年　月作成（第 1 版）
貯　　法：室温保存
有効期間：3 年

日本標準商品分類番号

承認番号	
販売開始	

GnRH アンタゴニスト
リンザゴリクスコリン錠

イセルティ®錠 100 mg
Yselty® Tablets 100 mg

劇薬
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［7.1、9.5 参照］
2.2 診断のつかない異常性器出血の患者［悪性疾患の可能性がある。］［8. 参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1 錠中リンザゴリクスコリン 120.3 mg（リンザゴリクスとして 100 mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

剤形	フィルムコーティング錠
色調	淡黄色
外形	
大きさ	直径：10 mm 厚さ：約 4.8 mm
質量	約 416 mg
識別コード	Ⓚ100

4. 効能又は効果

子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善
過多月経、下腹痛、腰痛、貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤による治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはリンザゴリクスとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1～5 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。［2.1、9.5 参照］

7.2 エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6 ヵ月を超える投与は原則として行わないこと。6 ヵ月を超える投与の安全性は確立していない。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

8. 重要な基本的注意

投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。［2.2 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT 間隔延長が起こるおそれがある。［17.3.1 参照］

9.1.2 粘膜下筋腫のある患者

観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、一度に大量の出血が認められた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう患者を指導すること。筋腫分娩、重度の不正出血があらわれることがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害のある患者及び末期腎不全患者

本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。非結合形リンザゴリクスの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.1 参照］

9.2.2 中等度の腎障害のある患者

非結合形リンザゴリクスの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度（Child-Pugh 分類 C）の肝障害のある患者

本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。非結合形リンザゴリクスの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物試験で全胚死亡（ラット）及び不妊（ウサギ）が認められている。また、動物試験（ラット）でリンザゴリクスの胎盤通過性が認められている。［2.1、7.1 参照］

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物試験（ラット）でリンザゴリクスの乳汁移行が認められており、性腺刺激ホルモンの分泌抑制作用により乳児の生殖機能等の成熟に影響を及ぼすおそれがある。

10. 相互作用

本剤は CYP2C8 に対する弱い阻害作用を有する。［16.7.1 参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
性ホルモン剤（エストラジオール誘導体、エストリオール誘導体、結合型エストロゲン製剤、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤、両性混合ホルモン剤等）	本剤の効果が減弱することがある。	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱させる可能性がある。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 アジスロマイシン クラリスロマイシン レボフロキサシン等 ［17.3.1 参照］	QT 間隔延長があらわれるおそれがある。	併用により QT 間隔延長作用が増強するおそれがある。
CYP2C8 の基質となる薬剤 レパグリニド ピオグリタゾン モンテルカスト等 ［16.7.1 参照］	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性がある。	本剤の CYP2C8 阻害作用による。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 うつ状態（1%未満）

エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
低エストロゲン症状	ほてり（52.4%）、多汗症、頭痛	閉経期症状、めまい	
女性生殖器及び乳房障害	不正出血（38.2%）	月経異常	乳房不快感
筋・骨格系障害	関節痛、手指等のこわばり、生化学的骨代謝マーカー上昇	骨密度減少	
皮膚障害		脱毛症	
精神・神経系障害		傾眠、不眠	易刺激性
肝障害		AST、ALT、γ-GTP の上昇、肝機能異常	
胃腸障害		悪心、便秘	
代謝及び栄養障害		血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加、脂質異常症	食欲減退
その他	倦怠感	動悸、浮腫	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

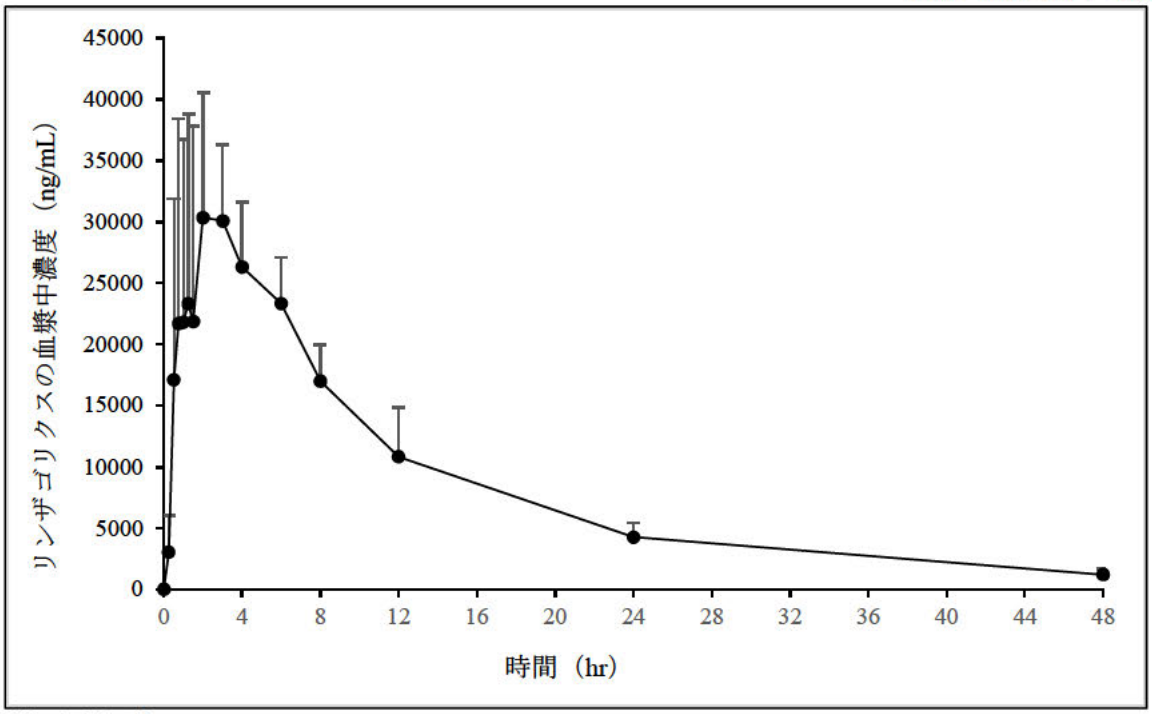
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

閉経前健康女性を対象に本剤 200 mg を空腹時に単回経口投与したときのリンザゴリクスの薬物動態学的パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった[1)]。

例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a)] (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
5	35415.7 (14.5)	2.00 (1.25, 6.05)	398692.2 (17.0)	11.438 (22.1)

幾何平均値（幾何 CV%）
a) 中央値（最小値, 最大値）



平均値+標準偏差

16.1.2 反復投与

閉経前健康女性を対象に本剤 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、反復投与 7 日目のリンザゴリクスの薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった [1)]。リンザゴリクスの血漿中濃度は、反復投与 7 日目には定常状態に到達し、反復投与による明らかな蓄積は認められなかった [1)]。

例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} a) (hr)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
5	41880.5 (11.6)	2.00 (1.25, 6.00)	412144.6 (12.1)	14.473 (7.2)

幾何平均値（幾何 CV%）
a) 中央値（最小値, 最大値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

閉経前健康女性 22 例に対し本剤 200 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比べてリンザゴリクスの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ 0.82 倍及び 1.00 倍であった（外国人データ）[2)]。

16.3 分布

リンザゴリクスのヒト血漿蛋白結合率は 99.0%～99.4%であった（*in vitro*）[3)]。

16.4 代謝

リンザゴリクスは主に CYP2C9、CYP2C8 及び CYP3A4 により代謝された（*in vitro*）[3)]。

16.5 排泄

閉経後健康女性 6 例に[^{14}C]リンザゴリクス 200 mg を単回経口投与したとき、放射能の尿中

及び糞中への排泄率は、それぞれ投与量の 51.5%及び 38.4%であった [4]。リンザゴリクス（未変化体）の尿中及び糞中への排泄率は、それぞれ投与量の 20.6%及び 4.9%であった（外国人データ）[4]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者、血液透析を要する末期腎不全患者、並びに腎機能正常被験者に本剤 200 mg を単回経口投与したとき、腎機能障害の程度がリンザゴリクスの薬物動態に及ぼす影響は以下のとおりであった（外国人データ）[5]。［9.2.1、9.2.2 参照］

	軽度腎機能障害 a) （n=6）	中等度腎機能障害 b) （n=6）	重度腎機能障害 c) （n=4）	末期腎不全 （n=6）
総リンザゴリクス				
C_{max}	1.03［0.90, 1.18］	1.04［0.82, 1.31］	1.00［0.69, 1.44］	0.83［0.64, 1.06］
$AUC_{0-\infty}$	1.10［0.85, 1.42］	1.19［0.86, 1.64］	1.46［0.98, 2.18］	1.22［0.93, 1.60］
非結合形リンザゴリクス				
C_{max}	1.13［0.89, 1.45］	1.42［0.97, 2.07］	1.39［0.97, 2.00］	1.41［1.12, 1.77］
$AUC_{0-\infty}$	1.21［0.82, 1.79］	1.62［1.01, 2.61］	2.03［1.37, 3.01］	2.10［1.55, 2.84］

腎機能正常被験者に対する腎機能障害患者の幾何平均値の比［90%CI］
a) eGFR：60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満
b) eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満
c) eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 未満

16.6.2 肝機能障害患者

軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者並びに肝機能正常被験者に本剤 200 mg を単回経口投与したとき、肝機能障害の程度がリンザゴリクスの薬物動態に及ぼす影響は以下のとおりであった（外国人データ）[6]。［9.3.1 参照］

	軽度肝機能障害 a) （n=6）	中等度肝機能障害 b) （n=6）	重度肝機能障害 c) （n=6）
総リンザゴリクス			
C_{max}	0.85［0.70, 1.03］	0.85［0.71, 1.02］	0.93［0.76, 1.14］
$AUC_{0-\infty}$	0.89［0.73, 1.09］	0.82［0.68, 0.99］	1.21［0.97, 1.51］
非結合形リンザゴリクス			
C_{max}	0.83［0.66, 1.04］	0.98［0.76, 1.26］	2.22［1.67, 2.95］
$AUC_{0-\infty}$	0.87［0.61, 1.24］	0.94［0.68, 1.31］	2.88［1.76, 4.71］

肝機能正常被験者に対する肝機能障害患者の幾何平均値の比［90%CI］
a) Child-Pugh 分類 A
b) Child-Pugh 分類 B
c) Child-Pugh 分類 C

16.7 薬物相互作用

16.7.1 レパグリニド（CYP2C8 基質）

閉経前健康女性 18 例に本剤 200 mg（反復経口）とレパグリニド 0.5 mg（単回経口）を併用投与したとき、レパグリニド単独投与時と比較して、レパグリニドの C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 1.28 倍及び 1.95 倍であった（外国人データ）[7]。［10.、10.2 参照］

16.7.2 ミダゾラム（CYP3A4 基質）

閉経前健康女性 22 例に本剤 200 mg（反復経口）とミダゾラム 2 mg（単回経口）を併用投与

したとき、ミダゾラム単独投与時と比較して、ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 0.99 倍及び 1.02 倍であった（外国人データ）[2)]。

16.7.3 ベンジルペニシリン（OAT3 基質）

閉経前健康女性 15 例に本剤 200 mg（単回経口）とベンジルペニシリン 600 mg（単回筋肉内）を併用投与したとき、ベンジルペニシリン単独投与時と比較して、ベンジルペニシリンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 0.96 倍及び 1.04 倍であった（外国人データ）[8)]。

16.7.4 ピタバスタチン（OATP1B1 基質）

健康女性 23 例に本剤 200 mg（単回経口）とピタバスタチン 1 mg（単回経口）を併用投与したとき、ピタバスタチン単独投与時と比較して、ピタバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1.21 倍及び 1.09 倍であった（外国人データ）[9)]。

16.7.5 リファンピシン（OATP1B1/1B3 阻害剤）

閉経前健康女性 12 例に本剤 200 mg（単回経口）とリファンピシン 600 mg（単回経口）を併用投与したとき、本剤単独投与時と比較して、リンザゴリクスの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1.14 倍及び 1.19 倍であった（外国人データ）[10)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相試験（KLH2301 試験）

過多月経を有する子宮筋腫患者 287 例を対象に本剤 200 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与又はリュープロレリン酢酸塩 1.88 若しくは 3.75 mg [注)] を 4 週に 1 回 24 週間皮下投与した。主要評価項目である治験薬投与 6 週後から 12 週後までの Pictorial Blood Loss Assessment Chart（PBAC）スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合は下表のとおりであり、投与群間差の 95%信頼区間の下限が非劣性マージンとして設定した−15%を上回ったことから、本剤のリュープロレリン酢酸塩に対する非劣性が示された。

注）通常 1.88 mg とされ、体重の重い患者、子宮腫大が高度な患者では 3.75 mg とされた。

治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合

投与群	N[a)]	PBAC スコアの合計点 [b)]が 10 点未満である症例の割合		投与群間差
		n	%［95%信頼区間］	%［95%信頼区間］
本剤群	139	125	89.9［83.7, 94.4］	−0.9［−8.6, 6.9］
リュープロレリン酢酸塩群	141	128	90.8［84.7, 95.0］	

a) 治験薬投与 6 週後よりも早期に中止された症例は除外された。
b) ベースライン（治療期開始直前の月経周期）における PBAC スコアの合計点の平均値：本剤群 271.8、リュープロレリン酢酸塩群 297.5

副次評価項目である血中ヘモグロビン（平均値±標準偏差）は、ベースライン（治療期開始時点）及び投与 12 週時で本剤群 11.94±1.39 g/dL（143 例）及び 13.03±1.11 g/dL（135 例）、リュープロレリン酢酸塩群 11.90±1.45 g/dL（144 例）及び 13.09±1.09 g/dL（137 例）であった。

副作用の発現割合は、本剤群 83.9%（120/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 91.0%（131/144 例）であった。本剤群で主に認められた副作用は、ほてり 53.8%（77 例）、月経中間

期出血 37.1%（53 例）及び多汗症 13.3%（19 例）であった[11]。

17.1.2 国内第 III 相試験（KLH2302 試験）

過多月経及び疼痛症状を有する子宮筋腫患者 89 例を対象に本剤 200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与した。2 つの主要評価項目である治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合及び治験薬投与終了前 28 日間における Numerical Rating Scale（NRS）スコア最大値が 1 以下である症例の割合はそれぞれ下表のとおりであり、いずれの主要評価項目についても本剤のプラセボに対する優越性が示された。

治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合

投与群	N[a]	PBAC スコアの合計点[b]が 10 点未満である症例の割合		投与群間差 %［95%信頼区間］	P 値[c]
		n	%［95%信頼区間］		
本剤群	47	43	91.5［79.6, 97.6］	89.0［76.0, 96.2］	p<0.001
プラセボ群	40	1	2.5［0.1, 13.2］		

a) 治験薬投与 6 週後よりも早期に中止された症例は除外された。
b) ベースライン（治療期開始直前の月経周期）における PBAC スコアの合計点の平均値：本剤群 261.1、プラセボ群 348.6
c) 有意水準を両側 5%とした Fisher の正確検定

治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合

投与群	N	NRS スコア最大値[a]が 1 以下である症例の割合		投与群間差 %［95%信頼区間］	P 値[b]
		n	%［95%信頼区間］		
本剤群	48	34	70.8［55.9, 83.0］	61.1［42.1, 75.8］	p<0.001
プラセボ群	41	4	9.8［2.7, 23.1］		

a) ベースライン（治療期開始直前の月経周期）における NRS スコア最大値の平均値：本剤群 6.8、プラセボ群 6.2
b) 有意水準を両側 5%とした Fisher の正確検定

副作用の発現割合は、本剤群 81.3%（39/48 例）及びプラセボ群 41.5%（17/41 例）であった。本剤群で認められた主な副作用は、ほてり 47.9%（23 例）、月経中間期出血 41.7%（20 例）及び多汗症 12.5%（6 例）であった[12]。

17.3 その他

17.3.1 QT 間隔に対する作用

健康成人女性 48 例を対象に本剤 200 又は 700 mg[注)] を単回経口投与したとき、投与後 3 時間における QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値はそれぞれ、8.34 msec（90%信頼区間の上限 10.23 msec）及び 9.92 msec（90%信頼区間の上限 11.81 msec）であった。カテゴリカル解析の結果、本剤 200 及び 700 mg のいずれも、投与後の QTcF 間隔はすべての時点で 480 msec 以下であり、ベースラインからの変化量はすべての時点で 30 msec 以下であった（外国人データ）[13]。［9.1.1、10.2 参照］

注）本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはリンザゴリクスとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リンザゴリクスは下垂体前葉に発現しているGnRH受容体に対して選択的な拮抗作用を示し、GnRHの作用を遮断する。それにより、下垂体からの性腺刺激ホルモン（LH及びFSH）分泌を阻害し、卵巣からの性ホルモン（E2、プロゲステロン等）分泌を阻害する[1),14),15)]。

18.2 ヒトGnRH受容体に対する阻害活性

ヒトGnRH受容体結合試験において、リンザゴリクスはGnRHのヒトGnRH受容体への結合を競合的に阻害した（*in vitro*）[14)]。

18.3 GnRH受容体に対する阻害作用

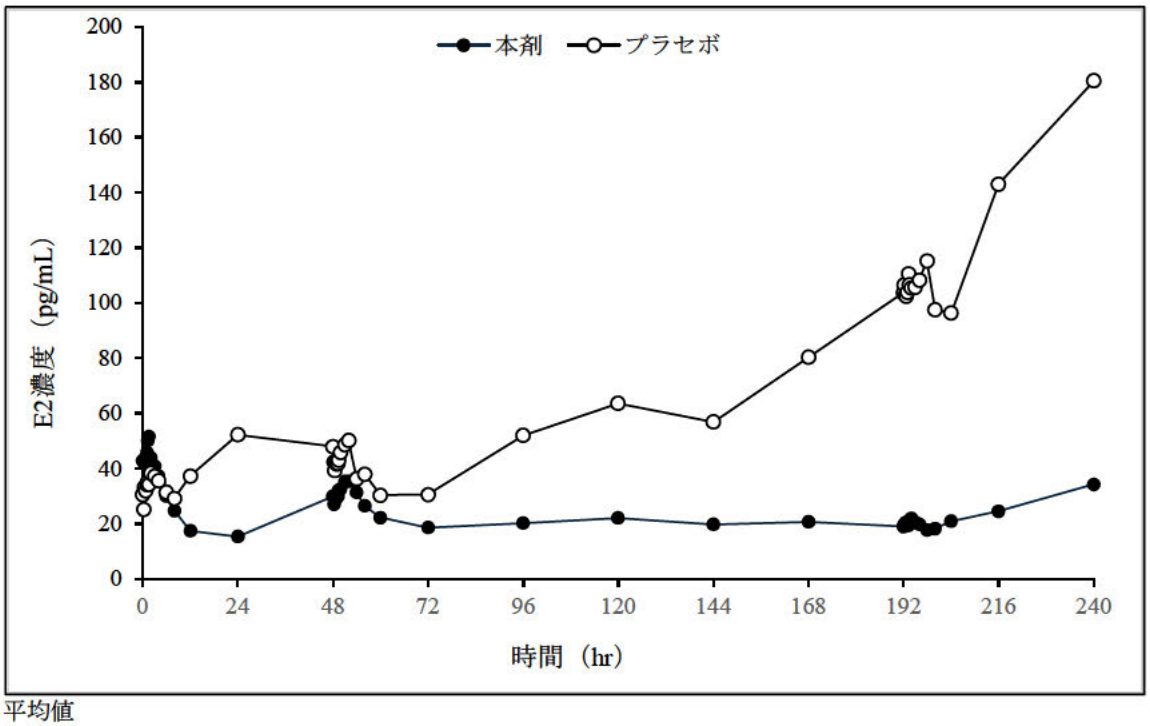
ヒトGnRH受容体機能試験において、リンザゴリクスはGnRH刺激による細胞内カルシウム濃度上昇を濃度依存的に阻害した（*in vitro*）[14)]。

18.4 視床下部-下垂体-性腺軸に対する作用

卵巣を摘出した雌カニクイザルにおいて、リンザゴリクスは亢進したLH分泌を用量依存的に抑制した。また、雌カニクイザルにおいて、リンザゴリクスは月経周期に伴う血清中E2及びLH濃度の上昇を抑制し、月経周期を停止又は延長させた[14),15)]。

18.5 LH、FSH、E2濃度抑制作用

閉経前健康女性（5例）に本剤200 mgを単回経口投与（1日目）し、その後1日1回反復経口投与（3～8日目）したとき、LH（黄体形成ホルモン）、FSH（卵胞刺激ホルモン）、E2は投与1日以内に低下した。また、E2は反復投与期間を通じて低く推移した。E2の濃度推移は以下のとおりであった[1)]。



平均値

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リンザゴリクスコリン（Linzagolix Choline）（JAN）

化 学 名 ： 2-Hydroxy-*N*,*N*,*N*-trimethylethanaminium 3-{5-[(2,3-difluoro-6-methoxyphenyl)methoxy]-2-fluoro-4-methoxyphenyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[3,4-*d*]pyrimidine-5-carboxylate

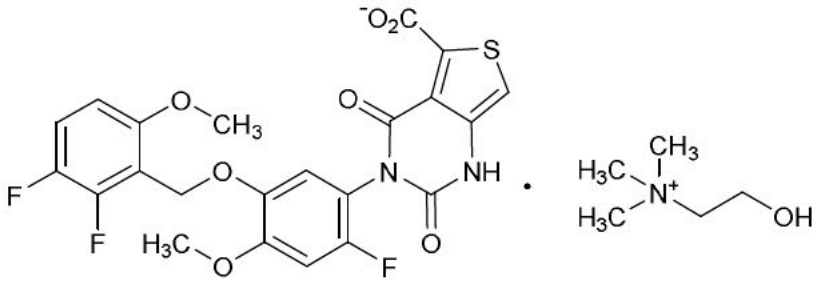
分子式：$C_{22}H_{14}F_3N_2O_7S•C_5H_{14}NO$

分子量：611.59

融点：202°C

性状：本品は白色の粉末である。本品は、水に溶けにくく、エタノール（99.5）又は酢酸（100）に極めて溶けにくい。

化学構造式：



22. 包装

100 錠［10 錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1) 社内資料：第 I 相臨床試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.6.2）
2) 社内資料：薬物相互作用（CYP3A4 基質）及び食事の影響試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.6.6）
3) 社内資料：薬物動態試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.4）
4) 社内資料：マスバランス試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.6.3）
5) 社内資料：腎機能低下者試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.6.5）
6) 社内資料：肝機能低下者試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.6.4）
7) 社内資料：薬物相互作用試験（CYP2C8 基質）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.6.8）
8) 社内資料：薬物相互作用試験（OAT3 基質）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.6.9）
9) 社内資料：薬物相互作用試験（OATP1B1 基質）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.6.10）
10) 社内資料：薬物相互作用試験（OATP1B1/1B3 阻害薬）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.6.7）
11) 社内資料：国内第 III 相試験（KLH2301）（XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.12）
12) 社内資料：国内第 III 相試験（KLH2302）（XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.13）
13) 社内資料：QT/QTc 試験（XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.11）
14) 社内資料：薬理試験（XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2）
15) Tezuka, M. et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2022;49(10):1082-93.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター
〒112-0002 東京都文京区小石川 3 丁目 1 番 3 号

フリーダイヤル：0120-007-622

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野 19 番 48 号

1.8.2 添付文書（案）の設定根拠

本剤の効能・効果（案）、用法・用量（案）及び使用上の注意（案）の設定根拠を以下に示した。

1.8.3 効能・効果（案）

子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善

過多月経、下腹痛、腰痛、貧血

1.8.4 効能・効果（案）の設定根拠

子宮筋腫は、性ホルモン（エストロゲン及びプロゲステロン）に依存して初経から閉経の間に発症する、婦人科腫瘍の中で最も発生頻度が高い良性腫瘍であり、過多月経及びそれに伴う貧血、月経困難症、下腹部痛、圧迫症状、並びに不妊などを来す。子宮筋腫の治療は症状の有無及び挙児希望・子宮温存希望の有無等により外科的治療法や薬物療法が選択される。薬物療法としては、対症療法として鉄剤、非ステロイド性鎮痛薬、漢方薬が用いられ、内分泌療法として GnRH アナログ（GnRH アゴニスト及び GnRH アンタゴニスト）が用いられている。

本剤は非ペプチド性の GnRH アンタゴニストであり、GnRH 受容体拮抗作用を介して LH 分泌を抑制し、エストロゲン分泌を抑制することにより、病巣の増殖抑制又は縮小を通じて子宮筋腫を改善すると考えられた。

本剤は、過多月経を有する子宮筋腫患者を対象としてリュープロレリン酢酸塩に対する非劣性を検証した国内第 III 相試験（1）（KLH2301）、過多月経及び疼痛症状を有する子宮筋腫患者を対象としてプラセボに対する優越性を検証した国内第 III 相試験（2）（KLH2302）の 2 つの検証試験を実施した。その結果、過多月経の改善についてリュープロレリン酢酸塩に対する非劣性、過多月経及び疼痛症状の改善についてプラセボに対する優越性が検証された。また、血中ヘモグロビンの上昇及び筋腫核体積の縮小効果が認められた。

以上より、本剤は子宮筋腫患者の諸症状に対する高い有効性が確認されたことから、申請効能・効果を「子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の症状の改善」と設定した。

1.8.5 用法・用量（案）

通常、成人にはリンザゴリクスとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。

1.8.6 用法・用量（案）の設定根拠

用法について、第 I 相臨床試験（KLH1101）で、日本人及び白人の健康女性に本剤 100、200 又は 400 mg を経口投与した結果、E2 濃度の低下が投与後 24 時間以上維持されたことから 1 日 1 回の投与が適切であると考えられた。また、KLH2301 及び KLH2302 試験で子宮筋腫患者に本剤 200 mg を 1 日 1 回 24 週間又は 12 週間経口投与した結果、治験薬投与後速やかに E2 濃度は閉経レベルである 20 pg/mL 未満まで低下し、投与期間を通じ維持された。

KLH1101 試験及び 16-OBE2109-005 試験で健康女性に本剤 200 mg を空腹時及び食後に投与した結果、本剤の薬物動態に与える食事の影響は認められなかった。

初回投与時期について、本剤は性ホルモンの分泌を抑制することで効果を発揮する薬剤であることから、エストロゲン濃度が低下している時期に投与を開始することで速やかな効果発現

が期待される。このため、卵胞の発育に伴いエストロゲンの産生・分泌が増加し始める前の月経 1～5 日目を本剤の投与開始時期として設定した。また、生殖発生毒性試験の結果、薬理作用に起因すると考えられる胚・胎児発生に対する影響が認められ、本剤の妊婦に対する投与は禁忌としていることから、確実に妊娠していないことが判断可能な月経を認めてから投与開始することとした。

投与期間について、GnRH アナログは低エストロゲン状態をもたらし骨塩量を低下させることから、一般的に 6 ヵ月を超える長期投与が認められていない。KLH2301 試験では、子宮筋腫患者に対して本剤 200 mg を投与したときリュープロレリン酢酸塩群と同様に経時的な骨密度の減少が認められたことから、本剤 200 mg の投与期間も既承認薬と同様の最長 6 ヵ月とした。

用量について、KLH1101 試験で日本人及び白人の健康女性に本剤 100、200 又は 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、本剤 100 mg を投与した被験者では E2 濃度は閉経レベルである 20 pg/mL 未満まで低下しなかったが、200 又は 400 mg を投与した被験者では閉経レベルまで低下し、E2 抑制作用の程度に大きな違いは認められなかった。また、本剤のいずれの用量でも忍容性が示された。したがって、十分な E2 分泌抑制作用を得られる本剤 200 mg を臨床推奨用量とすることが適切であると判断した。KLH2301 及び KLH2302 試験で子宮筋腫患者に本剤 200 mg を投与した結果、各試験の主要評価項目とした PBAC スコア及び NRS スコアの評価でそれぞれ過多月経及び疼痛症状の改善が認められた。また、本剤 200 mg の良好な忍容性が確認された。

以上より、本剤の用法・用量を「通常、成人にはリンザゴリクスとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。」とし、用法及び用量に関連する注意として初回投与は月経周期 1～5 日目に行うこと、6 ヵ月を超える投与は原則として行わないことを設定した。

1.8.7 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［7.1、9.5 参照］	非臨床試験より、ラットで全胚死亡が、ウサギで不妊が認められていること、また、ラットで胎盤通過性が認められていることから設定した。
2.2 診断のつかない異常性器出血の患者［悪性疾患の可能性がある。］［8. 参照］	悪性腫瘍等による出血の可能性があり、本剤の投与により診断が遅れ悪化するおそれがあるため設定した。
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	医薬品の一般的な注意事項として設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 本剤による治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。	本剤の臨床的位置づけは既存の GnRH アナログと同様であることから、産婦人科診療ガイドラインで推奨されている GnRH アナログの使用法に従い設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1～5 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。［2.1、9.5 参照］	本剤の妊婦への投与は禁忌であること、また速やかな効果発現のため、エストロゲンの産生・分泌が増加し始める前の月経 1～5 日目を投与開始持期として設定した。また、本剤はホルモン性の避妊薬により効果が減弱するおそれがあることから非ホルモン性の避妊を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
7.2 エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6 ヵ月を超える投与は原則として行わないこと。6 ヵ月を超える投与の安全性は確立していない。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。	臨床試験成績より、本剤のエストロゲン低下作用による骨塩量の低下が確認された。また、本剤の臨床試験では本剤 200 mg を 6 ヵ月以上投与したときの安全性は確認していないことから設定した。
8. 重要な基本的注意 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。［2.2 参照］	本剤の投与中に腫瘤が増大した場合や症状の改善がみられない場合は、悪性腫瘍等の類似疾患を有している可能性があることから設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者 QT 間隔延長が起こるおそれがある。［17.3.1 参照］	臨床試験成績より、本剤の投与により QT 間隔が延長する可能性が示唆された。KLH2301 及び KLH2302 試験では以下の除外基準を設定しており、当該患者に対する安全性は確認していないことから設定した。 ・臨床的に問題となる心血管疾患（スクリーニング期開始前 24 週間以内に発現した心筋梗塞、不安定な狭心症など）の合併を有する患者 ・Torsades de pointes に対する危険因子の既往歴を有する患者（たとえば、心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴）
9.1.2 粘膜下筋腫のある患者 観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、一度に大量の出血が認められた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう患者を指導すること。筋腫分娩、重度の不正出血があらわれることがある。	類薬で粘膜下筋腫患者における筋腫分娩、不正出血が認められており、添付文書で注意喚起されていることから同様に設定した。
9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重度の腎障害のある患者及び末期腎不全患者 本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。非結合形リンザゴリクスの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.1 参照］	臨床試験成績より、重度及び終末期の腎機能低下者で腎機能正常者と比較して非結合形リンザゴリクスの血中濃度が増加したことから、患者の安全性を確保するために設定した。
9.2.2 中等度の腎障害のある患者 非結合形リンザゴリクスの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.1 参照］	臨床試験成績より、中等度の腎機能低下者で腎機能正常者と比較して非結合形リンザゴリクスの血中濃度が増加したことから、患者の安全性を確保するために設定した。
9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度（Child-Pugh 分類 C）の肝障害のある患者 本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。非結合形リンザゴリクスの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.2 参照］	臨床試験成績より、重度の肝機能低下者で肝機能正常者と比較して非結合形リンザゴリクスの血中濃度が増加したことから、患者の安全性を確保するために設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物試験で全胚死亡（ラット）及び不妊（ウサギ）が認められている。また、動物試験（ラット）でリンザゴリクスの胎盤通過性が認められている。［2.1、7.1 参照］</td><td>非臨床試験成績より、ラットで全胚死亡が、ウサギで不妊が認められていること、また、ラットで胎盤通過性が認められていることから設定した。</td></tr>
<tr><td>9.6 授乳婦
授乳を避けさせること。動物試験（ラット）でリンザゴリクスの乳汁移行が認められており、性腺刺激ホルモンの分泌抑制作用により乳児の生殖機能等の成熟に影響を及ぼすおそれがある。</td><td>非臨床試験成績より、ラットで本剤の乳汁移行が認められていることから設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
本剤は CYP2C8 に対する弱い阻害作用を有する。［16.7.1 参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>性ホルモン剤(エストラジオール誘導体、エストリオール誘導体、結合型エストロゲン製剤、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤、両性混合ホルモン剤等)</td><td>本剤の効果が減弱することがある。</td><td>本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱させる可能性がある。</td></tr>
<tr><td>QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤
アジスロマイシン
クラリスロマイシン
レボフロキサシン等
［17.3.1. 参照］</td><td>QT 間隔延長があらわれるおそれがある。</td><td>併用により QT 間隔延長作用が増強するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>CYP2C8 の基質となる薬剤
レパグリニド
ピオグリタゾン
モンテルカスト等

［16.7.1 参照］</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性がある。</td><td>本剤の CYP2C8 阻害作用による。</td></tr>
</table></td><td>本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示すため、性ホルモン剤の投与により本剤の治療効果が減弱する可能性があることから設定した。

臨床試験成績より、本剤の投与により QT 間隔の延長が起こる可能性が示唆された。QT 間隔延長作用を有する薬剤との併用により QT 間隔延長作用が増強するおそれがあることから設定した。

レパグリニドとの薬物相互作用試験の結果、本剤は CYP2C8 の弱い阻害薬であると考えられた。本剤との併用により CYP2C8 の基質となる薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
11.1 重大な副作用
11.1.1 うつ状態（1%未満）
エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがある。</td><td>臨床試験成績より、エストロゲンの低下作用に基づく更年期様障害が認められている。うつに関連する重篤な有害事象は認められなかったものの、うつは重症化した場合に重大な転帰につながるおそれがあることから類薬と同様に設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>使用上の注意（案）</td><td>設定根拠</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>低エストロゲン症状</td><td>ほてり（52.4%）、多汗症、頭痛</td><td>閉経期症状、めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>女性生殖器及び乳房障害</td><td>不正出血（38.2%）</td><td>月経異常</td><td>乳房不快感</td></tr>
<tr><td>筋・骨格系障害</td><td>関節痛、手指等のこわばり、生化学的骨代謝マーカー上昇</td><td>骨密度減少</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚障害</td><td></td><td>脱毛症</td><td></td></tr>
<tr><td>精神・神経系障害</td><td></td><td>傾眠、不眠</td><td>易刺激性</td></tr>
<tr><td>肝障害</td><td></td><td>AST、ALT、γ-GTPの上昇、肝機能異常</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心、便秘</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加、脂質異常症</td><td>食欲減退</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>倦怠感</td><td>動悸、浮腫</td><td></td></tr>
</table></td><td>KLH2301及びKLH2302試験で認められた副作用に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</td><td>PTP包装の一般的な注意事項として設定した。</td></tr>
</table>

1.9 一般的名称に係る文書

1) JAN（一般的名称）

本薬の JAN（一般的名称）は、「医薬品の一般的名称について（令和 5 年 3 月 29 日付 薬生薬審発 0329 第 1 号）」により通知された。

JAN ：（日本名）リンザゴリクスコリン

（英名） Linzagolix Choline

化学名：（日本名） 3-{5-[(2,3-ジフルオロ-6-メトキシフェニル)メトキシ]-2-フルオロ-4-メトキシフェニル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4-*d*]ピリミジン-5-カルボン酸 2-ヒドロキシ-*N*,*N*,*N*-トリメチルエタンアミニウム

（英名） 2-Hydroxy-*N*,*N*,*N*-trimethylethanaminium 3-{5-[(2,3-difluoro-6-methoxyphenyl)methoxy]-2-fluoro-4-methoxyphenyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[3,4-*d*]pyrimidine-5-carboxylate

2) INN（国際一般名）

INN ：linzagolix

化学名：3-{5-[(2,3-difluoro-6-methoxyphenyl)methoxy]-2-fluoro-4-methoxyphenyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[3,4-*d*]pyrimidine-5-carboxylic acid

（r-INN List 80, WHO Drug Information, Vol. 32, No. 3, 2018)

薬生薬審発 0329 第１号
令 和 ５ 年 ３ 月 29 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

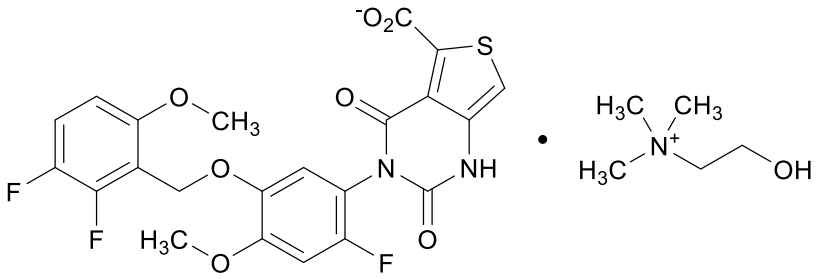
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　304-4-B1

JAN（日本名）：リンザゴリクスコリン

JAN（英　名）：Linzagolix Choline



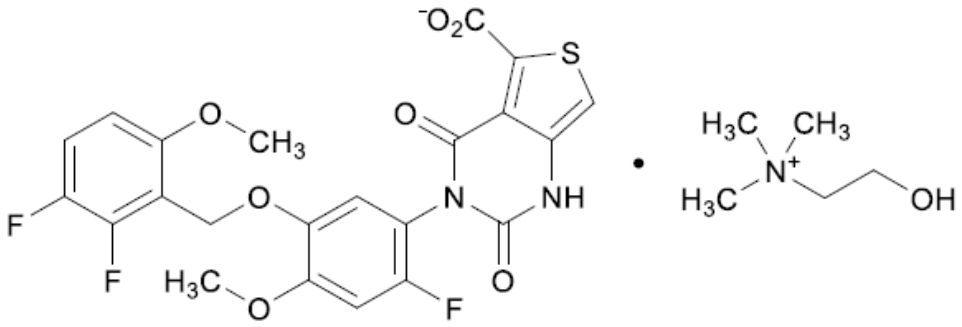
$C_{22}H_{14}F_3N_2O_7S \cdot C_5H_{14}NO$

3-{5-[(2,3-ジフルオロ-6-メトキシフェニル)メトキシ]-2-フルオロ-4-メトキシフェニル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4-*d*]ピリミジン-5-カルボン酸 2-ヒドロキシ-*N*,*N*,*N*-トリメチルエタンアミニウム

2-Hydroxy-*N*,*N*,*N*-trimethylethanaminium 3-{5-[(2,3-difluoro-6-methoxyphenyl)methoxy]-2-fluoro-4-methoxyphenyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[3,4-*d*]pyrimidine-5-carboxylate

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	3-{5-[(2,3-ジフルオロ-6-メトキシフェニル)メトキシ]-2-フルオロ-4-メトキシフェニル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4-*d*]ピリミジン-5-カルボン酸 2-ヒドロキシ-*N*,*N*,*N*-トリメチルエタンアミニウム及びその製剤
構造式	
効能・効果	子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血
用法・用量	通常、成人にはリンザゴリクスとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：リンザゴリクスコリン 製剤：イセルティ錠 100 mg（1 錠中にリンザゴリクス 100 mg 含有）
毒性	急性毒性試験 亜急性及び慢性毒性試験

急性毒性試験

動物種	投与経路	投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）
ラット	経口	1000、2000	雌雄：>2000
サル	経口	1000、2000	雌：>2000

亜急性及び慢性毒性試験

動物種	投与期間（週）	投与経路	投与量（mg/kg/日）	結果	無毒性量（mg/kg/日）
ラット	4	経口	20、200、2000	2000：体重増加亢進（雌）、体重増加抑制（雄）、赤血球数減少及び腎尿細管壊死（雌雄）	雌雄：200
ラット	13	経口	50、150、500、1500	≥500：赤血球減少（雄）、甲状腺濾胞拡張（雄） 1500：体重増加亢進（雌）、体重増加抑制（雄）、腎尿細管障害（雌雄）、甲状腺濾胞拡張（雌）	雄：150 雌：500
ラット	26	経口	50、200、1000	≥200：甲状腺濾胞拡張（雄） 1000：体重増加亢進（雌）、体重増加抑制（雄）、甲状腺濾胞拡張（雌）	雄：50 雌：200
サル	4	経口	10、100、1000	1000：軽度体重減少（雄）、血清肝逸脱酵素高値（雌雄）	雌雄：100
サル	13	経口	10、100、1000	≥100：血清肝逸脱酵素高値（雌雄） 1000：軽度体重減少（雄）	雌雄：10
サル	39	経口	10、100、1000	≥100：血清肝逸脱酵素高値（雌雄） 1000：軽度体重減少（雄）	雌雄：10
マウス	13	経口	40、750、1500	≥750：胆嚢内胆砂（雌雄）、腎尿細管障害（雌雄） 1500：死亡（雌雄）	雌雄：40
イヌ	4	経口	10、100、1000	1000：血清肝逸脱酵素高値（雌雄）、胆嚢暗色顆粒（雌雄）	雌雄：100

副作用	国内第 III 相試験（KLH2301 試験及び KLH2302 試験）で認められた副作用全体の発現割合（191 例中 159 例（83.2%）） 以下には、副作用（発現例数の多いものから 5 事象）の発現状況を記載した。 副作用の種類：例（%） ほてり　100（52.4%） 月経中間期出血　73（38.2%） 多汗症　25（13.0%） 関節痛　13（6.8%） 頭痛　12（6.3%）
会社	キッセイ薬品工業株式会社　原体：製造・輸入、製剤：製造

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
3. 品質に関する文書						
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬						
3.2.S.1 一般情報						
3.2.S.1.1	名称Nomenclature	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
3.2.S.1.2	構造Structure	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
3.2.S.1.3	一般特性General Properties	—	キッセイ薬品工業株式会社 [redacted]	国内 海外	参考	—
3.2.S.2 製造						
3.2.S.2.1	製造業者Manufacturer(s)	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロールDescription of Manufacturing Process and Process Controls	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
3.2.S.2.3	原材料の管理Control of Materials	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理Controls of Critical Steps and Intermediates	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価Process Validation and/or Evaluation	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯Manufacturing Process Development	20[redacted] 20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
3.2.S.3 特性						
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明Elucidation of Structure and other Characteristics	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.S.3.2	不純物Impurities	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
3.2.S.4 原薬の管理						
3.2.S.4.1	規格及び試験方法Specification	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）Analytical Procedures	—	キッセイ薬品工業株式会社 [redacted]	国内 海外	評価	—
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーションValidation of Analytical Procedures	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	国内 海外	評価	—
3.2.S.4.4	ロット分析Batch Analyses	—	キッセイ薬品工業株式会社 [redacted]	国内 海外	評価	—
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性Justification of Specification	—	キッセイ薬品工業株式会社 [redacted]	国内 海外	評価	—
3.2.S.5 標準品又は標準物質						
3.2.S.5	標準品又は標準物質Reference Standards or Materials	—	キッセイ薬品工業株式会社 [redacted]	国内	評価	—
3.2.S.6 容器及び施栓系						
3.2.S.6	容器及び施栓系Container Closure System	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
3.2.S.7 安定性						
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論Stability Summary and Conclusions	—	キッセイ薬品工業株式会社 [redacted]	国内 海外	評価	—
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	キッセイ薬品工業株式会社 [redacted]	国内 海外	評価	—
3.2.S.7.3	安定性データStability Data	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社 [redacted]	国内 海外	評価	—
3.2.P 製剤						
3.2.P.1 製剤及び処方						
3.2.P.1-1	製剤及び処方	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.1-2	Description and Composition of the Drug Product	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.2 製剤開発の経緯						
3.2.P.2-1	製剤開発の経緯	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.2-2	Components of the Drug Product	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.2-3	Drug Product	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.2-4	Manufacturing Process Development	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.3 製造						
3.2.P.3.1-1	製造者	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.3.1-2	Manufacturer(s)	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.3.2-1	製造処方	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.3.2-2	Batch Formula	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.3.3-1	製造工程及びプロセス・コントロール	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.3.3-2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.3.4-1	重要工程及び重要中間体の管理	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.3.4-2	Control of Critical Steps and Intermediates	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.3.5-1	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.3.5-2	Process Validation and/or Evaluation	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.4 添加剤の管理						
3.2.P.4.1-1	規格及び試験方法	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.4.1-2	Specifications	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.4.2-1	試験方法（分析方法）	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.4.2-2	Analytical Procedures	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.4.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.4.3-2	Validation of Analytical Procedures	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.4.4-1	規格及び試験方法の妥当性	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.4.4-2	Justification of Specifications	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.4.5-1	ヒト又は動物起源の添加剤	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.4.5-2	Excipients of Human or Animal Origin	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.4.6-1	新規添加剤	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.4.6-2	Novel Excipients	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.5 製剤の管理						
3.2.P.5.1-1	規格及び試験方法	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.5.1-2	Specifications	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.5.2-1	試験方法（分析方法）	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.5.2-2	Analytical Procedures	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.5.3-1	Validation Analytical Procedures	—	[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.5.3-2	Method validation (Phase3) report for determination of OBE2109 and its related substances in OBE2109 tablets (75 mg, 100 mg and 200 mg) by HPLC	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.5.3-3	Method validation (Phase3) report for the determination of OBE2109 Identity, Content Uniformity and Blend Uniformity in OBE2109 tablets (75 mg, 100 mg and 200 mg) by HPLC		[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.5.3-4	Method validation (Phase3) report for the determination of Dissolution release of OBE2109 in OBE2109 tablets (75 mg, 100 mg, 200 mg) by HPLC		[redacted]	海外	評価	—

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
3.2.P.5.3-5	Addendum method validation report for determination of ID, Assay, Related Substances for OBE2109 tablets (75 mg, 100 mg and 200 mg) and absence of OBE2109 in OBE2109 placebo tablets (75 mg, 100 mg and 200 mg) by HPLC		[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.5.4-1	ロット分析	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.5.5-1	不純物の特性	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.5.5-2	Characterisation of Impurities	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.5.5-3	Elemental Impurities Risk Assessment	20[redacted]	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.5.5-4	Drug Product Nitrosamine Assessment	20[redacted]	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.5.6-1	規格及び試験方法の妥当性	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.5.6-2	Justification of Specifications	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.6 標準品又は標準物質						
3.2.P.6-1	標準品又は標準物質	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.6-2	Reference Standards or Materials	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.7 容器及び施栓系						
3.2.P.7-1	容器及び施栓系	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.7-2	Container Closure System	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.8 安定性						
3.2.P.8.1-1	安定性のまとめ及び結論	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.8.1-2	Stability Summary and Conclusions	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.8.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.8.3-1	Stability Summary report (Protocol No[redacted]), Batch No.[redacted] (Bulk[redacted])	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.8.3-2	Stability Summary report (Protocol No[redacted]), Batch No.[redacted] (Bulk[redacted])	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.8.3-3	Stability Summary report (Protocol No[redacted]), Batch No.[redacted] (Bulk[redacted])	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.8.3-4	Photostability study report for OBE2109 tablets, 100 mg and 200 mg	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.8.3-5	Method validation (Phase3) report for the determination of water content in OBE2109 75 mg, 100 mg and 200 mg tablets by Karl Fisher coulometric titration with Karl Fisher oven	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.8.3-6	Method verification of the Microbial enumeration tests and the tests for the specified microorganisms	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
3.2.A その他						
3.2.A.1 製造施設及び設備						
	該当なし					
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価						
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	—	—	国内	評価	—
3.2.A.3 添加剤						
	該当なし					
3.2.R 各極の要求資料						
	該当なし					
3.3 参考文献						
	該当なし					
4. 非臨床試験報告書						
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1.1	KLH-2109のヒトGnRH受容体に対する親和性（KLH-11001）	20[redacted] 20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.1.1.2	KLH-2109のカニクイザルGnRH受容体に対する親和性（KLH-11002）	20[redacted] 20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.1.1.3	KLH-2109のラットGnRH受容体に対する親和性（KLH-11003）	20[redacted] 20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.1.1.4	KLH-2109のヒトGnRH受容体に対する拮抗作用（KLH-11008）	20[redacted] 20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.1.1.5	KLH-2109 Cholineのラットleuprolide誘発LH分泌に対する作用（KLH-11005）	20[redacted] 20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.1.1.6	KLH-2109 Cholineのラットエストラジオール分泌に対する作用（KLH-11006）	20[redacted] 20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.1.1.7	Pharmacological characterization of linzagolix, a novel, orally active, non-peptide antagonist of gonadotropin-releasing hormone receptors (Clin Exp Pharmacol Physiol. 2022;49(10):1082-93.)	20[redacted] 20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
4.2.1.1.8	KLH-2109 Cholineのラット子宮内膜症モデルに対する作用（KLH-11007）	20[redacted] 20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.1.1.9	KP017のヒトGnRH受容体に対する親和性（KLH-11004）	20[redacted] 20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.1.2 副次的薬理試験						
4.2.1.2.1	KLH-2109 Cholineの各種受容体に対する結合性の検討（[redacted]）	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
4.2.1.2.2	Effect of KLH-2109 on Various Receptors（[redacted]）	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3.1	KLH-2109 CHOLINE: SAFETY PHARMACOLOGY STUDY-ORAL EFFECTS ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN SPRAGUE-DAWLEY RATS (11075)	20[redacted] 20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.1.3.2	KLH-2109 CHOLINE: SAFETY PHARMACOLOGY STUDY-ORAL EFFECTS ON THE CARDIOVASCULAR AND RESPIRATORY SYSTEMS IN CYNOMOLGUS MONKEYS (1632-031)	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
4.2.1.3.3	KLH-2109 CHOLINE: SAFETY PHARMACOLOGY STUDY-EFFECTS ON HERG CURRENT IN HERG-TRANSFECTED HEK293 CELLS (11083)	20[redacted] 20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.1.3.4	KLH-2109 CHOLINE: SAFETY PHARMACOLOGY STUDY-EFFECTS ON ACTION POTENTIAL PARAMETERS IN ISOLATED HARTLEY GUINEA PIG PAPILLARY MUSCLES（[redacted]）	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
4.2.1.3.5	Inhibition assay for 6 cardiac ion channels; hNaV1.5 peak and late current, hCaV1.2 (L-type), hKv4.3 (Ito), hKir2.1 and hKCNQ1/E1 (Iks) (18-OBE2109-008)	20[redacted]	[redacted]	海外	参考	—
4.2.1.3.6	Inhibition assay for hKvl.5 cardiac potassium channel (19-OBE2109-001)	20[redacted]	[redacted]	海外	参考	—
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
4.2.1.4.1	該当なし					
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1.1	KLH-2109: BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION IN HUMAN BILE（52191）	20[redacted] 20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.2.1.2	KLH-2109 CHOLINE: BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION IN MOUSE PLASMA（51212）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.1.3	KLH-2109 CHOLINE: BIOANAL YTICAL METHOD VALIDATION STUDY FOR THE DETERMINATION OF KLH-2109AND ITS METABOLITE KP017 IN MOUSE PLASMA BY LC-MS/MS（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
4.2.2.1.4	LC/MS/MS によるマウス，ラット，ウサギ，サル，ヒト血漿及び血漿ろ液中KLH-2109 濃度測定法のバリデーション試験（DMPK[redacted]-0058）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.1.5	LC-MS/MS によるマウス，ラット，ウサギ，サル，ヒト血漿及び血漿ろ液中KP017 濃度測定法のバリデーション試験（DMPK[redacted]-0010）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.1.6	KLH-2109 CHOLINE: BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION IN RAT PLASMA（51186）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.1.7	KLH-2109 CHOLINE: BIO ANALYTICAL METHOD VALIDATION IN RAT PLASMA (2)（51191）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.1.8	KLH-2109 CHOLINE: BIOANAL YTICAL METHOD VALIDATION STUDY FOR THE DETERMINATION OF KLH-2109AND ITS METABOLITE KP017 IN RAT PLASMA BY LC-MS/MS（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
4.2.2.1.9	LC/MS/MS によるラット血漿中KLH-2109 及びKP017 濃度測定法のバリデーション試験（DMPK[redacted]-0022）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.1.10	KLH-2109 CHOLINE: BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION IN RABBIT PLASMA（51185）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.1.11	KLH-2109 CHOLINE: BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION IN DOG PLASMA（52058）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.1.12	KLH-2109 CHOLINE: BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION IN MONKEY PLASMA（51184）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.1.13	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of KLH-2109 and KP017 in Monkey Plasma（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2.1	[^{14}C]KLH-2109 コリン塩単回経口投与及び静脈内投与後のラット血漿中放射能濃度（DMPK[redacted]-0024）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.2.2	KLH-2109 コリン塩単回経口投与及び静脈内投与後のラット血漿中KLH-2109 及びKP017 濃度（DMPK[redacted]-0036）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.2.3	Absorption and Excretion after Single Administration of [^{14}C]KLH-2109 Choline in Monkeys（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
4.2.2.2.4	ラット消化管における[^{14}C]KLH-2109 コリン塩の吸収部位（DMPK[redacted]-0024）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3.1	ラットにおける[^{14}C]KLH-2109 コリン塩単回経口投与後の組織中放射能分布（DMPK[redacted]-0045）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.3.2	Autoradiography after Single Oral Administration of [^{14}C]KLH-2109 Choline to Rats（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
4.2.2.3.3	雌有色ラットにおける[^{14}C]KLH-2109 コリン塩単回経口投与後のメラニン含有組織中放射能分布（DMPK[redacted]-0043）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.3.4	Quantitative whole body autoradiography in pigmented rats after a single oral dose of [^{14}C]KLH-2109 choline（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
4.2.2.3.5	[^{14}C]KLH-2109 の*in vitro* 血漿タンパク結合（マウス，ラット，ウサギ，サル，ヒト）（DMPK[redacted]-0070）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.3.6	KLH-2109 の*in vitro* 血漿タンパク結合（マウス，ラット，ウサギ，サル，ヒト）（DMPK[redacted]-0065）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.3.7	KP017 の*in vitro* 血漿タンパク結合（マウス，ラット，ウサギ，サル，ヒト）（DMPK[redacted]-0011）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.3.8	ラットにおける[^{14}C]KLH-2109 コリン塩単回経口投与後の胎盤通過性（DMPK[redacted]-0078）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.3.9	*In vitro* における[^{14}C]KLH-2109 の血球移行性（マウス，ラット，ウサギ，サル）（DMPK[redacted]-0041）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.3.10	*In vitro* における[^{14}C]KLH-2109 の血球移行性（ヒト）（DMPK[redacted]-0007）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4.1	[^{14}C]KLH-2109 コリン塩単回経口投与後のマウスにおける代謝物検索（DMPK[redacted]-0042）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.4.2	[^{14}C]KLH-2109 コリン塩単回経口投与後のラットにおける代謝物検索（DMPK[redacted]-0077）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.4.3	[^{14}C]KLH-2109 コリン塩単回経口投与後のサルにおける代謝物検索（DMPK[redacted]-0034）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.4.4	凍結マウス，ラット，サル及びヒト肝細胞を用いた[^{14}C]KLH-2109 の*in vitro* 代謝試験（DMPK[redacted]-0075）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.4.5	ヒト肝ミクロソームを用いた[^{14}C]KLH-2109 の*in vitro* 代謝試験（DMPK[redacted]-0003）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.4.6	KLH-2109 の代謝物生成に関与するCYP 分子種の推定（DMPK[redacted]-0027）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.4.7	*In vitro* intrinsic clearance for *O*- demethylations of KLH-2109 (KP017 and KP046 formation) in recombinant human CYP2C8, 2C9, and 3A4（EDS-DMPK-0040）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
4.2.2.4.8	Effects of selective inhibitor of CYP2C8 and 2C9 on *O* -demethylations of KLH-2109 (KP017 and KP046 formation) in human liver microsomes（EDS-DMPK-0041）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
4.2.2.4.9	Stability of KP046 (*O* -demethylated KLH-2109) in potassium phosphate buffer pH 7.4 and human plasma（EDS-DMPK-0042）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
4.2.2.4.10	Contribution of CYP isoforms to metabolic pathways of KLH-2109 in humans（EDS-DMPK-0043）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
4.2.2.5 排泄						
4.2.2.5.1	Excretion of Radioactivity in Urine, Feces, and Bile after Administration of [^{14}C]KLH-2109 Choline in Rats（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
4.2.2.5.2	Entero-hepatic Circulation of [^{14}C]KLH-2109 Choline in Rats（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
4.2.2.5.3	ラットにおける[^{14}C]KLH-2109 コリン塩単回経口投与後の乳汁移行性（DMPK[redacted]-0081）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用						

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.2.6.1	[^{14}C]KLH-2109 の*In vitro* 血漿タンパク結合に与える薬物の影響（DMPK[redacted]-0055）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.6.2	薬物の *In vitro* 血漿タンパク結合に与えるKLH-2109の影響（DMPK[redacted]-0061）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.6.3	Loxoprofen の*In vitro* 血漿タンパク結合に与えるKLH-2109 の影響（DMPK[redacted]-0049）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.6.4	凍結ヒト肝細胞を用いたKLH-2109 の酵素誘導（DMPK[redacted]-0052）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.6.5	Cytochrome P450 活性に及ぼすKLH-2109 の影響（DMPK[redacted]-0064 ）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.6.6	CYP2C8 活性に対するKLH-2109 のK_1及びk_{inact}の算出（DMPK[redacted]-0055）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.6.7	Caco-2 細胞単層膜を用いたP-糖タンパク質を介したDigoxin 輸送に及ぼすKLH-2109 の影響（DMPK[redacted]-0015）	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.2.6.8	*In vitro* Interaction Studies of KLH-2109 with human BSEP Efflux (ABC) Transporter（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.6.9	Inhibitory Effects of KLH-2109 on the Transport Activity of OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 and OCT2 Using Transporter Expressing Cells（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
4.2.2.6.10	Assessment of KLH-2109 as substrate and inhibitor of drug transporters（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
4.2.2.7.1	該当なし					
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1.1	KLH-2109 CHOLINE: SINGLE DOSE ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY IN SPRAGUE-DAWLEY RATS (11070)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.3.1.2	KLH-2109 CHOLINE SINGLE DOSE ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY IN CYNOMOLGUS MONKEYS (1632-029)	20[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.1.3	KLH-2109 CHOLINE: SINGLE DOSE TOXICOKINETIC STUDY BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	海外	参考	—
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2.1	KLH-2109 CHOLINE: 4-WEEK ORAL GAVAGE TOXICITY SUTDY IN SPRAGUE-DAWLEY RATS WITH A 4-WEEK RECOVERY PERIOD (11076)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.3.2.2	KLH-2109 CHOLINE: 4-WEEK ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY IN WISTAR RATS (51210)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
4.2.3.2.3	KLH-2109 CHOLINE: 13-WEEK ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY IN WISTAR RATS (11090)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.3.2.4	KLH-2109 CHOLINE: 26-WEEK ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY IN WITSTAR RATS WITH A 10-WEEK RECOVERY PERIOD (11093)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.3.2.5	KLH-2109 CHOLINE: 4-WEEK ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY IN CYNOMOLGUS MONKEYS WITH A 4-WEEK RECOVERY PERIOD (1632-030)	20[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.2.6	KLH-2109 CHOLINE: 13-WEEK ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY IN CIYNOMOLGUS MONKEYS (8225096)	20[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.2.7	KLH-2109 CHOLINE: 39-WEEK ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY IN CYNOMOLGUS MONKEYS WITH A 20-WEEK RECOVERY PERIOD (8239084)	20[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.2.8	KLH-2109 Choline: 13-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the CD1-Mouse（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.2.9	KLH-2109 CHOLINE: TOXICITY STUDY BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS FOR 2 WEEKS（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	海外	参考	—
4.2.3.2.10	KLH-2109 CHOLINE: TOXICITY STUDY BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS FOR 4 WEEKS FOLLOWED BY A 4 WEEK RECOVERY PERIOD（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験						
4.2.3.3.1.1	KLH-2109 CHOLINE: REVERSE MUTATION TEST IN BACTERIA (11077)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.3.3.1.2	KLH-2109 CHOLINE: CHROMOSOMAL ABERRATION TEST IN CULTURED CHINESE HAMSTER CELLS (11078)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験						
4.2.3.3.2.1	KLH-2109 CHOLINE: IN VIVO UNSCHEDULED DNA SYNTHESIS (UDS) ASSAY IN RAT HEPATOCYTES（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
4.2.3.3.2.2	KLH-2109 CHOLINE: ORAL MICRONUCLEUS TEST IN SPRAGUE-DAWLEY RATS (11079)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.3.4 がん原性試験						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
4.2.3.4.1.1	KLH-2109 CHOLINE: CARCINOGENICITY STUDY BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO WISTAR RATS FOR 104 WEEKS（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験						
4.2.3.4.2.1	KLH-2109 CHOLINE: PRELIMINARY TOXICITY STUDY BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO CB6F1-NON TG RASH2 MICE FOR 4 WEEKS（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
4.2.3.4.2.2	KLH-2109 CHOLINE: 26-WEEK ORAL CARCINOGENICITY STUDY IN TG RASH2 MICE（[redacted]）	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
4.2.3.4.3 その他の試験						
4.2.3.4.3.1	該当なし					
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1.1	KLH-2109 CHOLINE: ORAL DOSE RANGE-FINDING STUDY OF FEMALE FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT IN SPRAGUE-DAWLEY RATS (ADMINISTRATION BEFORE PREGNANCY) (51171)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
4.2.3.5.1.2	KLH-2109 CHOLINE: ORAL STUDY OF FEMALE FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT IN SPRAGUE-DAWLEY RATS (ADMINISTRATION BEFORE PREGNANCY) (11071)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.3.5.1.3	KLH-2109 CHOLINE: ORAL DOSE RANGE-FINDING STUDY OF FEMALE FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT IN SPRAGUE-DAWLEY RATS (ADMINISTRATION DURING EARLY PREGNANCY) (51172)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.5.1.4	KLH-2109 CHOLINE: ORAL STUDY OF FEMALE FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT IN SPRAGUE-DAWLEY RATS (ADMINISTRATION DURING EARLY PREGNANCY) (11072)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2.1	KLH-2109 CHOLINE: ORAL DOSE RANGE-FINDING STUDY FOR EFFECTS ON EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT IN SPRAGUE-DAWLEY RATS (51173)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
4.2.3.5.2.2	KLH-2109 CHOLINE: ORAL STUDY FOR EFFECTS ON EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT IN SPRAGUE-DAWLEY RATS (11073)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.3.5.2.3	KLH-2109 CHOLINE: ORAL DOSE RANGE-FINDING STUDY FOR EFFECTS ON EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT IN NEW ZEALAND WHITE RABBITS (51183)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
4.2.3.5.2.4	KLH-2109 CHOLINE: ORAL STUDY FOR EFFECTS ON EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT IN NEW ZEALAND WHITE RABBITS (11074)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3.1	KLH-2109 CHOLINE: ORAL DOSE RANGE-FINDING STUDY FOR EFFECTS ON PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT INCLUDING MATERNAL FUNCTION IN SPRAGUE-DAWLEY RATS (51215)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
4.2.3.5.3.2	KLH-2109 CHOLINE: ORAL DOSE RANGE-FINDING STUDY FOR EFFECTS ON PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT INCLUDING MATERNAL FUNCTION IN SPRAGUE-DAWLEY RATS-ADDITIONAL STUDY (52007)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
4.2.3.5.3.3	KLH-2109 CHOLINE: ORAL STUDY FOR EFFECTS ON PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT, INCLUDING MATERNAL FUNCTION IN SPRAGUE-DAWLEY RATS ([redacted])	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
4.2.3.5.4.1	該当なし					
4.2.3.6 局所刺激性試験						
4.2.3.6.1	該当なし					
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
4.2.3.7.1.1	該当なし					
4.2.3.7.2 免疫毒性試験						
4.2.3.7.2.1	該当なし					
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験						
4.2.3.7.3.1	KLH-2109 CHOLINE: ビーグル犬及びカニクイザルへの1週間経口投与による薬物動態試験 ([redacted])	20[redacted]	[redacted]	国内	参考	—
4.2.3.7.3.2	KLH-2109 CHOLINE: ICR マウスへの 1 週間経口投与による薬物動態試験 (52167)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
4.2.3.7.3.3	KLH-2109: SATURATED SOLUBILITY IN HUMAN BILE (32061)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
4.2.3.7.3.4	KLH-2109 CHOLINE: 胆汁中におけるKLH-2109及び代謝物の溶解度 (52166)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
4.2.3.7.3.5	Effect of linzagolix on extracellular dopamine levels in rat hypothalamus (KLH-21027)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
4.2.3.7.3.6	KLH-2109 CHOLINE: EFFECTS ON SEXUAL HORMONES IN SEXUALLY MATURED FEMALE WISTAR RATS BY SINGLE ORAL ADMINISTRATION (52257)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
4.2.3.7.3.7	KLH-2109 CHOLINE: EFFECTS ON SEXUAL HORMONES AND ESTROUS CYCLE IN SEXUALLY MATURED FEMALE WISTAR RATS BY 2-WEEK REPEATED ORAL ADMINISTRATION (52258)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
4.2.3.7.3.8	KLH-2109 CHOLINE: EFFECTS ON SEXUAL HORMONES AND ESTROUS CYCLE IN AGED FEMALE WISTAR RATS BY 2-WEEK REPEATED ORAL ADMINISTRATION (52262)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	参考	—
4.2.3.7.4 依存性試験						
4.2.3.7.4.1	該当なし					
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験						
4.2.3.7.5.1	該当なし					
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
4.2.3.7.6.1	不純物F＊ 細菌を用いる復帰突然変異試験(微生物を用いる変異原性試験) (11094)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.3.7.6.2	KLH-2109: 細菌を用いる復帰突然変異試験(微生物を用いる変異原性試験) (11100)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.3.7.6.3	不純物B＊ 細菌を用いる復帰突然変異試験(微生物を用いる変異原性試験) (11102)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.3.7.6.4	不純物D＊ 細菌を用いる復帰突然変異試験(微生物を用いる変異原性試験) (11106)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.3.7.6.5	不純物E＊ 細菌を用いる復帰突然変異試験(微生物を用いる変異原性試験) (11109)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.3.7.6.6	不純物A＊ 細菌を用いる復帰突然変異試験(微生物を用いる変異原性試験) (11111)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.3.7.6.7	不純物C＊ 細菌を用いる復帰突然変異試験(微生物を用いる変異原性試験) (12012)	20[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.3.7.7 その他の試験						
4.2.3.7.7.1	KLH-2109 Choline: Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay in Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts (不純物B＊)	20[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.7.7.2	KLH-2109 CHOLINE: SINGLE DOSAGE PHOTOTOXICITY STUDY TO DETERMINE THE EFFECTS OF ORAL GAVAGE ADMINISTRATION ON EYES AND SKIN IN PIGMENTED RATS (不純物B＊)	20[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
4.3参考文献						

2.4-1	Cline JM, Söderqvist G, Register TC, et al. Assessment of hormonally active agents in the reproductive tract of female nonhuman primates. Toxicol Pathol. 2001;29(1):84-90.
2.4-2	Cline JM. Assessing the mammary gland of nonhuman primates: effects of endogenous hormones and exogenous hormonal agents and growth factors. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2007;80(2):126-46.
2.4-3	Sundaram K, Didolkar AK, Keizer-Zucker A, et al. A 90-day subcutaneous toxicity and fertility study of a LHRH antagonist in rats. Fundam Appl Toxicol. 1990; 14:734-744.
2.4-4	Chester AE, Fairchild DG, Depass LR. Acute and subchronic toxicity studies with detirelix, a luteinizing hormone-releasing hormone antagonist, in the rat and monkey. Fundam Appl Toxicol. 1991;17(3):505-18.
2.4-5	Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. Endocr Rev. 1987;8(1):1-28.
2.4-6	Mirand EA, Gordon AS. Mechanism of estrogen action in erythropoiesis. Endocrinology. 1966;78(2):325-32.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
2.4-7	Capen CC, DeLellis RA, Yarrington JT. Thyroid follicular cells. In: Haschek WM, Rousseaux CG editors. Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 1991. p.2436-2461.					
2.4-8	Banu KS, Govindarajulu P, Aruldhas MM. Testosterone and estradiol modulate TSH-binding in the thyrocytes of Wistar rats: influence of age and sex. J Steroid Biochem Mol Biol. 2001;78(4):329-42.					
2.4-9	Sosić-Jurjević B, Filipović B, Milosević V, et al. Effects of ovariectomy and chronic estradiol administration on pituitary-thyroid axis in adult rats. Life Sci. 2006;79(9):890-7.					
2.4-10	Okazaki Y. Assessment report on incidences of uterine endometrial adenocarcinoma and female mammary gland adenocarcinoma found in the 104-week rat carcinogenicity study of KLH-2109 Choline (linzagolix). Assessment report. [redacted]					
2.6.1-1	熊谷 晴介, 杉山 徹. -I. 基礎的事項 子宮筋腫疫学- 子宮疾患・子宮内膜症の臨床. 日本臨牀増刊号. 2009; 67(5): 41-3.					
2.6.1-2	Borahay MA, Asoglu MR, Mas A, et al. Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. Reprod Sci. 2017; 24(9): 1235-44.					
2.6.1-3	Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. Fertil Steril. 2007; 87(4): 725-36.					
2.6.1-4	Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, et al.; SPECIAL CONTRIBUTORS. The Management of Uterine Leiomyomas. J Obstet Gynaecol Can. 2015; 37(2): 157-78.					
2.6.1-5	Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, et al. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. Obstet Gynecol. 2002; 99(2): 290-300.					
2.6.1-6	Dolmans MM, Petraglia F, Catherino WH, et al. Pathogenesis of uterine fibroids: current understanding and future directions. Fertil Steril. 2024; 122(1):6-11.					
2.6.1-7	百枝 幹雄. 子宮筋腫・子宮内膜症・子宮腺筋症 診療マニュアル. 東京. 診断と治療社; 2013: p.2-72.					
2.6.1-8	百枝 幹雄. 基礎からわかる女性内分泌. 東京. 診断と治療社; 2016: p.198-201.					
2.6.1-9	石原 理, 小川 博和, 小林 浩一. -4. GnRHアンタゴニストの臨床応用 2) 子宮筋腫- 特集GnRHアンタゴニストの臨床応用. 産科と婦人科. 2004; 71(3): 301-7.					
2.6.1-10	Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. Hum Reprod Update. 2016; 22(3): 358-81.					
2.6.2-1	Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. Hum Reprod Update. 2016; 22(3): 358-81.					
2.6.2-2	Neill JD. GnRH and GnRH receptor genes in the human genome. Endocrinology. 2002; 143(3): 737-43.					
2.6.2-3	Millar RP, Lu ZL, Pawson AJ, et al. Gonadotropin-releasing hormone receptors. Endocr Rev. 2004; 25(2): 235-75.					
2.6.2-4	Maruo T, Ohara N, Wang J, et al. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. Hum Reprod Update. 2004; 10(3): 207-20.					
2.6.2-5	Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, et al.; SPECIAL CONTRIBUTORS. The Management of Uterine Leiomyomas. J Obstet Gynaecol Can. 2015; 37(2): 157-78.					
2.6.2-6	Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, et al. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. Obstet Gynecol. 2002; 99(2): 290-300.					
2.6.2-7	Dolmans MM, Petraglia F, Catherino WH, et al. Pathogenesis of uterine fibroids: current understanding and future directions. Fertil Steril. 2024; 122(1):6-11.					
2.6.2-8	Coss D. Regulation of reproduction via tight control of gonadotropin hormone levels. Mol Cell Endocrinol. 2018; 463: 116-30.					
2.6.2-9	Miwa K, Hitaka T, Imada T, et al. Discovery of 1-{4-[1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]phenyl}-3-methoxyurea (TAK-385) as a potent, orally active, non-peptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor. J Med Chem. 2011;54(14):4998-5012.					
2.6.2-10	Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. MULTI-DISCIPLINE REVIEW. New Drug Application : 210450. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210450Orig1s000MultiD.pdf					
2.6.2-11	Herbison AE. A simple model of estrous cycle negative and positive feedback regulation of GnRH secretion. Front Neuroendocrinol. 2020; 57:100837.					
2.6.2-12	Weinbauer GF, Niehoff M, Niehaus M, et al. Physiology and Endocrinology of the Ovarian Cycle in Macaques. Toxicol Pathol. 2008; 36(7S): 7S-23S.					
2.6.2-13	Tezuka M, Tamai Y, Kuramochi Y, et al. Pharmacological characterization of linzagolix, a novel, orally active, non-peptide antagonist of gonadotropin-releasing hormone receptors. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2022; 49(10): 1082-93.					
2.6.2-14	Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y, et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. Eur J Endocrinol. 1998; 138(2): 216-26.					
2.6.2-15	USFDA. Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Adult Healthy Volunteer. Rockville, MD: US Food and Drug Administration; 2005.					
2.6.6-1	Okazaki Y. Assessment report on incidences of uterine endometrial adenocarcinoma and female mammary gland adenocarcinoma found in the 104-week rat carcinogenicity study of KLH-2109 Choline (linzagolix). Assessment report. [redacted]					
2.6.6-2	Klaunig JE, Dekant W, Plotzke K, et al. Biological relevance of decamethylcyclopentasiloxane (D5) induced rat uterine endometrial adenocarcinoma tumorigenesis: Mode of action and relevance to humans. Regul Toxicol Pharmacol. 2016, 74: S44-S56.					
2.6.6-3	Dunnick JK, Sanders JM, Kissling GE, et al. Environmental chemical exposure may contribute to uterine cancer development: studies with tetrabromobisphenol A. Toxicol Pathol. 2015, 43: 464-473.					
2.6.6-4	Eighmy JJ, Sharma AK, Blackshear PE. Chapter 21 - Mammary gland A2. In: Boorman's Pathology of the Rat. 2nd ed. Academic Press; Boston; 2018, 369-388.					
2.6.6-5	Greaves P. Mammary Gland. In: Histopathology of Preclinical Toxicity Studies. 4th ed. London: Elsevier B. V; 2012, 69-97.					
5. 臨床試験報告書						
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
5.3.1.1.1	該当なし					
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書						
5.3.1.2.1	A Two-Way Crossover, Open-Label, Single-Dose, Study Investigating The Bioequivalence Of (Or Evaluating The Relative Bioavailability Of) OBE2109 Tablets In 2 Formulations In Healthy Female Participants（17-OBE2109-004）	20[redacted] 20[redacted]	フランスの1施設	海外	参考	—
5.3.1.3 *In Vitro* －*In Vivo* の関連を検討した試験報告書						
5.3.1.3.1	該当なし					
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4.1	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of KLH-2109 and KP017 in Human Plasma using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS) ([redacted])	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	海外	参考	—

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.4.2	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of KLH-2109 and KP017 in Human Plasma using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS) [redacted]), addendum 1	20[redacted]	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.3	DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF OBE2109 AND ITS METABOLITE KP017 IN HUMAN PLASMA ([redacted])	20[redacted]	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.4	VALIDATION OF AN LC/MS/MS ASSAY FOR THE DETERMINATION OF OBE2109 AND KP017 IN HUMAN PLASMA (SODIUM HEPARIN) ([redacted])	20[redacted]	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.5	Validation of a Method for the Determination of KLH-2109 and KP017 in Human Plasma Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection ([redacted])	20[redacted]	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.6	Validation of an Analytical Method for the Determination of KLH-2109 and KP017 in Human Plasma using LC-MS/MS ([redacted])	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
5.3.1.4.7	Partial Validation of an Analytical Method for the Determination of KLH-2109 and KP017 in Human Plasma using LC-MS/MS ([redacted])	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	—
5.3.1.4.8	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of KLH-2109 and KP017 in Human Urine using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS) ([redacted])	20[redacted]	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.9	DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF LINZAGOLIX (AKA OBE2109) AND ITS METABOLITE KP017 IN HUMAN URINE ([redacted])	20[redacted]	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.10	Validation of a Method for the Determination of KLH-2109 and KP017 in Human Urine Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection ([redacted])	20[redacted]	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.11	VALIDATION OF AN LC/MS/MS ASSAY FOR THE DETERMINATION OF OBE2109 AND KP017 IN FEMALE HUMAN SERUM ([redacted])	20[redacted]	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.12	DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF LINZAGOLIX (AKA OBE2109) AND ITS METABOLITE KP017 IN FEMALE HUMAN SERUM ([redacted])	20[redacted]	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.13	DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF LINZAGOLIX (AKA OBE2109) AND ITS METABOLITE KP017 IN FEMALE HUMAN SERUM ([redacted]), AMENDMENT 1	20[redacted]	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.14	FEASIBILITY STUDY FOR THE DETERMINATION OF UNBOUND LINZAGOLIX (AKA OBE2109) AND ITS METABOLITE KP017 IN HUMAN PLASMA ([redacted])	20[redacted]	[redacted]	海外	参考	—
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書						
5.3.2.1.1	該当なし					
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
5.3.2.2.1	該当なし					
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
5.3.2.3.1	該当なし					
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1.1	A double-blind, randomised, placebo-controlled, first in human study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics of oral KLH-2109 and the effect of food in Caucasian and Japanese healthy female post- and pre-menopausal subjects after single and multiple ascending oral doses（KLH1101）	20[redacted]	英国の1施設	海外	評価	無
5.3.3.1.2	[^{14}C]KLH-2109 A Phase I, Open-Label Study of Absorption, Metabolism, and Excretion Following a Single Oral Dose to Healthy Subjects（KLH1103）	20[redacted]	英国の1施設	海外	参考	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2.1	該当なし					
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.3.1	Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of a Single Dose of Linzagolix in Female Subjects with Normal and Impaired Hepatic Function（18-OBE2109-009）	2019/5/15 - 2019/11/1	米国の2施設	海外	参考	有
5.3.3.3.2	Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of a Single Dose of Linzagolix in Female Subjects with Normal and Impaired Renal Function（18-OBE2109-010）	2019/5/15 - 2020/1/31	米国の2施設	海外	参考	有
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.4.1	An open-label single sequence, cross-over drug-drug interaction study, investigating the effect of OBE2109 on the pharmacokinetics of CYP3A4 substrate[midazolam] and the effect of food on the pharmacokinetics of OBE2109（16-OBE2109-005）	20[redacted]	英国の1施設	海外	参考	有
5.3.3.4.2	An open-label, single-sequence, drug-drug interaction study investigating the effect of an OATP1B1/1B3 inhibitor (rifampicin) on the pharmacokinetics of OBE2109 in healthy female subjects（17-OBE2109-006）	20[redacted]	フランスの1施設	海外	参考	有
5.3.3.4.3	An open-label, single-sequence, drug-drug interaction study investigating the effect of linzagolix on the pharmacokinetics of CYP2C8 substrate repaglinide in healthy female subjects（18-OBE2109-006）	20[redacted]	フランスの1施設	海外	参考	有
5.3.3.4.4	An open-label, single-sequence, drug-drug interaction study investigating the effect of linzagolix on the pharmacokinetics of OAT3 substrate benzylpenicillin in healthy female subjects（18-OBE2109-007）	20[redacted]	フランスの1施設	海外	参考	無
5.3.3.4.5	An open-label, single-sequence, drug-drug interaction study investigating the effect of linzagolix on the pharmacokinetics of OATP1B1 substrate pitavastatin in healthy female subjects（22-OBE2109-001）	20[redacted]	フランスの1施設	海外	参考	有
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5.1	該当なし					
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.1.1	A Phase 1, 2-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Single Supratherapeutic Dose of OBE2109 and to Evaluate the Effects of Therapeutic and Supratherapeutic Doses of OBE2109 on the QTc Interval in Healthy Adult Female Subjects（17-OBE2109-001）	20[redacted]	米国の1施設	海外	評価	有
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.2.1	該当なし					
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1	KLH-2109 の過多月経を有する子宮筋腫患者を対象とした第III 相検証試験（KLH2301）	2022/10/11 - 2024/8/21	日本の38施設	国内	評価	有

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.2	KLH-2109 の過多月経及び疼痛症状を有する子宮筋腫患者を対象とした第 III 相検証試験（KLH2302）	2022/10/11 - 2024/2/16	日本の21施設	国内	評価	有
5.3.5.1.3	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of OBE2109 Alone and in Combination with Add-Back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids in Premenopausal Women（16-OBE2109-008） ・Clinical study report (up to Week 24) ・Clinical study report Addendum 1 (Week 24 to Week 52) ・Clinical study report Addendum 2 (Week 52 to Week 76)	2017/5/24 - 2021/3/25	米国の124施設	海外	参考	有
5.3.5.1.4	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of OBE2109 Alone and in Combination with Add-Back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids in Premenopausal Women（16-OBE2109-009） ・Clinical study report (up to Week 52) ・Clinical study report Addendum (Week 52 to Week 76)	2017/6/20 - 2020/10/4	ブルガリア、チェコ、ハンガリー、ラトビア、リトアニア、ポーランド、ルーマニア、ウクライナ、米国の95施設	海外	参考	有
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2.1	該当なし					
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	統合解析報告書	—	—	—	評価	有
5.3.5.4 その他の試験報告書						
5.3.5.4.1	KLH-2109 の子宮内膜症患者を対象とした前期第II 相臨床試験（1）（KLH1201）	20[redacted] 20[redacted]	日本の8施設	国内	参考	無
5.3.5.4.2	KLH-2109 の子宮内膜症患者を対象とした前期第II 相臨床試験（2）（KLH1202）	20[redacted] 20[redacted]	日本の20施設	国内	参考	無
5.3.5.4.3	KLH-2109 の子宮内膜症患者を対象とした前期第II 相臨床試験（3）（KLH1203）	20[redacted] 20[redacted]	日本の6施設	国内	参考	無
5.3.5.4.4	KLH-2109 の子宮内膜症患者を対象とした後期第II 相臨床試験（KLH1204）	2016/5/9 - 2018/3/23	日本の95施設	国内	参考	無
5.3.5.4.5	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2b Dose-Ranging Study to Assess the Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects with Endometriosis Associated Pain（15-OBE2109-001） ・Clinical study report (Study data up to Week 24) ・Clinical study report Addendum 1 (Study data for drug-free post-treatment follow-up from Week 24 to Week 48) ・Clinical study report Addendum 2 (Study data from a 28-week extension: continuous treatment from Day 1 to Week 52) ・Clinical study report Addendum 3 (Study data from a 24-week drug-free follow-up after treatment extension: Week 52 to Week 76)	2016/10/11 - 2019/7/1	米国、ポーランド、ロシア、ウクライナの62施設	海外	参考	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1	Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit Risk Evaluation Report	2024/5/6-2024/11/5	—	海外	参考	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.2	被験者ごとの有害事象一覧	—	—	—	—	—
5.3.7.3	被験者ごとの重篤な有害事象一覧	—	—	—	—	—
5.3.7.4	被験者ごとの臨床検査値異常値一覧	—	—	—	—	—
5.4 参考文献						

2.5-1	Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, et al. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. BMC Womens Health. 2012 Mar 26;12:6.
2.5-2	Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. Int J Gynaecol Obstet. 2020;149:3-9.
2.5-3	Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, et al. Uterine fibroids. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16043.
2.5-4	Stewart EA. Uterine Fibroids. N Engl J Med. 2015;372:1646-1655.
2.5-5	令和2年 患者調査 傷病分類編（傷病別年次推移表）[Internet]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/
2.5-6	百枝 幹雄．基礎からわかる女性内分泌．初版．東京．株式会社 診断と治療社；2017. p.198-199.
2.5-7	平松 祐司．子宮筋腫の臨床．第1版．東京．株式会社メジカルビュー社；2008. p.12-18, 74-91.
2.5-8	病気がみえる vol.9 婦人科・乳腺外科．第4版．東京．株式会社メディックメディア；2018. p.134-143.
2.5-9	百枝 幹雄．子宮筋腫・子宮内膜症・子宮腺筋症 診療マニュアル．初版．東京．株式会社 診断と治療社；2013. p.18-27, 38-49.
2.5-10	Fortin C, Flyckt R, Falcone T. Alternatives to hysterectomy: The burden of fibroids and the quality of life. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;46:31-42
2.5-11	経済産業省ヘルスケア産業課．女性特有の健康課題による経済損失の試算と健康経営の必要性について．[Internet]. 2024. Available from: https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/downloadfiles/jyosei_keizaisonshitsu.pdf
2.5-12	Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;152:96-102
2.5-13	Freytag D, Günther V, Maass N, et al. Uterine Fibroids and Infertility. Diagnostics (Basel). 2021;11:1455.
2.5-14	産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2023．初版．東京．公益社団法人 日本産婦人科学会／公益社団法人日本産婦人科医会；2023. p.70-73.
2.5-15	Liu WM, Wang PH, Chou CS, et al. Efficacy of combined laparoscopic uterine artery occlusion and myomectomy via minilaparotomy in the treatment of recurrent uterine myomas. Fertil Steril. 2007 ;87:356-361.
2.5-16	Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. Hum Reprod Update. 2016;12:CD005073.
2.5-17	Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, et al. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2014:(12).
2.5-18	症候性子宮筋腫に対する子宮動脈塞栓術（UAE）ガイドライン2021．日本IVR学会．2022年4月公開.
2.5-19	あすか製薬株式会社. レルミナ®錠40mg 添付文書. 2023年2月改訂（第2版）
2.5-20	武田薬品工業株式会社. リューブリン®注射用1.88mg／リューブリン®注射用3.75mg／リューブリン®注射用キット1.88mg／リューブリン®注射用キット3.75mg 添付文書. 2023年5月改訂（第1版）
2.5-21	あすか製薬株式会社. レルミナ®錠 医薬品インタビューフォーム. 2023年3月改訂（第8版）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
2.5-22	公益財団法人 日本医療機能評価機構 医療事故防止事業部．薬局ヒヤリ・ハット事例収集・分析事業. 共有すべき事例．2020年 No.12 事例1 [Internet]．Available from: https://www.yakkyoku-hiyari.jcqhc.or.jp/pdf/sharing_case_2020_12.pdf					
2.5-23	Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. Fertil Steril. 2003;79:1194-8.					
2.5-24	丸尾 猛．プロゲスチンの臨床応用（7）IUSとプロゲスチン．HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY, 2010;17:159-165.					
2.5-25	バイエル薬品株式会社. ミレーナ®52mg 添付文書. 2023年6月改訂（第2版）					
2.5-26	女性の職業生活における活躍の推進に関する法律（令和2年6月1日施行）					
2.5-27	内閣府男女共同参画局．女性活躍・男女共同参画の重点方針2023 [Internet]. 2024. Available from: https://www.gender.go.jp/policy/sokushin/pdf/sokushin/jyuten2023_honbun.pdf					
2.5-28	内閣府男女共同参画局．女性活躍・男女共同参画の重点方針2024 [Internet]. 2024. Available from: https://www.gender.go.jp/policy/sokushin/pdf/sokushin/jyuten2024_honbun.pdf					
2.5-29	骨粗鬆症の治療と予防ガイドライン作成委員会編．骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版．東京：ライフサイエンス出版株式会社；2015.					
2.5-30	Ivaska KK, Gerdhem P, Vaananen HK, et al. Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years. J Bone Miner Res. 2010;25:393-403.					
2.5-31	岡庭 豊．病気がみえる vol.9 婦人科・乳腺外科 第2版．東京：メディックメディア；2009. p. 98-99.					
2.5-32	Yutaka O, Kazuaki E, Kentarou K, et al. Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Relugolix Compared With Leuprorelin Injections for Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. 2019;133:423-433.					
2.5-33	レルミナ錠40 mg 審査報告書．独立行政法人医薬品医療機器総合機構．平成30年11月14日					
2.5-34	Yutaka O, Kazuaki E, Kentarou K, et al. Relugolix, a novel oral gonadotropin-releasing hormone antagonist, in the treatment of pain symptoms associated with uterine fibroids: a randomized, placebo-controlled, phase 3 study in Japanese women. Fertil Steril. 2019; 112:922-929.					
2.5-35	武田薬品工業株式会社．レルミナ錠40 mg 申請資料概要．平成30年2月28日申請 [Internet]．Available from: https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190124001/index.html					
2.5-36	Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, et al. The UFS-QOL, a New Disease-Specific Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire for Leiomyomata. Obstet Gynecol. 2002;99:290-300.					
2.7.2-1	Vicente J, Hosseini M, Johannesen L, et al. Electrocardiographic biomarkers to confirm drug's electrophysiological effects used for proarrhythmic risk prediction under CiPA. J Electrocardiol. 2017;50(6):808-13.					
2.7.2-2	Vicente J, Zusterzeel R, Johannesen L, et al. Assessment of Multi-Ion Channel Block in a Phase-1 Randomized Study Design: Results of the CiPA Phase 1 ECG Biomarker Validation Study. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(4):943-53.					
2.7.3-1	Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. Br J Obstet Gynaecol. 1990;97:734-9.					
2.7.3-2	Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain. 2005;113:9-19.					
2.7.3-3	Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, et al. The UFS-QOL, a New Disease-Specific Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire for Leiomyomata. Obstet Gynecol. 2002;99:290-300.					
2.7.4-1	武谷雄二．エストロゲンと女性のヘルスケア．東京：メジカルビュー社；2015. p. 107-119.					
2.7.4-2	骨粗鬆症の治療と予防ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版. 東京:ライフサイエンス出版株式会社;2015.					
2.7.4-3	Ivaska KK, Gerdhem P, Vaananen HK, et al. Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years. J Bone Miner Res. 2010;25:393-403.					
2.7.4-4	岡庭 豊．病気がみえる vol.9 婦人科・乳腺外科 第2版．東京：メディックメディア；2009. p. 98-99.					
2.7.6.6-1	FDA Guidance for Industry, Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. 2002.					
2.7.6.8-1	FDA Guidance for Industry, Clinical Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications. 2017.					
2.7.6.11-1	Vicente J, Hosseini M, Johannesen L, Strauss DG. Electrocardiographic biomarkers to confirm drug's electrophysiological effects used for proarrhythmic risk prediction under CiPA. J Electrocardiol. 2017;50(6):808-13.					
2.7.6.11-2	Vicente J, Zusterzeel R, Johannesen L, et al. Assessment of Multi-Ion Channel Block in a Phase-1 Randomized Study Design: Results of the CiPA Phase 1 ECG Biomarker Validation Study. Clin Pharmacol Ther. 2019 Apr;105(4):943-53.					
2.7.6.12-1	岡庭 豊. 病気がみえる vol.9 婦人科･乳腺外科 第2 版. 東京:メディックメディア;2009. p. 98-99.					
2.7.6.14-1	Pohl O, Marchand L, Fawkes N, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Antagonist Mono- and Combination Therapy With Estradiol/Norethindrone Acetate Add-Back: Pharmacodynamics and Safety of OBE2109. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Feb 1;103(2):497-504.					
2.7.6.14-2	Pohl O, Marchand L, Bell D, et al. Effects of combined GnRH receptor antagonist linzagolix and hormonal add-back therapy on vaginal bleeding-delayed add-back onset does not improve bleeding pattern. Reprod Sci. 2020 Apr;27(4):988-95.					