目次

2.5 臨床に関する概括評価 4

2.5.1 製品開発の根拠 4

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 4

2.5.1.2 子宮筋腫の臨床的・病態生理学的側面 4

2.5.1.3 臨床試験実施の科学的背景 8

2.5.1.4 臨床開発計画 8

2.5.1.5 規制当局による助言 10

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14

2.5.3.1 吸収 14

2.5.3.2 分布 14

2.5.3.3 代謝及び排泄 14

2.5.3.4 内因性要因に関する評価 14

2.5.3.5 外因性要因に関する評価 15

2.5.3.6 薬物相互作用に関する評価 15

2.5.3.7 薬力学に関する評価 16

2.5.4 有効性の概括評価 18

2.5.4.1 試験デザイン 18

2.5.4.2 試験対象集団 19

2.5.4.3 有効性の結果 20

2.5.4.4 臨床推奨用法・用量に関するまとめ 28

2.5.4.5 効果の持続、耐薬性 29

2.5.4.6 有効性のまとめ 30

2.5.5 安全性の概括評価 32

2.5.5.1 安全性評価計画 32

2.5.5.2 患者集団の特徴及び曝露の程度 32

2.5.5.3 有害事象 33
2.5.5.4 死亡 35
2.5.5.5 その他の重篤な有害事象 35
2.5.5.6 投与中止に至った有害事象 35
2.5.5.7 休薬に至った有害事象 36
2.5.5.8 注目すべき有害事象 36
2.5.5.9 臨床検査 39
2.5.5.10 バイタルサイン及び体重 40
2.5.5.11 12誘導心電図 40
2.5.5.12 骨密度 41
2.5.5.13 骨代謝マーカー 42
2.5.5.14 治験薬最終投与から月経回復までの期間 42
2.5.5.15 特別な患者集団及び状況下における安全性 43
2.5.5.16 海外における使用経験 44
2.5.5.17 安全性のまとめ 45
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 48
2.5.6.1 治療の背景 48
2.5.6.2 ベネフィット 48
2.5.6.3 リスク 53
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 54
2.5.7 参考文献 55

略号一覧

略号	略していない表現	内容
γ-GTP	γ-glutamyl Transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
ABT	Add-Back Therapy	アドバック療法
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the Concentration-time Curve	濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area Under the Concentration-time Curve from Time 0 to Infinity	0～無限大時間までの濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0-t/last}$	Area Under the Concentration-time Curve from Time 0 to the Time of the Last Quantifiable Concentration	投与後 0 時間から最終定量可能時間までの濃度–時間曲線下面積
BAP	Bone Specific Alkaline Phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
BMI	Body Mass Index	体格指数
CI	Confidence Interval	信頼区間
C_{max}	Maximum (maximal) Plasma Concentration	最大（最高）血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
[redacted]	[redacted]	[redacted]
DXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry	二重エネルギーX 線吸収測定法
E2	Estradiol	エストラジオール
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
[redacted]	[redacted]	[redacted]
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する省令
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
HRQL	Health-related quality of life	健康関連 QOL
[redacted]	[redacted]	[redacted]
J-Tpeakc	JTpeakc heart rate corrected J-Tpeak interval	補正 J-Tpeak 間隔
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LNG-IUS	Levonorgestrel-releasing intrauterine system	レボノルゲストレル放出子宮内システム
MRgFUS	Magnetic resonance-guided focused ultrasound	MRI ガイド下集束超音波治療
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
NRS	Numerical Rating Scale	—
NTx	Type I Collagen Cross-linked N-telopeptides	I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBAC	Pictorial Blood Loss Assessment Chart	—
PGIC	Patient Global Impression of Change	—
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
QTc	Corrected QT Interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT Interval Corrected by Fridericia's Method	Fridericia 補正法を用いて補正された QT 間隔
QOL	Quality of Life	生活の質
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
T_{max}	Time of maximum drug concentration	最大血漿中濃度到達時間
TRACP-5b	Tartrate-Resistant Acid Phosphatase-5b	酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ
UAE	Uterine Artery Embolization	子宮動脈塞栓術
UFS-QOL	Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life	—

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

KLH-2109（以下、本剤）は、キッセイ薬品工業株式会社が新規に創製した低分子化合物であり、経口投与可能な非ペプチド性の GnRH アンタゴニストである。本剤は下垂体の GnRH 受容体に直接作用し、GnRH 受容体拮抗作用によるゴナドトロピンの分泌抑制を介して、エストロゲン及びプロゲステロンの血中濃度を低下させることで、性ホルモン依存性疾患である子宮筋腫や子宮内膜症等の症状を改善する効果が期待される。

2.5.1.2 子宮筋腫の臨床的・病態生理学的側面

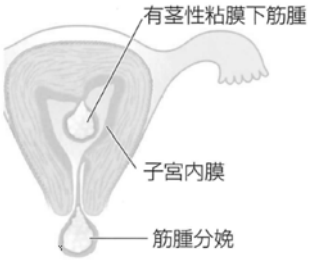
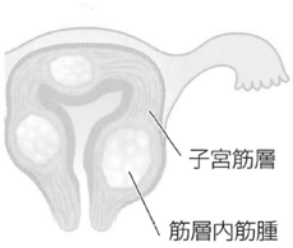
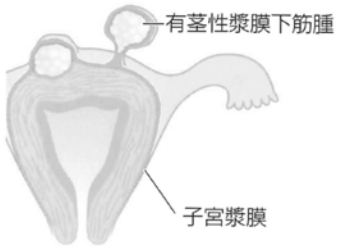
2.5.1.2.1 病態・疫学

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る [1)-3)]。一般的な症状は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、並びに不妊である [2)-4)]。女性の70%以上が本疾患を発症し、25%～50%が臨床症状を有していると報告されている [3)]。多くの子宮筋腫患者は 30～40 代に診断を受けており、年齢が高くなるにつれて有病率が上昇する [1)]。厚生労働省の患者調査によると、近年の国内総患者数は平成 26 年に 10.4 万人、平成 29 年に 11.6 万人、令和 2 年に 18.9 万人と増加傾向にある [5)]。

子宮筋腫の発生機序は明らかになっていないものの、発生にはエストロゲン及びプロゲステロンが深く関与しているため、排卵を有する月経周期の繰り返しが子宮筋腫の発生及び発育に影響すると考えられる [7)]。また、筋腫細胞上に存在するエストロゲン及びプロゲステロン受容体が筋腫細胞の増殖を促進することが知られている [6)]。子宮筋腫の主なリスク要因には人種差、加齢、出産回数の少なさ、初経年齢の早さ、家族歴及び BMI の上昇などが挙げられる [1),2)]。閉経以降はエストロゲン分泌量の低下に伴い筋腫核が縮小し、症状も徐々に消失する [4)]。

子宮筋腫は、主に子宮体部の子宮平滑筋に多発し、発生部位及び発育方向により粘膜下筋腫、筋層内筋腫及び漿膜下筋腫に分類される（表 2.5.1.2.1-1）。発生頻度は、筋層内筋腫が約70%と最も多く、次いで漿膜下筋腫 10%～20%、粘膜下筋腫 5%～10%とされている [8)]。子宮筋腫の症状やその程度は、筋腫の発生部位、大きさ、数などによって異なり、子宮腔内に向かって発育する粘膜下筋腫や子宮内腔が変形するほどの大きな筋層内筋腫は、月経関連症状、下腹部痛及び不妊を引き起こす [9)]。また、粘膜下筋腫の分娩は重度の不正出血や激しい痛みを引き起こす [8)]。

表 2.5.1.2.1-1　　子宮筋腫の分類

	粘膜下筋腫	筋層内筋腫	漿膜下筋腫
定義	筋腫が子宮内膜直下に発生し、子宮腔内に向けて発育する。	筋腫が子宮筋層内に発生・発育する。	筋腫が子宮漿膜の直下に発生・発育する。
特徴	最も症状が強い。	3 つの中で最も多く、多発しやすい。	無症状のことが多いが、茎捻転を起こすと急性腹症を来す。
頻度	5%~10%	70%	10%~20%
所見			

子宮筋腫による QOL への影響を調査した報告では、症候性の子宮筋腫を有する女性の約 60%が過多月経又は過長月経を経験しており、約 30%が重度又は非常に重度な月経出血を報告している。重度な月経出血は貧血を併発するほか、睡眠を妨げ疲労を増幅させる原因となる。また、症候性の子宮筋腫を有する女性の約 75%が子宮筋腫に伴う下腹部痛などの疼痛症状を有しており、そのうち約 30%が強い又は非常に強い痛みがあると報告されている。これらの症状により、子宮筋腫患者の 50%以上が身体活動の制限や精神的負担を強いられており、日常生活や社会活動に支障を来し、全般的な QOL を大きく損なっている [10]。さらに、月経随伴症状をはじめとする女性特有の健康課題は労働生産性の低下や経済損失にもつながり、15～44 歳の就労女性を対象とした経済産業省の調査では、月経随伴症状が与える経済損失は年間約 6,000 億円と推計されている。月経随伴症状により年間で 11～14 日の欠勤、21～22 日の業務効率・パフォーマンスの低下を強いられており [11]、月経随伴症状が労働生産性に与える影響は大きい。特に子宮筋腫患者では過多月経や疼痛症状などの重度の月経随伴症状があらわれるため労働生産性は著しく低下しており、欧州の女性を対象とした調査では子宮筋腫による労働生産性の低下は 36%に達することが報告されている [12]。

2.5.1.2.2 診断

子宮筋腫は主に、問診、内診及び超音波検査によって診断される。問診では、過多月経や過長月経などの月経関連症状、腹部腫瘤感・下腹部痛・頻尿などの筋腫による圧迫症状、不妊症の有無を聴取する。内診では、子宮筋腫がある場合、境界明瞭な弾性硬の腫瘤として触知され、子宮の可動性は良好である。超音波検査では、子宮筋腫は辺縁が比較的明瞭な低エコー像を呈する [6]。特に経腟超音波検査は、広く使用され、経済的かつ非侵襲的な痛みを伴わない子宮腔の検査方法であることから、子宮筋腫の画像診断の第一選択とされている。子宮筋腫の診断において子宮腫瘤の鑑別診断は極めて重要で、子宮腺筋症、子宮内膜ポリープ及び付属器の固形腫瘍は子宮筋腫と誤診されることが多い病態である。そのため、他の疾患との鑑別を要する場合は、MRI 検査や子宮鏡検査を実施する [13]。

2.5.1.2.3 治療

子宮筋腫の治療は外科的治療法（手術療法及び低侵襲性療法）及び薬物療法に大別される。

子宮筋腫の治療方針は、症状の有無及び挙児希望・子宮温存希望の有無等により決定される。

一般的に無症候性で長径が 5～6 cm 以内の子宮筋腫は治療せず、定期的に経過観察する。有症候性あるいは長径が 5～6 cm を超える子宮筋腫に対しては、挙児希望及び子宮温存希望がない場合は子宮全摘出術が、挙児希望がある場合は筋腫核出術が行われる。子宮温存希望がある場合には主に薬物療法が治療選択肢となり [14]、その他には、低侵襲性療法である UAE 及び MRgFUS がある。治療法は多岐にわたっており、患者の症状、子宮筋腫の大きさ、数、発生部位、閉経までの期間及び患者の要望等を考慮して決定される [9),14)]。

2.5.1.2.3.1 外科的治療法

子宮筋腫の外科的治療法には手術療法及び低侵襲性療法がある。

手術療法としては、子宮を摘出する子宮全摘出術及び筋腫のみを摘出する筋腫核出術がある。子宮全摘出術は子宮筋腫の根治療法として行われ、筋腫の再発や子宮がんのリスクを回避することができる。筋腫核出術は妊孕性を保つことができる一方で、筋腫の再発リスクは高く、15%～20%は術後 10 年以内の再手術が必要となる [15]。術式としては、子宮全摘出術には開腹手術、腹腔鏡手術及び膣式手術が、筋腫核出術には開腹手術、腹腔鏡手術及び子宮鏡下手術がある。開腹手術は汎用性が高いものの、創部が大きく術後疼痛や癒着を招きやすいため、低侵襲である腹腔鏡手術、膣式手術及び子宮鏡下手術が望ましいとされている [9]。しかし、これらの術式は適応が限られており、腹腔鏡手術は子宮が岬角を越えないものが適応であり、子宮の重量や筋腫核の大きさ、数に関する基準も設けられている [9),16)]。膣式子宮全摘出術の適応は子宮が小さく癒着がない患者に限られており、子宮粘膜下筋腫に対する子宮鏡下手術は筋腫核の大きさや子宮腔内への突出率に関する基準を満たす患者が適応となる。子宮や筋腫核の大きさ、状態によってはいずれの術式の適応からも外れ、開腹手術の対象となる [9]。

低侵襲性療法である UAE は筋腫の主な栄養血管である子宮動脈を塞栓し、子宮筋腫を持続的に縮小させる治療法である。入院日数や日常生活への復帰に要する日数が少ないほか、治療後 2 年以内の患者満足度は 85%であり、手術療法の 86%と同等に高い [17]。しかしながら、治療後 2 年以内の再治療率は、手術療法後では 7%であるのに対し、UAE 後では 22%と高く [17]、より長期の経過観察が必要である [18]。なお、UAE が子宮や子宮内膜機能へ与える影響は未知であるため、妊娠を前提とした患者への施行には注意が必要である。MRgFUS は体外から集束超音波を照射することにより、筋腫核を局所的に熱凝固し、壊死させる治療法である。有用性は報告されているものの、治療法として十分確立されているとはいえず、保険適用とはなっていない [14]。

2.5.1.2.3.2 薬物療法

子宮筋腫の薬物療法には、対症療法と内分泌療法がある。

対症療法としては、過多月経に伴う鉄欠乏性貧血に対して鉄剤、子宮筋腫に伴う下腹部痛に対して非ステロイド性鎮痛薬、その他月経困難症に対して漢方薬が用いられる [7),9)]。

内分泌療法としては、主に GnRH アナログ（GnRH アゴニスト及び GnRH アンタゴニスト）が用いられる。GnRH アナログは、過多月経や下腹部痛等の諸症状の改善及び筋腫核の縮小効果を有する。GnRH アナログの投与により無月経状態となることで貧血症状や月経困難症も改善するため、患者の QOL を向上させることにも繋がる。GnRH アナログは、手術が適応となる患者の手術までの保存療法として用いられることがあり、術前に投与することで術中の出血量

の減少や筋腫核の縮小により手術時間が短縮することが期待される[7),9),14)]。また、閉経が近いと考えられる患者に対して、閉経状態を保ちながら自然閉経への逃げ込みを目的とした投与も行われる[7)]。なお、GnRH アナログは、低エストロゲン状態により骨密度が低下するため 6 ヵ月を超える投与は行わないこととされている[19),20)]。

GnRH アゴニストは、GnRH 受容体の刺激を介した受容体数の減少を引き起こしエストロゲン等の分泌を減少させることで、子宮筋腫の諸症状に対する改善効果を示す。GnRH アゴニストは、その作用機序から投与初期にエストロゲンの分泌が一過性に増加するフレアアップがみられ、それにより一時的に症状が悪化し、治療効果が発現するまでに時間を要する[7)]。また、投与終了／中止後の GnRH 感受性の回復までに時間を要するため、低エストロゲン症状に伴う副作用や月経が回復するまでの期間が長いことも懸念点である[21)]。既存の GnRH アゴニストの剤形には、注射剤及び点鼻剤がある。注射剤であるリュープロレリン酢酸塩は 4 週に 1 回の投与であるものの、侵襲的であり投与時の患者への負担が大きい。点鼻剤であるブセレリン酢酸塩及びナファレリン酢酸塩は 1 日に複数回の投与が必要であり患者の負担が大きい。また、点鼻剤は使用量の調節が可能であるが、吸収率は数%と低く鼻粘膜の状態の影響を受けやすい[7)]。

GnRH アンタゴニストは GnRH 受容体を直接阻害することで薬効を示すため、GnRH アゴニストにみられるような一時的な症状の悪化は認められず速やかに治療効果が発現する。さらに、投与終了／中止後もエストロゲン分泌が速やかに回復するため、GnRH アゴニストと比較して副作用や月経が回復するまでの期間が短い。本邦では、経口 GnRH アンタゴニストであるレルゴリクスが子宮筋腫に基づく諸症状（過多月経、下腹部痛、腰痛、貧血）の改善を効能・効果として承認されている。レルゴリクスは、朝食後に単回経口投与したとき、朝食前投与時と比較して曝露量が半減することから添付文書にて食前の服用が規定されており[19),21)]、服薬アドヒアランスの低下が懸念される。公益財団法人日本医療機能評価機構の薬局ヒヤリ・ハット事例収集・分析事業では、レルゴリクスの食後服用指示の処方ミス事例が多く収集されたことから、処方医に対し本事例が情報提供されている[22)]。

さらに、レルゴリクスは P-gp の基質であることから、P-gp 誘導剤や阻害剤との併用により薬物動態への影響を受ける[20)]ため、服用する際はこれらの制限に注意が必要である。

その他の内分泌療法である LNG-IUS 及びエストロゲン・プロゲスチン配合薬は、子宮筋腫に伴う過多月経に対して有効性が報告されているが[15),23)]、子宮筋腫に対する効能・効果を有しておらず、筋腫核が増大することがある[9),24)]。LNG-IUS を使用する際、器質性過多月経の患者では原疾患の治療を優先することとされている[25)]。

以上より、子宮筋腫に対して様々な治療薬が用いられているものの、それぞれ課題があり、現在でも子宮筋腫に伴う症状による労働生産性の低下は社会的な課題となっていることから、早期に症状を改善できる利便性の高い新たな治療薬の開発が期待されている。

本邦では、少子高齢化による労働力不足や職場での男女間の賃金格差や管理職の割合などの不平等の課題を解消するため、2015 年に女性の職業生活における活躍の推進に関する法律（女性活躍推進法）が制定され[26)]、女性の個性と能力が十分に発揮できる社会の実現に向け取り組んでいる。「女性活躍・男女共同参画の重点方針 2023（女性版骨太の方針 2023）」では、プライム市場上場企業を対象として、2030 年までに女性役員の比率として 30%以上を目指すことが掲げられており[27)]、2024 年版では、2025 年までに 19%の中間目標が設定されるなど、更なる

女性の活躍が求められている[28]。このような社会情勢において、身体活動の制限や精神的負担により日常生活や社会活動に支障を来し、労働生産性の低下や経済損失につながる月経随伴症状を早期に改善できる薬剤の存在意義は大きい。

2.5.1.3 臨床試験実施の科学的背景

本剤は、キッセイ薬品工業株式会社が新規に創製した経口投与可能な非ペプチド性の GnRH アンタゴニストであり、非臨床試験において GnRH 受容体に対し高い親和性及び濃度依存的な拮抗作用を示した（2.4.2.1.1、2.4.2.1.2）。また、本剤は、雄ラット及び去勢処置を施した雄ザルの LH 分泌を有意に抑制し、発情前期雌ラットの E2 分泌を用量依存的に抑制した（2.4.2.1.3、2.4.2.1.4）。さらに、ラット子宮内膜症モデルにおいて、子宮内膜切片移植部位の嚢胞体積を縮小させた（2.4.2.1.7）。このことから、本剤は 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、病巣の萎縮又は子宮内膜の増殖抑制効果を発揮すると考えられた。

以上の結果より、本剤は既存の GnRH アナログと同様に性ホルモン依存性疾患である子宮筋腫や子宮内膜症等の症状を改善することに加えて、既存の GnRH アゴニストで指摘されているフレアアップによる一時的な症状の悪化を起こさず、速やかな E2 の分泌抑制により早期に症状を改善することが期待された。さらに、本剤は経口投与可能な薬剤であることから、剤形に起因する患者への負担を軽減する新たな薬剤となることが期待されたため、本剤の臨床試験を開始した。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 臨床計画

本剤の臨床試験は 20[redacted] 年より開始した。日本人及び白人の健康女性を対象とした KLH1101 試験では、本剤 200 mg 又は 400 mg を投与した被験者の E2 濃度は閉経レベル（20 pg/mL 未満）まで抑制されており、抑制作用の程度に大きな違いは認められなかった。日本人及び白人の健康女性は類似の薬物動態を示し、同程度の E2 分泌抑制作用が認められた。また、本剤の 400 mg までの用量で忍容性が示された。

本剤の開発は子宮内膜症に対する臨床試験が先行しており、子宮内膜症患者を対象とした KLH1201、KLH1202、KLH1203 及び KLH1204 試験を実施した。用量依存的な E2 抑制が認められ、本剤 200 mg は GnRH アゴニストであるリュープロレリン酢酸塩と同様に E2 濃度を閉経レベルまで低下させることが示された。

欧米ではこれらの日本のデータ（KLH1201～1203）に基づき、200 mg を含む用量を設定し、子宮筋腫患者を対象とした 16-OBE2109-008 及び 16-OBE2109-009 試験を実施した。本剤のいずれの用量でも有効性及び安全性が確認され、欧州にて 2022 年 6 月に子宮筋腫を適応症として承認を取得した。

国内では[redacted]相談及び[redacted]相談を踏まえ、これまでの試験及び海外第 III 相試験を参考に、国内第 III 相試験として子宮筋腫患者を対象とした KLH2301 及び KLH2302 試験を実施した。KLH2301 試験では、過多月経を有する子宮筋腫患者を対象とし、本剤 200 mg の過多月経に対する有効性について、リュープロレリン酢酸塩に対する非劣性を二重盲検法により検証した。子宮筋腫の主な症状である過多月経の改善を評価するため、本試

験の主要評価項目は「治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC（Pictorial Blood Loss Assessment Chart）スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合」とした。KLH2302 試験では、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、本剤 200 mg の過多月経及び疼痛症状に対する有効性について、プラセボに対する優越性を二重盲検法により検証した。過多月経及び子宮筋腫に基づく疼痛症状の改善を評価するため、本試験の主要評価項目は「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 NRS（Numerical Rating Scale）スコア最大値が 1 以下である症例の割合」とした。なお、本試験の対象は中等度以上の疼痛（ベースライン時の NRS スコアの最大値が 4 以上かつ疼痛症状（NRS スコア 1 以上）が 2 日以上）を有する子宮筋腫患者とした。

2.5.1.4.2 臨床データパッケージ

国内承認申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.4.2-1 及び表 2.5.1.4.2-2 に示す。

子宮筋腫に対する有効性及び安全性の主要な根拠として、日本人及び白人の健康女性を対象とした KLH1101 試験、健康女性を対象とした 17-OBE2109-001 試験、子宮筋腫患者を対象とした KLH2301 及び KLH2302 試験を評価資料とした。参考資料は、健康女性又は特別な患者集団を対象とした海外臨床薬理試験（9 試験）、子宮筋腫患者を対象とした 16-OBE2109-008 及び 16-OBE2109-009 試験、国内外の子宮内膜症患者を対象とした KLH1201、KLH1202、KLH1203、KLH1204 及び 15-OBE2109-001 試験とした。子宮筋腫患者に対して、本剤 200 mg を単独で 6 ヵ月を超えて投与することは想定していないため、6 ヵ月を超える長期投与試験は実施していない。

日本人及び白人の薬物動態は類似していたことから、海外で実施した臨床薬理試験を評価資料及び参考資料とすることは妥当であると判断した。また、子宮内膜症は子宮筋腫と同じ性ホルモン依存性の良性疾患であり、閉経前女性のみが対象であるなど患者背景が類似していることから、安全性の参考資料とすることは妥当であると判断した。

表 2.5.1.4.2-1　　本申請における臨床データパッケージ（評価資料）

区分	試験数	地域	試験デザイン	試験名	添付資料番号
臨床薬理	2	海外	二重盲検、プラセボ対照	第 I 相臨床試験（KLH1101）	5.3.3.1.1
		海外	二重盲検、クロスオーバー、プラセボ対照、モキシフロキサシン陽性対照	QT/QTc 試験（17-OBE2109-001）	5.3.4.1.1
有効性・安全性	2	国内	二重盲検、リュープロレリン対照	国内第 III 相試験（1）（KLH2301）	5.3.5.1.1
		国内	二重盲検、プラセボ対照	国内第 III 相試験（2）（KLH2302）	5.3.5.1.2

表 2.5.1.4.2-2　　本申請における臨床データパッケージ（参考資料）

区分	試験数	地域	試験デザイン	試験名	添付資料番号
臨床薬理	9	海外	非盲検	マスバランス試験 （KLH1103）	5.3.3.1.2
		海外	非盲検	肝機能低下者試験 （18-OBE2109-009）	5.3.3.3.1
		海外	非盲検	腎機能低下者試験 （18-OBE2109-010）	5.3.3.3.2
		海外	非盲検、ミダゾラム併用（CYP3A4 基質）	薬物相互作用（CYP3A4 基質）及び食事の影響試験 （16-OBE2109-005）	5.3.3.4.1
		海外	非盲検、リファンピシン併用（OATP1B1/1B3 阻害薬）	薬物相互作用試験（OATP1B1/1B3 阻害薬） （17-OBE2109-006）	5.3.3.4.2
		海外	非盲検、レパグリニド併用（CYP2C8 基質）	薬物相互作用試験（CYP2C8 基質） （18-OBE2109-006）	5.3.3.4.3
		海外	非盲検、ベンジルペニシリン併用（OAT3 基質）	薬物相互作用試験（OAT3 基質） （18-OBE2109-007）	5.3.3.4.4
		海外	非盲検、ピタバスタチン併用（OATP1B1 基質）	薬物相互作用試験（OATP1B1 基質） （22-OBE2109-001）	5.3.3.4.5
		海外	非盲検、クロスオーバー	生物学的同等性試験 （17-OBE2109-004）	5.3.1.2.1
安全性	7	海外	二重盲検、プラセボ対照	海外第 III 相試験（PRIMROSE 1） （16-OBE2109-008）	5.3.5.1.3
		海外	二重盲検、プラセボ対照	海外第 III 相試験（PRIMROSE 2） （16-OBE2109-009）	5.3.5.1.4
		国内	非盲検	国内子宮内膜症前期第 II 相試験（1） （KLH1201）	5.3.5.4.1
		国内	二重盲検、プラセボ対照	国内子宮内膜症前期第 II 相試験（2） （KLH1202）	5.3.5.4.2
		国内	非盲検	国内子宮内膜症前期第 II 相試験（3） （KLH1203）	5.3.5.4.3
		国内	二重盲検、プラセボ対照、リュープロレリン参照	国内子宮内膜症後期第 II 相試験 （KLH1204）	5.3.5.4.4
		海外	二重盲検、プラセボ対照	海外子宮内膜症第 II 相試験 （EDELWEISS） （15-OBE2109-001）	5.3.5.4.5

国内及び海外で実施したすべての臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施に関する省令（Good Clinical Practice：GCP）及び ICH-GCP に従い実施した。

2.5.1.5 規制当局による助言

本剤の子宮筋腫患者を対象とした臨床試験を実施するにあたり、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との治験相談として、[redacted]相談（受付番号[redacted]）及び[redacted]相談（受付番号[redacted]）を実施した。治験相談での相談内容、機構の見解及び申請者の対応を以下に記載した。また、治験相談記録は 1.13 に示した。

[redacted]相談では[redacted]こついて相談した。[redacted]という機構の見解を得た。申請者は機構より示された助言を踏まえて、[redacted]相談を実施した。[redacted]相談では、[redacted]

[redacted]について、機構から以下の見解を得た。

[redacted]

[redacted]ことは受入れ可能である。

[redacted]

[redacted]ことは受入れ可能である。

[redacted]は受入れ可能である。

[redacted]

[redacted]ことは受入れ可能である。

[redacted]

[redacted]ことは受入れ可能である。

[redacted]

[redacted]ことは受入れ可能である。また、[redacted]ことは受入れ可能である。

[redacted]は受入れ可能である。

[redacted]

[redacted]ことは受入れ可能である。

4) 本剤の QT 間隔延長リスク及び国内第 III 相試験における心電図モニタリング

[redacted]被験者の保護の観点からも、KLH2301 及び KLH2302 試験の全被験者での集中的な心電図モニタリングが必要であり、KLH2301 試験においても、すべての被験者に対して初回投与後に最大の QT 延長作用が認められることが想定される本薬の投与 3 時間後における心電図検査を設定する必要が

ある。

- [redacted]を再検討する必要がある。
- [redacted]ことが適切である。

機構の見解を踏まえ、臨床試験計画を以下のとおり一部変更し、KLH2301 及び KLH2302 試験を実施することとした。

- 被験者の保護の観点から、KLH2301 試験においてもすべての被験者に対して初回投与後に最大の QT 延長作用が認められることが想定される KLH-2109 の初回投与 3 時間後に心電図検査を設定することとした。
- [redacted]とした。
- [redacted]とした。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

国内市販用製剤は、1 錠中にリンザゴリクスコリンを 120.3 mg（リンザゴリクス／KLH-2109 として 100 mg）含有する淡黄色のフィルムコーティング錠とした。製剤製造方法の変遷として、海外子宮内膜症第 II 相試験及び海外第 III 相試験では[redacted]で製造した製剤（[redacted] 製剤）としたが、国内第 III 相試験では品質及び製造性の観点から[redacted]で製造した製剤（[redacted] 製剤）とした（2.3.P.2.2.2）。[redacted] 製剤及び[redacted] 製剤の 100 mg 錠を用いた生物学的同等性は、外国人の健康女性を対象とした生物学的同等性試験（17-OBE2109-004）で確認した（2.7.1.2.1.1）。なお、生物学的同等性試験に用いた[redacted] 製剤、国内第 III 相試験用製剤及び国内市販用製剤の処方及び製法は同一であり、いずれも溶出性の規格を満たした。

KLH-2109 の薬物動態に及ぼす食事の影響は、[redacted]により製造した製剤（[redacted] 製剤）を使用した KLH1101 試験及び[redacted] 製剤を使用した 16-OBE2109-005 試験で検討した。健康な日本人及び白人閉経前女性を対象とした KLH1101 試験で、低脂肪食摂取後に KLH-2109 を単回経口投与したとき、日本人閉経前女性における KLH-2109 の T_{max}（中央値）は空腹時投与で 1.3～2.0 時間、食後投与で 3.0～4.0 時間であり、空腹時投与と比較して食後投与でわずかに遅延した。しかし、C_{max} 及び AUC_{τ} に対する臨床的に意義のある食事の影響は認められなかった（2.7.1.2.1.2）。外国人の健康女性を対象とした 16-OBE2109-005 試験で、高脂肪食摂取後に KLH-2109 を単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して食後投与で KLH-2109 の T_{max} は 2.75 時間遅延し、C_{max} は 18.35%減少したものの、AUC は同等であり、薬物動態に対する臨床的に意義のある食事の影響は認められなかった（2.7.1.2.1.3）。

国内市販予定製剤である[redacted] 製剤は、外国人の健康女性を対象とした 17-OBE2109-004 試験で、[redacted] 製剤との生物学的同等性が確認された（2.7.1.2.1.1）。また、健康な日本人及び白人閉経前女性を対象とした KLH1101 試験の結果から、KLH-2109 の薬物動態に大きな人種差は認められなかった（2.7.2.2.2.1.1）。16-OBE2109-005 試験で、[redacted] 製剤を投与したとき、KLH-2109 の薬物動態に対する臨床的に意義のある食事の影響は認められなかったことから（2.7.1.2.1.3）、日本人に国内市販製剤である[redacted] 製剤を投与するときも食事の有無に関わらず投与可能であると考えられた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

KLH-2109 の薬物動態及び薬力学を評価した各試験の概要を表 2.7.2.1.2-1 に示した。

健康成人及び特別な患者集団に対する本剤の薬物動態及び薬力学は、第 I 相臨床試験（KLH1101）、QT/QTc 試験（17-OBE2109-001）、マスバランス試験（KLH1103）、肝機能低下者試験（18-OBE2109-009）、腎機能低下者試験（18-OBE2109-010）及び薬物相互作用試験 5 試験（16-OBE2109-005、17-OBE2109-006、18-OBE2109-006、18-OBE2109-007、22-OBE2109-001）の 10 試験で評価した。子宮筋腫及び子宮内膜症患者に対する本剤の薬物動態及び薬力学は国内第 III 相試験（1）（KLH2301）、国内第 III 相試験（2）（KLH2302）、海外第 III 相試験（PRIMROSE 1）（16-OBE2109-008）、国内子宮内膜症後期第 II 相試験（KLH1204）及び海外子宮内膜症第 II 相試験（EDELWEISS）（15-OBE2109-001）の 5 試験で評価した。

2.5.3.1 吸収

KLH-2109 を投与したときの曝露は、すべての臨床試験及び製剤で一貫していた。KLH-2109 を単回経口投与（400 mg まで）又は反復経口投与（400 mg 1 日 1 回まで）したときの薬物動態は線形であり、反復投与による明らかな蓄積は認められなかった（2.7.2.3.1）。KLH-2109 は、臨床用量として予定している 200 mg 1 日 1 回反復経口投与、臨床用量を大幅に超える 700 mg 単回経口投与及び 400 mg までの 1 日 1 回反復経口投与のいずれも忍容性が良好であった（2.7.2.3.1）。

KLH-2109 は経口投与後、消化管から速やかに吸収され、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は用量依存的に増加した。KLH-2109 の半減期は 7.9～24.1 時間であった（2.7.2.3.3）。

2.5.3.2 分布

KLH-2109 のヒト血漿蛋白結合率は 99.0%～99.4%と高く、主な結合蛋白種はアルブミンであった（2.7.2.3.2）。KLH-2109 の分布容積は 6～19 L であった（2.7.2.3.2）。

2.5.3.3 代謝及び排泄

KLH-2109 はヒト血漿中の主成分であり、すべての血漿代謝物は薬物関連物質の総曝露量の 10%未満であった。尿中には、KLH-2109 が投与放射能の 20.55%と最も多く存在し、次いで KP017（11.01%）、KP143（7.13%）、KP018（3.33%）及び KP050（1.94%）が認められた。糞中には、KP018（13.62%）及び KP017（11.16%）が多く、KLH-2109 は 4.91%であった。投与された放射能の 51.5%が尿中に排泄され、38.4%が糞中に排泄された（2.7.2.3.3）。

2.5.3.4 内因性要因に関する評価

2.5.3.4.1 人種

KLH1101 試験で、白人及び日本人の健康閉経前女性を対象に、KLH-2109 100、200 又は 400 mg を空腹時に単回経口投与（投与 1 日目）し、その後 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（投与 3～8 日目：朝食摂取開始 30 分後投与、投与 9 日目：朝空腹時投与）したとき、KLH-2109 の薬物動態は白人及び日本人で類似しており、KLH-2109 の薬物動態に大きな人種差は認められなかった（2.7.2.3.5.1）。

2.5.3.4.2 年齢

KLH1101 試験で、KLH-2109 100 mg を単回経口投与したとき、白人の閉経後女性及び閉経前女性は類似の薬物動態を示した（2.7.2.3.5.2）。日本人子宮筋腫患者を対象とした KLH2301 及び KLH2302 試験を統合し、年齢区分別（40 歳未満、40 歳以上）の薬物濃度を比較した結果、年齢区分間で薬物濃度はおおむね重複していた（2.7.2.3.5.2）。KLH-2109 の薬物動態に及ぼす年齢の影響は小さいと考えられた。

2.5.3.4.3 体重

子宮筋腫患者を対象とした KLH2301 及び KLH2302 試験を統合し、体重区分別（50 kg 未満、50 kg 以上 70 kg 未満、70 kg 以上）の薬物動態を比較した結果、体重区分間で薬物濃度はおおむね重複していた（2.7.2.3.5.3）。KLH-2109 の薬物動態に及ぼす体重の影響は小さいと考えられた。

2.5.3.4.4 肝機能

非結合形 KLH-2109 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は肝機能正常者と比較して、重度肝機能低下者（Child-Pugh C）でそれぞれ 2.22 倍、2.86 倍及び 2.88 倍であった（2.7.2.3.5.4）。添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項目に「9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）」を設定し、重度の肝機能障害患者に対しては、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よう記載した。

2.5.3.4.5 腎機能

非結合形 KLH-2109 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、腎機能正常者と比較して、中等度腎機能低下者（eGFR 30 以上 59 mL/min/1.73 m^2 以下）でそれぞれ 1.42 倍、1.61 倍及び 1.62 倍、重度腎機能低下者（eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満）でそれぞれ 1.39 倍、1.98 倍及び 2.03 倍、終末期腎不全患者でそれぞれ 1.41 倍、1.89 倍及び 2.10 倍であった（2.7.2.3.5.5）。添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項目に「9.2 腎機能障害患者」を設定し、重度の腎機能障害患者及び終末期腎不全患者に対しては、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よう記載した。また、中等度の腎機能障害患者に対しては、非結合形 KLH-2109 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旨を記載した。

2.5.3.5 外因性要因に関する評価

2.5.3.5.1 食事

高脂肪食摂取により、KLH-2109 の T_{max} の遅延及び C_{max} の軽微な低下が認められたものの、AUC に対する影響は認められなかった（2.7.1.3.2）。KLH-2109 は食事の有無に関わらず投与可能である。

2.5.3.6 薬物相互作用に関する評価

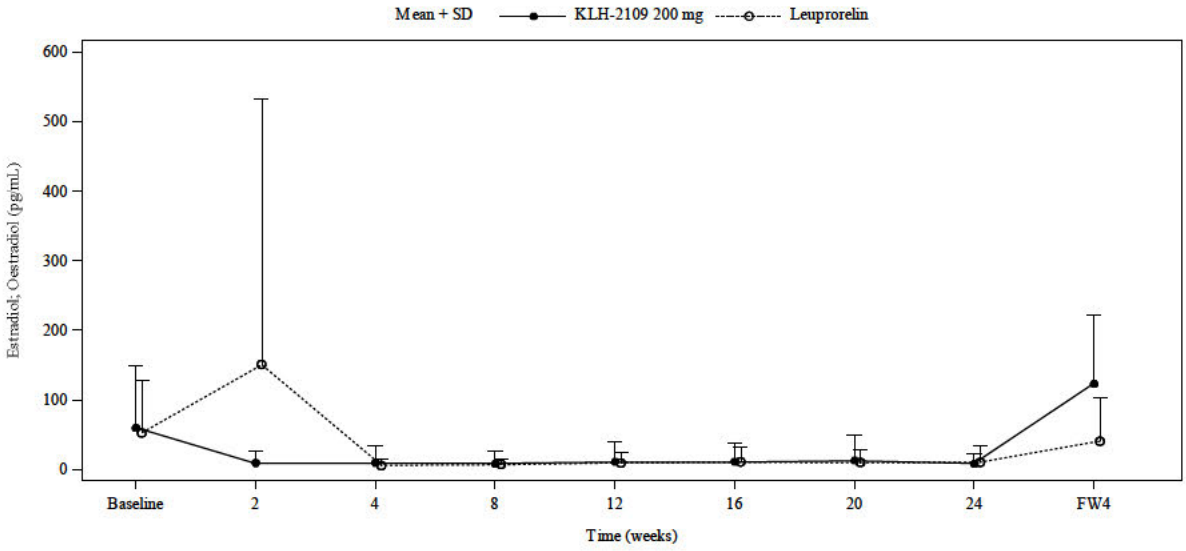
非臨床試験及び臨床薬理試験の結果、KLH-2109 は血漿蛋白結合性薬剤と相互作用しないことが確認され、他剤が KLH-2109 の薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。18-OBE2109-006 試験では、KLH-2109 の CYP2C8 に対する弱い阻害作用が認め

られ、レパグリニドを KLH-2109 と併用投与したとき、レパグリニド単独投与と比較して、レパグリニドの C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 1.278 倍及び 1.949 倍であった（2.7.2.3.7）。その他の代謝酵素及びトランスポーターとの臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。KLH-2109 との併用により、CYP2C8 基質の血中濃度が増加し、副作用が増強する可能性がある。添付文書の「10.2 併用注意」の項目に「CYP2C8 の基質となる薬剤」を設定し注意喚起することとした。

2.5.3.7 薬力学に関する評価

性ホルモン（LH、FSH 及び E2）に対する KLH-2109 の薬力学的効果を KLH1101 試験で検討した（2.7.2.2.2.1.1）。KLH-2109 12.5～400 mg を単回経口投与したとき、LH 及び FSH 濃度は用量依存的に低下し、200 mg で抑制作用は最大となった。KLH-2109 100、200 及び 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、LH、FSH 及び E2 濃度は用量依存的に低下し、200 及び 400 mg で E2 濃度は閉経レベルまで低下した。薬力学的効果に人種間で顕著な差は認められず、明らかな食事の影響も認められなかった。

日本人子宮筋腫患者を対象とした KLH2301 試験で、KLH-2109 200 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与したとき、E2 濃度は投与後速やかに低下し、投与期間を通じて安定して閉経レベル（20 pg/mL 未満）で維持された。KLH-2109 投与終了後、E2 濃度は速やかに回復した。また、投与初期に E2 濃度が一過性に増加するフレアアップは認められなかった（図 2.5.3.7-1 及び 2.7.2.2.2.2.1）。KLH2302 試験でも E2 濃度は同様に推移した（2.7.2.2.2.2.2）。



Number of Subjects

Time (weeks)	Baseline	2	4	8	12	16	20	24	FW4
KLH-2109 200 mg	143	139	140	137	136	135	131	132	116
Leuprorelin	144	140	140	140	137	136	133	131	130

(Source: 5.3.5.1.1 図 14)

図 2.5.3.7-1　　E2 濃度の推移

KLH-2109 の心血管系への影響を QT/QTc 評価試験で評価した（2.7.2.2.2.1.3）。臨床用量（200 mg）及び臨床用量を大幅に超える用量（700 mg）を投与したとき、ΔΔQTcF の平均値の 90% CI の上限は、投与後 3 時間の 1 時点で、それぞれ 10.23 msec 及び 11.81 msec であった。

90% CI の上限が 10 msec を上回ったことから、QT 間隔延長作用が示唆された。カテゴリカル解析の結果、KLH-2109 700 及び 200 mg を投与したいずれも被験者も、投与後の QTcF 間隔は 480 msec 以下であり、ベースラインからの変化量は 30 msec 以下であったことから、個々のデータからは臨床的に重大な QT 間隔延長の懸念はないと考えられた。線形濃度効果モデル及び J-Tpeakc 評価を含む追加解析により、認められた QT 間隔延長作用は臨床的に意義がないと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

KLH-2109の有効性は、国内第III相試験2試験（KLH2301及びKLH2302試験）で評価した。各試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示した。

日本人及び白人の健康女性を対象とした第I相試験（KLH1101）では、KLH-2109 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、KLH-2109 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た。KLH-2109 200及び400 mgで抑制作用の程度に大きな違いは認められなかった。日本人及び白人の健康女性は類似の薬物動態を示し、同程度のE2分泌抑制作用が認められた。また、400 mgまでの用量で忍容性が示された。海外では、子宮筋腫患者を対象とした第III相試験（16-OBE2109-008及び16-OBE2109-009）が実施され、200 mgを含むKLH-2109のいずれの用量でも有効性及び安全性が確認された。国内では、これまでの臨床試験及び海外第III相試験を参考に、子宮筋腫患者を対象としたKLH-2109 200 mgの有効性を検証する国内第III相試験2試験（KLH2301及びKLH2302）を実施した。

2.5.4.1 試験デザイン

2.5.4.1.1 試験デザイン

1) KLH2301試験

過多月経を有する子宮筋腫患者を対象として、KLH-2109 200 mgを1日1回12週間経口投与したときの過多月経に対する有効性について、リュープロレリン酢酸塩に対する非劣性を多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験により検証した。また、KLH-2109 200 mgを24週間投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を評価した。

試験は、スクリーニング期、単盲検下でプラセボを投与する前観察期、二重盲検下で治験薬を投与する治療期24週間及び後観察期24週間から構成された。

2) KLH2302試験

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、KLH-2109 200 mgを1日1回12週間経口投与したときの過多月経及び疼痛症状に対する有効性について、プラセボに対する優越性を多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験により検証した。また、KLH-2109 200 mgを12週間投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を評価した。

試験は、スクリーニング期、単盲検下でプラセボを投与する前観察期、二重盲検下で治験薬を投与する治療期12週間及び後観察期4週間から構成された。

2.5.4.1.2 有効性評価項目

KLH2301試験の主要評価項目を「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未満である症例の割合」とし、KLH2302試験の主要評価項目を「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日間における疼痛症状に対するNRSスコア最大値が1以下である症例の割合」と設定した。過多月経の状態から出血量がごくわずかになるまで改善したと判断できる点数として、PBACスコア合計点のカットオフ値を10点と設定した。また、疼痛症状がほぼ消失したと判断でき、臨床的意義のある変化である点数として、NRSスコア最大値のカットオフ値を1と設定した。

KLH2301及びKLH2302試験の副次評価項目として、評価期間やカットオフ値が異なるPBACスコア及びNRSスコア、鎮痛薬の使用状況、血中ヘモグロビン、血中ヘマトクリット、血清鉄、血清フェリチン、筋腫核体積、子宮体積、UFS-QOL及びPGICを設定した。

2.5.4.1.3 解析対象集団

KLH2301及びKLH2302試験では、FASを有効性評価項目の主要解析対象集団とした。FASは、無作為化され、治療期用治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者による集団とした。

2.5.4.1.4 解析方法

KLH2301及びKLH2302試験の主要評価項目の解析方法を以下に示した。

(1) KLH2301試験

群ごとに治験薬投与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例数及び割合とその両側95%信頼区間（Clopper-Pearson）を示した。KLH-2109 200 mg群とリュープロレリン酢酸塩群の群間差（KLH-2109 200 mg群−リュープロレリン酢酸塩群）の点推定値及びその両側95%信頼区間（Farrington-Manning）を示した。また、有意水準を片側2.5%、非劣性マージンを−15%とし、Farrington-Manning法を用いてKLH-2109 200 mg群とリュープロレリン酢酸塩群の非劣性検定を行った。

両側95%信頼区間の下限が非劣性マージン（−15%）以上であった場合に、過多月経に対する有効性について、リュープロレリン酢酸塩群に対するKLH-2109 200 mg群の非劣性が検証されたものとした。

(2) KLH2302試験

群ごとに治験薬投与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例数及び割合とその両側95%信頼区間（Clopper-Pearson）を示した。KLH-2109 200 mg群とプラセボ群の群間差（KLH-2109 200 mg群−プラセボ群）の点推定値及びその両側95%信頼区間（Chan and Zhang）を示した。また、Fisherの正確検定を用いてプラセボ群に対するKLH-2109 200 mg群の優越性を検証した。

群ごとに治験薬投与終了前28日間における疼痛症状に対するNRSスコア最大値が1以下である症例の例数及び割合とその両側95%信頼区間を示した。KLH-2109 200 mg群とプラセボ群の群間差（KLH-2109 200 mg群−プラセボ群）の点推定値及びその両側95%信頼区間を示した。また、Fisherの正確検定を用いてプラセボ群に対するKLH-2109 200 mg群の優越性を検証した。

2つの主要評価項目がいずれも検証された場合に、過多月経及び疼痛症状に対する有効性について、プラセボ群に対するKLH-2109 200 mg群の優越性が検証されたものとした。

2.5.4.2 試験対象集団

2.5.4.2.1 対象の選択・除外基準

KLH2301及びKLH2302試験では、子宮筋腫と診断され、最長径が3 cm以上であり、石灰化を伴っておらず、外科的治療を受けていない筋腫核を有する患者を対象とした。正常な月経周期（25～38日）が認められ、かつ3日以上の連続的な出血を伴う月経が確認されている患者を選択基準として設定した。また、治療期開始直前の月経周期1回分のPBACスコアの合計点が120点以上で、過多月経と診断された患者を選択した。除外基準として、既往歴、合併症、過

去治療及びその他臨床検査値等に関する基準を設定した。

KLH2301 試験では、骨密度に影響を与える可能性のある薬剤は治験薬投与前に一定のウォッシュアウト期間を設け、骨粗鬆症等の合併又は既往歴を有する患者を除外した。

KLH2302 試験では、治療期開始直前の月経周期 1 回分の子宮筋腫に伴う疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 4 以上であり、当該期間に NRS スコア 1 以上が 2 日以上ある患者を選択した。

2.5.4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

KLH2301 試験に組み入れられた被験者の背景は、年齢 43.7 歳（平均値、以下同様）、BMI 23.46 kg/m^2、PBAC スコアの合計点 284.7 点であった。また、疼痛症状（NRS スコア最大値が 4 以上かつ NRS スコア 1 以上が 2 日以上）あり 47.7%、血中ヘモグロビン 10 g/dL 未満 10.5%、10 g/dL 以上 12 g/dL 未満 33.8%及び 12 g/dL 以上 55.7%であった。子宮筋腫の種類は漿膜下筋腫 38.0%、筋層内筋腫 86.1%、粘膜下筋腫 19.9%及び子宮頸部筋腫 2.1%であり、筋腫核体積 117.84 cm^3 及び子宮体積 287.91 cm^3 であった。鎮痛薬を使用している被験者の割合は、KLH-2109 200 mg 群 44.1%及びリュープロレリン酢酸塩群 45.8%であった。

KLH2302 試験に組み入れられた被験者の背景は、年齢 43.0 歳（平均値、以下同様）、BMI 23.96 kg/m^2、PBAC スコアの合計点 301.4 点及び NRS スコア最大値 6.5 であった。血中ヘモグロビン 10 g/dL 未満 4.5%、10 g/dL 以上 12 g/dL 未満 44.9%及び 12 g/dL 以上 50.6%であった。子宮筋腫の種類は、漿膜下筋腫 37.1%、筋層内筋腫 89.9%、粘膜下筋腫 6.7%及び子宮頸部筋腫 1.1%であり、筋腫核体積 71.09 cm^3 及び子宮体積 202.38 cm^3 であった。鎮痛薬を使用している被験者の割合は、KLH-2109 200 mg 群 75.0%及びプラセボ群 80.5%であった。

KLH2302 試験では、PBAC スコアの合計点はプラセボ群で高い傾向が（Wilcoxon 検定、P=0.133）、NRS スコア最大値は KLH-2109 200 mg 群で高い傾向が認められた（t 検定、P=0.127）。その他、KLH2301 及び KLH2302 試験の被験者背景について、いずれも投与群間で不均衡は認められなかった。KLH2301 試験では KLH2302 試験と比較し筋腫核体積及び子宮体積が大きい傾向が認められ、NRS スコアの選択基準を設定した KLH2302 試験では KLH2301 試験と比較し NRS スコアが高かった。その他試験間で被験者背景に大きな違いは認められなかった。

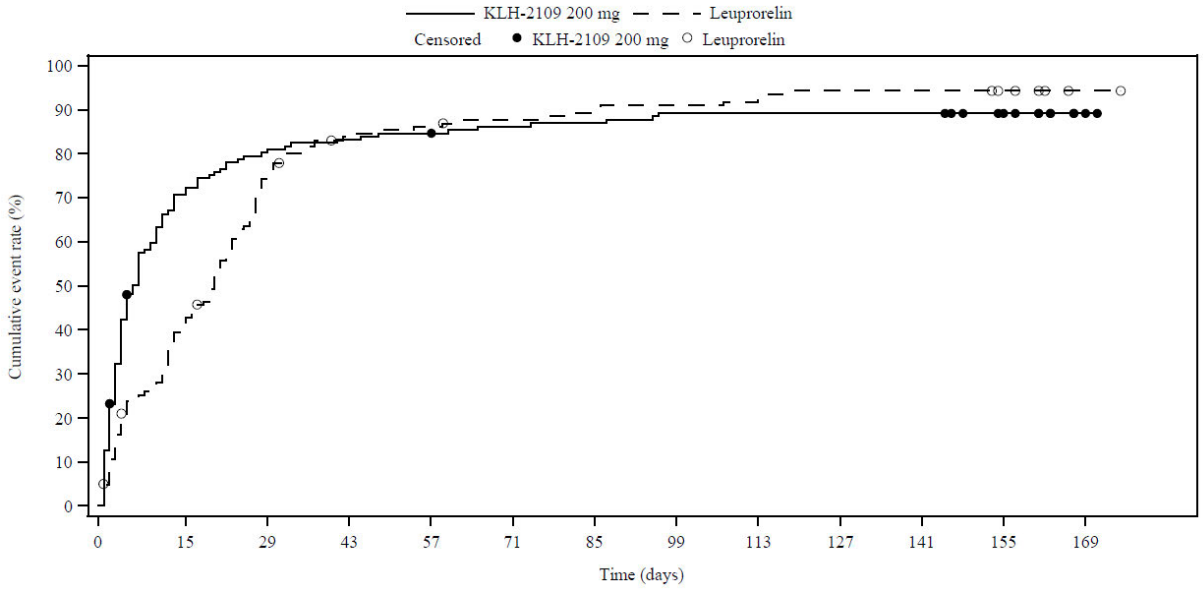
2.5.4.3 有効性の結果

2.5.4.3.1 過多月経

KLH2301 試験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[95% CI]は、KLH-2109 200 mg 群 89.9%[83.7, 94.4]及びリュープロレリン酢酸塩群 90.8%[84.7, 95.0]、投与群間差は−0.9%[−8.6, 6.9]であり、両側 95%信頼区間の下限が非劣性マージンである−15%以上であることから、KLH-2109 200 mg 群のリュープロレリン酢酸塩群に対する非劣性が検証された（非劣性検定、p<0.001）。PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合[95% CI]は、治験薬投与 2 週後から 6 週後までで KLH-2109 200 mg 群 82.9%[75.6, 88.7]及びリュープロレリン酢酸塩群 45.1%[36.7, 53.6]であり、リュープロレリン酢酸塩群と比較し KLH-2109 200 mg 群で早期より増加した。また、PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間の 50%点及び 75%点の Kaplan-Meier 推定値[95% CI]は、KLH-2109 200 mg 群 6.0 日[4.0, 8.0]及び 19.0 日[13.0, 33.0]、リュープロレリン酢酸塩群 20.0 日

[15.0, 23.0]及び 29.0 日[27.0, 37.0]であり、リュープロレリン酢酸塩群と比較して KLH-2109 200 mg 群で有意に短かった（Log-rank test、P=0.023）（図 2.5.4.3.1-1）。

無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合[95% CI]は、6 週後から 12 週後までで KLH-2109 200 mg 群 79.1%[71.4, 85.6]及びリュープロレリン酢酸塩群 82.3%[74.9, 88.2]であり、両群で同程度に増加した。治験薬投与 2 週後から 6 週後までででは KLH-2109 200 mg 群 65.0%[56.5, 72.9]及びリュープロレリン酢酸塩群 26.8%[19.7, 34.8]であり、無月経状態である症例の割合はリュープロレリン酢酸塩群と比較して KLH-2109 200 mg 群で早期より増加した。



Number at risk

Time (days)	0	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169
KLH-2109 200 mg	143	40	27	23	21	18	17	14	14	14	14	10	2
Leuprorelin	144	84	36	21	18	15	13	11	10	7	7	5	1

(Source: 5.3.5.1.1 図 5)

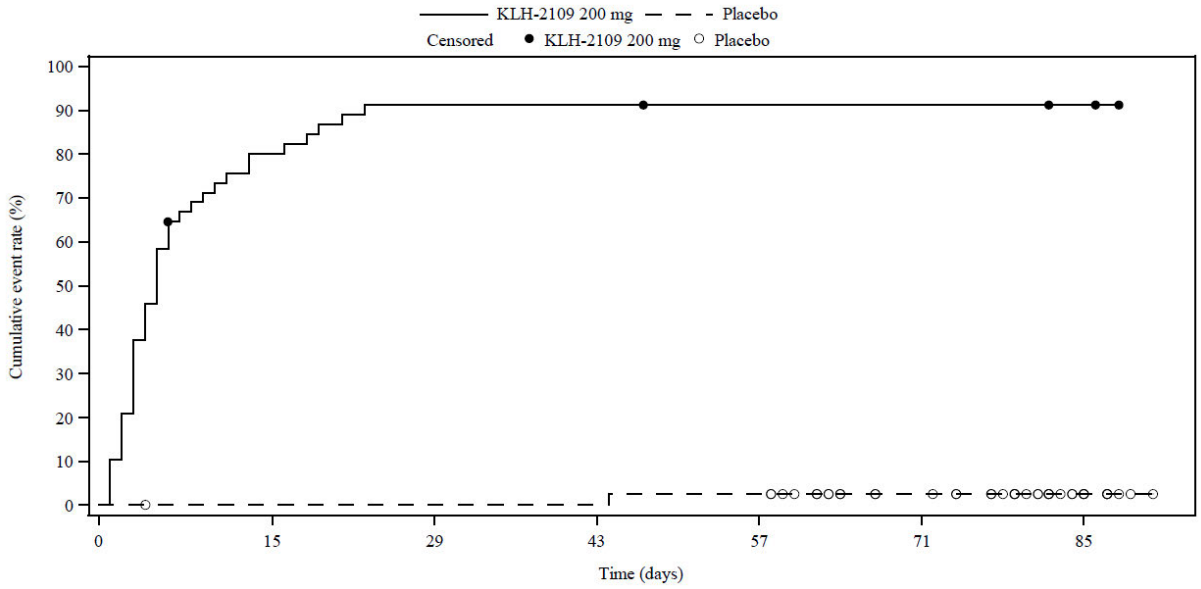
図 2.5.4.3.1-1　PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（KLH2301 試験）

KLH2302 試験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[95% CI]は、KLH-2109 200 mg 群 91.5%[79.6, 97.6]及びプラセボ群 2.5%[0.1, 13.2]、投与群間差は 89.0%[76.0, 96.2]であり、KLH-2109 200 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（Fisher の正確検定、p<0.001）。PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合[95% CI]は、治験薬投与 2 週後から 6 週後までで KLH-2109 200 mg 群 83.3%[69.8, 92.5]及びプラセボ群 2.5%[0.1, 13.2]であり、KLH-2109 200 mg 群で早期より増加した。また、PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間の 50%点及び 75%点の Kaplan-Meier 推定値[95% CI]は、KLH-2109 200 mg 群で 5.0 日[3.0, 6.0]及び 11.0 日[6.0, 19.0]であり（プラセボ群は算出不能であった）、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で有意に短かった（Log-rank test、P<0.001）（図 2.5.4.3.1-2）。

無月経状態である症例の割合[95% CI]は、治験薬投与 2 週後から 6 週後までで KLH-2109 200 mg 群 62.5%[47.4, 76.0]及びプラセボ群 2.5%[0.1, 13.2]（以下同順）、6 週後から 12 週後までで 83.0%[69.2, 92.4]及び 0.0%[0.0, 8.8]であり、治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較して

KLH-2109 200 mg 群で高かった。

以上より、両試験で一貫して KLH-2109 200 mg は投与早期から過多月経を改善した。また、無月経状態となるまで改善することも示された。



Number at risk

Time (days)	0	15	29	43	57	71	85
KLH-2109 200 mg	48	9	4	4	3	3	2
Placebo	41	40	40	40	39	27	9

(Source: 5.3.5.1.2 図 5)

図 2.5.4.3.1-2　PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（KLH2302 試験）

2.5.4.3.2 子宮筋腫に関連する疼痛症状

KLH2301 試験の治験薬投与 12 週前 28 日間の NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合[95% CI]は、KLH-2109 200 mg 群 72.1%[59.9, 82.3]及びリュープロレリン酢酸塩群 79.7%[68.3, 88.4]（以下同順）、投与群間差は−7.7%[−21.9, 6.6]であり、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群と同程度に疼痛症状を改善した。各時点の NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで 22.1%[12.9, 33.8]及び 20.3%[11.6, 31.7]、29 日目から 56 日目までで 66.7%[54.0, 77.8]及び 70.6%[58.3, 81.0]、57 日目から 84 日目までで 73.4%[60.9, 83.7]及び 80.9%[69.5, 89.4]と両群で同様に増加した。

鎮痛薬を使用した日数の割合の中央値（Q1, Q3）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 3.6%（0.0, 10.3）及びリュープロレリン酢酸塩群 3.8%（0.0, 10.3）（以下同順）、治験薬投与 12 週前 28 日間及び治験薬投与終了前 28 日間ではいずれの群も 0.0%（0.0, 0.0）であった。

その他疼痛症状を評価した NRS スコア最大値が 0 である症例の割合、NRS スコア最大値、NRS スコア平均値及び無症状日数の割合についても、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群と同程度に疼痛症状を改善した。

KLH2302 試験の主要評価項目である治験薬投与終了前 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[95% CI]は、KLH-2109 200 mg 群 70.8%[55.9, 83.0]及びプラセボ群 9.8%[2.7, 23.1]（以下同順）、投与群間差は 61.1%[42.1, 75.8]であり、KLH-2109 200 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（Fisher の正確検定、$p<0.001$）。また、各時点の NRS スコ

ア最大値が 1 以下である症例の割合は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで 14.6%[6.1, 27.8]及び 4.9%[0.6, 16.5]、29 日目から 56 日目までで 70.2%[55.1, 82.7]及び 7.5%[1.6, 20.4]、57 日目から 84 日目までで 76.6%[62.0, 87.7]及び 15.0%[5.7, 29.8]であり、KLH-2109 200 mg 群は治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較して高かった。

鎮痛薬を使用した日数の割合の中央値（Q1, Q3）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 5.6%（0.0, 14.8）及びプラセボ群 4.3%（0.0, 12.0）（以下同順）、治験薬投与終了前 28 日間で 0.0%（0.0, 0.0）及び 3.6%（0.0, 13.0）であった。

その他疼痛症状を評価した NRS スコア最大値が 0 である症例の割合、NRS スコア最大値、NRS スコア平均値及び無症状日数の割合についても、KLH-2109 200 mg 群はプラセボ群と比較して高い疼痛症状の改善効果を示した。

以上より、両試験で一貫して KLH-2109 200 mg は子宮筋腫に関連する疼痛症状を改善した。

2.5.4.3.3 貧血

KLH2301 試験の血中ヘモグロビン（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 11.94±1.39 g/dL 及びリュープロレリン酢酸塩群 11.90±1.45 g/dL（以下同順）、4 週時で 12.67±1.28 及び 12.67±1.28 g/dL、12 週時で 13.03±1.11 及び 13.09±1.09 g/dL であり、両群で同様に上昇した。ベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満の部分集団の血中ヘモグロビン（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 10.80±1.05 g/dL 及びリュープロレリン酢酸塩群 10.53±1.07 g/dL（以下同順）、4 週時で 11.76±1.15 及び 11.65±1.18 g/dL、12 週時で 12.42±1.12 及び 12.44±1.20 g/dL と両群で同様に上昇した。ベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満の部分集団で治験薬投与後に 12 g/dL 以上へ上昇した被験者の割合[95% CI]は、4 週時で KLH-2109 200 mg 群 46.2%[33.7, 59.0]及びリュープロレリン酢酸塩群 42.1%[29.1, 55.9]（以下同順）、12 週時で 62.9%[49.7, 74.8]及び 67.3%[53.3, 79.3]と両群で同程度に増加した。ベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満かつ鉄剤の使用有の部分集団でも血中ヘモグロビンは両群で治験薬投与後に上昇した。本部分集団で治験薬投与後に 12 g/dL 以上へ上昇した被験者の割合[95% CI]は、4 週時で KLH-2109 200 mg 群 59.3%[38.8, 77.6]及びリュープロレリン酢酸塩群 56.5%[34.5, 76.8]（以下同順）、12 週時で 88.5%[69.8, 97.6]及び 82.6%[61.2, 95.0]であり両群で増加した。

また、ベースライン時の血中ヘモグロビンが中等度以上の貧血となる 10 g/dL 未満の被験者では、4 週時に KLH-2109 200 mg 群 13 例中 9 例及びリュープロレリン酢酸塩群 13 例中 8 例が 10 g/dL 以上まで上昇し、24 週時では KLH-2109 200 mg 群 12 例中 9 例及びリュープロレリン酢酸塩群 12 例中 10 例が 12 g/dL 以上まで上昇した。

その他の貧血に関する指標として評価した血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンも血中ヘモグロビンと同様に治験薬投与後に上昇した。

KLH2302 試験の血中ヘモグロビン（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 11.90±1.32 g/dL 及びプラセボ群 12.33±1.27 g/dL（以下同順）、4 週時で 12.69±1.13 及び 12.27±1.38 g/dL、12 週時で 12.92±0.96 及び 12.30±1.49 g/dL であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で上昇した。ベースラインの血中ヘモグロビン量が 12 g/dL 未満の部分集団の血中ヘモグロビン（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 10.89±0.73 及びプラセボ群 11.14±0.70 g/dL（以下同順）、4 週時で 11.98±0.84 及び 11.13±1.04 g/dL、12 週時

で 12.50±0.87 及び 11.21±1.27 g/dL であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で上昇した。ベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満の部分集団で治験薬投与後に 12 g/dL 以上へ上昇した被験者の割合[95% CI]は、4 週時で KLH-2109 200 mg 群 56.0%[34.9, 75.6]及びプラセボ群 33.3%[13.3, 59.0]（以下同順）、12 週時で 76.9%[56.4, 91.0]及び 38.9%[17.3, 64.3]であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で高かった。ベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満かつ鉄剤の使用有の部分集団でも血中ヘモグロビンは KLH-2109 200 mg 群で治験薬投与後に上昇した。本部分集団で治験薬投与後に 12 g/dL 以上へ上昇した被験者の割合[95% CI]は、4 週時で KLH-2109 200 mg 群 70.0%[34.8, 93.3]及びプラセボ群 57.1%[18.4, 90.1]（以下同順）、12 週時で 90.0%[55.5, 99.7]及び 42.9%[9.9, 81.6]と KLH-2109 200 mg 群で増加した。

また、ベースライン時の血中ヘモグロビンが中等度以上の貧血となる 10 g/dL 未満の被験者では、KLH-2109 200 mg 群で 4 週時に 3 例全例が 10 g/dL 以上まで上昇し、12 週時に 3 例中 2 例が 12 g/dL 以上まで上昇した。プラセボ群で該当した被験者は 1 例のみであり、投与期間を通じて 10 g/dL 未満で推移した。

その他の貧血に関する指標として評価した血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンも血中ヘモグロビンと同様にプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で上昇した。

以上より、両試験で一貫して KLH-2109 200 mg は血中ヘモグロビンを上昇させた。また、ベースラインの血中ヘモグロビンが貧血と診断される 12 g/dL 未満の被験者、血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満で鉄剤による治療が必要な被験者や、中等度以上の貧血を有する被験者でも血中ヘモグロビンを上昇させ、貧血を改善した。

2.5.4.3.4 筋腫核体積及び子宮体積

KLH2301 試験の筋腫核体積のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、2 週時で KLH-2109 200 mg 群−17.93±40.67%及びリュープロレリン酢酸塩群−5.19±40.94%（以下同順）、4 週時で−30.71±29.57%及び−24.89±34.07%、12 週時で−47.65±26.56%及び−41.74±31.65%であった。筋腫核体積は KLH-2109 200 mg 群でリュープロレリン酢酸塩群と比較して投与早期から縮小し、治験薬投与期間を通じてリュープロレリン酢酸塩群より縮小率が高かった。子宮体積のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、2 週時で−22.97±19.09%及び−4.98±32.57%、4 週時で−27.58±26.15%及び−24.78±26.18%、12 週時で−41.85±22.01%及び−39.84±27.66%であった。子宮体積は、KLH-2109 200 mg 群でリュープロレリン酢酸塩群と比較して投与早期から縮小し、治験薬投与期間を通じてリュープロレリン酢酸塩群より縮小率が高かった。

KLH2302 試験の筋腫核体積のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、4 週時で KLH-2109 200 mg 群−28.41±22.45%及びプラセボ群−3.88±27.76%（以下同順）、8 週時で−37.27±21.46%及び−0.76±34.62%、12 週時で−47.38±33.72%及び−1.04±50.77%であり、治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で縮小した。子宮体積のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、4 週時で−33.53±16.21%及び 0.33±23.57%、8 週時で−39.55±15.75%及び 4.81±29.36%、12 週時で−45.82±15.39%及び 6.36±30.48%であり、治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で縮小した。

以上より、両試験で一貫して KLH-2109 200 mg は筋腫核体積及び子宮体積を早期より縮小した。

2.5.4.3.5 子宮筋腫に関連する QOL

KLH2301 及び KLH2302 試験では、子宮筋腫に関連する QOL を身体活動や感情面など様々な側面から評価できる UFS-QOL スコアで評価した。Symptom Severity はスコアが高いほど症状の重症度が大きいことを示し、HRQL Total はスコアが低いほど健康に関する QOL が低いことを示す。

KLH2301 試験の UFS-QOL スコアの推移及びベースラインからの変化量を表 2.5.4.3.5-1 に示した。

KLH2301 試験の 12 週時での UFS-QOL スコアの Symptom Severity のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、KLH-2109 200 mg 群−24.89±15.32 及びリュープロレリン酢酸塩群−25.30±15.03 であり、症状の重症度は両群で同程度に低下した。12 週時の HRQL Total のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、KLH-2109 200 mg 群 17.02±20.04 及びリュープロレリン酢酸塩群 16.77±18.69 であり、健康に関する QOL は両群で同程度に改善した。なお、いずれの HRQL サブスケール（Concern, Activities, Energy/Mood, Control, Self-Conscious, Sexual Function）も両群で同程度に改善した。

表 2.5.4.3.5-1　　UFS-QOL スコア（KLH2301 試験）

Parameter	Time	KLH-2109 200 mg			Leuprorelin		
		例数	実測値*	変化量*	例数	実測値*	変化量*
Symptom Severity	Baseline	143	32.32±14.96	—	144	31.92±15.45	—
	Week 4	140	22.59±15.13	-10.04±16.87	140	24.11±16.10	-7.59±17.37
	Week 12	136	7.86±9.50	-24.89±15.32	137	6.23±7.33	-25.30±15.03
	Week 24	132	8.07±12.06	-24.60±15.55	131	5.27±7.05	-26.05±14.57
	EoT	142	8.47±12.09	-23.97±16.31	144	6.40±9.28	-25.52±15.67
HRQL Total	Baseline	143	71.44±19.50	—	144	73.62±20.09	—
	Week 4	140	78.89±16.91	7.80±15.99	140	79.05±17.75	5.68±18.70
	Week 12	136	87.65±15.35	17.02±20.04	137	90.84±11.64	16.77±18.69
	Week 24	132	89.34±15.21	18.46±20.35	131	91.49±10.42	17.45±18.88
	EoT	142	88.28±16.19	16.97±21.74	144	89.96±12.76	16.34±20.77
HRQL Subscales (Concern)	Baseline	143	58.36±26.38	—	144	62.12±27.29	—
	Week 4	140	71.21±26.15	13.29±25.05	140	72.75±23.14	10.50±23.68
	Week 12	136	94.19±17.65	37.06±27.93	137	95.95±9.02	33.03±25.90
	Week 24	132	94.51±17.95	37.12±28.40	131	96.87±7.29	34.62±27.14
	EoT	142	94.01±18.32	35.85±28.93	144	95.63±11.56	33.51±27.82
HRQL Subscales (Activities)	Baseline	143	75.50±21.20	—	144	76.96±21.32	—
	Week 4	140	84.01±18.47	8.85±17.81	140	82.47±18.30	5.64±20.83
	Week 12	136	92.20±15.55	17.46±23.03	137	94.53±12.24	17.00±20.99
	Week 24	132	93.67±14.05	19.07±22.50	131	95.53±9.77	17.88±20.53
	EoT	142	92.40±15.73	17.08±24.56	144	93.70±13.48	16.74±22.97
HRQL Subscales (Energy/Mood)	Baseline	143	70.65±22.09	—	144	73.34±22.18	—
	Week 4	140	75.46±20.70	5.13±18.78	140	76.81±21.23	3.72±22.12
	Week 12	136	81.14±19.16	11.27±23.27	137	86.05±16.79	12.46±21.97
	Week 24	132	84.31±19.06	14.07±23.46	131	86.40±16.20	12.81±21.93
	EoT	142	83.02±20.49	12.45±25.60	144	84.75±18.32	11.41±24.37
HRQL Subscales (Control)	Baseline	143	75.66±22.79	—	144	78.82±21.32	—
	Week 4	140	80.86±18.83	5.43±20.18	140	81.86±20.15	3.50±22.03
	Week 12	136	86.03±21.00	10.96±25.01	137	90.51±15.79	11.53±21.19
	Week 24	132	89.36±18.70	13.71±25.07	131	91.45±14.86	12.14±22.47
	EoT	142	87.75±20.66	12.15±27.22	144	89.17±18.47	10.35±25.76
HRQL Subscales (Self-Conscious)	Baseline	143	78.96±23.77	—	144	78.41±24.27	—
	Week 4	140	86.01±18.97	7.50±19.72	140	83.39±21.45	5.48±18.67
	Week 12	136	91.12±16.20	13.05±22.99	137	93.92±11.94	14.90±20.25
	Week 24	132	90.09±19.84	11.36±23.19	131	94.15±11.73	14.57±21.01
	EoT	142	89.91±19.87	11.09±22.97	144	93.75±12.01	15.34±21.96

Parameter	Time	KLH-2109 200 mg			Leuprorelin		
		例数	実測値*	変化量*	例数	実測値*	変化量*
HRQL Subscales (Sexual Function)	Baseline	143	70.89±31.50	—	144	71.53±33.07	—
	Week 4	140	76.61±29.45	6.07±21.55	140	77.14±30.10	6.34±27.59
	Week 12	136	76.93±34.12	6.62±30.92	137	78.19±32.90	6.30±30.25
	Week 24	132	77.75±34.51	7.58±29.70	131	77.86±34.27	6.87±32.60
	EoT	142	76.85±35.13	6.16±31.01	144	77.26±34.05	5.73±32.75

EoT: End of Treatment
* Mean±SD
(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.2.1-33 及び Table 14.2.1-34 改編)

KLH2302 試験の UFS-QOL スコアの推移及びベースラインからの変化量を表 2.5.4.3.5-2 に示した。

KLH2302 試験の 12 週時での UFS-QOL スコアの Symptom Severity のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、KLH-2109 200 mg 群−27.85±15.26 及びプラセボ群−3.59±17.14 であり、症状の重症度はプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で低下した。12 週時の HRQL Total のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、KLH-2109 200 mg 群 19.94±19.22 及びプラセボ群 3.66±14.85 であり、健康に関する QOL はプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で改善した。なお、いずれの HRQL サブスケール（Concern, Activities, Energy/Mood, Control, Self-Conscious, Sexual Function）もプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で改善した。

以上より、両試験で一貫して KLH-2109 200 mg は子宮筋腫の症状の重症度及び健康に関する QOL を改善した。

表 2.5.4.3.5-2　　UFS-QOL スコア（KLH2302 試験）

Parameter	Time	KLH-2109 200 mg			Placebo		
		例数	実測値*	変化量*	例数	実測値*	変化量*
Symptom Severity	Baseline	48	34.70±16.30	—	41	33.99±18.24	—
	Week 12	46	7.27±10.52	-27.85±15.26	40	30.31±16.88	-3.59±17.14
	EoT	47	7.71±10.84	-26.86±16.56	41	30.49±16.71	-3.51±16.93
HRQL Total	Baseline	48	68.66±22.31	—	41	71.19±22.54	—
	Week 12	46	88.36±16.33	19.94±19.22	40	74.72±21.97	3.66±14.85
	EoT	47	88.43±16.16	19.41±19.36	41	74.73±21.70	3.53±14.69
HRQL Subscales (Concern)	Baseline	48	58.96±29.95	—	41	58.05±29.87	—
	Week 12	46	92.61±15.12	33.59±28.41	40	63.63±28.69	5.63±25.65
	EoT	47	92.55±14.96	32.66±28.81	41	63.54±28.33	5.49±25.34
HRQL Subscales (Activities)	Baseline	48	73.74±21.05	—	41	76.39±22.60	—
	Week 12	46	92.00±17.48	18.48±18.36	40	78.84±21.51	2.50±16.97
	EoT	47	92.10±17.30	18.16±18.28	41	78.83±21.24	2.44±16.76
HRQL Subscales (Energy/Mood)	Baseline	48	64.88±26.85	—	41	68.55±24.23	—
	Week 12	46	82.84±23.72	18.40±23.95	40	74.20±23.10	5.89±14.43
	EoT	47	83.05±23.51	17.86±23.98	41	74.22±22.81	5.66±14.33
HRQL Subscales (Control)	Baseline	48	72.81±27.46	—	41	75.24±24.95	—
	Week 12	46	88.59±19.91	15.98±21.36	40	78.88±24.74	3.88±13.98
	EoT	47	88.83±19.76	15.64±21.25	41	78.90±24.43	3.66±13.88
HRQL Subscales (Self-Conscious)	Baseline	48	75.35±28.24	—	41	77.85±27.36	—
	Week 12	46	95.11±12.37	19.57±27.73	40	78.75±25.87	1.46±22.48
	EoT	47	95.04±12.24	19.15±27.58	41	79.27±25.76	1.42±22.20
HRQL Subscales (Sexual Function)	Baseline	48	67.97±31.57	—	41	75.00±34.00	—
	Week 12	46	73.64±35.67	6.79±38.61	40	73.44±34.34	-2.19±33.00
	EoT	47	73.14±35.45	5.85±38.73	41	72.87±34.11	-2.13±32.58

EoT: End of Treatment
* Mean±SD
(Source: 5.3.5.1.2 Table 14.2.1-33 及び Table 14.2.1-34 改編)

2.5.4.3.6 被験者の印象による全般的症状

KLH2301 試験及び KLH2302 試験では、患者が治療効果をどの程度感じているかを評価できる指標として、PGIC を用いて治験薬投与前と比較した全般的症状を評価した。PGIC の結果を表 2.5.4.3.6-1 及び表 2.5.4.3.6-2 に示した。

KLH2301 試験で全般的症状が「非常に良くなった」又は「良くなった」であった被験者の割合は、4 週時では KLH-2109 200 mg 群 29.3%及びリュープロレリン酢酸塩群 22.1%（以下同順）、12 週時では 69.9%及び 64.2%であり、リュープロレリン酢酸塩群と比較し KLH-2109 200 mg 群で治験期間を通じて高い傾向が認められた。

KLH2302 試験で全般的症状が「非常に良くなった」又は「良くなった」であった被験者の割合は、12 週時では KLH-2109 200 mg 群 69.6%及びプラセボ群 7.5%であった。全般的症状はプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で有意に改善した（2 標本 Wilcoxon 検定、p<0.001）。

以上より、両試験で一貫して KLH-2109 200 mg は被験者自身が評価した全般的症状を改善した。

表 2.5.4.3.6-1　　PGIC（KLH2301 試験）

Parameter: PGIC

Group	Time (weeks)	N	Very much improved		Much improved		Very much or much improved	
			n	%	n	%	n	%
KLH-2109 200 mg	Week 4	140	10	7.1	31	22.1	41	29.3
	Week 8	137	23	16.8	58	42.3	81	59.1
	Week 12	136	36	26.5	59	43.4	95	69.9
	Week 24	132	54	40.9	48	36.4	102	77.3
	End of Treatment	142	55	38.7	51	35.9	106	74.6
Leuprorelin	Week 4	140	6	4.3	25	17.9	31	22.1
	Week 8	140	17	12.1	55	39.3	72	51.4
	Week 12	137	37	27.0	51	37.2	88	64.2
	Week 24	131	50	38.2	41	31.3	91	69.5
	End of Treatment	144	51	35.4	46	31.9	97	67.4

(Source: 5.3.5.1.1 表 23 改編)

表 2.5.4.3.6-2　　PGIC（KLH2302 試験）

Parameter: PGIC

Group	Time (weeks)	N	Very much improved		Much improved		Very much or much improved	
			n	%	n	%	n	%
KLH-2109 200 mg	Week 12	46	16	34.8	16	34.8	32	69.6
	End of Treatment	47	16	34.0	17	36.2	33	70.2
Placebo	Week 12	40	0	0.0	3	7.5	3	7.5
	End of Treatment	41	0	0.0	3	7.3	3	7.3

(Source: 5.3.5.1.2 表 22 改編)

2.5.4.3.7 部分集団解析

KLH2301 試験の治験薬投与 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について、年齢、BMI、ベースラインの PBAC スコアの合計点、出産経験、子宮体積及び子宮筋腫の種類で部分集団解析を行った。その結果、いずれの部分集団でも被験者の背景によらず KLH-2109 200 mg 群の PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合はリュープロレリン酢酸塩群と同程度に高かった。

KLH2302 試験の治験薬投与 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について、年齢、BMI、ベースラインの PBAC スコアの合計点、出産経験、子宮

体積及び子宮筋腫の種類で部分集団解析を行った。その結果、いずれの部分集団でもKLH-2109 200 mg群のPBACスコアの合計点が10点未満である症例の割合はプラセボ群と比較して高かった。また、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についても、年齢、BMI、ベースラインのNRSスコア最大値、出産経験、子宮体積及び子宮筋腫の種類で部分集団解析を行った結果、いずれの部分集団でもKLH-2109 200 mg群のNRSスコア最大値が1以下である症例の割合はプラセボ群と比較して高かった。

以上より、KLH-2109 200 mgは、BMIが25.0 kg/m^{2}以上の被験者や、症状が強いとされる粘膜下筋腫を有する被験者を含め被験者の背景に関わらず一貫して過多月経及び子宮筋腫に関連する疼痛症状を改善した。

2.5.4.4 臨床推奨用法・用量に関するまとめ

2.5.4.4.1 用法

KLH1101試験で日本人及び白人の健康女性にKLH-2109 100、200又は400 mgを経口投与した結果、E2濃度の低下は投与後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（2.7.2.2.2.1.1）。また、KLH2301及びKLH2302試験で子宮筋腫患者にKLH-2109 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（2.7.2.2.2.2.1及び2.7.2.2.2.2.2）。

KLH1101試験で日本人及び白人の健康女性にKLH-2109 100、200又は400 mgを空腹時及び食後（低脂肪食摂取後）に1日1回経口投与したときのC_{max}及びAUCの変動は軽微であり、本薬の薬物動態に臨床的に意義のある食事の影響は認められなかった（2.7.2.3.6.1）。また、国内臨床推奨用量であるKLH-2109 200 mgを投与したときの空腹時及び食後（低脂肪食摂取後）のE2濃度はいずれも閉経レベルである20 pg/mL未満まで低下し、食事の有無に関わらず十分なE2抑制作用が認められた（2.7.2.2.2.1.1）。薬物相互作用及び食事の影響試験（16-OBE2109-005）では、健康女性にKLH-2109 200 mgを空腹時及び食後（高脂肪食摂取後）に1日1回経口投与したときのKLH-2109及びその主要代謝物であるKP017の$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90% CIは、生物学的同等性の範囲内である80%～125%に含まれており、臨床的に意義のある食事の影響は認められなかった（2.7.2.2.2.4.1）。

KLH-2109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KLH-2109の投与開始持期として設定した。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、KLH-2109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の投与開始とした。

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、KLH-2109 200 mgを投与したときの骨密度のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、投与12週後−2.60±2.26%及び24週後−5.31±3.00%であり、経時的な骨密度の減少が認められた。したがっ

て、KLH-2109 200 mg の投与期間も既承認薬と同様の最長 6 ヵ月とした。

以上より、KLH-2109 の用法は、月経開始 1～5 日目に食事の有無に関わらず 1 日 1 回経口投与とし、最長 6 ヵ月の投与期間とした。

2.5.4.4.2 用量

KLH1101 試験で、日本人及び白人の健康女性に KLH-2109 100、200 又は 400 mg を 7 日間反復経口投与した結果、KLH-2109 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、KLH-2109 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た。KLH-2109 200 又は 400 mg の E2 抑制作用の程度に大きな違いは認められなかった（2.7.2.2.2.1.1）。また、KLH-2109 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 KLH-2109 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 KLH-2109 200 mg を投与した結果、血漿中 E2 濃度は速やかに低下し、投与期間を通じて安定して閉経レベルで維持された（2.7.2.2.2.2.1 及び 2.7.2.2.2.2.2）。また、過多月経及び疼痛症状に対する有効性が検証され、良好な忍容性が確認された。

以上より、200 mg を KLH-2109 の申請用量とした。

2.5.4.5 効果の持続、耐薬性

KLH2301 試験では、KLH-2109 200 mg を最大 24 週間投与したときの有効性を評価した。

KLH-2109 200 mg 群の PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合は、治験薬投与 2 週後から 6 週後までで 82.9%[75.6, 88.7]、6 週後から 12 週後までで 89.9%[83.7, 94.4]及び 18 週後から 24 週後までで 89.4%[82.8, 94.1]であり、治験薬投与期間を通じて過多月経の改善を維持した。

KLH-2109 200 mg 群の 28 日間ごとの NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合[95% CI]は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで 22.1%[12.9, 33.8]、57 日目から 84 日目までで 73.4%[60.9, 83.7]、141 日目から 168 日目までで 79.4%[67.3, 88.5]であり、治験薬投与期間を通じて子宮筋腫に関連する疼痛症状の改善を維持した。

KLH-2109 200 mg 群の血中ヘモグロビン（平均値±標準偏差）は、ベースラインで 11.94±1.39 g/dL、12 週時で 13.03±1.11 g/dL 及び 24 週時で 13.21±0.99 g/dL であり、治験薬投与期間を通じて血中ヘモグロビンの上昇を維持した。ベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満の部分集団で治験薬投与後に 12 g/dL 以上へ上昇した被験者の割合[95% CI]は、12 週時で 62.9%[49.7, 74.8]及び 24 週時で 88.5%[77.8, 95.3]、ベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満かつ鉄剤の使用有の部分集団で治験薬投与後に 12 g/dL 以上へ上昇した被験者の割合[95% CI]は、12 週時で 88.5%[69.8, 97.6]及び 24 週時で 92.3%[74.9, 99.1]であり、いずれも 12 週時と比較し 24 週時で増加した。

KLH-2109 200 mg 群の筋腫核体積のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、12 週時で−47.65±26.56%及び 24 週時で−53.30±30.65%であり、治験薬投与期間を通じて縮小効果が維持された。UFS-QOL スコアによる評価では、24 週時まで症状の重症度及び健康に関する QOL の改善が持続した。PGIC では、全般的症状が「非常に良くなった」及び「良くなった」

であった被験者の割合は、12週時では26.5%及び43.4%、24週時では40.9%及び36.4%であり、12 週時と比較し 24 週時に全般的症状が「非常に良くなった」であった被験者の割合が増加した。24 週時の「非常に良くなった」又は「良くなった」であった被験者の割合は 77.3%であった。

これらの結果から、KLH-2109 200 mg の効果は 24 週まで減弱することなく維持され、耐薬性は示さないことが確認された。

なお、6 ヵ月を超えて KLH-2109 を投与することは想定していないため、6 ヵ月を超える効果の持続、耐薬性については検討していない。

2.5.4.6 有効性のまとめ

KLH2301 及び KLH2302 試験の結果、KLH-2109 200 mg は子宮筋腫患者に対し、過多月経及び子宮筋腫に関連する疼痛症状を改善した。また、筋腫核体積及び子宮体積を縮小し、貧血、子宮筋腫に関連する QOL 及び患者自身が評価した全般的症状も改善した。過多月経の改善効果、筋腫核体積及び子宮体積の縮小効果はリュープロレリン酢酸塩と比較し早期より認められた。

- 過多月経の改善を PBAC スコアで評価した結果、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について、KLH2301 試験で KLH-2109 200 mg 群のリュープロレリン酢酸塩群に対する非劣性が検証され、KLH2302 試験で KLH-2109 200 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。KLH-2109 200 mg 群の PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合は、両試験で一貫して治験薬投与 2 週後から 6 週後までの早期より高い値で推移した。KLH-2109 200 mg 群の PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間は、KLH2301 試験ではリュープロレリン酢酸塩群と比較して、KLH2302 試験ではプラセボ群と比較していずれも有意に短かった。以上より、KLH-2109 200 mg は投与早期から過多月経を改善することが示された。
- 子宮筋腫に関連する疼痛症状の改善を NRS スコア及び鎮痛薬の使用状況で評価した結果、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について、KLH2302 試験で KLH-2109 200 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、KLH2301 試験の治験薬投与 12 週前 28 日間の NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合は KLH-2109 200 mg 群及びリュープロレリン酢酸塩群で同程度であった。その他、28 日間ごとの NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合、NRS スコア最大値が 0 である症例の割合、無症状日数（疼痛症状に対する NRS スコア 0 の日数）の割合、NRS スコア最大値、NRS スコア平均値及び鎮痛薬を使用した日数の割合で疼痛症状を評価した結果、いずれの評価項目でも KLH2301 試験で KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群と同程度に改善し、KLH2302 試験で KLH-2109 200 mg 群はプラセボ群と比較して改善した。以上より、KLH-2109 200 mg は子宮筋腫に関連する疼痛症状を改善することが示された。
- 貧血の改善を血中ヘモグロビン、血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンにより評価した結果、KLH-2109 200 mg 群の血中ヘモグロビンの平均値は、KLH2301 試験でリュープロレリン酢酸塩群と同程度に上昇し、KLH2302 試験で治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較して上昇した。ベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満の部分集団でも血中ヘモグロビンの平均値は 12 g/dL 以上まで上昇し、貧血状態を改善した。また、ベースライン

の血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満で経口鉄剤を使用している被験者でも血中ヘモグロビンは上昇し、貧血状態を改善した。さらにめまいなどの症状があらわれる中等度以上の貧血を有する被験者（ヘモグロビン 10 g/dL 未満）のうちほとんどが 4 週時の早期より軽度（10～12 g/dL）以上まで改善し、24 週時では貧血の診断基準（12 g/dL）以上まで改善した。血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンも血中ヘモグロビンと同様に上昇し貧血の改善を支持する結果を示した。以上より、KLH-2109 200 mg は血中ヘモグロビンを上昇させ、血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満の被験者でも血中ヘモグロビンを上昇させ貧血を改善することが示された。これらの改善効果は経口鉄剤による治療が必要な被験者や中等度以上の貧血を有する被験者でも認められた。

- 筋腫核及び子宮体積の縮小効果をベースラインからの変化率で評価した結果、KLH-2109 200 mg群の筋腫核及び子宮体積は、KLH2301試験ではいずれもリュープロレリン酢酸塩群と比較して投与早期から縮小し、治験薬投与期間を通じてリュープロレリン酢酸塩群より縮小率が高かった。KLH2302 試験ではいずれも治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較して縮小した。以上より、KLH-2109 200 mg は筋腫核体積及び子宮体積を早期より縮小することが示された。
- 子宮筋腫に関連する QOL の改善を UFS-QOL スコア（Symptom Severity 及び HRQL Total）で評価した結果、KLH2301 試験では KLH-2109 200 mg 群はいずれのスコアもリュープロレリン酢酸塩群と同様に改善し、KLH2302 試験では KLH-2109 200 mg 群はいずれのスコアも治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較して改善した。また、両試験でいずれの HRQL サブスケールも同様に改善した。以上より、KLH-2109 200 mg は子宮筋腫の症状の重症度及び健康に関する QOL を改善することが示された。
- 患者の印象による全般的症状の改善を PGIC で評価した結果、全般的症状が「良くなった」又は「非常に良くなった」であった被験者の割合は、KLH2301 試験では治験期間を通じてリュープロレリン酢酸塩群と比較し高かった。KLH2302 試験では全般的症状はプラセボ群と比較し有意に改善した。以上より、KLH-2109 200 mg は患者の全般的症状を改善し、被験者自身が治療効果を実感できることが示された。
- 部分集団解析の結果、KLH-2109 200 mg は、BMI が 25.0 kg/m^2 以上の被験者や、症状が強いとされる粘膜下筋腫を有する被験者を含め被験者の背景に関わらず一貫して過多月経及び子宮筋腫に関連する疼痛症状を改善することが示された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価計画

本剤の安全性を評価した試験の一覧を表 2.7.4.1.1-1、表 2.7.4.1.1-2 及び表 2.7.4.1.1-3 に示した。

子宮筋腫患者に対する本剤の安全性は、国内第 III 相試験（1）（KLH2301）及び国内第 III 相試験（2）（KLH2302）の 2 試験を評価資料とした。さらに、これら 2 試験に参考資料である海外第 III 相試験（PRIMROSE 1）（16-OBE2109-008）、海外第 III 相試験（PRIMROSE 2）（16-OBE2109-009）、子宮内膜症患者を対象とした国内子宮内膜症前期第 II 相試験（1）～（3）（KLH1201、KLH1202、KLH1203）、国内子宮内膜症後期第 II 相試験（KLH1204）及び海外子宮内膜症第 II 相試験（EDELWEISS）（15-OBE2109-001）の 7 試験を加えた計 9 試験の統合解析を実施した（2.7.4.1.1.3）。

健康成人及び特別な患者集団に対する本剤の安全性は、第 I 相臨床試験（KLH1101）及び QT/QTc 試験（17-OBE2109-001）の 2 試験を評価資料とし、生物学的同等性試験（17-OBE2109-004）、マスバランス試験（KLH1103）、肝機能低下者試験（18-OBE2109-009）、腎機能低下者試験（18-OBE2109-010）、薬物相互作用試験（16-OBE2109-005、17-OBE2109-006、18-OBE2109-006、18-OBE2109-007、22-OBE2109-001）の 9 試験を参考資料とした。

2.5.5.2 患者集団の特徴及び曝露の程度

国内第 III 相試験（1）（KLH2301）

KLH-2109 200 mg 群 143 例及びリュープロレリン酢酸塩群 144 例で安全性が評価された。

被験者背景は、年齢 43.7 歳（平均値、以下同様）、BMI 23.46 kg/m^2 であった。子宮筋腫の種類は、漿膜下筋腫 38.0%、筋層内筋腫 86.1%、粘膜下筋腫 19.9%及び子宮頸部筋腫 2.1%であり、筋腫核体積 117.84 cm^3（平均値、以下同様）、子宮体積 287.91 cm^3 であった。いずれの背景項目も投与群間で大きな違いは認められなかった。

国内第 III 相試験（2）（KLH2302）

KLH-2109 200 mg 群 48 例及びプラセボ群 41 例で安全性が評価された。

被験者背景は、年齢 43.0 歳（平均値、以下同様）、BMI 23.96 kg/m^2 であった。子宮筋腫の種類は、漿膜下筋腫 37.1%、筋層内筋腫 89.9%、粘膜下筋腫 6.7%及び子宮頸部筋腫 1.1%であり、筋腫核体積 71.09 cm^3（平均値、以下同様）、子宮体積 202.38 cm^3 であった。いずれの背景項目も投与群間で大きな違いは認められなかった。

統合解析

KLH-2109 200 mg 群 498 例、KLH-2109 全用量群 1452 例、プラセボ群 415 例及びリュープロレリン酢酸塩群 187 例で安全性が評価された。

被験者背景は、対象疾患は子宮筋腫 51.6%及び子宮内膜症 48.4%、地域は日本 51.0%及びその他 49.0%、年齢 38.8 歳（平均値、以下同様）、BMI 25.40 kg/m^2 であった。子宮筋腫患者を対象とした臨床試験では、子宮筋腫の種類は漿膜下筋腫 40.9%、筋層内筋腫 74.7%、粘膜下筋腫 25.3%及び子宮頸部筋腫 0.7%であり、筋腫核体積 88.47 cm^3（平均値、以下同様）、子宮体積

310.22 cm^3 であった。投与群によって解析対象となる試験が異なることから、対象疾患及び地域にばらつきが認められた。

2.5.5.3 有害事象

国内第 III 相試験（1）（KLH2301）

有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 97.2%（139/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 96.5%（139/144 例）であった。副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 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。

いずれかの投与群で 10%以上に認められた有害事象は、ほてり（KLH-2109 200 mg 群 53.8%及びリュープロレリン酢酸塩群 53.5%、以下同順）、月経中間期出血（39.9%及び 55.6%）、上咽頭炎（23.1%及び 20.1%）、多汗症（13.3%及び 11.8%）、関節痛（12.6%及び 9.7%）及び頭痛（10.5%及び 10.4%）であった。リュープロレリン酢酸塩群と比較して KLH-2109 200 mg 群で発現割合が 10%以上高い有害事象は認められなかった。KLH-2109 200 mg 群と比較してリュープロレリン酢酸塩群で発現割合が 10%以上高い有害事象は、月経中間期出血であった。いずれかの投与群で 10%以上に認められた副作用は、ほてり（KLH-2109 200 mg 群 53.8%及びリュープロレリン酢酸塩群 53.5%、以下同順）、月経中間期出血（37.1%及び 53.5%）及び多汗症（13.3%及び 11.8%）であった。リュープロレリン酢酸塩群と比較して KLH-2109 200 mg 群で発現割合が 10%以上高い副作用は認められなかった。KLH-2109 200 mg 群と比較してリュープロレリン酢酸塩群で発現割合が 10%以上高い副作用は、月経中間期出血であった。

有害事象の重症度はいずれの群もほとんどが軽度又は中等度であり、重度の有害事象は、KLH-2109 200 mg 群のくも膜下出血（1 例）及びリュープロレリン酢酸塩群の前庭神経炎（1 例）であった。副作用の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、重度の副作用は、KLH-2109 200 mg 群のくも膜下出血（1 例）であった。

発現時期別の有害事象及び副作用の発現割合はいずれの群も投与 1～28 日目が最も高く、その後減少した。KLH-2109 200 mg 群と比較して、リュープロレリン酢酸塩群で投与早期の発現割合が高かった。投与 1～28 日目で最も発現割合が高い有害事象は、いずれの群でも月経中間期出血（KLH-2109 200 mg 群 32.9%及びリュープロレリン酢酸塩群 51.4%、以下同順）であった。投与 1～28 日目で最も発現割合が高い副作用は、いずれの群でも月経中間期出血（31.5%及び 49.3%）であった。

国内第 III 相試験（2）（KLH2302）

有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 91.7%（44/48 例）及びプラセボ群 75.6%（31/41 例）であった。副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 81.3%（39/48 例）及びプラセボ群 41.5%（17/41 例）であった。

いずれかの投与群で 10%以上に認められた有害事象は、ほてり（KLH-2109 200 mg 群 47.9%及びプラセボ群 0.0%、以下同順）、月経中間期出血（41.7%及び 31.7%）、多汗症（12.5%及び 2.4%）、COVID-19（10.4%及び 4.9%）及び上咽頭炎（8.3%及び 12.2%）であった。プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で発現割合が 10%以上高い有害事象は、ほてり、月経中間期出血及び多汗症であった。いずれかの投与群で 10%以上に認められた副作用は、ほてり（KLH-2109 200 mg 群 47.9%及びプラセボ群 0.0%、以下同順）、月経中間期出血（41.7%及び

31.7%）及び多汗症（12.5%及び 2.4%）であり、いずれの事象もプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で発現割合が 10%以上高かった。

有害事象及び副作用の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重度の事象はいずれの群でも認められなかった。

発現時期別の有害事象及び副作用の発現割合は KLH-2109 200 mg 群では投与 1～28 日目が最も高く、その後減少した。投与 1～28 日目で最も発現割合が高い有害事象及び副作用は、いずれの群でも月経中間期出血（有害事象及び副作用のいずれも KLH 2109 200 mg 群 41.7%及びプラセボ群 22.0%）であった。

統合解析

有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 80.3%（400/498 例）、KLH-2109 全用量群 74.4%（1081/1452 例）、プラセボ群 54.0%（224/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 96.8%（181/187 例）であった。副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 63.3%（315/498 例）、KLH-2109 全用量群 50.2%（729/1452 例）、プラセボ群 21.7%（90/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 92.0%（172/187 例）であった。

いずれかの投与群で 10%以上に認められた有害事象は、ほてり（KLH-2109 200 mg 群 44.2%、KLH-2109 全用量群 25.1%、プラセボ群 5.1%及びリュープロレリン酢酸塩群 55.1%、以下同順）、月経中間期出血（19.9%、17.0%、6.0%及び 56.7%）、頭痛（13.5%、11.8%、7.2%及び 11.8%）、上咽頭炎（10.4%、12.8%、8.4%及び 19.8%）及び多汗症（7.2%、3.3%、0.5%及び 11.8%）であった。プラセボ群と比較して発現割合が 10%以上高い有害事象は、KLH-2109 投与群ではほてり及び月経中間期出血、リュープロレリン酢酸塩群ではほてり、月経中間期出血、上咽頭炎及び多汗症であった。リュープロレリン酢酸塩群と比較して発現割合が 10%以上高い有害事象は、KLH-2109 投与群で認められなかった。KLH-2109 投与群と比較して発現割合が 10%以上高い有害事象は、リュープロレリン酢酸塩群ではほてり及び月経中間期出血であった。

いずれかの投与群で 10%以上に認められた副作用は、ほてり（KLH-2109 200 mg 群 43.0%、KLH-2109 全用量群 24.5%、プラセボ群 4.1%及びリュープロレリン酢酸塩群 54.5%、以下同順）、月経中間期出血（19.1%、16.5%、6.0%及び 55.1%）及び多汗症（7.2%、3.3%、0.2%及び 11.8%）であった。プラセボ群と比較して発現割合が 10%以上高い副作用は、KLH-2109 投与群ではほてり及び月経中間期出血、リュープロレリン酢酸塩群ではほてり、月経中間期出血及び多汗症であった。リュープロレリン酢酸塩群と比較して発現割合が 10%以上高い副作用は、KLH-2109 投与群で認められなかった。KLH-2109 投与群と比較して発現割合が 10%以上高い副作用は、リュープロレリン酢酸塩群ではほてり及び月経中間期出血であった。

有害事象の重症度はいずれの群もほとんどが軽度又は中等度であり、各群で 2 例以上に認められた重度の有害事象は、KLH-2109 200 mg 群のほてり（11 例）、頭痛（5 例）、不安（2 例）、KLH-2109 全用量群のほてり（15 例）、頭痛（13 例）、乳癌、不安、片頭痛、くも膜下出血、肺塞栓症、月経中間期出血、重度月経出血、子宮内膜症（各 2 例）及びプラセボ群の頭痛（2 例）であった。副作用の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、各群で 2 例以上に認められた重度の副作用は、KLH-2109 200 mg 群のほてり（11 例）、頭痛（3 例）、不安（2 例）及び KLH-2109 全用量群のほてり（15 例）、頭痛（6 例）、不安、くも膜下出血、月経中間期出血、重度月経出血（各 2 例）であった。

発現時期別の有害事象及び副作用の発現割合はいずれの群も投与 1～28 日目が最も高く、その後減少した。KLH-2109 投与群と比較して、リュープロレリン酢酸塩群で投与早期の発現割合が高かった。投与 1～28 日目で最も発現割合が高い有害事象は、KLH-2109 投与群では、ほてり（KLH-2109 200 mg 群 24.5%、KLH-2109 全用量群 14.3%、プラセボ群 2.7%及びリュープロレリン酢酸塩群 13.4%、以下同順）であり、リュープロレリン酢酸塩群では、月経中間期出血（17.5%、12.0%、3.1%及び 52.4%）であった。投与 1～28 日目で最も発現割合が高い副作用は、KLH-2109 投与群では、ほてり（23.5%、13.8%、2.2%及び 13.4%）であり、リュープロレリン酢酸塩群では、月経中間期出血（17.1%、11.8%、3.1%及び 50.8%）であった。

2.5.5.4 死亡

評価資料である国内第 III 相試験（KLH2301 及び KLH2302）、第 I 相臨床試験（KLH1101）及び QT/QTc 試験（17-OBE2109-001）では、死亡例は認められなかった。

参考資料である海外第 III 相試験（PRIMROSE 1）（16-OBE2109-008）では、統合解析の対象である 24 週時までに死亡例は認められなかったものの、全期間では 1 例（被験者 [redacted]、第 I 期：200 mg/第 II 期：200 mg＋ABT 群）の死亡例が認められた。本被験者は治験薬の最終投与から 30 日後に交通事故で死亡し、当該事象は治験薬との因果関係はなしと判定された。

その他の参考資料である生物学的同等性試験（17-OBE2109-004）、マスバランス試験（KLH1103）、肝機能低下者試験（18-OBE2109-009）、腎機能低下者試験（18-OBE2109-010）、薬物相互作用試験（16-OBE2109-005、17-OBE2109-006、18-OBE2109-006、18-OBE2109-007、22-OBE2109-001）、海外第 III 相試験（PRIMROSE 2）（16-OBE2109-009）、国内子宮内膜症前期第 II 相試験（1）～（3）（KLH1201、KLH1202、KLH1203）、国内子宮内膜症後期第 II 相試験（KLH1204）及び海外子宮内膜症第 II 相試験（EDELWEISS）（15-OBE2109-001）では、死亡例は認められなかった。

2.5.5.5 その他の重篤な有害事象

統合解析で認められた重篤な有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 0.8%（4/498 例）、KLH-2109 全用量群 1.4%（20/1452 例）、プラセボ群 1.4%（6/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 1.1%（2/187 例）であった。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、KLH-2109 全用量群の乳癌、くも膜下出血、肺塞栓症及び月経中間期出血（各 2 例）であった。

統合解析で認められた重篤な副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 0.2%（1/498 例）、KLH-2109 全用量群 0.3%（4/1452 例）、プラセボ群 0.2%（1/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 0.5%（1/187 例）であった。重篤な副作用は、KLH-2109 200 mg 群のくも膜下出血（1 例）、KLH-2109 全用量群のくも膜下出血（2 例）、高血圧、重度月経出血（各 1 例）、プラセボ群の頭位性回転性めまい（1 例）及びリュープロレリン酢酸塩群の異常子宮出血（1 例）であった。

2.5.5.6 投与中止に至った有害事象

統合解析で認められた投与中止に至った有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 8.2%（41/498 例）、KLH-2109 全用量群 6.2%（90/1452 例）、プラセボ群 4.8%（20/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 4.8%（9/187 例）であった。各群で 1%以上に認められた投与中止に至った有害事象は、KLH-2109 200 mg 群のほてり（1.8%）、頭痛（1.2%）、悪心（1.0%）、プラセボ群の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.0%）及びリュープロレリン酢酸塩群のほてり、

閉経期症状、浮腫（各 1.1%）であり、KLH-2109 全用量群では認められなかった。

統合解析で認められた投与中止に至った副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 6.6%（33/498 例）、KLH-2109 全用量群 4.5%（66/1452 例）、プラセボ群 3.1%（13/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 4.3%（8/187 例）であった。各群で 1%以上に認められた投与中止に至った副作用は、KLH-2109 200 mg 群のほてり（1.8%）、頭痛、悪心（各 1.0%）及びリュープロレリン酢酸塩群のほてり、閉経期症状（各 1.1%）であり、KLH-2109 全用量群及びプラセボ群では認められなかった。

2.5.5.7 休薬に至った有害事象

統合解析で認められた休薬に至った有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 1.8%（9/498 例）、KLH-2109 全用量群 1.4%（21/1452 例）及びプラセボ群 1.2%（5/415 例）であり、リュープロレリン酢酸塩群では認められなかった。各群で 1%以上に認められた休薬に至った有害事象は認められなかった。

統合解析で認められた休薬に至った副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 1.2%（6/498 例）、KLH-2109 全用量群 0.8%（12/1452 例）及びプラセボ群 0.7%（3/415 例）であり、リュープロレリン酢酸塩群では認められなかった。各群で 1%以上に認められた休薬に至った副作用は認められなかった。

2.5.5.8 注目すべき有害事象

統合解析では、本剤の作用機序、非臨床及び臨床試験成績並びに類薬の安全性情報等から本剤のリスクとして想定される「更年期様症状」、「子宮出血関連事象」、「骨密度の減少」、「肝酵素上昇」、「QTc 間隔の延長」、「代謝及び心血管系の変化」及び「うつ」を注目すべき有害事象として重点的に評価した。注目すべき有害事象の定義を表 2.7.4.1.1.3-2 に示した。

2.5.5.8.1 更年期様症状

更年期様症状に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 58.6%（292/498 例）、KLH-2109 全用量群 40.9%（594/1452 例）、プラセボ群 20.2%（84/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 72.2%（135/187 例）（以下同順）であり、副作用の発現割合は、51.2%（255/498 例）、33.6%（488/1452 例）、10.6%（44/415 例）及び 67.4%（126/187 例）であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して KLH-2109 投与群及びリュープロレリン酢酸塩群で高く、リュープロレリン酢酸塩群で最も高かった。重篤な有害事象は、プラセボ群の回転性めまい（1 例）であった。ほとんどの有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬に対する処置を必要としなかった。いずれかの投与群で 10%以上に認められた更年期様症状に関連する有害事象は、KLH-2109 投与群では、ほてり及び頭痛であり、リュープロレリン酢酸塩群では、ほてり、頭痛及び多汗症であった。

以上より、更年期様症状に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 投与群ではプラセボ群と比較して高かったが、リュープロレリン酢酸塩群と比較して低かった。また、KLH-2109 投与群では重篤な有害事象は認められず、ほとんどの有害事象は重症度が軽度又は中等度であり、治験薬に対する処置を必要としなかったことから、更年期様症状は臨床的に問題となるものではないと考えられた。

2.5.5.8.2 子宮出血関連事象

子宮出血に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 26.7%（133/498 例）、KLH-2109 全用量群 21.5%（312/1452 例）、プラセボ群 8.9%（37/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 72.7%（136/187 例）（以下同順）であり、副作用の発現割合は、25.5%（127/498 例）、20.9%（303/1452 例）、8.2%（34/415 例）及び 71.1%（133/187 例）であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して KLH-2109 投与群及びリュープロレリン酢酸塩群で高く、リュープロレリン酢酸塩群で最も高かった。重篤な有害事象は、KLH-2109 全用量群の月経中間期出血（2 例）、重度月経出血（1 例）及びリュープロレリン酢酸塩群の異常子宮出血（1 例）であり、いずれの事象も処置により回復した。重篤な副作用は、KLH-2109 全用量群の重度月経出血（1 例）及びリュープロレリン酢酸塩群の異常子宮出血（1 例）であった。ほとんどの有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬に対する処置を必要としなかった。KLH-2109 投与群及びリュープロレリン酢酸塩群で 10%以上に認められた子宮出血に関連する有害事象は、月経中間期出血であり、本事象の多くは投与早期に発現した。

以上より、子宮出血に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 投与群ではプラセボ群と比較して高かったが、リュープロレリン酢酸塩群と比較して低かった。ほとんどの有害事象は重症度が軽度又は中等度であり、治験薬に対する処置を必要としなかった。また、子宮出血に関連する有害事象の多くは、投与早期に認められた軽度の月経中間期出血であったことから、子宮出血関連事象は臨床的に問題となるものではないと考えられた。

2.5.5.8.3 骨密度の減少

骨密度の減少に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 5.0%（25/498 例）、KLH-2109 全用量群 2.5%（37/1452 例）、プラセボ群 0.5%（2/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 6.4%（12/187 例）（以下同順）であり、副作用の発現割合は、4.8%（24/498 例）、2.2%（32/1452 例）、0.5%（2/415 例）及び 6.4%（12/187 例）であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して KLH-2109 投与群及びリュープロレリン酢酸塩群で高く、KLH-2109 200 mg 群とリュープロレリン酢酸塩群の発現割合は同程度であった。重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。有害事象の重症度は重度であったプラセボ群の 1 例を除き、いずれも軽度又は中等度であり、ほとんどの有害事象は治験薬に対する処置を必要としなかった。

また、国内第 III 相試験（1）（KLH2301）では、骨密度は KLH-2109 200 mg 群及びリュープロレリン酢酸塩群で投与開始後に経時的に減少したが、投与終了後にリュープロレリン酢酸塩群よりも KLH-2109 200 mg 群で速やかな回復傾向が認められた。T スコアが治験薬投与後に骨粗鬆症の診断基準となる−2.5 以下に減少した被験者が、投与 24 週時及び後観察期 24 週時で KLH-2109 200 mg 群に 1 例認められたものの、本被験者の T スコアは投与前後で大きく変わらず、投与終了後に回復傾向が認められた。他の被験者では投与後の T スコアは−2.5 超であった（2.5.5.12）。

以上より、骨密度の減少に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群及びリュープロレリン酢酸塩群で同程度であった。重篤な有害事象は認められず、有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、ほとんどの事象は治験薬に対する処置を必要としなかった。また、リュープロレリン酢酸塩群と同様、本剤の投与後に経時的な骨密度の減少を認めたが、1 例を除いて投与後の T スコアは−2.5 超であり、後観察期 24 週時に骨密度の回復傾向が認めら

れたことから、骨密度の減少は 6 ヵ月までの投与期間では臨床的に問題となるものではないと考えられた。

2.5.5.8.4 肝酵素上昇

肝酵素上昇に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 10.2%（51/498 例）、KLH-2109 全用量群 7.8%（113/1452 例）、プラセボ群 4.1%（17/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 5.3%（10/187 例）（以下同順）であり、副作用の発現割合は、7.8%（39/498 例）、5.4%（78/1452 例）、1.2%（5/415 例）及び 5.3%（10/187 例）であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群及びリュープロレリン酢酸塩群と比較して KLH-2109 投与群で高かった。重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。有害事象の重症度は重度であったプラセボ群の 1 例を除き、いずれも軽度又は中等度であり、ほとんどの有害事象は治験薬に対する処置を必要としなかった。

また、統合解析で ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍を超えた被験者は、KLH-2109 200 mg 群 0.4%（2/498 例）、KLH-2109 全用量群 0.2%（3/1452 例）及びプラセボ群 0.2%（1/415 例）で認められたが、いずれの事象も治験薬に対する処置なく肝機能検査値は基準値の範囲内に回復した（2.5.5.9.1）。

以上より、肝酵素上昇に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群及びリュープロレリン酢酸塩群と比較して KLH-2109 投与群で高かった。一方で、重篤な有害事象は KLH-2109 投与群では認められず、有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、ほとんどの事象は治験薬に対する処置を必要としなかった。また、ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍を超えた被験者が認められたが、治験薬に対する処置なく肝機能検査値は基準値の範囲内に回復したことから、肝酵素上昇は臨床的に問題となるものではないと考えられた。

2.5.5.8.5 QTc 間隔の延長

QTc 間隔の延長に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 0.2%（1/498 例）、KLH-2109 全用量群 0.2%（3/1452 例）、プラセボ群 0.0%（0/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 0.5%（1/187 例）（以下同順）であり、副作用の発現割合は、0.2%（1/498 例）、0.1%（2/1452 例）、0.0%（0/415 例）及び 0.0%（0/187 例）であった。有害事象の発現割合は各群で同程度であった。重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。有害事象の重症度はいずれも軽度であった。KLH-2109 全用量群で投与中止に至った有害事象（心電図 QT 延長）が 1 例認められたが、治験薬の投与中止により回復した。その他の有害事象は治験薬に対する処置を必要としなかった。

また、国内第 III 相試験（KLH2301 及び KLH2302）の 12 誘導心電図では、Day 1 の治験薬投与 3 時間後に QTcF 間隔の軽微な延長を認めたが、KLH-2109 200 mg の投与後に QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者及び QTcF 間隔の最大延長時間が 60 msec を超えた被験者は認められず、臨床的に問題となる変動は認められなかった（2.5.5.11）。

以上より、QTc 間隔の延長に関連する有害事象の発現割合は、いずれの群も 1%未満であった。重篤な有害事象は KLH-2109 投与群で認められず、有害事象の重症度はいずれも軽度であり、ほとんどの事象は治験薬に対する処置を必要としなかった。また、国内第 III 相試験の 12 誘導心電図で臨床的に問題となる変動は認められなかったことから、QTc 間隔の延長は臨床的

に問題となるものではないと考えられた。しかしながら、臨床的意義は小さいものの QT/QTc 評価試験（17-OBE2109-001）では、本剤による QT/QTc 間隔の延長作用が示唆されていることから（2.7.2.2.2.1.3）、添付文書の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の項に QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では、QT 間隔延長が起こるおそれがあること、並びに「10.2 併用注意」の項に QT 延長を起こすことが知られている薬剤を記載し、注意喚起する。

2.5.5.8.6 代謝及び心血管系の変化

代謝及び心血管系に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 12.0%（60/498 例）、KLH-2109 全用量群 9.9%（144/1452 例）、プラセボ群 6.0%（25/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 13.4%（25/187 例）（以下同順）であり、副作用の発現割合は、6.2%（31/498 例）、5.1%（74/1452 例）、1.7%（7/415 例）及び 11.2%（21/187 例）であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して KLH-2109 投与群及びリュープロレリン酢酸塩群で高く、両群の発現割合は同程度であった。重篤な有害事象は、KLH-2109 200 mg 群の肺塞栓症、くも膜下出血（各 1 例）、KLH-2109 全用量群の肺塞栓症、くも膜下出血（各 2 例）、高血圧及びプラセボ群の急性心筋梗塞（1 例）であり、いずれの事象も処置により回復した。重篤な副作用は、KLH-2109 200 mg 群のくも膜下出血（1 例）及び KLH-2109 全用量群のくも膜下出血（2 例）及び高血圧（1 例）であった。ほとんどの有害事象は重症度が軽度又は中等度であり、治験薬に対する処置を必要としなかった。

また、国内第 III 相試験（KLH2301 及び KLH2302）で脂質パラメータ、バイタルサイン及び体重を検討した結果、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より、代謝及び心血管系の変化に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 投与群及びリュープロレリン酢酸塩群で同程度であった。ほとんどの有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬に対する処置を必要としなかった。また、国内第 III 相試験の脂質パラメータ、バイタルサイン及び体重に臨床的に問題となる変動は認められなかったことから、代謝及び心血管系の変化は臨床的に問題となるものではないと考えられた。

2.5.5.8.7 うつ

うつに関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 3.4%（17/498 例）、KLH-2109 全用量群 3.2%（46/1452 例）、プラセボ群 2.2%（9/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 4.3%（8/187 例）（以下同順）であり、副作用の発現割合は、2.6%（13/498 例）、2.3%（33/1452 例）、1.7%（7/415 例）及び 3.7%（7/187 例）であった。有害事象の発現割合は各群で同程度であった。重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。ほとんどの事象は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬に対する処置を必要としなかった。

以上より、うつに関連する有害事象の発現割合は、いずれの群も 5%未満であり KLH-2109 投与群及びリュープロレリン酢酸塩群で同程度であった。また、重篤な有害事象は KLH-2109 投与群で認められず、ほとんどの有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬に対する処置を必要としなかったことから、うつは臨床的に問題となるものではないと考えられた。

2.5.5.9 臨床検査

各臨床検査項目では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。治験薬の投与開始後に上昇傾向を認めた肝機能検査値及び脂質の詳細は、以下に示した。

2.5.5.9.1 肝機能検査値

国内第 III 相試験（KLH2301 及び KLH2302）

AST、ALT 及びγ-GTP は、KLH-2109 200 mg の投与開始後に上昇し、後観察期 4 週時にベースラインと同程度まで回復した。

KLH-2109 200 mg 群の投与期間中のベースラインからの変化量（平均値）は、AST は KLH2301 試験で 4.3～7.3U/L 及び KLH2302 試験で 3.3～6.5 U/L（以下同順）、ALT は 8.0～13.7 U/L 及び 6.1～11.6 U/L、γ-GTP は 5.8～9.2 U/L 及び 4.6～6.4 U/L であった。

統合解析

ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えた被験者は、KLH-2109 200 mg 群 1.2%（6/498 例）、KLH-2109 全用量群 0.9%（13/1452 例）、プラセボ群 0.7%（3/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 1.1%（2/187 例）であった。ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍を超えた被験者は、KLH-2109 200 mg 群 0.4%（2/498 例）、KLH-2109 全用量群 0.2%（3/1452 例）及びプラセボ群 0.2%（1/415 例）であり、リュープロレリン酢酸塩群では認められなかった。薬剤性肝障害に関する Hy's Law 基準（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超、並びに ALP が基準値上限の 2 倍未満であり、他の肝毒性の原因がない）に該当する被験者は、いずれの群でも認められなかった。

ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍を超えた被験者では、いずれも治験薬に対する処置なく肝機能検査値は基準値の範囲内に回復した。

2.5.5.9.2 脂質

国内第 III 相試験（KLH2301 及び KLH2302）では、脂質（HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、総コレステロール、トリグリセリド）は、KLH-2109 200 mg の投与開始後に上昇し、後観察期 4 週時にベースラインと同程度まで回復した。

KLH-2109 200 mg 群の投与期間中のベースラインからの変化量（平均値）は、HDL-コレステロールは KLH2301 試験で 3.6～5.6 mg/dL 及び KLH2302 試験で 2.6～5.6 mg/dL（以下同順）、LDL-コレステロールは 16.3～18.9 mg/dL 及び 17.3～21.1 mg/dL、総コレステロールは 24.3～29.2 mg/dL 及び 25.0～29.7 mg/dL、トリグリセリドは 21.1～31.5 mg/dL 及び 18.5～28.2 mg/dL であった。

2.5.5.10 バイタルサイン及び体重

国内第 III 相試験（KLH2301 及び KLH2302）では、バイタルサインのいずれの項目も、臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、体重に関しても同様に、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.11 12 誘導心電図

健康閉経前女性を対象とした QT/QTc 評価試験（17-OBE2109-001）では、KLH-2109 700 及び 200 mg は QT/QTc 間隔を延長する可能性が示唆された。一方で、カテゴリカル解析の結果、KLH-2109 700 及び 200 mg のいずれも、投与後の QTcF 間隔は 480 msec 以下であり、ベースラインからの変化量は 30 msec 以下であったことから、個々のデータからは臨床的に重大な QT/QTc 延長の懸念はないと考えられた（2.7.2.2.2.1.3）。

国内第 III 相試験（KLH2301 及び KLH2302）では、KLH-2109 200 mg 群の Day 1 の治験薬投与 3 時間後における QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、KLH2301 試験では 8.2±10.1 msec 及び KLH2302 試験では 10.1±9.7 msec であった。投与 2 週時以降の投与前では、大きな変動は認められなかった。また、治験薬投与後に QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者及び QTcF 間隔の最大延長時間が 60 msec を超えた被験者は認められず、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

KLH2301 試験で、治験担当医師により 12 誘導心電図の所見が臨床的に重要である異常と判定されたもののうち、有害事象と判断された事象として、心電図 QT 延長が KLH-2109 200 mg 群で 1 例（0.7%）に 1 件及びリュープロレリン酢酸塩群で 1 例（0.7%）に 2 件、心室性期外収縮がリュープロレリン酢酸塩群で 1 例（0.7%）に 1 件認められたが、重症度はいずれも軽度であった。KLH-2109 200 mg 群で認められた心電図 QT 延長は治験薬との因果関係ありと判断されたが、処置なく治験薬投与期間中に回復した。その他の事象は、治験薬との因果関係なしと判断された。KLH2302 試験では、治験担当医師により 12 誘導心電図の所見が臨床的に重要である異常と判定されたもののうち、有害事象と判断された事象は認められなかった。

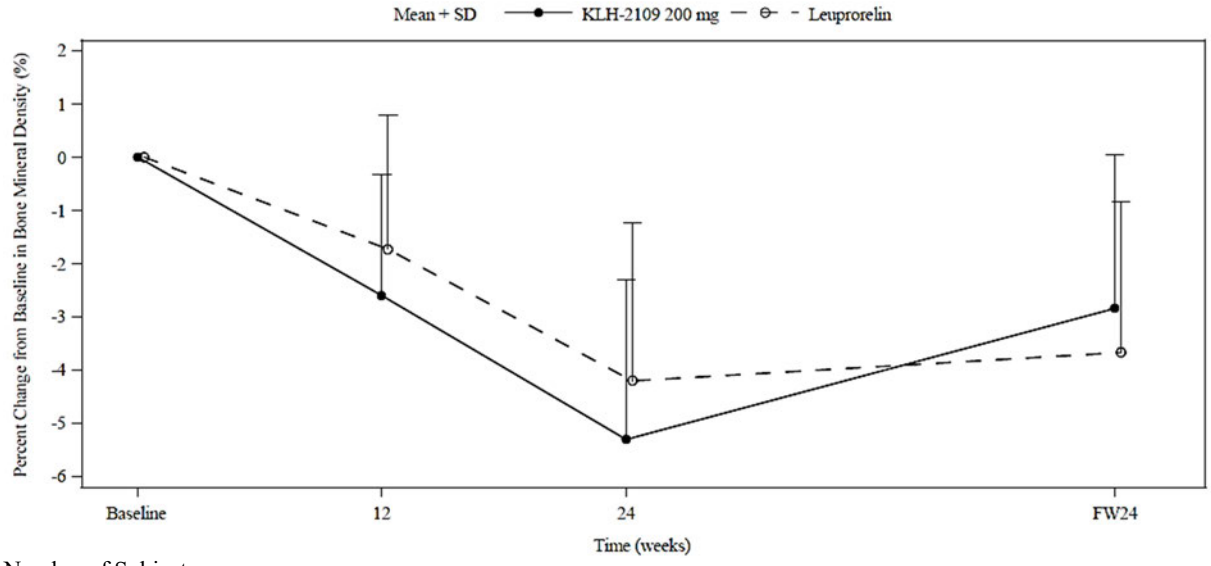
2.5.5.12 骨密度

国内第 III 相試験（1）（KLH2301）では、骨密度に対する本剤の影響を評価するため、DXA 法を用いて腰椎（L2～L4）の骨密度及び T スコア（若年齢の平均骨密度を 0 とし、標準偏差を 1SD として指標を規定した値）[29]を測定した。

投与 12 週時、24 週時及び後観察期 24 週時の骨密度のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、KLH-2109 200 mg 群−2.60±2.26%、−5.31±3.00%及び−2.85±2.90%、リュープロレリン酢酸塩群−1.73±2.51%、−4.21±2.98%及び−3.67±2.82%であった（図 2.5.5.12-1）。

骨密度は両群で投与開始後に経時的に減少したが、投与終了後にリュープロレリン酢酸塩群よりも KLH-2109 200 mg 群で速やかな回復傾向が認められた。

ベースラインから投与後に T スコアが「−1 超」から「−2.5 超−1 以下」に減少した被験者は、投与 12 週時、24 週時及び後観察期 24 週時でそれぞれ KLH-2109 200 mg 群 4.4%（6/137 例）、9.3%（12/129 例）及び 3.2%（4/125 例）、リュープロレリン酢酸塩群 3.6%（5/138 例）、10.6%（14/132 例）及び 9.9%（13/131 例）であった。ベースラインから投与後に T スコアが「−2.5 超−1 以下」から骨粗鬆症の診断基準[29]となる「−2.5 以下」に減少した被験者は、投与 24 週時及び後観察期 24 週時で KLH-2109 200 mg 群の 1 例に認められたものの、本被験者の T スコアはベースライン−2.4、投与 24 週時−2.8 及び後観察期 24 週時−2.6 であり、投与前後で大きく変わらず投与終了後に回復傾向が認められた。その他にベースラインから投与後に T スコアがカテゴリーを超えて減少した被験者は認められなかった。



Number of Subjects

Time (weeks)	12	24	FW24
KLH-2109 200 mg	137	129	125
Leuprorelin	138	132	131

(Source: 5.3.5.1.1 図 15)

図 2.5.5.12-1　　骨密度のベースラインからの変化率（KLH2301 試験）

2.5.5.13 骨代謝マーカー

国内第 III 相試験（1）（KLH2301）では、本剤の骨密度に対する影響を評価するため、骨形成マーカーである BAP 及び骨吸収マーカーである血清 NTx（又は TRACP-5b）を測定した。骨代謝マーカーの上昇は、骨折リスクの増加と関連している [30]。

骨代謝マーカーは、KLH-2109 200 mg 群及びリュープロレリン酢酸塩群のいずれも投与開始後に経時的に上昇した。後観察期 24 週時では、KLH-2109 200 mg 群ではすべての骨代謝マーカーの低下傾向が認められ、リュープロレリン酢酸塩群では BAP は上昇傾向を維持し、血清 NTx 及び TRACP-5b は低下傾向が認められた。

2.5.5.14 治験薬最終投与から月経回復までの期間

治験薬投与終了後の卵巣機能の回復状況を評価するため、国内第 III 相試験（KLH2301 及び KLH2302）では、治験薬最終投与から月経回復までの期間を評価した。

KLH2301 試験の治験薬最終投与から月経回復までの期間の中央値（Q1, Q3）は、KLH-2109 200 mg 群 30（27, 32）日及びリュープロレリン酢酸塩群 89（79, 106）日であり、KLH-2109 200 mg 群ではリュープロレリン酢酸塩群の約 3 分の 1 であった。また、月経回復までの期間の最大値は、KLH-2109 200 mg 群 204 日及びリュープロレリン酢酸塩群 225 日であったが、当該被験者の年齢は 52 歳及び 49 歳であり、日本人の平均閉経年齢 [31]に近いことから、臨床的に大きな問題ではないと考えられた。治験薬の投与終了後に月経の回復が認められなかった被験者はリュープロレリン酢酸塩群の 9 例であり、その理由は子宮筋腫の手術（7 例）、ホルモン療法の開始及び閉経の可能性（各 1 例）であった。

KLH2302 試験の治験薬最終投与から月経回復までの期間の中央値（Q1, Q3）は、KLH-2109 200 mg 群 29（28, 32）日及びプラセボ群 17（8, 23）日であった。治験薬の投与終了後に月経の回復が認められなかった被験者は KLH-2109 200 mg 群の 1 例であり、その理由は、ホルモン療

法の開始であった。

治験薬の最終投与から月経回復までの期間は約 1 ヵ月であり、プラセボ群と比較して長かったが、リュープロレリン酢酸塩群の約 3 分の 1 であった。

以上より、本剤の投与による卵巣機能への不可逆的な影響は認められないと考えられた。

2.5.5.15 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.15.1 内因性要因

2.5.5.15.1.1 部分集団解析

統合解析でベースラインの年齢、BMI、出産経験の有無、子宮筋腫の種類、子宮体積、PBAC スコア、対象疾患及び地域の部分集団ごとに、有害事象及び副作用の発現状況を検討した。その結果、KLH-2109 投与群とプラセボ群では、その他の地域と比較して日本で有害事象及び副作用の発現割合が高く、この傾向は KLH-2109 投与群とプラセボ群で類似していた。その他の部分集団では、有害事象及び副作用の発現状況に一貫した傾向は認められなかった。

2.5.5.15.1.2 肝機能低下者

肝機能低下者試験（18-OBE2109-009）では、肝機能が正常な女性被験者（健康被験者）及び肝機能低下者（軽度、中等度及び重度）を対象に、本剤の薬物動態に及ぼす肝機能低下の影響を検討した。その結果、血漿中総 KLH-2109 の C_{max} 及び AUC は、健康被験者と肝機能低下者で同程度であった。血漿中の非結合形 KLH-2109 の C_{max} 及び AUC は、健康被験者と軽度又は中等度の肝機能低下者で同程度であった。重度（Child-Pugh C）の肝機能低下者では、健康被験者と比較して C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 2.22 倍、2.86 倍及び 2.88 倍であった。肝機能低下者に KLH-2109 200 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった（2.7.6.4）。

以上より、肝機能低下者に KLH-2109 200 mg を投与したときの安全性及び忍容性は良好であったものの、重度の肝障害のある患者では非結合形 KLH-2109 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ことから、添付文書の「9.3 肝機能障害患者」の項に重度（Child-Pugh C）の肝障害のある患者では、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よう記載した。

2.5.5.15.1.3 腎機能低下者

腎機能低下者試験（18-OBE2109-010）では、腎機能が正常な女性被験者（健康被験者）及び腎機能低下者（軽度、中等度、重度及び終末期）を対象に本剤の薬物動態に及ぼす腎障害の影響を検討した。その結果、血漿中総 KLH-2109 の C_{max} 及び AUC に腎機能低下は大きな影響を及ぼさなかった。血漿中の非結合形 KLH-2109 の C_{max} には、顕著な変化は認められなかった。血漿中の非結合形 KLH-2109 の AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は、健康被験者と比較して中等度の腎機能低下者では 1.61 倍及び 1.62 倍、重度の腎機能低下者では 1.98 倍及び 2.03 倍、終末期の腎機能低下者では 1.89 倍及び 2.10 倍であった。

腎機能低下者に KLH-2109 200 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった（2.7.6.5）。

以上より、重度又は終末期の腎機能低下者では非結合形 KLH-2109 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ことから、添付文書の「9.2 腎機能障害患者」の項に重度の腎障害のある患者及び末期腎不全患者では、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よう記載した。また、中等度の腎障害のある患者では、非結合形 KLH-2109 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旨を記載した。

2.5.5.15.2 外因性要因

第 I 相臨床試験（KLH1101）並びに薬物相互作用（CYP3A4 基質）及び食事の影響試験（16-OBE2109-005）では、健康閉経前女性を対象に本剤の薬物動態における食事の影響を検討した。その結果、KLH-2109 を高脂肪食摂取後に投与しても、KLH-2109 の AUC に影響はなく、C_{max} にも臨床的に意義のある影響は認められなかった（2.7.6.2、2.7.6.6）。

2.5.5.15.3 薬物相互作用

薬物相互作用試験（18-OBE2109-006）では、CYP2C8 に感受性の高い基質であるレパグリニドとの薬物相互作用を検討した。その結果、本剤との併用によりレパグリニドの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均値は、それぞれ 1.28 倍及び 1.95 倍に増加し、本剤は CYP2C8 の弱い阻害薬であると考えられた。本剤とレパグリニドの併用投与時の安全性及び忍容性は良好であった（2.7.6.8）。

以上より、本剤との併用により CYP2C8 基質の血漿中濃度が増加し、副作用が増強する可能性があることから、添付文書の「10.2 併用注意」の項に CYP2C8 の基質となる薬剤を記載し、注意喚起する。

2.5.5.15.4 妊婦及び授乳時の使用

生殖発生毒性試験では、KLH-2109 コリン塩を器官形成期のラット及びウサギに投与した結果、ラットでは 300 mg/kg/日で全胚死亡が、ウサギでは 30 mg/kg/日で不妊が認められ、これらは KLH-2109 の薬理作用に起因すると考えられた（2.4.4.6）。

妊婦及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。

これまでに実施した臨床試験では、KLH-2109 の投与中又は投与後に 16 例に妊娠が認められたが、いずれの被験者も妊娠判明後に治験薬投与を中止しており、治験薬による母体や胎児への影響を示唆する所見は認められていない。

臨床試験の結果からは治験薬による母体や胎児への影響を示唆する所見は認められていないものの、生殖発生毒性試験で薬理作用に起因すると考えられる胚・胎児発生に対する所見が認められている。以上より、添付文書の「2. 禁忌」及び「9.5 妊婦」の項に妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないよう記載し、「9.6 授乳婦」の項に授乳中の女性には授乳を避けさせるよう記載した。

2.5.5.16 海外における使用経験

中等度から重度の子宮筋腫に基づく症状の治療薬として、2022 年 6 月 14 日に EU、2022 年 6 月 27 日にイギリスで本剤の製造販売承認を取得し、2024 年 9 月 6 日にドイツで販売が開始された（販売名：YSELTY®）。その後、欧州各国で順次販売開始されている。また、子宮内膜症に基づく疼痛の治療薬として、2024 年 11 月 22 日に EU で製造販売承認を取得した。

最新の Periodic Safety Update Report を 5.3.6.1 に添付した。報告期間は 20[redacted]～20[redacted]

[redacted]であり、本薬の出荷量から当該期間に投与された患者数は339人年と推定された。市販後の副作用として疑われた個別症例安全性報告は、重篤な事象が1件（膣出血）であった。

2.5.5.17 安全性のまとめ

- 国内外の子宮筋腫及び子宮内膜症患者を対象とした統合解析で認められた有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg群80.3%（400/498例）、KLH-2109全用量群74.4%（1081/1452例）、プラセボ群54.0%（224/415例）及びリュープロレリン酢酸塩群96.8%（181/187例）であり、KLH-2109投与群で認められた主な有害事象は、ほてり、月経中間期出血、上咽頭炎及び頭痛であった。副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg群63.3%（315/498例）、KLH-2109全用量群50.2%（729/1452例）、プラセボ群21.7%（90/415例）及びリュープロレリン酢酸塩群92.0%（172/187例）であり、KLH-2109投与群で認められた主な副作用は、ほてり及び月経中間期出血であった。ほとんどの事象は重症度が軽度又は中等度であった。
- 死亡に至った有害事象は、参考資料である海外第III相試験（16-OBE2109-008）の全期間で1例（200 mg/200 mg＋ABT群）認められた。本被験者は治験薬の最終投与から30日後に交通事故で死亡し、当該事象は治験薬との因果関係はなしと判定された。
- 統合解析で認められた重篤な副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg群0.2%（1/498例）、KLH-2109全用量群0.3%（4/1452例）、プラセボ群0.2%（1/415例）及びリュープロレリン酢酸塩群0.5%（1/187例）であった。重篤な副作用は、KLH-2109 200 mg群のくも膜下出血（1例）、KLH-2109全用量群のくも膜下出血（2例）、高血圧、重度月経出血（各1例）、プラセボ群の頭位性回転性めまい（1例）及びリュープロレリン酢酸塩群の異常子宮出血（1例）であった。
- 注目すべき有害事象として統合解析で評価した「更年期様症状」、「子宮出血関連事象」、「骨密度の減少」、「肝酵素上昇」、「QTc間隔の延長」、「代謝及び心血管系の変化」及び「うつ」は、いずれも臨床的に問題となるものではないと考えられた。
  - 更年期様症状に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109投与群ではプラセボ群と比較して高かったが、リュープロレリン酢酸塩群と比較して低かった。また、KLH-2109投与群では重篤な有害事象は認められず、ほとんどの有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬に対する処置を必要としなかった。
  - 子宮出血に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109投与群ではプラセボ群と比較して高かったが、リュープロレリン酢酸塩群と比較して低かった。ほとんどの有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬に対する処置を必要としなかった。また、子宮出血に関連する有害事象の多くは、投与初期に認められた軽度の月経中間期出血であった。
  - 骨密度の減少に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg群及びリュープロレリン酢酸塩群で同程度であった。重篤な有害事象は認められず、有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、ほとんどの有害事象は治験薬に対する処置を必要としなかった。また、24週時の骨密度のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、KLH-2109 200 mg群−5.31±3.00%及びリュープロレリン酢酸塩群−4.21±2.98%であり、リュープロレリン酢酸塩群と同様、本剤の投与後に経時的な骨密度の減少を認めたが、KLH-2109 200 mg群の1例を除いて投与後のTスコアは−2.5超であった。また、投与終了後にリュープロレリン酢酸塩群よりもKLH-2109 200 mg群で速やかな骨密度の回復傾向が認められた。

- 肝酵素上昇に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群及びリュープロレリン酢酸塩群と比較して KLH-2109 投与群で高かった。一方で、重篤な有害事象は KLH-2109 投与群では認められず、有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、ほとんどの有害事象は治験薬に対する処置を必要としなかった。また、ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍を超えた被験者が認められたが、治験薬に対する処置なく肝機能検査値は基準値の範囲内に回復した。
- QTc 間隔の延長に関連する有害事象の発現割合は、いずれの群も 1%未満であった。重篤な有害事象は認められず、有害事象の重症度はいずれも軽度であり、多くは治験薬に対する処置を必要としなかった。また、国内第 III 相試験の 12 誘導心電図では、Day 1 の治験薬投与 3 時間後に QTcF 間隔の軽微な延長を認めたが、KLH-2109 200 mg の投与後に QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者及び QTcF 間隔の最大延長時間が 60 msec を超えた被験者は認められず、臨床的に問題となる変動は認められなかった。しかしながら、臨床的意義は小さいものの QT/QTc 評価試験（17-OBE2109-001）では、本剤の QT 延長作用が示唆されていることから、QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者での使用、並びに QT 延長を起こすことが知られている薬剤との併用に対して、添付文書にて注意喚起する。
- 代謝及び心血管系の変化に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 投与群及びリュープロレリン酢酸塩群で同程度であった。ほとんどの有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬に対する処置を必要としなかった。また、国内第 III 相試験の脂質パラメータ、バイタルサイン及び体重に臨床的に問題となる変動は認められなかった。
- うつに関連する有害事象の発現割合は、いずれの群も 5%未満であり KLH-2109 投与群及びリュープロレリン酢酸塩群で同程度であった。また、重篤な有害事象は認められず、ほとんどの有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬に対する処置を必要としなかった。

- 治験薬の最終投与から月経回復までの期間の中央値（Q1, Q3）は、KLH2301 試験では KLH-2109 200 mg 群 30（27, 32）日及びリュープロレリン酢酸塩群 89（79, 106）日、KLH2302 試験では KLH-2109 200 mg 群 29（28, 32）日及びプラセボ群 17（8, 23）日であった。治験薬の最終投与から月経回復までの期間は約 1 ヵ月であり、プラセボ群と比較して長かったが、リュープロレリン酢酸塩群の約 3 分の 1 であった。以上より、本剤の投与による卵巣機能への不可逆的な影響は認められないと考えられた。
- 重度の肝機能低下者では、健康被験者と比較して血漿中の非結合形 KLH-2109 の C_{max} 及び AUC が 2～3 倍高かった。肝機能低下者に本剤を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であったが、重度の肝機能低下者では非結合形 KLH-2109 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ことから、添付文書の「9.3 肝機能障害患者」の項に重度（Child-Pugh C）の肝障害のある患者では、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よう記載した。
- 腎機能低下者では、健康被験者と比較して血漿中の非結合形 KLH-2109 の AUC が重度及び終末期の腎機能低下者で約 2 倍、中等度の腎機能低下者で約 1.6 倍に増加した。腎機能低下者に本剤を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であったが、重度又は終末期の腎機能低下者では非結合形 KLH-2109 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

ることから、添付文書の「9.2 腎機能障害患者」の項に重度の腎障害のある患者及び末期腎不全患者では、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よう記載した。また、中等度の腎障害のある患者では、非結合形 KLH-2109 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旨を記載した。

- 薬物相互作用試験の結果、KLH-2109 との併用によりレパグリニドの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値が、それぞれ 1.28 倍及び 1.95 倍に増加したことから、KLH-2109 は CYP2C8 の弱い阻害薬であると考えられた。このことから、本剤との併用により CYP2C8 基質の血漿中濃度が増加し、副作用が増強する可能性があることから、添付文書の「10.2 併用注意」の項に CYP2C8 の基質となる薬剤を記載し、注意喚起する。
- 本剤による母体や胎児への影響を示唆する所見は、臨床試験の結果からは認められていないものの、生殖発生毒性試験で薬理作用に起因すると考えられる胚・胎児発生に対する所見が認められていることから、添付文書の「2. 禁忌」及び「9.5 妊婦」の項に妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないよう記載し、「9.6 授乳婦」の項に授乳中の女性には授乳を避けさせるよう記載した。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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る [1)-3)]。一般的な症状は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、並びに不妊であり、これらのうち最も多く認められる症状は過多月経である [2)-4)]。過多月経は貧血を併発するほか、睡眠を妨げ疲労を増幅させる原因となる。また、子宮筋腫に伴う下腹部痛などの疼痛症状も多く認められ、これらの症状による身体活動の制限や精神的負担は、日常生活や社会活動に支障を来し、全般的な QOL を大きく損なっている [10)]。また、月経随伴症状をはじめとする女性特有の健康課題は労働生産性の低下や経済損失を引き起こし社会問題となっており [11)]、特に子宮筋腫患者では過多月経や疼痛症状などの重度の月経随伴症状が現れ労働生産性が著しく低下していることから [12)]、早期に症状を改善することが望まれている。

2.5.6.1.2 現行の治療

子宮筋腫の治療は外科的治療法（手術療法及び低侵襲性療法）及び薬物療法に大別され、症状の有無及び挙児希望・子宮温存希望の有無等により治療方針が決定される。

子宮筋腫の薬物療法には、対症療法と内分泌療法がある。対症療法としては、過多月経に伴う鉄欠乏性貧血に対しては鉄剤が用いられ、下腹部痛及びその他月経困難症に対しては非ステロイド性鎮痛薬及び漢方薬が用いられる [7),9)]。内分泌療法としては、主に 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。GnRH アゴニストは、投与初期にエストロゲンの分泌が一過性に増加するフレアアップがみられ、それにより一時的に症状が悪化し、治療効果が発現するまでに時間を要する [7)]。さらに既存の GnRH アゴニストは、注射剤又は 1 日に複数回の投与が必要な点鼻剤のみであり患者の負担が大きい。一方、GnRH アンタゴニストは GnRH 受容体を直接阻害することで薬効を示すため、GnRH アゴニストにみられるような一時的な症状の悪化は認められず速やかに治療効果が発現する。本邦では、経口 GnRH アンタゴニストであるレルゴリクスが使用されているが、食事の影響を受けるため食前の服用が規定されており [19),21)]、アドヒアランスの低下が懸念される。また、P-gp の基質であることから P-gp 誘導剤や阻害剤との併用が注意喚起されている [19)]。以上より、子宮筋腫に対して様々な治療薬が用いられているものの、それぞれ課題があり現在でも子宮筋腫に伴う症状による労働生産性の低下は社会的な課題となっていることから、早期に症状を改善できる利便性の高い新たな治療薬の開発が期待されている。

2.5.6.2 ベネフィット

1) 子宮筋腫に伴う過多月経を早期に改善する

子宮筋腫に伴う過多月経に対する改善効果を、PBAC スコアを指標として評価した。KLH2301 及び KLH2302 試験では、PBAC スコア合計点 10 点未満を出血量がごくわずかになるまで改善したと判断できる点数として、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 未満である症例の割合を主要評価項目に設定した。

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[95% CI]は、KLH2301 試験では KLH-2109 200 mg 群 89.9%[83.7, 94.4]及びリュープロレリン酢酸塩群 90.8%[84.7, 95.0]、投与群間差は−0.9%[−8.6, 6.9]であり、KLH-2109 200 mg 群のリュープロレリン酢酸塩群に対する非劣性が検証された（非劣性検定、p<0.001）。KLH2302 試験では、KLH-2109 200 mg 群 91.5%[79.6, 97.6]及びプラセボ群 2.5%[0.1, 13.2]、投与群間差は 89.0%[76.0, 96.2]であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で有意に高く、KLH-2109 200 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（Fisher の正確検定、p<0.001）。

PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間の Kaplan-Meier 推定値は、KLH2301 試験ではリュープロレリン酢酸塩群と比較し、KLH2302 試験ではプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で有意に短く、早期より過多月経を改善した。（Log-rank test、P=0.023 及び P<0.001）。50%点及び 75%点の Kaplan-Meier 推定値[95% CI]は、KLH2301 試験では KLH-2109 200 mg 群 6.0 日[4.0, 8.0]及び 19.0 日[13.0, 33.0]、リュープロレリン酢酸塩群 20.0 日[15.0, 23.0]及び 29.0 日[27.0, 37.0]であり、KLH-2109 200 mg 群では半数の被験者が 1 週間以内に過多月経が改善した。

また、KLH2301 試験の PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合は、KLH-2109 200 mg 群で 2 週後から 6 週後までで 82.9%、6 週後から 12 週後までで 89.9%であり、2 週後から 6 週後までの早期より効果がおおむね最大となった。なお、KLH2301 試験と同様のデザイン及び主要評価項目で実施したレルゴリクスの国内第 III 相臨床試験（CCT-002 試験）では、PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合は、レルゴリクス群では治験薬投与 2 週後から 6 週後までで 64.2%及び 6 週後から 12 週後までで 82.2%と、経時的に増加し 6 週後から 12 週後までで効果が最大となった [32)]。

薬力学的作用の観点より、KLH2301 試験では、KLH-2109 200 mg 群の E2 濃度（平均値±標準偏差）はベースライン 59.6±89.6 pg/mL、投与 2 週後 8.9±17.3 pg/mL 及び投与 4 週後 8.8±25.6 pg/mL と投与 2 週後より閉経レベルまで低下した。CCT-002 試験では、レルゴリクス群でベースライン 69.6±119.01 pg/mL、投与 2 週後 27.7±63.92 pg/mL 及び投与 4 週後 11.8±18.60 pg/mL と 4 週後まで低下し閉経レベルとなった [33)]。KLH-2109 200 mg では、早期より閉経レベルまで E2 濃度を低下させることが、早期の効果発現に寄与したと考えられた。

以上より、KLH-2109 200 mg は過多月経を改善し、その効果は早期より発現することが示された。

2) 子宮筋腫に伴う疼痛症状を改善する

子宮筋腫に伴う疼痛症状に対する改善効果を、NRS スコア及び鎮痛薬の使用状況を指標として評価した。KLH2302 試験では、NRS スコア最大値 1 以下を疼痛症状が消失したと判断できる点数とし、治験薬投与終了前 28 日間における疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合を主要評価項目に設定した。

KLH2302 試験の治験薬投与終了前 28 日間における疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合は、KLH-2109 200 mg 群 70.8%[55.9, 83.0]及びプラセボ群 9.8%[2.7, 23.1]、投与群間差は 61.1%[42.1, 75.8]であり、KLH-2109 200 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（Fisher の正確検定、p<0.001）。

鎮痛薬の使用状況について、KLH-2109 200 mg 群では治験薬投与開始時に 75%の被験者が鎮

痛薬を使用していた。一方、治験薬投与終了前 28 日間の鎮痛薬を使用した日数の割合の中央値（Q1, Q3）は 0.0%（0.0, 0.0）であり、第三四分位点が 0.0%であったことから鎮痛薬を必要とした被験者は 25%未満となった。

KLH2301 試験の疼痛症状を有する患者での評価でも同様の結果が得られ、KLH-2109 200 mg はリュープロレリン酢酸塩と同程度に疼痛症状を改善し、鎮痛薬の使用を減少させた。

KLH2302 試験の 28 日間ごとの NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合は、KLH-2109 200 mg 群で治験薬投与後に増加し、29 日目から 56 日目までで 70.2%、57 日目から 84 日目までで 76.6%と 29 日目から 56 日目で効果がおおむね最大となった。なお、KLH2302 試験と同様のデザイン及び主要評価項目で実施したレルゴリクスの国内第 III 相臨床試験（3008 試験）では、28 日間ごとの NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合はレルゴリクス群で治験薬投与後に経時的に増加し、29 日目から 56 日目までで 45.5%、57 日目から 84 日目までで 59.4%と 57 日目から 84 日目で効果が最大となった [34]。

以上より、KLH-2109 200 mg は子宮筋腫に伴う疼痛症状を改善することが示された。

3) 過多月経に伴う貧血を改善する

KLH-2109 200 mg 群の血中ヘモグロビンの平均値は、投与後早期より上昇した。KLH2301 試験ではリュープロレリン酢酸塩群と同程度に推移し、KLH2302 試験ではプラセボ群と比較し高い値で推移した。ベースラインの血中ヘモグロビンが貧血と診断される 12 g/dL 未満の部分集団でも血中ヘモグロビンの平均値は投与後 12 g/dL 以上まで上昇し、KLH2301 試験では 24 週時に 88.5%、KLH2302 試験では 12 週時に 76.9%の被験者が 12 g/dL 以上となり貧血を改善した。さらに、ベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満で経口鉄剤を使用している被験者でも KLH2301 試験では 24 週時に 92.3%、KLH2302 試験では 12 週時に 90.0%の被験者が KLH-2109 の投与後 12 g/dL 以上となったことから、貧血症状により治療を必要とする被験者でも貧血を改善した。また、めまいなどの症状があらわれる中等度以上の貧血を有する被験者（ヘモグロビン 10 g/dL 未満）のうちほとんどが 4 週時の早期より軽度（10～12 g/dL）以上まで改善し、24 週時では貧血の診断基準（12 g/dL）以上まで改善した。

その他の貧血に関する指標として評価した血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンも血中ヘモグロビンと同様に上昇し貧血の改善を支持する結果を示した。

以上より、KLH-2109 200 mg は過多月経の改善に伴い投与早期から血中ヘモグロビンを上昇させ、ヘモグロビンが貧血の診断基準となる 12 g/dL 未満であった被験者のほとんどが 12 g/dL 以上まで改善することが示された。さらに、これらの改善効果は経口鉄剤による治療が必要な被験者や中等度以上の貧血を有する被験者でも認められた。

4) 筋腫核体積、子宮体積を速やかに縮小する

KLH2301 及び KLH2302 試験の結果、KLH-2109 200 mg 群の筋腫核体積は約 50%、子宮体積は約 45%縮小した。KLH2301 試験では、KLH-2109 200 mg 群の筋腫核体積及び子宮体積はいずれもリュープロレリン酢酸塩群と比較して投与早期から縮小し、治験薬投与期間を通じてリュープロレリン酢酸塩群より縮小率が高かった。なお、レルゴリクスの CCT-002 試験では、レルゴリクス群の筋腫核体積のベースラインからの変化率は投与 4 週時までリュープロレリン酸塩群と比較し高く、投与 8 週時以降はわずかに低かった [35]。KLH2302 試験では筋腫核体積及び

子宮体積はいずれもプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で縮小した。

以上より、KLH-2109 200 mg は筋腫核体積及び子宮体積を早期より縮小することが示された。

子宮筋腫患者では、筋腫核や子宮の肥大により、腹部膨満感や便秘、頻尿などの圧迫症状が生じるが [4]、KLH-2109 200 mg は筋腫核体積及び子宮体積を縮小することでこれらの症状を改善することが期待される。また、既存の GnRH アナログと同様に、手術が適応となる患者に対して、筋腫核の縮小による術中の出血量の減少や手術時間の短縮が期待でき、筋腫核の大きさや子宮の重量に制限のある腹腔鏡手術などのより低侵襲の手術が選択可能となることが期待される。さらに、GnRH アゴニストと比較し速やかに筋腫核を縮小することで手術までの期間の短縮も可能となる。

5) 子宮筋腫に関連する QOL を改善する

子宮筋腫患者は、過多月経や疼痛などの症状により全般的な QOL を大きく損なっている。子宮筋腫に関連する QOL を UFS-QOL スコア（Symptom Severity 及び HRQL Total）で評価した結果、KLH-2109 200 mg 群の症状の重症度及び健康に関する QOL は、KLH2301 試験でリュープロレリン酢酸塩群と同程度に改善し、KLH2302 試験で治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較して改善した。また、HRQL サブスケールでは、両試験で身体活動や社会活動を含む Activities スコア、疲労感や気分の落ち込みなど感情面を含む Energy/Mood スコアをはじめ、いずれのサブスコアも子宮筋腫のない女性と同程度以上 [36]まで改善した。特に、衣服が汚れることや月経の予期せぬ始まりに対する不安を含む Concern スコアは最も症状の影響を受けるとされており [36]、KLH2301 及び KLH2302 試験でもベースライン時 60 点未満とサブスコアの中で最も低かったが、KLH-2109 の投与後に QOL への影響がほとんどない 90 点以上まで上昇した。

以上より、KLH-2109 200 mg は子宮筋腫に伴う過多月経や疼痛症状を改善することにより患者の QOL を改善できることが示された。

6) 患者自身が効果を実感できる

PGIC は患者が自身の症状の改善をどの程度感じているかを評価する指標であり、患者の視点から治療の有効性を評価することができる。PGIC を用いて患者自身が全般的症状を評価した結果、KLH2301 試験では 77%、KLH2302 試験では 70%の被験者が「良くなった」又は「非常に良くなった」まで改善した。全般的症状が「良くなった」又は「非常に良くなった」であった被験者の割合は、治験期間を通じてリュープロレリン酢酸塩群及びプラセボ群と比較し高かった。

以上より、KLH-2109 の投与によりほとんどの被験者が治療の効果を実感できることが示された。

7) 1 日 1 回の経口投与が可能であり、食事の影響を受けない

既存の GnRH アゴニストの剤形は注射剤及び点鼻剤である。リュープロレリン酢酸塩は 4 週に 1 回の投与であるものの注射剤であり投与時の患者への負担が大きい。ブセレリン酢酸塩及びナファレリン酢酸塩は点鼻剤であるものの 1 日に複数回の投与が必要であり、さらに吸収率の低さや鼻粘膜の状態の影響を受けやすいなどの課題がある [7]。GnRH アンタゴニストであるレルゴリクスは 1 日 1 回の経口投与が可能であるものの、薬物動態に対する食事の影響が認め

られており、添付文書にて食前の服用が規定されていることから服薬アドヒアランスの低下が懸念される。公益財団法人日本医療機能評価機構の薬局ヒヤリ・ハット事例収集・分析事業では、レルゴリクスの食後服用指示の処方ミス事例が多く収集されたことから、処方医に対し本事例が情報提供されている[22)]。

KLH-2109 200 mg は 1 日 1 回の経口投与により子宮筋腫に伴う症状を改善することが確認されており、注射剤と比較し低侵襲、点鼻剤と比較し少ない投与回数で治療可能な薬剤である。また、臨床薬理試験で食事の影響を受けないことが確認されていることから、食前食後問わず患者のライフスタイルに応じた服薬が可能である。

以上より、KLH-2109 は既存の GnRH アゴニスト及びアンタゴニストと比較し利便性が高く、高い服薬アドヒアランスが期待される。

8) GnRH アゴニストでみられるフレアアップがない

GnRH アゴニストは投与初期にエストロゲンの分泌が一過性に増加するフレアアップがみられる。これにより一時的な症状の悪化や出血症状などの副作用が認められ、また効果の発現にも時間を要する。

KLH-2109 は GnRH アンタゴニストであり、GnRH 受容体を直接阻害することで速やかに E2 濃度が低下し薬効を示す。KLH2301 試験では、KLH-2109 群の E2 濃度は治験薬投与後速やかに低下し、リュープロレリン酢酸塩群で認められたフレアアップもなく、投与早期から治療期 24 週時まで安定して閉経レベル（20 pg/mL 未満）で維持された。KLH2302 試験でも同様に KLH-2109 群の E2 濃度は速やかに低下した。また統合解析の結果、KLH-2109 200 mg 群では、リュープロレリン酢酸塩群と比較して投与初期の月経中間期出血や異常子宮出血などの出血症状の有害事象及び副作用の発現が少なく、治療期全体を通しても少なかった。

以上より、KLH-2109 200 mg は速やかに E2 濃度を低下させることで早期より治療効果を発揮し、GnRH アゴニストでみられるフレアアップがないことから、出血症状などの投与早期の安全性の懸念も少ないことが示された。

9) 投与終了後速やかに E2 濃度が回復し、月経が回復する

GnRH アゴニストは、投与終了後 GnRH 感受性の回復までに時間を要するため、低エストロゲン症状に伴う副作用や月経が回復するまでの期間が長い[21)]。

KLH2301 試験の結果、投与終了後の E2 濃度はリュープロレリン酢酸塩群と比較して KLH-2109 200 mg 群で早期に回復した。また、月経回復までの期間の中央値（Q1, Q3）は、リュープロレリン酢酸塩群 89（79, 106）日に対して KLH-2109 200 mg 群 30（27, 32）日であった。KLH-2109 200 m 群の月経回復までの期間はリュープロレリン酢酸塩群の約 3 分の 1 であり、ほとんどの被験者が 1 ヵ月程度で回復した。なお、レルゴリクスの CCT-002 試験では、レルゴリクス群の月経回復までの期間の中央値（Q1, Q3）は 37.0（32.0, 46.0）日であった[32)]。

骨密度についても、後観察期 24 週時の骨密度のベースラインからの変化率はリュープロレリン酢酸塩群と比較し KLH-2109 200 mg 群で小さく、KLH-2109 はリュープロレリン酢酸塩と比較し骨密度の回復も早いことが示された。

KLH2302 試験でも同様に投与終了後速やかな E2 濃度の回復及び月経回復が認められた。

以上より、KLH-2109 は GnRH アゴニストと比較し投与終了後速やかに E2 濃度が回復するこ

とから、低エストロゲン症状の副作用が早く回復することが期待される。また、速やかに月経を回復することから、治療後に妊娠を希望する患者にとって使用しやすい薬剤となることが期待される。

10) 薬物相互作用の影響が少ない

薬物相互作用試験の結果、KLH-2109 は CYP2C8 の弱い阻害剤であることが確認され、レパグリニドとの併用に対して注意喚起が必要と考えられたが、その他代謝酵素及びトランスポーターとの臨床的に意義のある相互作用は認められず、他剤が KLH-2109 の薬物動態に及ぼす影響もないことが示された。既存の GnRH アンタゴニストであるレルゴリクスは P-gp の基質であり、P-gp 誘導剤や阻害剤との併用により薬物動態への影響を受けるため、リファンピシンやエリスロマイシンとの併用が注意喚起されている。

以上より、KLH-2109 は P-gp 誘導剤や阻害剤を併用している患者にも注意を必要とせず使用することができ、患者の併用薬によってレルゴリクスとの使い分けが可能となることが期待される。

2.5.6.3 リスク

国内外の子宮筋腫及び子宮内膜症患者を対象とした統合解析で認められた有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 80.3%、KLH-2109 全用量群 74.4%、プラセボ群 54.0%及びリュープロレリン酢酸塩群 96.8%（以下同順）、副作用の発現割合は、63.3%、50.2%、21.7%及び 92.0%であった。有害事象及び副作用の発現割合は、投与 1～28 日目が最も高く、ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。KLH-2109 200 mg を投与したときの主な副作用は、ほてり（43.0%）及び月経中間期出血（19.1%）であった（2.5.5.3）。

作用機序や GnRH アナログの安全性情報等から想定されるとおり、更年期様症状及び子宮出血に関連する副作用が多く認められた。その発現割合は、更年期様症状が KLH-2109 200 mg 群 51.2%及びリュープロレリン酢酸塩群 67.4%（以下同順）、子宮出血関連事象が 25.5%及び 71.1%であった。ほとんどの事象は、軽度又は中等度であり、治験薬に対する処置を必要としなかった。また、子宮出血関連事象の多くは、投与早期に認められた軽度の月経中間期出血であったことから、いずれも臨床的に問題となるものではないと考えられた（2.5.5.8.1、2.5.5.8.2）。

また、既存の GnRH アナログでは、低エストロゲン状態による骨密度の減少が投与期間依存的に認められることから、6 ヵ月を超える投与は行わないこととされている。

国内第 III 相試験（1）（KLH2301）で腰椎（L2～L4）の骨密度及び T スコアを評価した結果、投与 12 週後及び 24 週後の骨密度のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、KLH-2109 200 mg 群−2.60±2.26%及び−5.31±3.00%、リュープロレリン酢酸塩群−1.73±2.51%及び−4.21±2.98%であり、リュープロレリン酢酸塩群と同様、本剤の投与後に経時的な骨密度の減少を認めた。治験薬投与後に T スコアが骨粗鬆症の診断基準[25]となる−2.5 以下に減少した被験者は、投与 24 週時及び後観察期 24 週時で KLH-2109 200 mg 群に 1 例認められたものの、本被験者の T スコアは投与前後で大きく変わらず、投与終了後に回復傾向が認められた。また、投与終了後にリュープロレリン酢酸塩群よりも KLH-2109 200 mg 群で速やかな骨密度の回復傾向を認めた（2.5.5.12）。さらに、統合解析における骨密度の減少に関連する有害事象の発現割合

は、KLH-2109 200 mg 群（5.0%）及びリュープロレリン酢酸塩群（6.4%）で同程度であった。これらの事象はいずれも軽度又は中等度であり、ほとんどの事象は治験薬に対する処置を必要としなかった（2.5.5.8.3）。

以上より、本剤の投与期間を最長 6 ヵ月とすることで、本剤の投与による骨密度の減少は、臨床的に大きな問題となるものではないと考えられた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

子宮筋腫患者を対象とした臨床試験の結果、KLH-2109 はリュープロレリン酢酸塩と同程度に過多月経を改善し、プラセボに対して有意に過多月経及び疼痛症状を改善した。さらに、投与後速やかに E2 濃度を閉経レベルまで低下させることでこれらの症状を既存の GnRH アゴニストと比較し早期に改善したことから、KLH-2109 は一日でも早い症状の改善を望む子宮筋腫患者にとって有用な薬剤であると考えられる。

過多月経の改善に伴い鉄剤による治療が必要な被験者や中等度の貧血を有する被験者を含むほとんどの被験者が貧血を改善し、また筋腫核及び子宮体積の早期の縮小効果も認められた。これらの子宮筋腫に伴う症状の改善は、著しく QOL が低下している子宮筋腫患者の QOL を身体活動や社会活動、感情面など様々な面で向上し、さらに PGIC の評価より患者自身が効果を実感できることが示された。

KLH-2109 は 1 日 1 回の経口投与が可能な薬剤であることから、GnRH アゴニストの注射剤及び点鼻剤と比較し、低侵襲かつ利便性に優れる。また、食事の影響を受けず投与タイミングに制限がないことから、就業女性に好発する子宮筋腫患者に対してライフスタイルに応じた服薬が可能であり、既存の GnRH アンタゴニストと比較しても利便性に優れる薬剤である。

安全性では、月経中間期出血などの子宮出血関連事象や、ほてりなどの更年期様症状が多く認められたが、ほとんどが軽度又は中等度であり中止や休薬など治験薬の処置なく投与の継続が可能であったことから、KLH-2109 200 mg の高い忍容性が確認された。さらに、GnRH アゴニストにみられるフレアアップがないことから、出血などの投与早期の安全性の懸念も少ないことが示された。KLH-2109 の E2 低下作用により骨密度の低下が認められたが、既存の GnRH アゴニスト及びアンタゴニストと同様に投与期間を最長 6 ヵ月とすることでリスク管理が可能である。

以上より、KLH-2109 のベネフィットはリスクを上回っており、KLH-2109 は子宮筋腫患者に対して安全に使用可能であり、有効かつ利便性の高い新たな治療選択肢として有用である。月経随伴症状をはじめとする女性特有の健康課題が労働生産性の低下や経済損失を引き起こし社会問題となっている現代において、KLH-2109 の使用により早期に子宮筋腫に伴う症状を改善することは、就労者を含む女性の Well-being 向上をもたらし、我が国の経済社会発展につながることが期待できる。

2.5.7 参考文献

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) Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. Int J Gynaecol Obstet. 2020;149:3-9.

3) Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, et al. Uterine fibroids. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16043.

4) Stewart EA. Uterine Fibroids. N Engl J Med. 2015;372:1646-1655.

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/

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.

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.

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.

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.

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

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

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

13) Freytag D, Günther V, Maass N, et al. Uterine Fibroids and Infertility. Diagnostics (Basel). 2021;11:1455.

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.

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.

16) Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. Hum Reprod Update. 2016;12:CD005073.

17) Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, et al. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2014:(12).

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.

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）

20) 武田薬品工業株式会社．リュープリン®注射用 1.88mg／リュープリン®注射用 3.75mg／リュープリン®注射用キット 1.88mg／リュープリン®注射用キット 3.75mg 添付文書．2023 年 5 月改訂（第 1 版）

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）

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

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.

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.

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）

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）

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

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

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.

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.

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.

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.

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

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.

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

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.