後に 1 例（3%）であった。

心電図異常のほとんどは臨床的に問題ないと考えられたが、各群で 1 例に心電図異常に関連する有害事象がみられた。本剤群でみられた有害事象は、Week 5 の Day 1 にみられた心電図 QT 延長（464 msec、未補正）であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。デガレリクス群でみられた有害事象は、Week 19 の Day 3 にみられた心電図 U 波異常であり、治験薬との因果関係は否定された。いずれの有害事象も無処置で、転帰は回復であった。

3）眼検査

スリットランプ検査を含む眼科検査をベースライン及び Week 25 の Day 1 に実施した。ベースラインで異常、治験薬投与後に正常となった被験者はいなかった。ベースラインが正常であった被験者のほとんど（60%～84%）が、治験薬投与後も正常であった。ベースラインから治験薬投与後に正常から異常となった被験者の割合が高かった評価項目は、本剤群では右眼の接眼レンズ（40%）及び右眼の視力（39%）、デガレリクス群では右眼の接眼レンズ（31%）及び左眼の視力（30%）であった。いずれの評価項目でも、正常から異常となった被験者の割合は、デガレリクス群と比較して本剤群で高かった。SOC の眼障害の発現頻度は、本剤群 32%、デガレリクス群 26%であり、有害事象の多くは白内障（本剤群 15%、デガレリクス群 18%）であった。その他の眼障害の有害事象の発現例数は、本剤群の視力低下（3 例）

を除き 1～2 例であった。治験薬との因果関係が否定できない眼障害の有害事象は、本剤群の白内障〔2 例（3%）〕及び視力低下〔1 例（2%）〕であった。デガレリクス群では治験薬との因果関係が否定できない眼障害の有害事象はなかった。

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%～-1%であり、いずれの投与群でも悪化はみられなかった。T スコアの変化量の中央値は-0.3～-0.1 と、本治験の対象集団で予想される結果であった。有害事象として、デガレリクス群の 1 例（3%）で、Week 25 の Day 2 に Grade 2 の骨減少症がみられ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

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 25 の Day 1 で高かった。Week 25 の Day 1 でのベースラインからの変化率の中央値は、本剤群 33%、デガレリクス群 23%であった。

2.7.6.19.3 結論

EBRT とネオアジュバント及びアジュバント ADT が必要な中リスクの限局性前立腺癌患者を対象とした本治験の結果、本剤投与により速やかに去勢レベルへの抑制が達成され、その後 24 週間を通して維持された。本剤投与時のテストステロンの推移及び低下率は、対照薬のデガレリクス投与時と比較して大きな違いはみられなかった。本剤群では、24 週間の治験薬投与終了後に、速やかにテストステロン濃度が回復した。本剤群の忍容性は良好であった。