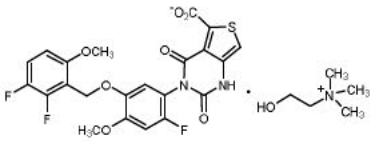
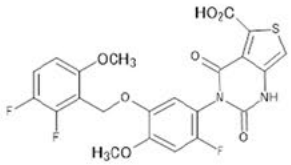
目次

2.6.1 緒言 3
2.6.1.1 背景 3
2.6.1.2 薬理学的特性 4
2.6.1.3 臨床適応及び用法・用量 4
2.6.1.4 参考文献 4

化合物一覧

略号・一般名	化学名	構造式	由来
KLH-2109 コリン塩 （KLH-2109 Choline） リンザゴリクスコリン （Linzagolix Choline）	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		原薬
KLH-2109	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		原薬のフリー体

略号一覧

略号	略していない表現	内容
E2	Estradiol	エストラジオール
FSH	Follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone	性腺刺激ホルモン（ゴナドトロピン：Gn）放出ホルモン
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
QOL	Quality of life	生活の質

2.6.1 緒言

2.6.1.1 背景

子宮筋腫は、平滑筋細胞を主な構成成分とし、性ホルモン（エストロゲン及びプロゲステロン）に依存して増殖する、性成熟期の女性に高頻度に発生する良性腫瘍であり、婦人科腫瘍の中で最も一般的な疾患である [1)-3)]。子宮筋腫の代表的な症状は、過多月経及びそれに伴う貧血、月経困難症、圧迫症状、疼痛、並びに不妊である。また、過多月経や月経期間中及び月経期間外の慢性的な疼痛症状は QOL にも重大な影響を与える [4)-6)]。

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、一般的に過多月経に対してトラネキサム酸や鉄剤、月経困難症に対して消炎鎮痛剤や漢方薬が投与される。内分泌療法では、GnRH 受容体アゴニストが汎用されており、子宮筋腫の縮小及び症状の改善作用を示すことから、手術時のリスクや術式変更による侵襲性の軽減（手術が適応となる患者の手術までの保存療法）、一時的又は閉経までの手術回避（閉経までの保存療法）等を目的に使用されている [7),8)]。しかしながら、GnRH 受容体アゴニストは、GnRH 受容体の脱感作が生じるまでの間、LH 及び FSH の分泌を一過性に促進し、生殖器官における性ホルモンの分泌を亢進させること（flare up 現象）により、適応疾患の症状を一過性に悪化させる懸念がある。また、GnRH 受容体アゴニストは脱感作により性ホルモン分泌抑制作用を示すことから、その作用に用量依存性はなく、過度な性ホルモンの低下を引き起こす可能性がある。そのため、女性患者ではエストロゲン欠乏に伴うホットフラッシュ（のぼせ、ほてり）など、更年期障害様症状が出現するだけでなく、長期投与により骨塩量低下などが副作用として発生する可能性がある [9), 10)]。一方、GnRH 受容体アンタゴニストは GnRH 受容体に直接作用し、競合阻害を示すことから、投与初期における flare up 現象を伴わず、速やかに血中エストロゲンレベルを低下させ、短期間で子宮筋腫縮小効果を発揮することが期待される [9)]。

KLH-2109 コリン塩（一般名：リンザゴリクスコリン）は、下垂体の GnRH 受容体に直接作用し、競合阻害を示す経口投与可能な GnRH 受容体アンタゴニストであり、図 2.6.1.1-1 に示す化学構造を有する。

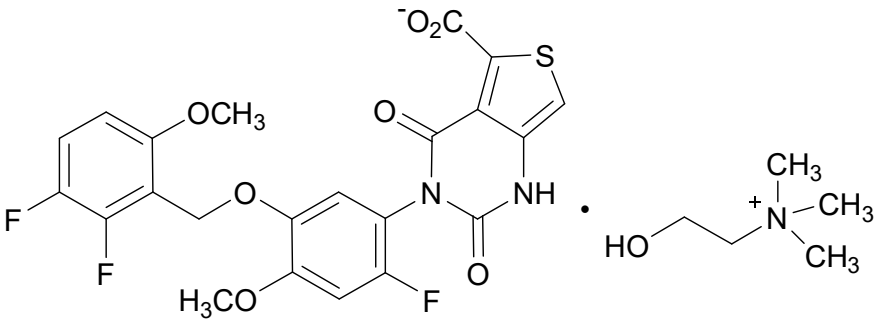


図 2.6.1.1-1　　KLH-2109 コリン塩の化学構造

2.6.1.2 薬理学的特性

GnRH（LHRH）は、下垂体前葉に発現している GnRH 受容体を介して、ゴナドトロピンである LH 及び FSH の合成及び分泌を調節する。子宮筋腫はエストロゲン依存性の疾患であるため、ゴナドトロピン分泌を抑制し、エストロゲン濃度を減少させることは、本疾患に対する有効な治療法の一つと考えられる。

KLH-2109 コリン塩は、ヒト GnRH 受容体に対し高い結合親和性及び濃度依存的な拮抗作用を示し、ラットにおいて、LH 及び E2 分泌を抑制した。また、サルにおいて、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。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。

2.6.1.3 臨床適応及び用法・用量

予定する【効能・効果】及び【用法・用量】

【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 1 回 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。

2.6.1.4 参考文献

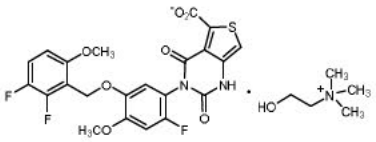
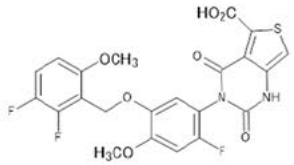
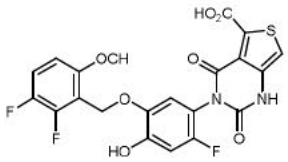
1) 熊谷 晴介, 杉山 徹. -I. 基礎的事項 子宮筋腫疫学- 子宮疾患・子宮内膜症の臨床. 日本臨牀増刊号. 2009;67(5):41-3.
2) Borahay MA, Asoglu MR, Mas A, et al. Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. Reprod Sci. 2017;24(9):1235-44.
3) Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. Fertil Steril. 2007;87(4):725-36.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 5
2.6.2.1 まとめ 5
2.6.2.1.1 概略 5
2.6.2.1.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.1.2.1 ヒト、カニクイザル及びラット GnRH 受容体に対する結合親和性 5
2.6.2.1.2.2 ヒト GnRH 受容体に対する拮抗作用 5
2.6.2.1.2.3 ラットにおける Leuprolide 誘発 LH 分泌に対する作用 5
2.6.2.1.2.4 発情前期雌ラットにおける E2 分泌に対する作用 5
2.6.2.1.2.5 OVX カニクイザルにおける LH 分泌に対する作用 5
2.6.2.1.2.6 カニクイザルにおけるホルモン動態及び月経周期に対する作用 5
2.6.2.1.2.7 ラット子宮内膜症モデルに対する作用 6
2.6.2.1.2.8 作用機序 6
2.6.2.1.2.9 ヒト主要代謝物の作用 6
2.6.2.1.3 副次的薬理試験 6
2.6.2.1.3.1 各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する結合親和性 6
2.6.2.1.4 安全性薬理試験 6
2.6.2.1.4.1 ラットの中枢神経系に及ぼす作用 6
2.6.2.1.4.2 カニクイザルの心血管系、呼吸系及び体温に及ぼす作用 6
2.6.2.1.4.3 心血管イオンチャネルに及ぼす作用 6
2.6.2.1.4.4 モルモット摘出乳頭筋の活動電位パラメータに及ぼす作用 6
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 7
2.6.2.2.1 ヒト、カニクイザル及びラット GnRH 受容体に対する結合親和性 7
2.6.2.2.2 ヒト GnRH 受容体に対する拮抗作用 7
2.6.2.2.3 ラットにおける Leuprolide 誘発 LH 分泌に対する作用 8
2.6.2.2.4 発情前期雌ラットにおける E2 分泌に対する作用 10
2.6.2.2.5 OVX カニクイザルにおける LH 分泌に対する作用 10
2.6.2.2.6 カニクイザルにおけるホルモン動態及び月経周期に対する作用 11
2.6.2.2.7 ラット子宮内膜症モデルに対する作用 16
2.6.2.2.8 作用機序 17
2.6.2.2.9 ヒト主要代謝物の作用 18
2.6.2.2.9.1 KP017 のヒト GnRH 受容体に対する結合親和性 18
2.6.2.2.9.2 代謝物に対する考察 18
2.6.2.3 副次的薬理試験 19
2.6.2.3.1 各種受容体、チャネル及びトランスポーターに対する結合親和性 19
2.6.2.3.2 各種受容体及びトランスポーターに対する結合親和性 21
2.6.2.3.3 副次的薬理試験に対する考察 21

2.6.2.4 安全性薬理試験 22
2.6.2.4.1 ラットの中枢神経系に及ぼす作用 22
2.6.2.4.2 カニクイザルの心血管系、呼吸系及び体温に及ぼす作用 22
2.6.2.4.3 hERG チャネルに及ぼす作用 22
2.6.2.4.4 モルモットの摘出乳頭筋の活動電位パラメータに及ぼす作用 22
2.6.2.4.5 心血管イオンチャネルに及ぼす作用 23
2.6.2.4.6 安全性薬理試験に対する考察 23
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 25
2.6.2.6 考察及び結論 26
2.6.2.6.1 KLH-2109 コリン塩の薬理作用 26
2.6.2.6.2 臨床との関連性（有効投与量） 27
2.6.2.7 図表 28
2.6.2.8 参考文献 29

化合物一覧

略号・一般名	化学名	構造式	由来
KLH-2109 コリン塩 （KLH-2109 Choline） リンザゴリクスコリン （Linzagolix Choline）	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		原薬
KLH-2109	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		原薬のフリー体
KP017	3-{5-[(2,3-difluoro-6-methoxyphenyl)methoxy]-2-fluoro-4-hydroxyphenyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[3,4-*d*]pyrimidine-5-carboxylic acid		代謝物

略号一覧

略号	略していない表現	内容
[^{125}I]	Iodine 125 labeled	Iodine 125 標識
APA	Action potential amplitude	活動電位振幅
APD_{30}	Action potential duration 30	30%再分極までの活動電位持続時間
APD_{90}	Action potential duration 90	90%再分極までの活動電位持続時間
APD_{30-90}	Action potential duration 30-90	APD_{90} と APD_{30} 間の差異
AUC_{0-24}	Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours	0～24 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the concentration-time curve over a dosing interval	投与間隔における濃度-時間曲線下面積
b.i.d.	Twice a day (bis in die)	1 日 2 回
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
CHO-K1 細胞	Chinese hamster ovary-K1 cells	チャイニーズハムスター卵巣由来 K1 細胞
C_{max}	Maximum drug concentration	最高血漿中濃度
CRF	Corticotropin-releasing factor	副腎皮質刺激ホルモン放出因子
E2	Estradiol	エストラジオール
ECG	Electrocardiogram	心電図
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GABA	Gamma-amino butyric acid	γ-アミノ酪酸
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone	性腺刺激ホルモン（ゴナドトロピン：Gn）放出ホルモン
hCaV1.2 (L type)	Human L-type calcium channel 1.2	ヒト L 型カルシウムチャネル 1.2
HEK293 細胞	Human Embryonic Kidney cells 293	ヒト胎児腎臓由来 293 細胞
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル関連遺伝子
hKv4.3	Human Kv4.3 potassium channel	ヒト Kv4.3 カリウムチャネル
hKir2.1	Human Kir2.1 potassium channel	ヒト Kir2.1 カリウムチャネル
hKCNQ1/E1	Human KCNQ1/E1 potassium channel	ヒト KCNQ1/E1 カリウムチャネル
hKv1.5	Human Kv1.5 potassium channel	ヒト Kv1.5 カリウムチャネル
hNaV1.5	Human sodium channel 1.5	ヒトナトリウムチャネル 1.5
IC_{50}	Inhibitory concentration	50%阻害濃度

略号	略していない表現	内容
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Iks	Slow rectifier potassium channel	緩徐活性型遅延整流性カリウムチャネル
Ito	Transient outward potassium channel	一過性外向きカリウムチャネル
Ki	Inhibition constant	結合阻害定数
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
MC	Methylcellulose	メチルセルロース
NOAEL	No-observed-adverse-effect-level	無毒性量
NOEL	No-observed effect level	無影響量
PAF	Platelet-activating factor	血小板活性化因子
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
QOL	Quality of life	生活の質
QTcF	QT interval corrected by the. Fridericia correction formula	Fridericia の補正式で補正された QT 間隔
OVX	Ovariectomy	卵巣摘出
RMP	Resting membrane potential	静止膜電位
SD	Sprague-Dawley	—
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
TRH	Thyrotropin-releasing hormone	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン
VIP	Vasoactive intestinal polypeptide	血管作働性腸管ペプチド
V_{max}	Maximal upstroke velocity	最大アップストローク速度

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

2.6.2.1.1 概略

KLH-2109 コリン塩を用いて、以下の非臨床試験を実施した。投与量及び濃度はすべて、フリー体（KLH-2109）換算値で示した。

効力を裏付ける試験として、*in vitro* 試験では、ヒト、カニクイザル及びラット GnRH 受容体に対する結合親和性及びヒト GnRH 受容体に対する拮抗作用を検討した。また、*in vivo* 試験では、雄ラットにおける Leuprolide 誘発 LH 分泌に対する作用、発情前期雌ラットにおける E2 分泌に対する作用、OVX カニクイザルにおける LH 分泌に対する作用、並びに雌カニクイザルにおけるホルモン動態及び月経周期に対する作用を検討した。さらに、ラット子宮内膜症モデルに対する作用を検討した。KLH-2109 のヒトにおける主要代謝物である KP017 について、ヒト GnRH 受容体に対する結合親和性を検討した。副次的薬理試験として、各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する結合親和性を検討した。安全性薬理試験として、ICH S7 ガイドラインに従ったコアバッテリー試験を実施し、中枢神経系、心血管系、呼吸系及び体温に及ぼす影響を評価した。また、心血管系への影響を精査するため、hERG チャネル以外の心血管イオンチャネルに及ぼす影響を評価する GLP 非適用の *in vitro* 試験を実施した。

2.6.2.1.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.1.2.1 ヒト、カニクイザル及びラット GnRH 受容体に対する結合親和性

ヒト、カニクイザル又はラット GnRH 受容体を発現させた細胞膜画分及び放射性リガンドである[^{125}I]-[D-Trp6]-LHRH を用いた受容体結合試験において、KLH-2109 のヒト、カニクイザル及びラット GnRH 受容体に対する Ki 値は、それぞれ 27.4、75.2 及び 274 nmol/L であった。

2.6.2.1.2.2 ヒト GnRH 受容体に対する拮抗作用

ヒト GnRH 受容体を安定的に発現させた HEK293 細胞において、KLH-2109 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、その IC_{50} 値は 36.7 nmol/L であった。

2.6.2.1.2.3 ラットにおける Leuprolide 誘発 LH 分泌に対する作用

雄ラットにおける Leuprolide 誘発 LH 分泌に対し KLH-2109 コリン塩は用量依存的な抑制作用を示し、作用の持続時間も用量の増加に伴って延長した。

2.6.2.1.2.4 発情前期雌ラットにおける E2 分泌に対する作用

発情前期の雌ラットにおいて、KLH-2109 コリン塩は E2 分泌を用量依存的に抑制した。

2.6.2.1.2.5 OVX カニクイザルにおける LH 分泌に対する作用

OVX 処置した雌カニクイザルにおいて、KLH-2109 コリン塩は LH 分泌を用量依存的に抑制した。

2.6.2.1.2.6 カニクイザルにおけるホルモン動態及び月経周期に対する作用

雌カニクイザルにおいて、KLH-2109 コリン塩を反復投与することにより、月経周期に伴う血清中 E2 及び LH 濃度の上昇が抑制され、月経周期が停止又は延長した。

2.6.2.1.2.7 ラット子宮内膜症モデルに対する作用

ラット子宮内膜症モデルにおいて、KLH-2109 コリン塩の反復投与により嚢胞体積が縮小した。

2.6.2.1.2.8 作用機序

KLH-2109 は下垂体前葉に発現している GnRH 受容体に対する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 LH 分泌を阻害することで、卵巣からの性ホルモン（E2）分泌を阻害する。

2.6.2.1.2.9 ヒト主要代謝物の作用

KLH-2109 のヒト主要代謝物である KP017 はヒト GnRH 受容体に対して結合親和性を示したが、その程度は KLH-2109 の 1/4.4 であった。

2.6.2.1.3 副次的薬理試験

2.6.2.1.3.1 各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する結合親和性

各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーター（計 75 種）への結合阻害試験において、各放射性リガンド結合に対する KLH-2109（10 μmol/L）の阻害率はいずれも 30%未満であり、各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対して結合親和性はほとんど認められなかった。

2.6.2.1.4 安全性薬理試験

2.6.2.1.4.1 ラットの中枢神経系に及ぼす作用

KLH-2109 コリン塩を SD 系雌ラットに経口投与し、中枢神経系に及ぼす作用を Irwin 変法により評価した。KLH-2109 コリン塩は、2000 mg/kg まで雌ラットの中枢神経系に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.1.4.2 カニクイザルの心血管系、呼吸系及び体温に及ぼす作用

KLH-2109 コリン塩をテレメトリー装置を装着した覚醒雌カニクイザルに経口投与し、大動脈血圧、心拍数、心電図パラメータ、胸腔内圧、呼吸数及び体温に及ぼす作用を評価した。KLH-2109 コリン塩は、1000 mg/kg まで雌カニクイザルの心血管系、呼吸系及び体温に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.1.4.3 心血管イオンチャネルに及ぼす作用

KLH-2109 コリン塩の心血管イオンチャネルに及ぼす作用を hERG、hNaV1.5（peak 及び late 電流）、hCaV1.2 (L-type)、hKv4.3 (Ito)、hKir2.1、hKCNQ1/E1 (Iks)及び hKv1.5 を遺伝子導入した CHO 細胞株又は HEK293 細胞株を用いて評価した。KLH-2109 コリン塩は、100 μmol/L まで心血管イオンチャネルに影響を及ぼさなかった。

2.6.2.1.4.4 モルモット摘出乳頭筋の活動電位パラメータに及ぼす作用

KLH-2109 コリン塩の心筋活動電位パラメータに及ぼす作用について、Hartley 系雄モルモットの摘出乳頭筋を用いて評価した。KLH-2109 コリン塩は、100 μmol/L までモルモットの摘出乳頭筋の活動電位パラメータに影響を及ぼさなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 ヒト、カニクイザル及びラット GnRH 受容体に対する結合親和性

添付資料 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.3

目的：KLH-2109 のヒト、カニクイザル及びラット GnRH 受容体に対する結合親和性を検討した。

方法：ヒト、カニクイザル又はラット GnRH 受容体を発現させた細胞膜画分を用いて、[^{125}I]-[D-Trp6]-LHRH を放射性リガンドとした受容体結合試験における、KLH-2109 の阻害作用を評価し、結合親和性を Ki 値として算出した。

結果：KLH-2109 は[^{125}I]-[D-Trp6]-LHRH のヒト、カニクイザル及びラット GnRH 受容体への結合を濃度依存的に阻害した。KLH-2109 のヒト、カニクイザル及びラット GnRH 受容体に対する Ki 値は、それぞれ 27.4、75.2 及び 274 nmol/L であった（表 2.6.2.2.1-1）。

結論：KLH-2109 はヒト、カニクイザル及びラット GnRH 受容体に対して結合親和性を示した。

表 2.6.2.2.1-1　　KLH-2109 のヒト、カニクイザル及びラット GnRH 受容体に対する Ki 値

Drug	Ki value (nmol/L)		
	Human	Cynomolgus monkey	Rat
KLH-2109	27.4 ± 4.12	75.2 ± 16.1	274 ± 40.9

表中の Ki 値は 4 回の試験で得られたデータの平均値±標準誤差を示す。

2.6.2.2.2 ヒト GnRH 受容体に対する拮抗作用

添付資料 4.2.1.1.4

目的：KLH-2109 のヒト GnRH 受容体に対する拮抗作用を検討した。

方法：ヒト GnRH 受容体を安定的に発現させた HEK293 細胞を用いて、GnRH 刺激による細胞内カルシウム濃度上昇に対する KLH-2109 の IC_{50} 値を算出した。陽性対照薬として、Cetrorelix（GnRH 受容体アンタゴニスト）を用いた。

結果：KLH-2109 及び Cetrorelix 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、その IC_{50} 値は、それぞれ 36.7 及び 19.9 nmol/L であった（図 2.6.2.2.2-1 及び表 2.6.2.2.2-1）。

結論：KLH-2109 はヒト GnRH 受容体に対して濃度依存的な拮抗作用を示した。

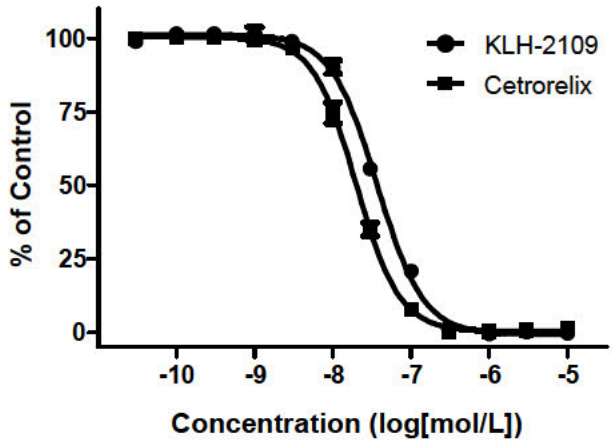


図 2.6.2.2.2-1　GnRH 刺激による細胞内カルシウム濃度上昇に対する KLH-2109 及び Cetrorelix の阻害曲線

図中の各点は 4 回の試験で得られたデータの平均値±標準誤差を示す。

表 2.6.2.2.2-1　KLH-2109 及び Cetrorelix のヒト GnRH 受容体に対する IC_{50} 値

Drug	IC_{50} value (nmol/L)
KLH-2109	36.7 ± 1.10
Cetrorelix	19.9 ± 1.39

表中の IC_{50} 値は 4 回の試験で得られたデータの平均値±標準誤差を示す。

2.6.2.2.3 ラットにおける Leuprolide 誘発 LH 分泌に対する作用

添付資料 4.2.1.1.5

目的：ラットにおける Leuprolide 誘発 LH 分泌に対する KLH-2109 コリン塩の作用を検討した。

方法：絶食した雄ラットに、媒体（0.5% MC）又は KLH-2109 コリン塩（10、30 及び 100 mg/kg）を経口投与、又は Cetrorelix（0.00125、0.005 及び 0.02 mg/kg）を皮下投与し、投与 1、4、8、12、16 又は 27 時間後のいずれか 1 時点で、Leuprolide（200 ng/kg）を静脈内投与した。Leuprolide 投与 2 時間後に血液を採取し、血漿中 LH 濃度を測定した。

結果：KLH-2109 コリン塩は Leuprolide 誘発による LH 分泌を用量依存的に抑制し、10 mg/kg 投与群では投与 12 時間後まで、30 及び 100 mg/kg 投与群では投与 16 時間後まで対照群（媒体投与群）と比較して有意な作用を示した（図 2.6.2.2.3-1）。Cetrorelix においても LH 分泌の抑制作用が認められ、0.00125 及び 0.02 mg/kg 投与群では投与 12 時間後まで、0.005 mg/kg 投与群では投与 16 時間後まで対照群と比較して有意な作用を示した（図 2.6.2.2.3-2）。

結論：ラットにおける Leuprolide 誘発 LH 分泌に対し KLH-2109 コリン塩は用量依存的な抑制作用を示し、作用の持続時間も用量の増加に伴って延長した。

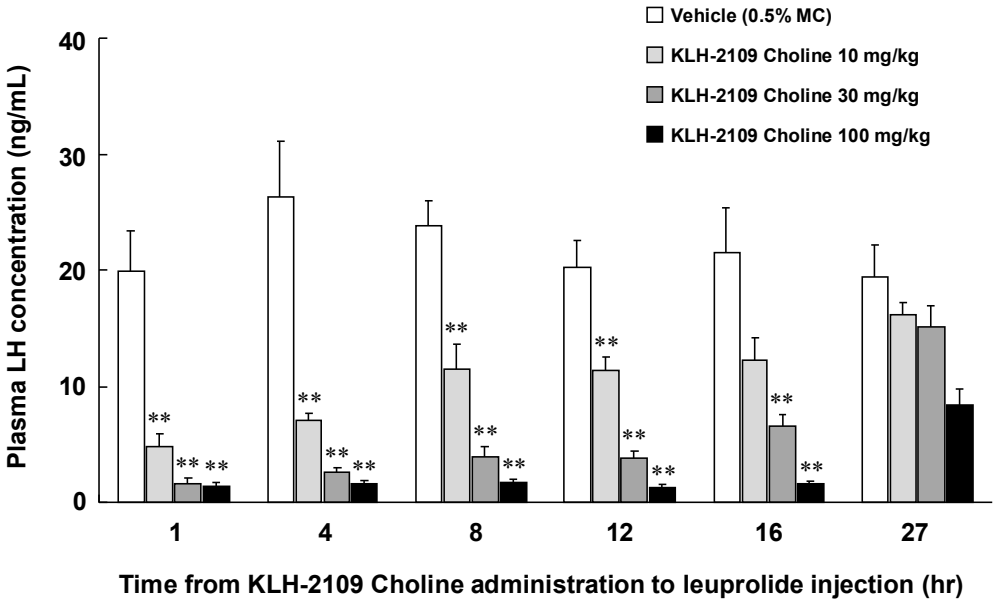


図 2.6.2.2.3-1　　Leuprolide 投与後のラット血漿中 LH 濃度に対する KLH-2109 コリン塩の作用

図中の各カラムは 8 例の平均値±標準誤差を示す。
**p<0.01：各採血時点における対照群（媒体投与群）と KLH-2109 コリン塩投与群間の Dunnett の多重比較検定。

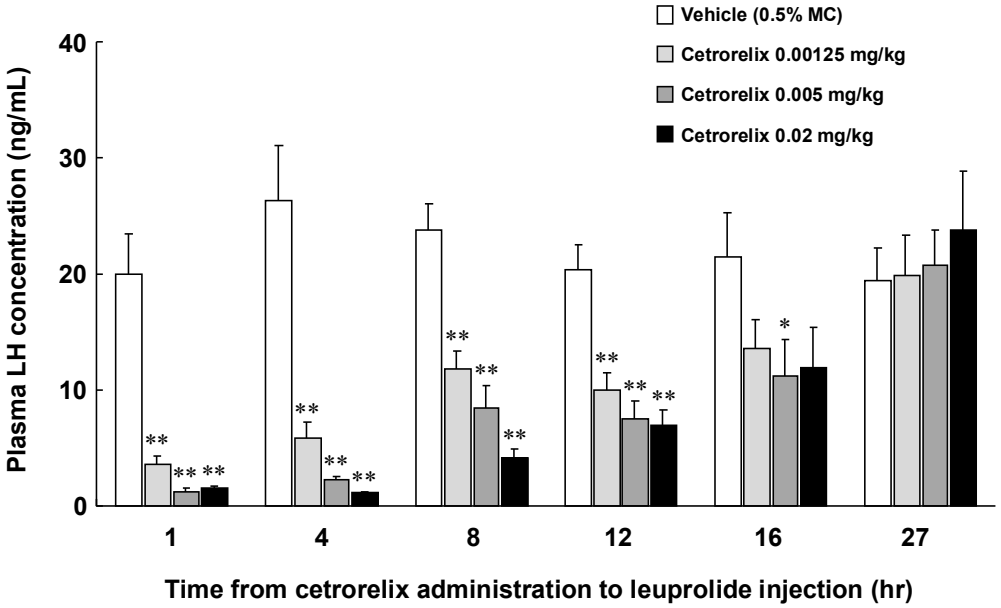


図 2.6.2.2.3-2　　Leuprolide 投与後のラット血漿中 LH 濃度に対する Cetrorelix の作用

図中の各カラムは 8 例の平均値±標準誤差を示す。
*p<0.05、** p<0.01：各採血時点における対照群（媒体投与群）と Cetrorelix 投与群間の Dunnett の多重比較検定。

2.6.2.2.4 発情前期雌ラットにおける E2 分泌に対する作用

添付資料 4.2.1.1.6

目的：発情前期雌ラットにおける E2 分泌に対する KLH-2109 コリン塩の作用を検討した。

方法：試験当日が発情前期にあたる雌ラットに、媒体（0.5% MC）又は KLH-2109 コリン塩（25、50 及び 100 mg/kg）を経口投与した。投与 1、2、4、8、12 又は 24 時間後のいずれかの 1 時点で血液を採取し、血清中 E2 濃度を測定した。

結果：KLH-2109 コリン塩は、発情前期雌ラットにおける血清中 E2 濃度を用量依存的に抑制し、投与 24 時間後まで、対照群（媒体投与群）と比較して有意な作用が認められた（図 2.6.2.2.4-1）。

結論：発情前期の雌ラットにおいて、KLH-2109 コリン塩は E2 分泌を用量依存的に抑制した。

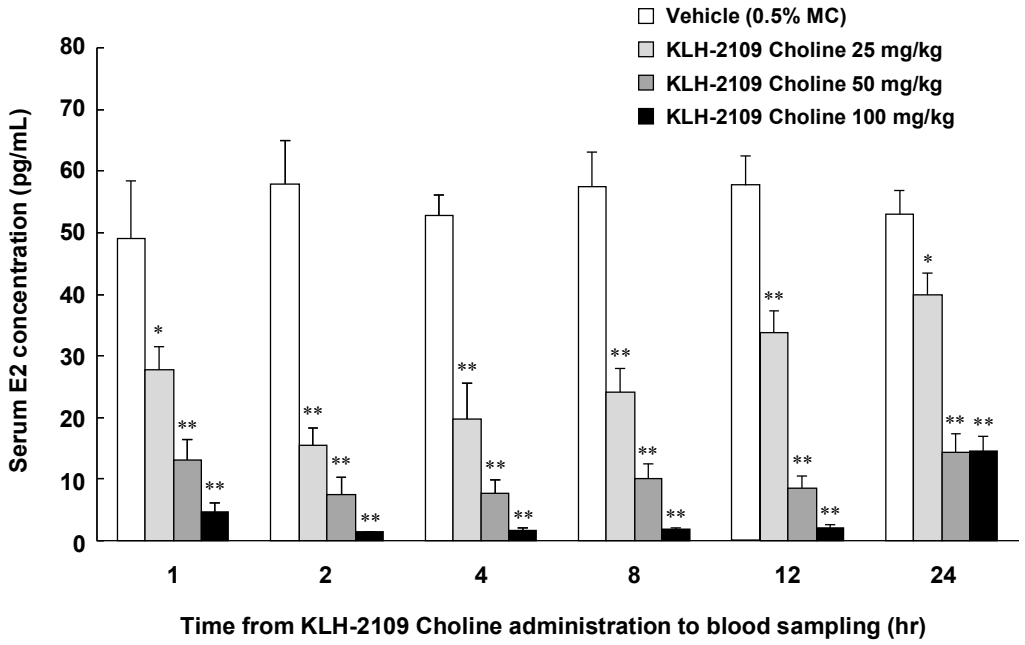


図 2.6.2.2.4-1　　雌ラット血清中 E2 濃度に対する KLH-2109 コリン塩の作用

図中の各カラムは 8 例の平均値±標準誤差を示す。
*p<0.05、**p<0.01：各採血時点における対照群（媒体投与群）と KLH-2109 コリン塩投与群間の Dunnett の多重比較検定。

2.6.2.2.5 OVX カニクイザルにおける LH 分泌に対する作用

添付資料 4.2.1.1.7

目的：OVX 処置を施したカニクイザルにおける LH 分泌に対する KLH-2109 コリン塩の作用を検討した。

方法：雌カニクイザルに OVX 処置を施し、2 ヵ月間の回復期間を設けた後、血清中 LH 濃度を測定した。OVX による LH 濃度の上昇が確認された動物を選択し、媒体（0.5% MC）又は KLH-2109 コリン塩（0.3、1、3、10、25、50 及び 100 mg/kg）を経口投与した。投与前、投与 1、2、4、8、24 及び 48 時間後に採血し、血清中 LH 濃度を測定した。

結果：KLH-2109 コリン塩は LH 分泌を用量依存的に抑制した。血清中 LH 濃度に対する KLH-2109 コリン塩の最大抑制作用は投与 8～24 時間後に認められ、25～100 mg/kg 投与群において約 80%の抑制作用を示した（図 2.6.2.2.5-1）。

結論：OVX 処置したカニクイザルにおいて、KLH-2109 コリン塩は LH 分泌を用量依存的に抑制した。

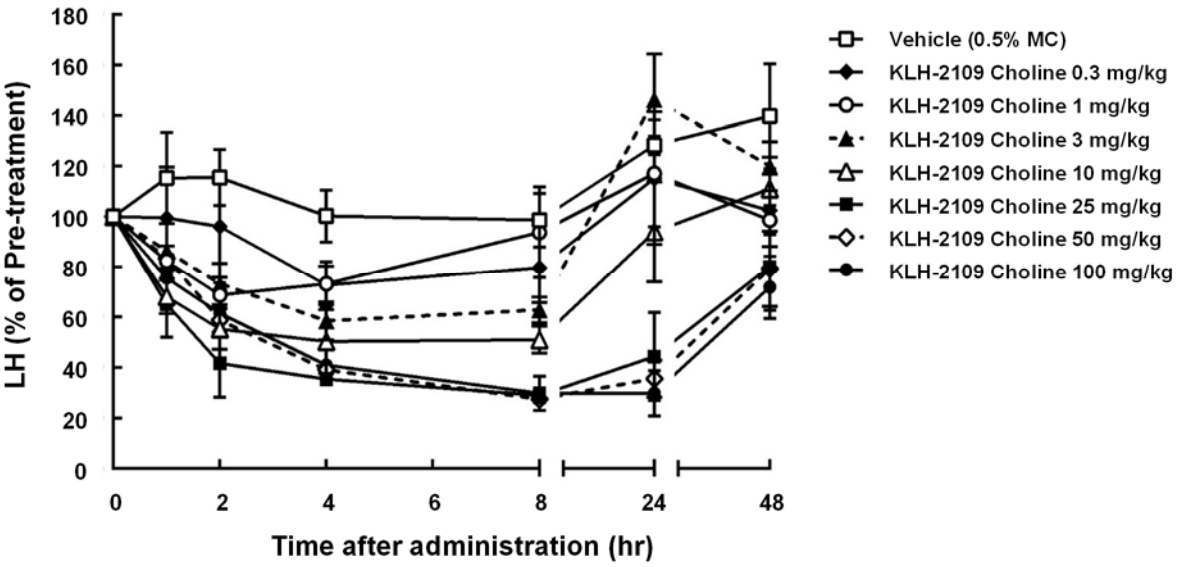


図 2.6.2.2.5-1　　OVX カニクイザルの血清中 LH 濃度に対する KLH-2109 コリン塩の作用

図中の各点は 3 例の平均値±標準誤差を示す。
LH（%）は被験物質投与前の LH 濃度に対する割合で示す。

2.6.2.2.6 カニクイザルにおけるホルモン動態及び月経周期に対する作用

添付資料 4.2.1.1.7

目的：ヒトと類似した月経周期を有するカニクイザルを用いて、ホルモン動態（血清中 E2 及び LH 濃度）及び月経周期に対する KLH-2109 コリン塩の作用を検討した。

方法：実験には性成熟した雌カニクイザルを用いた。2 又は 3 回の月経周期を確認した後、媒体（0.5% MC）又は KLH-2109 コリン塩（10、25 及び 50 mg/kg）を 1 日 2 回、反復経口投与した。投与期間は各個体の月経周期に応じて 60～99 日間とした。さらに、被験物質の投与終了から約 60 日間を休薬期間とした。試験期間中、月経周期のモニタリング（月経血の確認）及び血清中 E2 及び LH 濃度を測定した。血清中 E2 及び LH 濃度測定のための採血は約 1 日おきに実施した。

結果：カニクイザルにおける媒体又は KLH-2109 コリン塩の投与期間前、投与期間中及び投与期間終了後の血清中 E2 濃度及び LH 濃度推移を図 2.6.2.2.6-1～図 2.6.2.2.6-4 に示す。媒体投与群では、月経周期、並びに E2 及び LH の分泌パターンは変化しなかった。全 3 例で月経周期に伴い血清中 E2 濃度が上昇した。LH 濃度も E2 濃度の上昇時期とほぼ一致した一過性の上昇（LH サージ）が観察された。KLH-2109 コリン塩投与群では、10 mg/kg において 5 例中 1 例、25 mg/kg において 4 例中 3 例、50 mg/kg において 4 例中 4 例で血清中 E2 及び LH 濃度の上昇

が抑制され、月経周期の停止又は延長が観察された（表 2.6.2.2.6-1）。なお、投与期間終了後、月経周期が停止又は延長したすべての KLH-2109 コリン塩投与群において、ホルモン分泌及び定期的な月経周期は速やかに回復した（図 2.6.2.2.6-2～図 2.6.2.2.6-4）。

結論：カニクイザルにおいて、KLH-2109 コリン塩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。

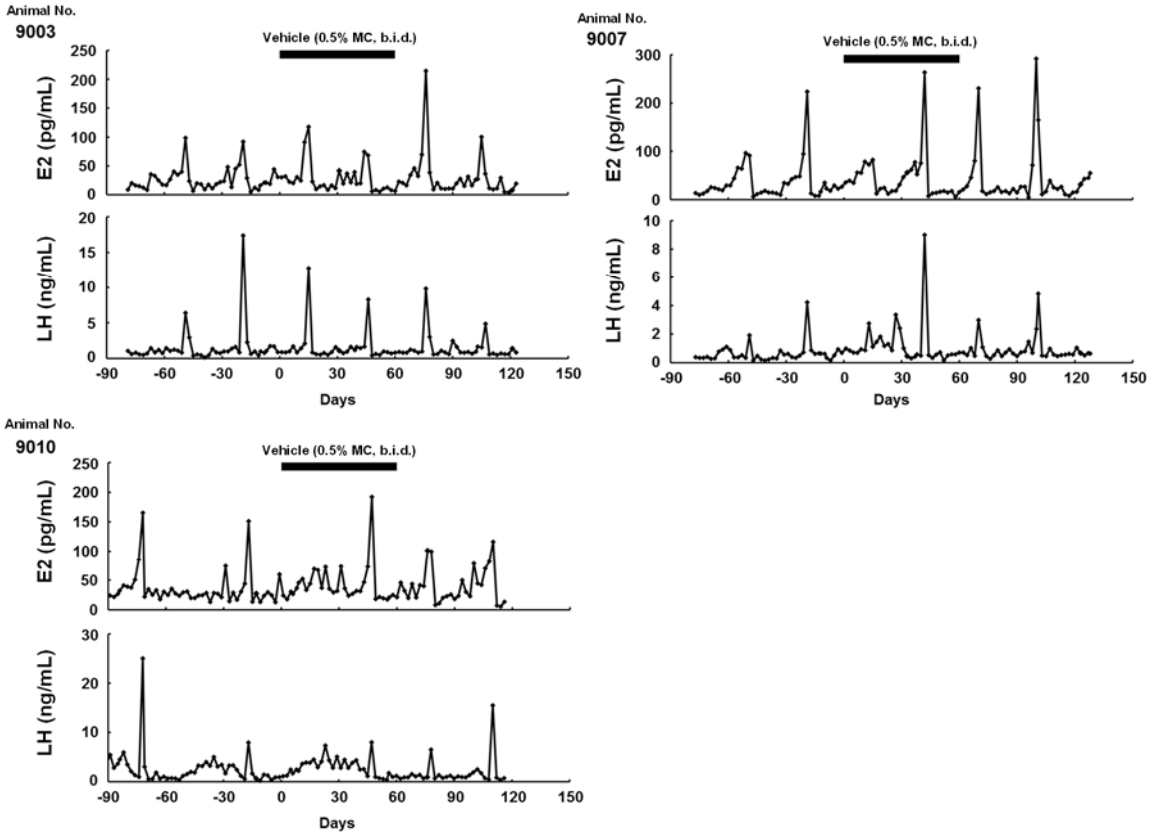


図 2.6.2.2.6-1　　カニクイザルにおける媒体（0.5% MC）投与前、投与期間中及び投与期間終了後の血清中 E2 濃度及び LH 濃度推移

データは各個体（3 例）の血清中 E2 濃度及び LH 濃度推移を示す。
図中の黒線（▬）は被験物質投与期間を示す。

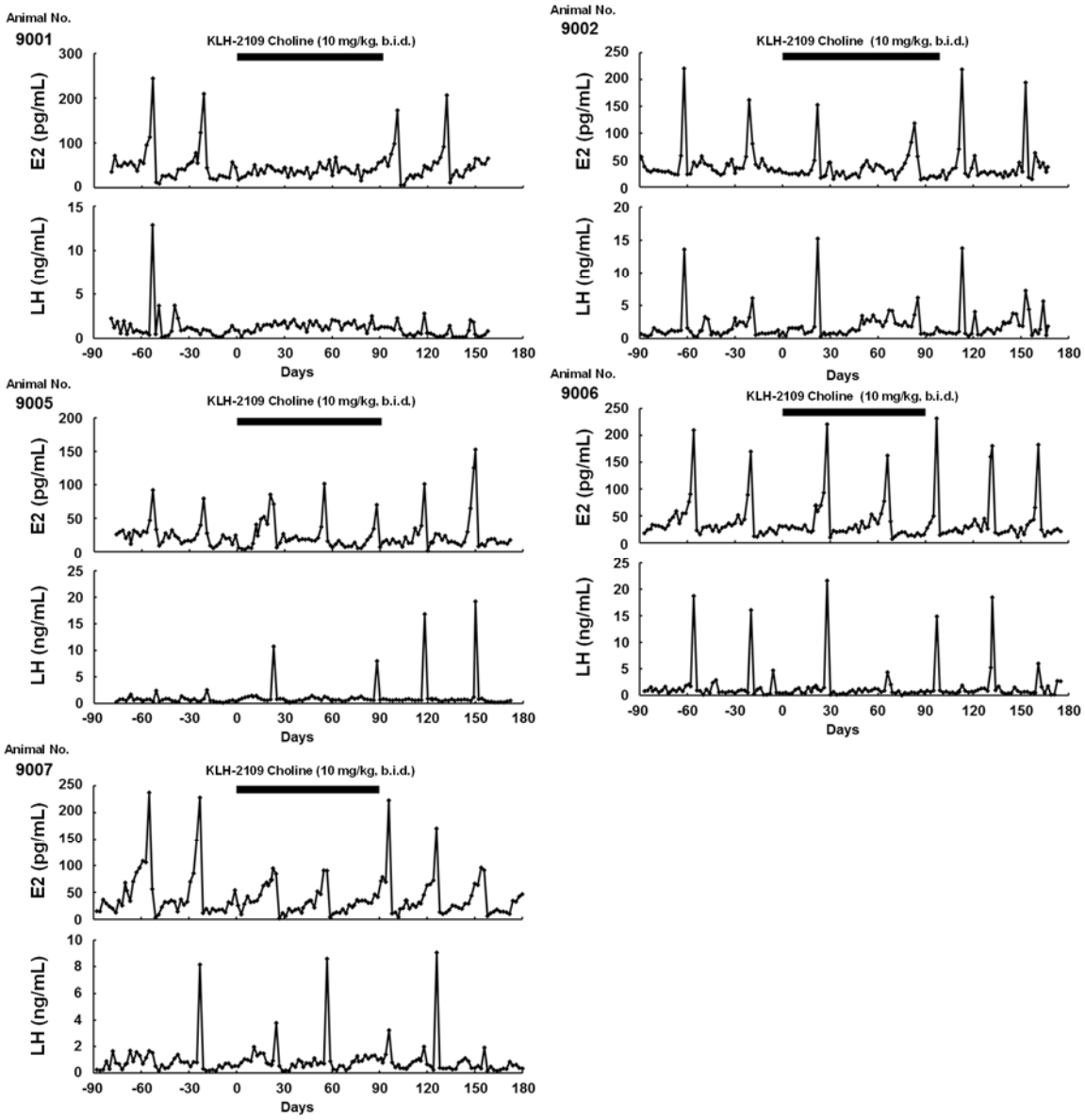


図 2.6.2.2.6-2　　カニクイザルにおける KLH-2109 コリン塩（10 mg/kg）投与前、投与期間中及び投与期間終了後の血清中 E2 濃度及び LH 濃度推移

データは各個体（5 例）の血清中 E2 濃度及び LH 濃度推移を示す。
図中の黒線（▬）は被験物質投与期間を示す。

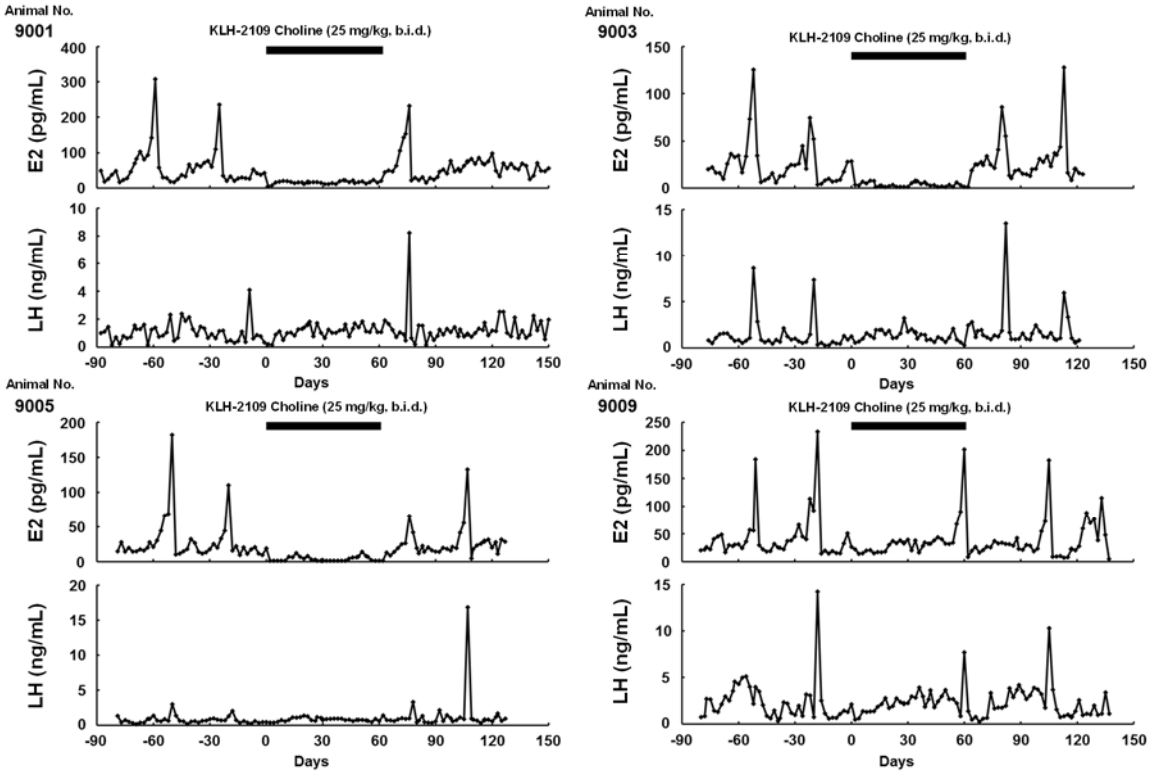


図 2.6.2.2.6-3　　カニクイザルにおける KLH-2109 コリン塩（25 mg/kg）投与前、投与期間中及び投与期間終了後の血清中 E2 濃度及び LH 濃度推移

データは各個体（4 例）の血清中 E2 濃度及び LH 濃度推移を示す。
図中の黒線（▬）は被験物質投与期間を示す。

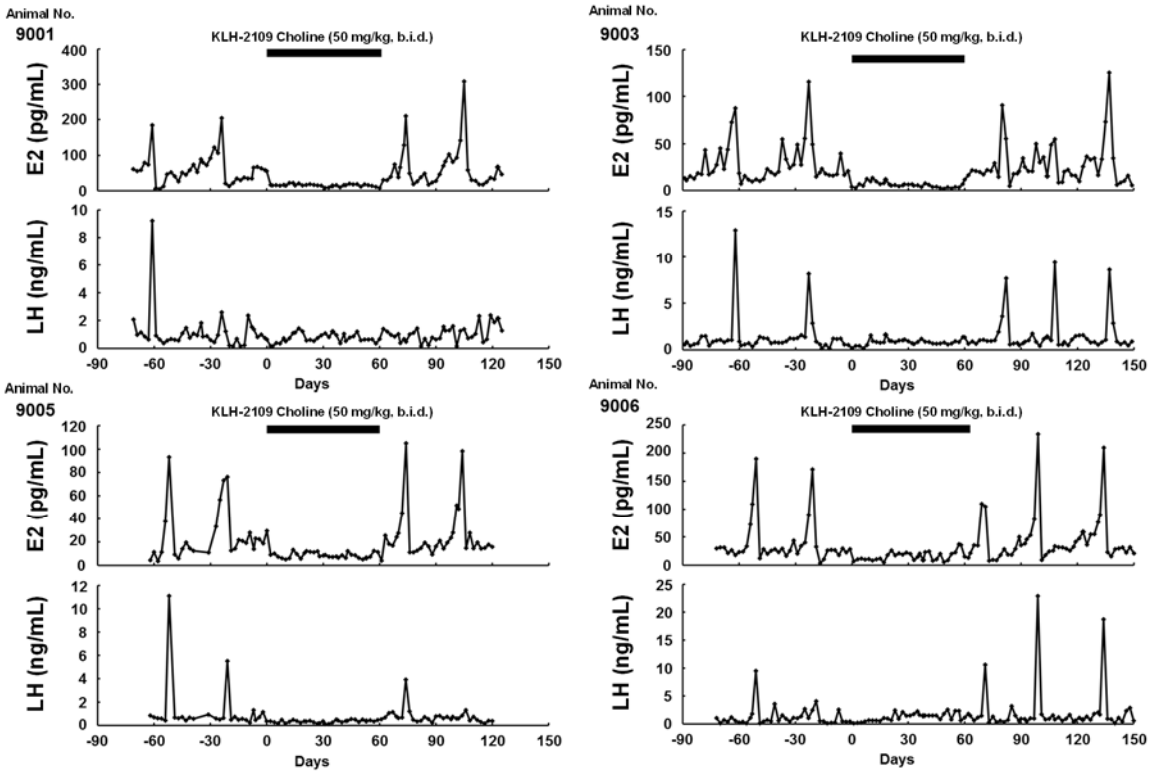


図 2.6.2.2.6-4　　カニクイザルにおける KLH-2109 コリン塩（50 mg/kg）投与前、投与期間中及び投与期間終了後の血清中 E2 濃度及び LH 濃度推移

データは各個体（4 例）の血清中 E2 濃度及び LH 濃度推移を示す。
図中の黒線（▬）は被験物質投与期間を示す。

表 2.6.2.2.6-1　　カニクイザルにおけるホルモン動態及び月経周期に対する KLH-2109 コリン塩の作用

Group	Animal No.	Suppression of LH/E2 surges	Menstrual cycle arrest
Vehicle (0.5% MC)	9003	–	–
	9007	–	–
	9010	–	–
	Summary	0/3	0/3
KLH-2109 Choline 10 mg/kg (b.i.d.)	9001	✓	✓
	9002	–	–
	9005	–	–
	9006	–	–
	9007	–	–
	Summary	1/5	1/5
KLH-2109 Choline 25 mg/kg (b.i.d.)	9001	✓	✓
	9003	✓	✓
	9005	✓	✓
	9009	–	✓
	Summary	3/4	4/4
KLH-2109 Choline 50 mg/kg (b.i.d.)	9001	✓	✓
	9003	✓	✓
	9005	✓	✓
	9006	✓	✓
	Summary	4/4	4/4

✓: 有、–: 無

2.6.2.2.7 ラット子宮内膜症モデルに対する作用

添付資料 4.2.1.1.8

目的：ラット子宮内膜症モデルを用いて、子宮内膜切片移植部位の嚢胞体積に対する KLH-2109 コリン塩の作用を検討した。

方法：腟垢検査による性周期の観察により発情前期を示した雌ラットを麻酔下にて開腹し、一側の子宮を摘出後、子宮内膜組織を単離して切片を同一個体の左側腎臓被膜下に移植した。移植 1 週後、ラットを麻酔下で開腹し、移植した子宮内膜切片の生着及び嚢胞の形成の確認、及びサイズ（長径、短径及び高さ）を測定して嚢胞体積を算出した。嚢胞サイズ測定の翌日から媒体（0.5% MC）、KLH-2109 コリン塩（50、100 及び 200 mg/kg）又は Dienogest（0.25、0.5 及び 1.0 mg/kg）を 1 日 2 回、14 日間反復経口投与し、被験物質最終投与の翌日に嚢胞サイズを測定した。比較対照として両側の OVX 群を設定した。なお、OVX は嚢胞形成確認後のサイズ測定の翌日に行った。

結果：すべての KLH-2109 コリン塩投与群、Dienogest 1 mg/kg 投与群及び OVX 群において、嚢胞体積は対照群に対して有意な低値を示した（図 2.6.2.2.7-1）。

結論：ラット子宮内膜症モデルにおいて、KLH-2109 コリン塩は嚢胞体積を縮小させた。

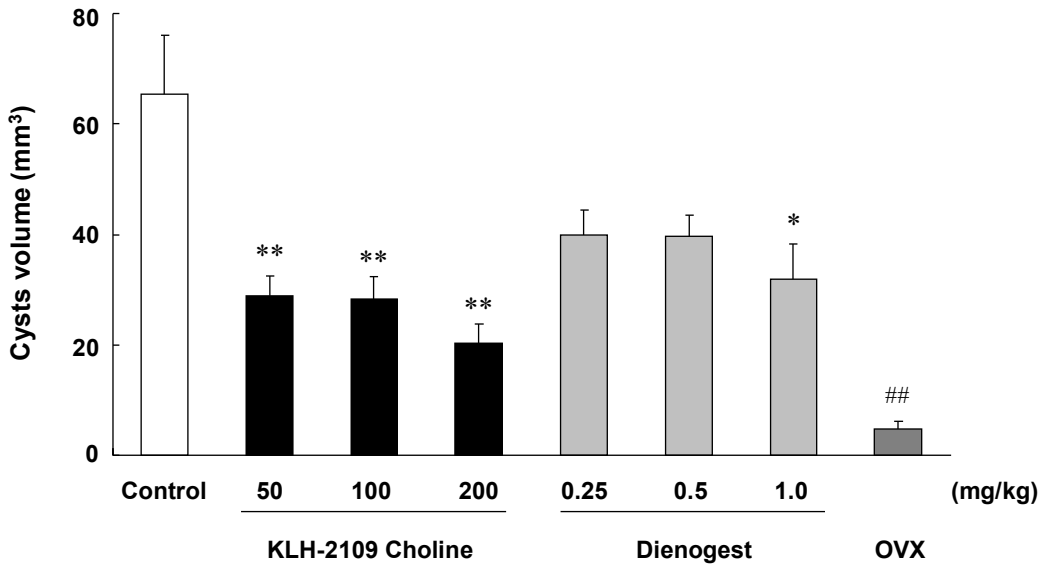


図 2.6.2.2.7-1　　ラット子宮内膜症モデルに対する KLH-2109 コリン塩及び Dienogest の作用

図中の各カラムは 14 例の平均値±標準誤差を示す。
*p<0.05、**p<0.01：対照群と各被験物質投与群間の Steel 検定。
p<0.01：対照群との間の Aspin-Welch の t 検定。
Control：対照群（媒体投与群）、OVX：両側卵巣摘出群。

2.6.2.2.8 作用機序

GnRH（LHRH）は、下垂体前葉に発現している GnRH 受容体を介して、ゴナドトロピンである LH 及び FSH の合成及び分泌を調節するデカペプチドである[1)]。下垂体前葉から分泌された LH 及び FSH は、生殖器官において、女性では卵巣、男性では精巣で性ホルモンであるエストロゲン、プロゲステロン、及びテストステロンの産生・分泌を促進する[2), 3)]。子宮筋腫は生殖年齢層にある女性に発症するエストロゲン依存的な疾患であり、E2 及びプロゲステロンレベルは、子宮筋腫の成長の主要な決定要因であると考えられている[4)]。子宮筋腫は過多月経、骨盤痛、不妊などの症状を引き起こし、これらの症状は QOL に重大な影響を及ぼし、治療が必要とされる[5)-7)]。したがって、ゴナドトロピンの分泌を抑制し、エストロゲン濃度を減少させることは、本疾患に対する有効な治療法の一つと考えられる。

KLH-2109 は[^{125}I]-[D-Trp6]-LHRH を放射性リガンドとした受容体結合試験において、ヒト、カニクイザル及びラット GnRH 受容体に対し結合親和性を示した。さらに、ヒト GnRH 受容体を安定的に発現させた HEK293 細胞を用いた試験において、KLH-2109 はヒト GnRH 受容体に対して濃度依存的な拮抗作用を示した。KLH-2109 コリン塩は Leuprolide により誘発した雄ラットの LH 分泌を有意に抑制し、その作用の持続時間は用量の増加に伴って延長した。また、KLH-2109 コリン塩は発情前期雌ラットの E2 分泌を有意に抑制し、本薬の LH 及びエストロゲン分泌抑制作用が確認された。KLH-2109 コリン塩は OVX 処置を施した雌カニクイザルにおいて血清中 LH 濃度を低下させ、性成熟した雌カニクイザルにおいて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。さらに、KLH-2109 コリン塩は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。

以上、KLH-2109 コリン塩は 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低下させることにより、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る（図 2.6.2.2.8-1）。

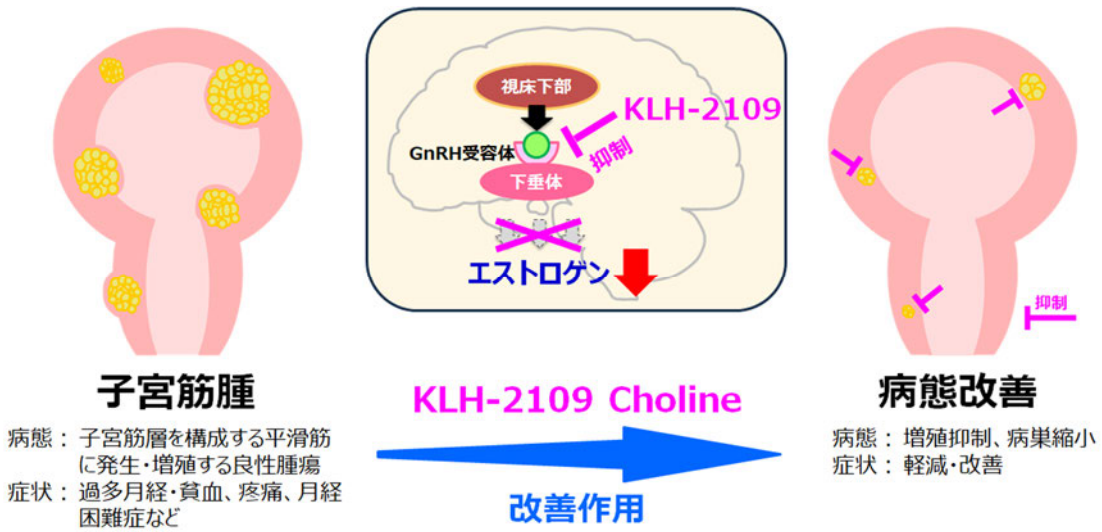


図 2.6.2.2.8-1　　KLH-2109 コリン塩の作用機序

2.6.2.2.9 ヒト主要代謝物の作用

2.6.2.2.9.1 KP017 のヒト GnRH 受容体に対する結合親和性

添付資料 4.2.1.1.9

目的：KLH-2109 のヒトにおける主要代謝物である KP017 のヒト GnRH 受容体に対する結合親和性を検討した。

方法：ヒト GnRH 受容体を発現させた細胞膜画分を用いて、[^{125}I]-[D-Trp6]-LHRH を放射性リガンドとした受容体結合試験における KP017 の阻害作用を評価し、結合親和性を Ki 値として算出した。

結果：KP017 は[^{125}I]-[D-Trp6]-LHRH のヒト GnRH 受容体への結合を濃度依存的に阻害した。KP017 の Ki 値は 121 nmol/L であった（表 2.6.2.2.9.1-1）。

結論：KP017 はヒト GnRH 受容体に対して結合親和性を示したが、その程度は KLH-2109 の 1/4.4 であった。

表 2.6.2.2.9.1-1　KP017 のヒト GnRH 受容体に対する Ki 値

Drug	Ki value (nmol/L)
KP017	121 ± 22.6
KLH-2109 a)	27.4 ± 4.12

表中の Ki 値は 4 回の試験で得られたデータの平均値±標準誤差を示す。
a) 表 2.6.2.2.1-1 より引用

2.6.2.2.9.2 代謝物に対する考察

KLH-2109 のヒトにおける主要代謝物である KP017 のヒト GnRH 受容体に対する結合親和性は、KLH-2109 の 1/4.4 であった。また、臨床推奨用量である 200 mg/日を日本人の健康閉経前女性に 7 日間投与したときの KP017 の AUC_{τ}（19676.1 ng·hr/mL：表 2.6.2.4.6-2 より引用）は、KLH-2109 の AUC_{τ}（412144.6 ng·hr/mL：表 2.6.2.4.6-2 より引用）の 1/21 であった。したがって、臨床使用において、KP017 に起因する作用が発現する可能性は低いものと考えられた。

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 各種受容体、チャネル及びトランスポーターに対する結合親和性

添付資料 4.2.1.2.1

目的：KLH-2109 の薬理学的特徴を明らかにする目的で、GnRH 受容体以外の各種受容体、チャネル及びトランスポーターに対する結合親和性を検討した。

方法：各種受容体、チャネル又はトランスポーター（70 種類）への放射性リガンドの結合に対する KLH-2109（10 μmol/L）の阻害率を算出し、結合親和性を検討した。

結果：各種受容体、チャネル及びトランスポーターと放射性リガンドの結合に対する KLH-2109 の阻害率はいずれも 30%未満であった（表 2.6.2.3.1-1）。

結論：検討した受容体、チャネル及びトランスポーターに対する KLH-2109 の結合親和性はほとんど認められなかった。

表 2.6.2.3.1-1　　各種受容体、チャネル及びトランスポーターに対する KLH-2109 の結合親和性

Assay name	Inhibition (%)	Assay name	Inhibition (%)
Adenosine A1 (Human)	–	K channel KATP	–
α1A-Adrenergic	–	K channel SkCa	–
α1B-Adrenergic	–	Leukotriene B4	–
α2A-Adrenergic (Human)	–	Leukotriene D4	–
α2B-Adrenergic (Human)	–	Melatonin MT1 (Human)	–
α2C-Adrenergic (Human)	–	Muscarinic M1 (Human)	–
β1-Adrenergic (Human)	–	Muscarinic M2 (Human)	–
β2-Adrenergic (Human)	–	Muscarinic M3 (Human)	–
Androgen (Rat)	–	Na channel Site 2	–
Angiotensin AT1 (Human)	12.02	Neurokinin NK1 (Human)	–
Angiotensin AT2 (Human)	29.69	Neurokinin NK2 (Human)	–
Bradykinin B2 (Human)	23.02	Neurokinin NK3 (Human)	18.99
Ca channel (Type L, Dihydropyridine)	–	Norepinephrine transporter (Human)	–
Ca channel (Type N)	–	Nicotinic (Human)	16.23
CRF1 (Human)	–	Opiate δ (Human)	–
Dopamine D1 (Human)	–	Opiate κ (Human)	–
Dopamine D2 short (Human)	–	Opiate μ (Human)	–
Dopamine transporter (Human)	–	Oxytocin (Human)	–
Estrogen	–	PAF	–
Estrogen α (Human)	–	PTH1 (Human)	–
Estrogen β (Human)	–	Progesterone PR-B (Human)	–
Endothelin ETA (Human)	–	Serotonin 5HT1A (Human)	–
Endothelin ETB (Human)	–	Serotonin 5HT2A (Human)	–
GABA A (Agonist site)	12.67	Serotonin 5HT3 (Human)	–
GABA A (BZ central)	–	Serotonin transporter (Human)	–
GABA B	–	Sigma σ1	–
Glutamate (AMPA)	–	Sigma σ2	–
Glutamate (Kainate)	–	Testosterone (Human)	–
Glutamate (NMDA agonist site)	–	TRH (Human)	–
Glutamate (NMDA glycine site)	–	Thyroid hormone TH	–
Glutamate (NMDA phencyclidine site)	–	Vasopressin V1	19.51
Glycine (Strychnine sensitive)	–	Vasopressin V1A (Human)	–
Histamine H1 (Human)	–	Vasopressin V1B (Human)	–
Histamine H2 (Human)	–	Vasopressin V2 (Human)	–
Histamine H3 (Human)	–	VIP 1 (Human)	–

表中の値は 2 例の平均阻害率を示す。
– は 10%未満の阻害率であったことを示す。

2.6.2.3.2 各種受容体及びトランスポーターに対する結合親和性

添付資料 4.2.1.2.2

目的：KLH-2109 の薬理学的特徴を明らかにする目的で、依存性の可能性評価に関連する各種受容体及びトランスポーターに対する結合親和性を検討した。

方法：各種受容体又はトランスポーター（5 種類）への放射性リガンドの結合に対する KLH-2109（10 μmol/L）の阻害率を算出し、結合親和性を検討した。

結果：各種受容体及びトランスポーターと放射性リガンドの結合に対する KLH-2109 の阻害率はいずれも 10%未満であった（表 2.6.2.3.2-1）。

結論：検討した受容体及びトランスポーターに対する KLH-2109 の結合親和性は認められなかった。

表 2.6.2.3.2-1　　各種受容体及びトランスポーターに対する KLH-2109 の結合親和性

Assay name	Inhibition (%)
Cannabinoid CB1 (Human)	–
Cannabinoid CB2 (Human)	–
Dopamine D2 long (Human)	–
Dopamine D3 (Human)	–
GABA transporter (Rat)	–

– は 10%未満の阻害率であったことを示す。

2.6.2.3.3 副次的薬理試験に対する考察

KLH-2109 の GnRH 受容体以外の各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する阻害率は 10 μmol/L で 30%未満であり、この濃度はヒト GnRH 受容体に対する Ki 値（27.4 nmol/L）の約 360 倍であった。したがって、臨床使用において、本薬が GnRH 受容体以外の検討した受容体、イオンチャネル及びトランスポーターを介した作用を発現する可能性は低いと考えられた。

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 ラットの中枢神経系に及ぼす作用

添付資料 4.2.1.3.1

KLH-2109 コリン塩の 20、200 及び 2000 mg/kg を SD 系雌ラットに経口投与し、中枢神経系に及ぼす作用を Irwin 変法により評価した。

KLH-2109 コリン塩は投与後 6 時間までの行動学的及び生理学的パラメータに影響を及ぼさなかった。

以上、KLH-2109 コリン塩は雌ラットの中枢神経系に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.2 カニクイザルの心血管系、呼吸系及び体温に及ぼす作用

添付資料 4.2.1.3.2

KLH-2109 コリン塩の 10、100 及び 1000 mg/kg をテレメトリー装置を装着した覚醒雌カニクイザルに経口投与し、心血管系、呼吸系及び体温に及ぼす作用を評価した。投与日の投与前 2 及び 1 時間並びに投与後 0（投与時）、0.5、1、2、4、6、8、12 及び 22 時間にそれぞれ 60 秒間のテレメトリーデータ（大動脈血圧、心拍数、心電図パラメータ、胸腔内圧、呼吸数及び体温）を取得して解析した。大動脈血圧としては収縮期、拡張期及び平均血圧を、心電図パラメータとしては RR、QRS、PR、QT 及び QTcF 間隔を評価した。

KLH-2109 コリン塩投与に関連した一般症状及び体重変化は認められなかった。KLH-2109 コリン塩は大動脈血圧（収縮期、拡張期及び平均血圧）、心拍数、心電図パラメータ（RR、QRS、PR、QT 及び QTcF 間隔）、胸腔内圧及び呼吸数及び体温に影響を及ぼさなかった。

以上、KLH-2109 コリン塩の 10、100 及び 1000 mg/kg は雌カニクイザルの心血管系、呼吸系及び体温に影響を及ぼさず、忍容性も良好であった。

2.6.2.4.3 hERG チャネルに及ぼす作用

添付資料 4.2.1.3.3

KLH-2109 コリン塩のヒト hERG 電流に及ぼす作用について、hERG チャネルを遺伝子導入した HEK293 細胞を用いて評価した。

KLH-2109 コリン塩の 1、10 及び 100 μmol/L は、hERG tail 電流に影響を及ぼさなかった。陽性対照物質 E-4031 の 100 nmol/L は、hERG tail 電流を有意に抑制した。

以上、KLH-2109 コリン塩は 100 μmol/L まで HEK293 細胞に発現させた hERG チャネルを介する hERG 電流に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.4 モルモットの摘出乳頭筋の活動電位パラメータに及ぼす作用

添付資料 4.2.1.3.4

KLH-2109 コリン塩の心筋活動電位パラメータに及ぼす作用について、Hartley 系雄モルモットの摘出乳頭筋を用いて評価した。

KLH-2109 コリン塩の 1、10 及び 100 μmol/L は、RMP、APA、APD_{30}、APD_{90}、APD_{30-90} 及び V_{max} に影響を及ぼさなかった。

以上、KLH-2109 コリン塩は 100 μmol/L までモルモットの摘出乳頭筋の活動電位パラメータに影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.5 心血管イオンチャネルに及ぼす作用

添付資料 4.2.1.3.5、4.2.1.3.6

KLH-2109 コリン塩の心血管イオンチャネルに及ぼす作用を hNaV1.5（peak 及び late 電流）、hCaV1.2 (L-type)、hKv4.3 (Ito)、hKir2.1、hKCNQ1/E1 (Iks)及び hKv1.5 を遺伝子導入した CHO 細胞株又は HEK293 細胞株を用いて評価した。

KLH-2109 コリン塩は 100 µmol/L まで心血管イオンチャネルに影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.6 安全性薬理試験に対する考察

KLH-2109 コリン塩の 2000 mg/kg までを雌ラットに単回経口投与した結果、中枢神経系に影響を及ぼさず、KLH-2109 コリン塩の 1000 mg/kg までを雌サルに単回経口投与した結果、血圧、心拍数、ECG パラメータ、呼吸系及び体温に影響を及ぼさなかった。加えて、KLH-2109 コリン塩の 100 µmol/L は *in vitro* 心血管系試験において心血管イオンチャネル及びモルモットの摘出乳頭筋の活動電位パラメータに影響を及ぼさなかった。

安全性薬理試験における無影響量又は無毒性量での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ を表 2.6.2.4.6-1 に示す。

表 2.6.2.4.6-1　　安全性薬理試験の無影響量又は無毒性量における TK パラメータ

Species (Study No.)	**NOEL/ NOAEL**	**Exposure in females at NOEL/NOAEL**			
		KLH-2109		**KP017**	
		C_{max} [ng/mL] total ***free***	**$AUC_{0\text{-}24}$ [ng·hr/mL] total** ***free***	**C_{max} [µg/mL] total** ***free***	**$AUC_{0\text{-}24}$ [µg·hr/mL] total** ***free***
Rat [a] (11075)	2000 mg/kg	306675	4745131	2524	21958
		1687	*26098*	*14*	*121*
Monkey [b] (1632-031)	1000 mg/kg	194250	2643073	2683	32403
		7187	*97794*	*52*	*632*
Cardiovascular ion channels (11083) (18-OBE2109-008) (19-OBE2109-001) Papillary muscle ([redacted])	100 µmol/L	–	–	–	–
		50842	–	–	–

非結合形の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$: KLH-2109 の非結合形分率；マウス 1.55%、ラット 0.55%、サル 3.7%、ヒト 0.8%（試験番号 DMPK[redacted]-0065）、KP017 の非結合形分率；マウス 3.25%、ラット 0.55%、サル 1.95%、ヒト 0.5%（試験番号 DMPK[redacted]-0011）、[a] 試験番号 11070 における雌動物の TK データ、
[b] 試験番号 1632-029 における雌動物の TK データ

臨床用量（200 mg/日）におけるヒト定常状態での曝露量を表 2.6.2.4.6-2 に示す。

表 2.6.2.4.6-2　　臨床用量（200 mg/日）におけるヒト定常状態での曝露量

Species (Study No.)	Duration (Days)	Dose (mg/day)	KLH-2109		KP017	
			C_{max} [ng/mL] total *free*	AUC_{τ} [ng·h/mL] total *free*	C_{max} [ng/mL] total *free*	AUC_{τ} [ng·h/mL] total *free*
Human (KLH1101)	9 [a]	200	41880.5	412144.6	2159.0	19676.1
			335	*3297*	*11*	*98*

試験番号 KLH1101: CSR Table 14.2.1-12 / 14.2.1-16 より引用.
[a] Day 3～9 の 7 日間、治験薬を反復投与

安全性薬理試験の無影響量又は無毒性量における曝露量と臨床用量（200 mg/日）におけるヒト曝露量の比較を表 2.6.2.4.6-3 に示す。

表 2.6.2.4.6-3　　安全性薬理試験の無影響量又は無毒性量における曝露量と臨床用量（200 mg/日）におけるヒト曝露量の比較

Species (Study No.)	NOEL/ NOAEL	Therapeutic index			
		KLH-2109		KP017	
		C_{max} [ng/mL] total *free*	$AUC_{0\text{-}24}$ [ng·hr/mL] total *free*	C_{max} [µg/mL] total *free*	$AUC_{0\text{-}24}$ [µg·hr/mL] total *free*
Rat [a] (11075)	2000 mg/kg	7.3	11.5	1.2	1.1
		5.0	*7.9*	*1.3*	*1.2*
Monkey [b] (1632-031)	1000 mg/kg	4.6	6.4	1.2	1.6
		21.5	*29.7*	*4.7*	*6.4*
Cardiovascular ion channels (11083) (18-OBE2109-008) (19-OBE2109-001) Papillary muscle ([redacted])	100 µmol/L	–	–	–	–
		151.8	–	–	–

[a] 試験番号 11070 における雌動物の TK データ、[b] 試験番号 1632-029 における雌動物の TK データ

以上、KLH-2109 コリン塩は中枢神経系、心血管系、呼吸系及び体温に影響を及ぼさなかった。安全性薬理試験における KLH-2109 の曝露量はヒト臨床用量（200 mg/日）における曝露量を上回っていた。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

該当試験なし

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 KLH-2109 コリン塩の薬理作用

GnRH 受容体はクラス A に分類される 7 回膜貫通型の G タンパク質共役型受容体（G protein-coupled receptor; GPCR）であり [3]、Gαq/11 とカップリングしている。その活性化により、細胞内にカルシウムイオン（Ca^{2+}）が流入する [8]。KLH-2109 コリン塩の薬理学的特性を検討するにあたり、*in vitro* 試験として GnRH 受容体に対する結合親和性及び Ca^{2+}流入を指標とした機能性を評価した。

[^{125}I]-[D-Trp^{6}]-LHRH を放射性リガンドとした受容体結合試験において、KLH-2109 はヒト及びカニクイザル GnRH 受容体に対して高い結合親和性を示し、ラット GnRH 受容体に対しても、ヒト及びカニクイザルより低いものの、結合親和性を示した。さらに、ヒト GnRH 受容体を安定的に発現させた HEK293 細胞を用いた機能性試験において、KLH-2109 はヒト GnRH 受容体に対し濃度依存的な拮抗作用を示した。これら結果より、本薬はヒト下垂体前葉の GnRH 受容体に結合し、拮抗作用を示すことが示唆された。既存の非ペプチド性 GnRH 受容体アンタゴニストのヒトとげっ歯類の GnRH 受容体に対する結合親和性には種差があることが報告されている [9), 10)]。一方、KLH-2109 はラット受容体に対して結合親和性を示したことから、ラットを用いて *in vivo* における本薬の有効性及び安全性を評価した。

In vivo 試験において、KLH-2109 コリン塩は Leuprolide により誘発した雄ラットの LH 分泌を有意に抑制し、その作用の持続時間は用量の増加に伴って延長した。また、KLH-2109 コリン塩は発情前期雌ラットの E2 分泌を有意に抑制し、KLH-2109 コリン塩の LH 及びエストロゲン分泌抑制作用が確認された。これらの結果より、KLH-2109 コリン塩はラットの GnRH 受容体を介してホルモン分泌抑制作用を示すとともに、ラットにおける本薬の有効性が確認された。

月経周期は、視床下部−下垂体−卵巣−子宮系が協調して制御されている。また、ゴナドトロピン及び性ホルモンの周期的な変動も関与している [8]。カニクイザルは季節性の発情周期を示さず、ヒトに近い性周期（1 ヵ月間）を有しており、月経及び性ホルモン濃度の測定を組み合わせた月経周期のモニタリングが可能な動物種である [11), 12)]。そこで、カニクイザルを用いて、KLH-2109 コリン塩の LH 分泌に対する作用及び月経周期への影響を評価した。OVX 処置した雌カニクイザルにおいて、KLH-2109 コリン塩は血清中 LH 濃度を低下させた。通常、GnRH の分泌は性ホルモンのフィードバックによって制御されている。OVX によりエストロゲンが減少すると、GnRH 分泌に対する負のフィードバック機構が欠如し、LH の恒常的な上昇が観察される [13)]。よって、OVX 処置カニクイザルは薬物の LH 分泌に対する変化を評価する上で有用なモデルであると考えられた。性成熟した雌カニクイザルにおいて、KLH-2109 コリン塩の反復投与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。LH と E2 濃度は GnRH のパルス状分泌により調節されているが、E2 濃度が一定レベルを超えると GnRH/LH サージとそれに伴う排卵が誘発され、月経周期が進行する [8]。したがって、KLH-2109 コリン塩による月経周期の停止又は延長は、GnRH シグナルとその下流にある LH 及び E2 の相互作用が持続的に抑制された結果であると示唆された。また、月経周期が停止又は延長したすべての KLH-2109 コリン塩投与群において、投与期間終了後、ホルモン分泌及び定期的な月経周期は速やかに回復した。このことから、KLH-2109 コリン塩による作用は可逆的であることが示唆された。

ラット子宮内膜症モデルにおいて、KLH-2109 コリン塩は子宮内膜切片移植部位の嚢胞体積を縮小させた。本試験では子宮内膜切片が腎被膜下で生着することは確認しているが、子宮筋組織の生着は確認していない。しかしながら、移植切片には筋組織が含まれていること、また、移植片が E2 依存的に増殖することを観察し、移植部位で筋組織が生着しているという報告[14)]もあることから、本モデルは子宮筋腫の評価にも有用であると思われる。

以上、KLH-2109 コリン塩は 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低下させることにより子宮筋腫を改善すると考えられる。

2.6.2.6.2 臨床との関連性（有効投与量）

KLH-2109 コリン塩の臨床推奨用量は、KLH-2109 として 200 mg/日である。動物試験では、カニクイザルにおいて、KLH-2109 コリン塩は、KLH-2109 として 50 mg/kg/日（25 mg/kg, b.i.d.）以上の用量で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した。また、ラット子宮内膜症モデルにおいて、KLH-2109 コリン塩は、KLH-2109 として 100 mg/kg/日（50 mg/kg, b.i.d.）以上の用量で有意に嚢胞体積を縮小させた。一方、KLH-2109 のカニクイザル及びラット GnRH 受容体に対する Ki 値は 75.2 及び 274 nmol/L であり、それぞれヒト GnRH 受容体に対する Ki 値（27.4 nmol/L）の 2.7 及び 10 倍であった。本用量、並びに Ki 値を考慮して算出した KLH-2109 としてのヒト等価用量は[15)]、カニクイザル及びラットにおいて、それぞれ 353 及び 97 mg であり（ヒト体重を 60 kg として算出）、臨床推奨用量との比は 0.5～1.8 倍であった。

血漿中薬物濃度で比較した場合、カニクイザルに 25 mg/kg を経口投与したときに相当する、ヒト経口投与時の推定 C_{max}（43265 ng/mL：サルに 3 mg/kg を経口投与後の C_{max} = 14249 ng/mL [2.6.4.3.1.3] 及び Ki 値を考慮して算出した推定値）及びラットに 50 mg/kg を経口投与したときに相当する、ヒト経口投与時の推定 C_{max}（17106 ng/mL：ラットに 30 mg/kg を経口投与後の C_{max} = 102636 ng/mL [2.6.4.3.1.2] 及び Ki 値を考慮して算出した推定値）と、臨床推奨用量である 200 mg/日を日本人の健康閉経前女性に 7 日間反復経口投与したときの C_{max}（41880.5 ng/mL：表 2.6.2.4.6-2 より引用）との比は 0.4～1.0 倍であった。

以上より、動物試験で有効性を示した用量から算出したヒト等価用量と臨床推奨用量、並びにそのときの血漿中薬物濃度の間に大きな乖離はないと考えられた。

2.6.2.7 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

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) Neill JD. GnRH and GnRH receptor genes in the human genome. Endocrinology. 2002;143(3):737-43.

3) Millar RP, Lu ZL, Pawson AJ, et al. Gonadotropin-releasing hormone receptors. Endocr Rev. 2004;25(2):235-75.

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.

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.

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.

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.

8) Coss D. Regulation of reproduction via tight control of gonadotropin hormone levels. Mol Cell Endocrinol. 2018;463:116-30.

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.

10) Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. MULTI-DISCIPLINE REVIEW. New Drug Application : 210450. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210450Orig1s000MultiD.pdf

11) Herbison AE. A simple model of estrous cycle negative and positive feedback regulation of GnRH secretion. Front Neuroendocrinol. 2020;57:100837.

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.

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.

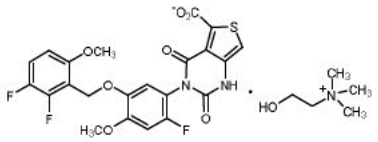
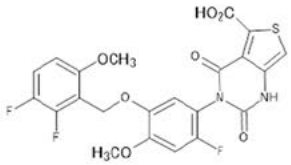
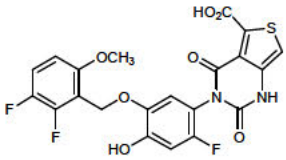
14) Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y, et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. Eur J Endocrinol. 1998;138(2):216-26.

15) USFDA. Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Adult Healthy Volunteer. Rockville, MD: US Food and Drug Administration; 2005.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.3.2.1 ヒト、カニクイザル及びラット GnRH 受容体に対する結合親和性 4
2.6.3.2.2 ヒト GnRH 受容体に対する拮抗作用 5
2.6.3.2.3 ラットにおける Leuprolide 誘発 LH 分泌に対する作用 6
2.6.3.2.4 ラットにおける E2 分泌に対する作用 6
2.6.3.2.5 卵巣摘出（OVX）カニクイザルにおける LH 分泌に対する作用 7
2.6.3.2.6 カニクイザルにおけるホルモン動態及び月経周期に対する作用 7
2.6.3.2.7 ラット子宮内膜症モデルに対する作用 8
2.6.3.2.8 代謝物のヒト GnRH 受容体に対する結合親和性 8
2.6.3.3 副次的薬理試験 9
2.6.3.3.1 KLH-2109の各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターに対する結合親和性 9
2.6.3.3.2 KLH-2109 の各種受容体及びトランスポーターに対する結合親和性 9
2.6.3.4 安全性薬理試験 10
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 11

化合物一覧

略号・一般名	化学名	構造式	由来
KLH-2109 コリン塩 （KLH-2109 Choline） リンザゴリクスコリン （Linzagolix Choline）	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		原薬
KLH-2109	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		原薬のフリー体
KP017	3-{5-[(2,3-difluoro-6-methoxyphenyl)methoxy]-2-fluoro-4-hydroxyphenyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[3,4-*d*]pyrimidine-5-carboxylic acid		代謝物

略号一覧

略号	略していない表現	内容
b.i.d.	Twice a day (bis in die)	1 日 2 回
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
E2	Estradiol	エストラジオール
F	Female	雌
GABA	Gamma-amino butyric acid	γ-アミノ酪酸
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone	性腺刺激ホルモン（ゴナドトロピン：Gn）放出ホルモン
hCaV1.2 (L type)	Human L-type calcium channel 1.2	ヒト L 型カルシウムチャネル 1.2
HEK293 細胞	Human Embryonic Kidney cells 293	ヒト胎児腎臓由来 293 細胞
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル関連遺伝子
hKv4.3	Human Kv4.3 potassium channel	ヒト Kv4.3 カリウムチャネル
hKir2.1	Human Kir2.1 potassium channel	ヒト Kir2.1 カリウムチャネル
hKCNQ1/E1	Human KCNQ1/E1 potassium channel	ヒト KCNQ1/E1 カリウムチャネル
hKv1.5	Human Kv1.5 potassium channel	ヒト Kv1.5 カリウムチャネル
hNaV1.5	Human sodium channel 1.5	ヒトナトリウムチャネル 1.5
IC_{50}	Inhibitory concentration	50%阻害濃度
Iks	Slow rectifier potassium channel	緩徐活性型遅延整流性カリウムチャネル
Ito	Transient outward potassium channel	一過性外向きカリウムチャネル
Ki	Inhibition constant	結合阻害定数
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
OVX	Ovariectomy	卵巣摘出
SD	Sprague-Dawley	—

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：KLH-2109 コリン塩

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Primary Pharmacodynamics					
Binding affinity for human GnRH receptors	*In vitro*	–	Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.	KLH-11001	4.2.1.1.1
Binding affinity for cynomolgus monkey GnRH receptors	*In vitro*	–	Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.	KLH-11002	4.2.1.1.2
Binding affinity for rat GnRH receptors	*In vitro*	–	Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.	KLH-11003	4.2.1.1.3
Antagonistic action on the human GnRH receptors	*In vitro*	–	Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.	KLH-11008	4.2.1.1.4
Effect on leuprolide-induced LH secretion in rats	Rat	Oral	Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.	KLH-11005	4.2.1.1.5
Effect on E2 secretion in rats	Rat	Oral	Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.	KLH-11006	4.2.1.1.6
Pharmacological characterization of linzagolix, a novel, orally active, non-peptide antagonist of gonadotropin-releasing hormone receptors	Monkey	Oral	Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.	Clin Exp Pharmacol Physiol. 2022;49(10):1082-93.	4.2.1.1.7
Effect on experimental model of endometriosis in rats	Rat	Oral	Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.	KLH-11007	4.2.1.1.8
Binding affinity of the main metabolite KP017 for human GnRH receptors	*In vitro*	–	Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.	KLH-11004	4.2.1.1.9
Secondary Pharmacodynamics					
Binding of KLH-2109 Choline to Various Receptors	*In vitro*	–	[redacted]	[redacted]	4.2.1.2.1
Effect of KLH-2109 on Various Receptors	*In vitro*	–			4.2.1.2.2
Safety Pharmacology					
Effects on the central nervous system	Rat	Oral	Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.	11075 a)	4.2.1.3,1
Effect on the cardiovascular and respiratory system	Monkey	Oral	[redacted]	1632-031 a)	4.2.1.3.2
Effects on hERG current	*In vitro*	–	Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.	11083 a)	4.2.1.3.3
Effects on action potential parameters in isolated Hartley guinea pig papillary muscles	*In vitro*	–	[redacted]	[redacted] a)	4.2.1.3.4
Effect on ion channels	*In vitro*	–		18-OBE2109-008	4.2.1.3.5
Effect on ion channel	*In vitro*	–		19-OBE2109-001	4.2.1.3.6
Pharmacodynamic Drug Interactions					
No dedicated studies of this type were conducted.					

a) GLP 適用試験

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.6.3.2.1 ヒト、カニクイザル及びラット GnRH 受容体に対する結合親和性

被験物質：KLH-2109 コリン塩

Type of Study: Binding affinity for human GnRH receptors
Study Number: KLH-11001
Test System: Human GnRH receptor expressing plasma membrane (*in vitro*)
Location in CTD: 4.2.1.1.1

Drug	Concentrations (mol/L)	Key results
		Ki value (nmol/L) [a)]
KLH-2109	1×10^{-10}～3×10^{-5} (Ratio: 3)	27.4 ± 4.12
Cetrorelix	1×10^{-12}～3×10^{-7} (Ratio: 3)	0.239 ± 0.0321

a) 表中の Ki 値は 4 回の試験で得られたデータの平均値±標準誤差を示す。

被験物質：KLH-2109 コリン塩

Type of Study: Binding affinity for cynomolgus monkey GnRH receptors
Study Number: KLH-11002
Test System: Cynomolgus monkey GnRH receptor expressing plasma membrane (*in vitro*)
Location in CTD: 4.2.1.1.2

Drug	Concentrations (mol/L)	Key results
		Ki value (nmol/L) [a)]
KLH-2109	1×10^{-10}～3×10^{-5} (Ratio: 3)	75.2 ± 16.1
Cetrorelix	1×10^{-12}～3×10^{-7} (Ratio: 3)	0.225 ± 0.0227

a) 表中の Ki 値は 4 回の試験で得られたデータの平均値±標準誤差を示す。

2.6.3.2.1 ヒト、カニクイザル及びラット GnRH 受容体に対する結合親和性（続き）

被験物質：KLH-2109 コリン塩

Type of Study:	Binding affinity for rat GnRH receptors	Study Number:	KLH-11003
Test System:	Rat GnRH receptor expressing plasma membrane (*in vitro*)	Location in CTD:	4.2.1.1.3

Drug	Concentrations (mol/L)	Key results
		Ki value (nmol/L) [a)]
KLH-2109	3×10^{-10}～1×10^{-4} (Ratio: 3)	274 ± 40.9
Cetrorelix	1×10^{-12}～3×10^{-7} (Ratio: 3)	0.101 ± 0.0336

a) 表中の Ki 値は 4 回の試験で得られたデータの平均値±標準誤差を示す。

2.6.3.2.2 ヒト GnRH 受容体に対する拮抗作用

被験物質：KLH-2109 コリン塩

Type of Study:	Antagonistic action on the human GnRH receptors	Study Number:	KLH-11008
Test System:	HEK293 cells stably expressing human GnRH receptors (*in vitro*)	Location in CTD:	4.2.1.1.4

Drug	Concentrations (mol/L)	Key results
		IC_{50} value (nmol/L) [a)]
KLH-2109	3×10^{-11}～1×10^{-5} (Ratio: 3)	36.7 ± 1.10
Cetrorelix	3×10^{-11}～1×10^{-5} (Ratio: 3)	19.9 ± 1.39

a) 表中の Ki 値は 4 回の試験で得られたデータの平均値±標準誤差を示す。

2.6.3.2.3 ラットにおける Leuprolide 誘発 LH 分泌に対する作用

被験物質：KLH-2109 コリン塩

Type of Study: Effect on leuprolide-induced LH secretion in rats
Study Number: KLH-11005
Test System: Rat/SD/Male
Location in CTD: 4.2.1.1.5
Route of administration: Single oral dose

Drug	Doses (mg/kg)	Evaluation time	Key results
			Plasma LH concentration
KLH-2109 Choline	10, 30 and 100 [a)]	2hr after administration of leuprolide [c)]	KLH-2109 Choline inhibited LH secretion due to leuprolide induction in a dose-dependent manner. There was a significant inhibition compared with control group up to 12hr after administration at 10 mg/kg, and up to 16hr after administration at 30 and 100 mg/kg.
Cetrorelix	0.00125, 0.005 and 0.02 [b)]		Cetrorelix inhibited LH secretion due to leuprolide induction in a dose-dependent manner. There was a significant inhibition compared with control group up to 12hr after administration at 0.00125 and 0.02 mg/kg, and up to 16hr after administration at 0.005 mg/kg.

a) KLH-2109 としての投与量を示す。
b) 単回皮下投与
c) 被験物質は Leuprolide 投与の 1、4、8、12、16 及び 27 時間前に投与した。

2.6.3.2.4 ラットにおける E2 分泌に対する作用

被験物質：KLH-2109 コリン塩

Type of Study: Effect on E2 secretion in rats
Study Number: KLH-11006
Test System: Rat/SD/Female
Location in CTD: 4.2.1.1.6
Route of administration: Single oral dose

Drug	Doses (mg/kg)	Evaluation time	Key results
			Serum E2 concentration
KLH-2109 Choline	25, 50 and 100 [a)]	1, 2, 4, 8, 12 and 24hr after administration	KLH-2109 Choline significantly reduced E2 concentrations in serum in pro-estrus female rats in a dose-dependent manner up to 24hr when compared with the control group.

a) KLH-2109 としての投与量を示す。

2.6.3.2.5 卵巣摘出（OVX）カニクイザルにおける LH 分泌に対する作用

被験物質：KLH-2109 コリン塩

Type of Study:	Pharmacological characterization of linzagolix, a novel, orally active, non-peptide antagonist of gonadotropin-releasing hormone receptors	Study Number:	Clin Exp Pharmacol Physiol. 2022;49(10):1082-93.
Test System:	Cynomolgus monkey/Female	Location in CTD:	4.2.1.1.7
Route of administration:	Single oral dose		

Drug	Doses (mg/kg)	Evaluation time	Key results
KLH-2109 Choline	0.3, 1, 3, 10, 25, 50 and 100 a)	1, 2, 4, 8, 24 and 48hr after administration	KLH-2109 Choline immediately suppressed the serum LH in a dose dependent manner. The maximum LH reduction was observed between 8-24hr after drug administration. Maximum reduction of LH was approximately 80% at 25-100 mg/kg.

a) KLH-2109 としての投与量を示す。

2.6.3.2.6 カニクイザルにおけるホルモン動態及び月経周期に対する作用

被験物質：KLH-2109 コリン塩

Type of Study:	Pharmacological characterization of linzagolix, a novel, orally active, non-peptide antagonist of gonadotropin-releasing hormone receptors	Study Number:	Clin Exp Pharmacol Physiol. 2022;49(10):1082-93.
Test System:	Cynomolgus monkey/Female	Location in CTD:	4.2.1.1.7
Route of administration:	Repeated oral dose (60～99 days, b.i.d.) a)		

Drug	Doses (mg/kg)	Evaluation period	Key results
KLH-2109 Choline	10, 25 and 50 b)	Approximately 180～280 days	The vehicle treatment (3 animals) did not change menstrual cycle or hormone secretion patterns. KLH-2109 Choline at 10 mg/kg, b.i.d. partially inhibited E2 and LH surges. At 25 and 50 mg/kg, b.i.d., the cyclic hormone surges were completely suppressed in 3/4 and 4/4 animals, respectively.

a) b.i.d.: 1 日 2 回
b) KLH-2109 としての投与量を示す。

2.6.3.2.7 ラット子宮内膜症モデルに対する作用

被験物質：KLH-2109 コリン塩

Type of Study:	Effect on experimental model of endometriosis in rats	Study Number:	KLH-11007
Test System:	Rat/SD/Female	Location in CTD:	4.2.1.1.8
Route of administration:	Repeated oral dose (14 days, b.i.d.) [a)]		

Drug	Doses (mg/kg)	Evaluation time	Key results
			Cyst dimensions
KLH-2109 Choline	50, 100 and 200 [b)]	The day after final administration.	Cyst dimensions in KLH-2109 Choline groups (more than 50 mg/kg, b.i.d.) were significantly lower than in the control group.
Dienogest	0.25, 0.5 and 1	The day after final administration.	Cyst dimensions in dienogest groups (1 mg/kg, b.i.d.) were significantly lower than in the control group.

a) b.i.d.: 1 日 2 回
b) KLH-2109 としての投与量を示す。

2.6.3.2.8 代謝物のヒト GnRH 受容体に対する結合親和性

被験物質：KP017

Type of Study:	Binding affinity of the main metabolite KP017 for human GnRH receptors	Study Number:	KLH-11004
Test System:	Human GnRH receptor expressing plasma membrane (*in vitro*)	Location in CTD:	4.2.1.1.9

Drug	Concentrations (mol/L)	Key results
		Ki value (nmol/L) [a)]
KP017	1×10^{-10}～3×10^{-5} (Ratio: 3)	121 ± 22.6

a) 表中の Ki 値は 4 回の試験で得られたデータの平均値±標準誤差を示す。

2.6.3.3 副次的薬理試験

2.6.3.3.1 KLH-2109 の各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターに対する結合親和性

被験物質：KLH-2109 コリン塩

Type of Study: Binding of KLH-2109 Choline to Various Receptors
Study Number: [redacted]
Test System: 70 receptors, ion channel and transporters (45 human; 20 rat; 4 guinea pig; 1 rabbit) (*in vitro*)
Location in CTD: 4.2.1.2.1

Drug	Concentrations (mol/L)	Test System	Key results [a)]	
			Assay name	Inhibition (%)
KLH-2109	1×10^{-5}	Human (recombinant)	Angiotensin AT1	12.02
		Human (non-recombinant)	Angiotensin AT2	29.69
		Human (recombinant)	Bradykinin B2	23.02
		Rat (non-recombinant)	GABA A (Agonist site)	12.67
		Human (recombinant)	Neurokinin NK3	18.99
		Human (recombinant)	Nicotinic	16.23
		Rat (non-recombinant)	Vasopressin V1	19.51

a) 表中に記載以外の各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーター（63 種）の阻害率：10%未満

2.6.3.3.2 KLH-2109 の各種受容体及びトランスポーターに対する結合親和性

被験物質：KLH-2109 コリン塩

Type of Study: Effect of KLH-2109 on Various Receptors
Study Number: [redacted]
Test System: 5 receptors and transporters (4 human; 1 rat) (*in vitro*)
Location in CTD: 4.2.1.2.2

Drug	Concentrations (mol/L)	Test System	Key results	
			Assay name	Inhibition (%)
KLH-2109	1×10^{-5}	Human (recombinant)	Cannabinoid CB1	– [a)]
		Human (recombinant)	Cannabinoid CB2	– [a)]
		Human (recombinant)	Dopamine D2 long	– [a)]
		Human (recombinant)	Dopamine D3	– [a)]
		Rat (non-recombinant)	GABA transporter	– [a)]

a) 阻害率：10%未満

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：KLH-2109 コリン塩

Organ Systems Evaluated	Species/Strain	Method of Administration	Doses	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number	Location in CTD
Central nervous system	Rat/Crl:CD(SD)	Oral (gavage)	20, 200, 2000 mg/kg	6F/dose	There were no effects on behavior and physiological parameters up to 2000 mg/kg.	Yes	11075	4.2.1.3.1
Cardiovascular system, respiratory system and body temperature	Monkey/Cynomolgus	Oral (gavage)	10, 100, 1000 mg/kg	Single group crossover; 4F	KLH-2109 was well tolerated and had no effects on cardiovascular parameters, respiratory parameters or body temperature up to 1000 mg/kg.	Yes	1632-031	4.2.1.3.2
Cardiovascular system	hERG-transfected human embryonic kidney (HEK) 293 cells	*In vitro*	1, 10 and 100 µmol/L	Not applicable	KLH-2109 had no effects on the hERG tail current up to 100 µmol/L.	Yes	11083	4.2.1.3.3
Cardiovascular system	Isolated guinea pig papillary muscles	*In vitro*	1, 10 and 100 µmol/L	Not applicable	KLH-2109 had no effects on the action potential parameters up to 100 µmol/L.	Yes	[redacted]	4.2.1.3.4
Cardiovascular system	CHO or HEK293 cell lines stably expressing the full-length ion channels hNaV1.5 peak and late current, hCaV1.2 (L-type), hKv4.3 (Ito), hKir2.1 and hKCNQ1/E1 (Iks)	*In vitro*	Up to 100 µmol/L	Not applicable	KLH-2109 did not affect ion currents through hNaV1.5 peak and late current, hCaV1.2 (L-type), hKv4.3 (Ito), hKir2.1 and hKCNQ1/E1 (Iks) channels up to 100 µmol/L.	No	18-OBE2109-008	4.2.1.3.5
Cardiovascular system	CHO cell lines stably expressing the full-length ion channels hKv1.5	*In vitro*	Up to 100 µmol/L	Not applicable	KLH-2109 did not affect ion currents through hKv1.5 channels up to 100 µmol/L.	No	19-OBE2109-001	4.2.1.3.6

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし