目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤の変遷 3
2.7.1.1.2 試験の概観 6
2.7.1.1.2.1 製剤間の生物学的同等性試験 6
2.7.1.1.2.2 生物薬剤学試験の概観 6
2.7.1.1.3 分析法の概観 8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1 臨床試験 9
2.7.1.2.1.1 生物学的同等性試験（17-OBE2109-004） 9
2.7.1.2.1.2 第 I 相臨床試験（KLH1101） 9
2.7.1.2.1.3 薬物相互作用（CYP3A4 基質）及び食事の影響試験（16-OBE2109-005） 12
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.1.3.1 臨床試験に用いた製剤間の同等性 12
2.7.1.3.2 食事の影響 13
2.7.1.4 付録 14

略号一覧

略号	略していない表現	内容
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
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
$AUC_{0-\infty}$	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
AUC_{τ}	Area under the concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔における濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
C_{max}	Maximum (maximal) plasma concentration	最大（最高）血漿中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
[redacted]	[redacted]	[redacted]
E2	Estradiol	エストラジオール
EMA	European medicines agency	欧州医薬品庁
[redacted]	[redacted]	[redacted]
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
FSH	Follicle stimulating hormone	卵巣刺激ホルモン
GLP	Good laboratory practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GM	Geometric mean	幾何平均
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
[redacted]	[redacted]	[redacted]
IS	Internal standard	内標準物質
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MAD	Multiple ascending dose	反復漸増投与
NA	Not assessed	未評価
NET	Norethisterone	ノルエチステロン
PK	Pharmacokinetic (s)	薬物動態
QC	Quality control	クオリティーコントロール
RE	Relative error	相対誤差
SAD	Single ascending dose	単回漸増投与
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
T_{max}	Time of maximum drug concentration	最大血漿中濃度到達時間
ULOQ	Upper limit of quantification	定量上限

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤の変遷

主な臨床試験に使用した製剤を表 2.7.1.1.1-1 に示す。

第 I 相臨床試験（KLH1101）では、[redacted]により製造した 12.5 及び 50 mg のフィルムコーティング錠（[redacted]）を使用した。海外子宮内膜症第 II 相試験及び海外第 III 相試験では、高含量製剤を製造するのに適した[redacted]を選択し、[redacted]で製造した 50、75 及び 100 mg のフィルムコーティング錠（[redacted]）を使用した。本製剤は患者の服用量を低減させるため、製剤中の有効成分濃度を上げる方針としたが、臨床試験製剤において規格には適合していたものの、含量及び製剤均一性の低下が認められたため、国内市販用製剤として[redacted]の開発は断念した。そこで、国内市販用製剤の製造工程の開発を目的に、高濃度錠剤を製造するのに適した[redacted]で製造した 75、100 及び 200 mg のフィルムコーティング錠（[redacted]）を国内市販予定製剤として開発し、[redacted]の 100 mg 錠を国内第 III 相試験に使用した。

[redacted]及び[redacted]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]、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。

各臨床試験に使用した製剤の情報を表 2.7.1.1.1-2 に示す。

表 2.7.1.1.1-1　　主な臨床試験に使用した製剤

試験番号	試験開始日	臨床試験	区分	製剤	製法
海外臨床試験					
KLH1101	20[redacted]	第 I 相臨床試験	臨床薬理	KLH-2109 錠 12.5 mg KLH-2109 錠 50 mg	[redacted]
15-OBE2109-001	20	海外子宮内膜症第 II 相試験	有効性・安全性	KLH-2109 錠 50 mg KLH-2109 錠 75 mg KLH-2109 錠 100 mg	
16-OBE2109-005	20	食事の影響試験 a)	臨床薬理	KLH-2109 錠 100 mg	
16-OBE2109-008	20	海外第 III 相試験	有効性・安全性	KLH-2109 錠 100 mg	
16-OBE2109-009	20				
17-OBE2109-004	20	生物学的同等性試験	臨床薬理	KLH-2109 錠 100 mg	
				KLH-2109 錠 100 mg	
国内臨床試験					
KLH2301	20	国内第 III 相試験	有効性・安全性	KLH-2109 錠 100 mg	
KLH2302	20				

a) 薬物相互作用（CYP3A4 基質）及び食事の影響試験

表 2.7.1.1.1-2　　臨床試験に使用した製剤

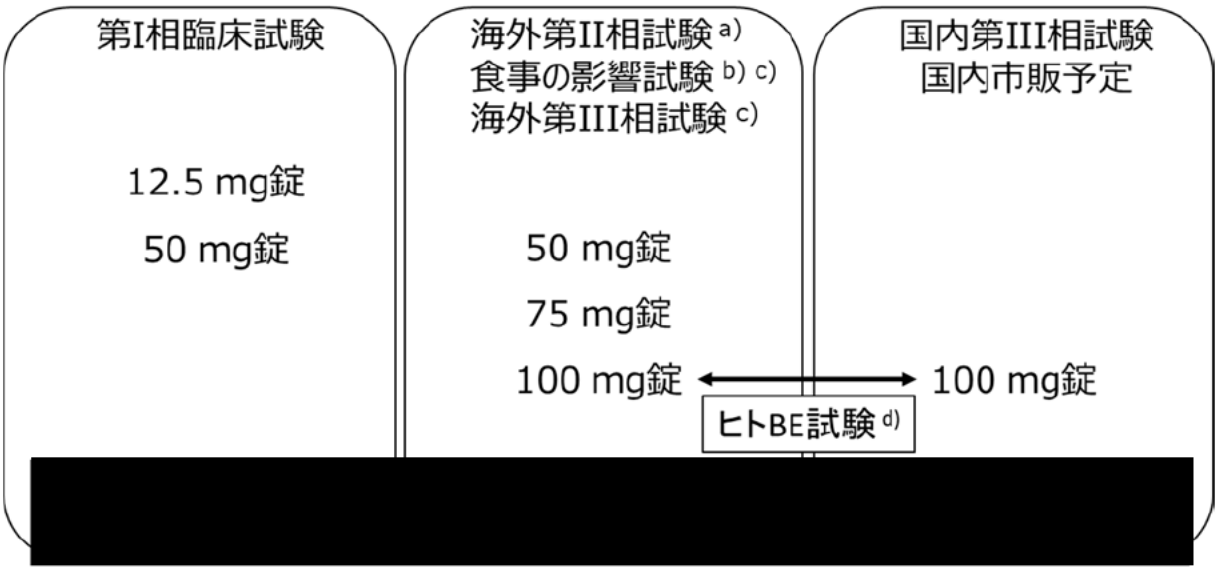
試験番号	試験開始日	臨床試験	区分	製剤	ロット番号	製法
海外臨床試験						
KLH1101	20[redacted]	第 I 相臨床試験	臨床薬理	KLH-2109 錠 12.5 mg	[redacted]	
				KLH-2109 錠 50 mg		
KLH1103	20	マスバランス試験	臨床薬理	KLH-2019 200 mg 経口液		
15-OBE2109-001	20	海外子宮内膜症第 II 相試験（EDELWEISS）	有効性・安全性	KLH-2109 錠 50 mg		
				KLH-2109 錠 75 mg		
				KLH-2109 錠 100 mg		
16-OBE2109-005	20	薬物相互作用（CYP3A4 基質）及び食事の影響試験	臨床薬理	KLH-2109 錠 100 mg		
16-OBE2109-008	20	海外第 III 相試験（PRIMROSE 1）	有効性・安全性	KLH-2109 錠 100 mg		
16-OBE2109-009	20	海外第 III 相試験（PRIMROSE 2）	有効性・安全性	KLH-2109 錠 100 mg		

試験番号	試験開始日	臨床試験	区分	製剤	ロット番号	製法
					[redacted]	
17-OBE2109-001	20[redacted]	QT/QTc 試験	臨床薬理	KLH-2109 錠 100 mg		
17-OBE2109-004	20	生物学的同等性試験	臨床薬理	KLH-2109 錠 100 mg		
17-OBE2109-006	20	薬物相互作用試験（OATP1B1/1B3 阻害薬）	臨床薬理	KLH-2109 錠 200 mg		
18-OBE2109-006	20	薬物相互作用試験（CYP2C8 基質）	臨床薬理	KLH-2109 錠 100 mg		
18-OBE2109-007	20	薬物相互作用試験（OAT3 基質）	臨床薬理	KLH-2109 錠 100 mg		
18-OBE2109-009	20	肝機能低下者試験	臨床薬理	KLH-2109 錠 100 mg		
18-OBE2109-010	20	腎機能低下者試験	臨床薬理	KLH-2109 錠 100 mg		
22-OBE2109-001	20	薬物相互作用試験（OATP1B1 基質）	臨床薬理	KLH-2109 錠 200 mg		
国内臨床試験						
KLH1201	20	国内子宮内膜症前期第 II 相試験（1）	有効性・安全性	KLH-2109 錠 50 mg		
				KLH-2109 錠 100 mg		
KLH1202	20	国内子宮内膜症前期第 II 相試験（2）	有効性・安全性	KLH-2109 錠 50 mg		
				KLH-2109 錠 100 mg		
KLH1203	20	国内子宮内膜症前期第 II 相試験（3）	有効性・安全性	KLH-2109 錠 75 mg		
KLH1204	20	国内子宮内膜症後期第 II 相試験	有効性・安全性	KLH-2109 錠 25 mg		
				KLH-2109 錠 50 mg		
KLH2301	20	国内第 III 相試験（1）	有効性・安全性	KLH-2109 錠 100 mg		
KLH2302	20	国内第 III 相試験（2）	有効性・安全性	KLH-2109 錠 100 mg		

2.7.1.1.2 試験の概観

2.7.1.1.2.1 製剤間の生物学的同等性試験

主な臨床試験で使用した製剤及び国内市販用製剤の生物学的同等性の関係を図 2.7.1.1.2.1-1 に示す。



a) 海外子宮内膜症第 II 相試験（15-OBE2109-001）
b) 薬物相互作用（CYP3A4 基質）及び食事の影響試験（16-OBE2109-005）
c) 100 mg 錠のみ使用
d) KLH-2109 錠 100 mg の処方及び製法変更に伴う生物学的同等性試験（17-OBE2109-004）
BE：生物学的同等性

図 2.7.1.1.2.1-1　主な臨床試験で使用した製剤及び国内市販用製剤の生物学的同等性の関連性

2.7.1.1.2.2 生物薬剤学試験の概観

本剤の生物薬剤学試験の要約を表 2.7.1.1.2.2-1 に示した。

表 2.7.1.1.2.2-1　生物薬剤学試験の要約

試験番号 添付資料番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象	投与量 投与方法	投与例数		投与期間
17-OBE2109-004 5.3.1.2.1	海外 1 施設	無作為化 非盲検 2 期クロスオーバー	健康成人女性	KLH-2109 200 mg [redacted] 製剤及び [redacted] 製剤を単回経口投与	KLH-2109 200 mg 群	20 例	単回投与
KLH1101 5.3.3.1.1	海外 1 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	白人健康 閉経後女性	単回投与パート KLH-2109 12.5、25、50、100、200、400 mg 又はプラセボを単回経口投与	KLH-2109 12.5 mg 群 KLH-2109 25 mg 群 KLH-2109 50 mg 群 KLH-2109 100 mg 群 KLH-2109 200 mg 群 KLH-2109 400 mg 群 プラセボ群	6 例 6 例 6 例 6 例 6 例 6 例 6 例	単回投与
			白人健康 閉経前女性	単回投与パート KLH-2109 100 mg 又はプラセボを単回経口投与	KLH-2109 100 mg 群 プラセボ群	6 例 1 例	単回投与
			白人健康 閉経前女性	反復投与パート KLH-2109 100、200 又は 400 mg 又はプラセボを空腹時（Day1 及び 9）に経口投与並びに朝食後（Day3~8）に 1 日 1 回経口投与	KLH-2109 100 mg 群 KLH-2109 200 mg 群 KLH-2109 400 mg 群 プラセボ群	6 例 6 例 5 例 7 例	単回投与 + 7 日間反復投与
			日本人健康 閉経前女性	反復投与パート KLH-2109 100、200、400 mg 又はプラセボを空腹時（Day1 及び 9）に経口投与並びに朝食後（Day3~8）に 1 日 1 回経口投与	KLH-2109 100 mg 群 KLH-2109 200 mg 群 KLH-2109 400 mg 群 プラセボ群	6 例 5 例 5 例 4 例	単回投与 + 7 日間反復投与
16-OBE2109-005 5.3.3.4.1	海外 1 施設	非盲検 single sequence クロスオーバー	健康成人女性	ステージ 1 ・ミダゾラム 2 mg を空腹時単回経口投与（Day1） ・KLH-2109 200 mg を食後単回経口投与（Day2） ステージ 2 KLH-2109 200 mg を空腹時 1 日 1 回経口投与（Day6～12） ステージ 3 ミダゾラム 2 mg を空腹時単回経口投与+KLH-2109 200 mg を空腹時経口投与（Day13）	KLH-2109 200 mg 群	22 例	単回投与 + 8 日間反復投与

2.7.1.1.3 分析法の概観

臨床試験に用いた生体試料中 KLH-2109 及び KP017 濃度分析法は液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いて確立された。バリデーション結果を表 2.7.1.4-1 及び表 2.7.1.4-2 に要約した。KP017 は、開発初期段階において主要代謝物と推察され分析対象とした。ヒトマスバランス試験において、KP017 は血漿中の薬物関連物質の総曝露量に対し 10%未満の代謝物であることが明らかとなったものの、開発初期段階との一貫性を考慮してヒトマスバランス試験以降の試験においても血漿中 KP017 濃度を測定した。

ヒト血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度分析法は、分析対象物質である KLH-2109 及び KP017 を同時分析することが可能であり、十分な感度と選択性を有することが確認された。KLH-2109 及び KP017 の定量範囲はそれぞれ 10～10000 ng/mL 及び 5～5000 ng/mL であり、回収率、分析単位内及び分析単位間の真度及び精度、特異性、キャリーオーバー、マトリックス効果、希釈の妥当性（10～100 倍の希釈倍率）、室温安定性（24 時間まで）、前処理後安定性（130 時間）、凍結融解安定性（5 回の凍結融解サイクル後）及び長期保存安定性（−24°C±6°C で 379 日間、−75°C±10°C で 379 日間）についてバリデートされた（表 2.7.1.4-1）。

ヒト尿中 KLH-2109 及び KP017 濃度分析法も、十分な感度と選択性を有することが確認された。KLH-2109 及び KP017 の定量範囲はそれぞれ 10～10000 ng/mL 及び 5～5000 ng/mL であり、回収率、分析単位内及び分析単位間の真度及び精度、特異性、キャリーオーバー、マトリックス効果、希釈の妥当性（50 倍の希釈倍率）、室温安定性（25 時間まで）、前処理後安定性（3 日間）、凍結融解安定性（4 回の凍結融解サイクル後）及び長期保存安定性（−75°C±10°C で 330 日間）についてバリデートされた（表 2.7.1.4-1）。

ヒト血清中 KLH-2109 及び KP017 濃度分析法も、十分な感度と選択性を有していることが確認された。KLH-2109 及び KP017 の定量範囲はそれぞれ 10～10000 ng/mL 及び 5～5000 ng/mL であり、回収率、分析単位内及び分析単位間の真度及び精度、特異性、キャリーオーバー、マトリックス効果、希釈の妥当性（2 及び 50 倍の希釈倍率）、室温安定性（24 時間まで）、前処理後安定性（103 時間）、凍結融解安定性（6 回の凍結融解サイクル後）及び長期保存安定性（−24°C±6°C で 365 日間及び−75°C±10°C で 484 日間）についてバリデートされた（表 2.7.1.4-1）。

肝機能及び腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験で、血漿中非結合形 KLH-2109 及び KP017 濃度を定量するため、濃度分析法の適格性を評価した。非結合形 KLH-2109 及び KP017 の定量範囲はそれぞれ 1～1000 ng/mL 及び 0.5～500 ng/mL であり、分析単位内の真度及び精度並びにキャリーオーバーについて確認された（表 2.7.1.4-2）。

以上より、ヒト血漿、血清及び尿中の KLH-2109 及び KP017 濃度測定に用いた分析法は、感度、選択性、特異性、再現性及び適切な定量範囲を有することが確認された。また、前処理後安定性及び長期保存安定性等の検討において、KLH-2109 及び KP017 の安定性が確認された。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 臨床試験

2.7.1.2.1.1 生物学的同等性試験（17-OBE2109-004）

添付資料 5.3.1.2.1

外国人の健康女性 20 例を対象に KLH-2109 [redacted] 製剤 100 mg 錠（標準製剤）2 錠及び KLH-2109[redacted] 製剤 100 mg 錠（試験製剤）2 錠を空腹時に単回経口投与したときの、生物学的同等性及び相対的バイオアベイラビリティを評価した。

KLH-2109 及び KP017 の血漿中薬物動態パラメータ及びその統計学的比較（生物学的同等性）を表 2.7.1.2.1.1-1、表 2.7.1.4-3 及び表 2.7.1.4-4 に示した。

KLH-2109 の C_{max}（幾何平均値、以下同様）及び $AUC_{0-\infty}$（幾何平均値、以下同様）は[redacted]製剤（標準製剤）で 28024.9 ng/mL 及び 376500.0 ng•hr/mL であり、[redacted] 製剤（試験製剤）で 25699.5 ng/mL 及び 371056.2 ng•hr/mL であった。KP017 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は [redacted] 製剤で 1317.3 ng/mL 及び 18558.5 ng•hr/mL であり、[redacted] 製剤で 1299.5 ng/mL 及び 18647.2 ng•hr/mL であった。KLH-2109 の T_{max}（中央値）は、[redacted] 製剤で 1.75 時間、[redacted] 製剤で 2.00 時間であり、KP017 の T_{max} は[redacted] 製剤で 2.00 時間、[redacted] 製剤で 2.00 時間であった。

[redacted] 製剤と [redacted] 製剤を比較したとき、KLH-2109 の C_{max} 及び AUC の幾何平均比の 90% CI は、生物学的同等性の範囲内（0.80～1.25）であった。同様に、KP017 の C_{max} 及び AUC の幾何平均比の 90% CI は、生物学的同等性の範囲内であった。以上より、KLH-2109 の [redacted] 製剤と [redacted] 製剤の生物学的同等性が示された。

表 2.7.1.2.1.1-1　KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（生物学的同等性）

Parameter	Reference*(KLH-2109[redacted])	Test*(KLH-2109[redacted])	Test / Reference **
C_{max} (ng/mL)	28024.9 (26081.9 ; 30112.6)	25699.5 (23917.8 ; 27614.0)	0.917 (0.872 ; 0.964)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•hr/mL)	365769.9 (342504.8 ; 390615.4)	360201.2 (337290.3 ; 384668.4)	0.985 (0.961 ; 1.010)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	376500.0 (351914.5 ; 402803.1)	371056.2 (346826.2 ; 396979.0)	0.986 (0.961 ; 1.011)

* Geometric lsmean (90% CI)
** Point estimate (90% CI) for the Test / Reference geometric lsmean ratio derived from ANOVA
The BE between Formulation A and Formulation B is concluded if the 90% CI is entirely within the BE range [0.80; 1.25].
（Source: 5.3.1.2.1 Table 9）

2.7.1.2.1.2 第 I 相臨床試験（KLH1101）

添付資料 5.3.3.1.1

白人閉経前女性 24 例及び日本人閉経前女性 20 例を対象に、1 日目の空腹時及び 3 日目の低脂肪食摂取後に KLH-2109 100、200 又は 400 mg を 1 日 1 回経口投与したときの、KLH-2109 の薬物動態に与える食事の影響を評価した。

KLH-2109 及び KP017 の血漿中薬物動態パラメータ及びその統計学的比較（食事の影響）を表 2.7.1.2.1.2-1 及び表 2.7.1.4-5 に示した。

白人及び日本人閉経前女性に KLH-2109 100～400 mg を単回経口投与したとき、KLH-2109 の血漿中濃度（幾何平均値）の最大値は、1 日目（空腹時）に白人 15754.1～58460.0 ng/mL 及び日本人 17167.0～64389.8 ng/mL、3 日目（食後）に白人 13703.4～57362.9 ng/mL 及び日本人 15682.5～55223.4 ng/mL であった。いずれの用量においても、3 日目の平均血漿中濃度は 1 日目よりも低かった。

1 日目及び 3 日目での KP017 の C_{max}（幾何平均値）は KLH-2109 の 4.1%～5.3%（白人）及び

4.6%～5.1%（日本人）であり、$AUC_{0-\infty}$（幾何平均値）は KLH-2109 の 4.0%～5.8%（白人）及び 4.2%～5.2%（日本人）であった。

KLH-2109 及び KP017 の C_{max} は、食後投与と比較して空腹時投与でおおむね高かった。しかし、食後／空腹時の比及びその信頼区間から、KLH-2109 の薬物動態に対して意義のある食事の影響は認められなかった。KLH-2109 及び KP017 の T_{max} は、空腹時投与と比較して食後投与でわずかに遅延した。

また、KLH-2109 100 mg を投与したときの LH、FSH 及び E2 濃度は、1 日目と 3 日目で同程度に低下したことから、KLH-2109 の薬力学に対して臨床的に意義のある食事の影響はないことが示唆された。

表 2.7.1.2.1.2-1　KLH-2109 及び KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（食事の影響）

			Geometric LSM (95%CI)-- Fed			Geometric LSM (95%CI) -- Fasted			Ratio (Fed/Fasted) (90%CI)		
Caucasians											
Analyte	Dose	PK parameter	Mean	Lower	Upper	Mean	Lower	Upper	LSM Ratio	Lower	Upper
KLH-2109	100 mg	C_{max} [ng/mL]	14339.6	11203.2	18354.0	17263.4	13487.5	22096.3	0.8306	0.7510	0.9187
		AUC_{τ} [ng•hr/mL]	149886.4	119833.2	187476.8	153819.5	122977.6	192396.2	0.9744	0.9365	1.0139
	200 mg	C_{max} [ng/mL]	28140.6	26360.7	30040.7	32630.3	30566.4	34833.6	0.8624	0.8000	0.9297
		AUC_{τ} [ng•hr/mL]	294782.1	265503.5	327289.3	306302.8	275880.0	340080.5	0.9624	0.9288	0.9972
	400 mg	C_{max} [ng/mL]	60294.6	55253.9	65795.0	64118.8	58758.5	69968.2	0.9404	0.8735	1.0123
		AUC_{τ} [ng•hr/mL]	573400.3	483783.1	679618.5	578753.9	488300.0	685963.8	0.9907	0.8162	1.2026
KP017	100 mg	C_{max} [ng/mL]	568.9	397.9	813.4	701.5	490.6	1003.0	0.8110	0.7443	0.8837
		AUC_{τ} [ng•hr/mL]	6129.7	4323.7	8690.1	6534.5	4609.2	9263.9	0.9381	0.9181	0.9584
	200 mg	C_{max} [ng/mL]	1248.8	932.9	1671.7	1550.1	1158.0	2075.0	0.8056	0.7071	0.9179
		AUC_{τ} [ng•hr/mL]	12149.8	9405.8	15694.5	13196.4	10215.9	17046.3	0.9207	0.8815	0.9616
	400 mg	C_{max} [ng/mL]	2948.4	2332.2	3727.3	3388.1	2680.0	4283.2	0.8702	0.7029	1.0774
		AUC_{τ} [ng•hr/mL]	24332.2	19618.9	30177.9	25844.9	20838.6	32054.0	0.9415	0.7560	1.1725
Japanese											
Analyte	Dose	PK parameter	Mean	Lower	Upper	Mean	Lower	Upper	LSM Ratio	Lower	Upper
KLH-2109	100 mg	C_{max} [ng/mL]	17608.0	13887.6	22325.1	19481.4	15365.2	24700.4	0.9038	0.7745	1.0548
		AUC_{τ} [ng•hr/mL]	157197.0	142025.1	173989.7	163053.6	147316.4	180471.9	0.9641	0.9430	0.9856
	200 mg	C_{max} [ng/mL]	29144.5	25466.5	33353.6	35415.7	30946.4	40530.6	0.8229	0.7635	0.8869
		AUC_{τ} [ng•hr/mL]	295787.2	260496.4	335859.1	323309.7	284735.1	367110.2	0.9149	0.8512	0.9833
	400 mg	C_{max} [ng/mL]	58624.1	53315.3	64461.6	70374.6	64001.7	77382.1	0.8330	0.7476	0.9283
		AUC_{τ} [ng•hr/mL]	616336.2	517293.0	734342.6	613149.9	514618.8	730546.3	1.0052	0.9231	1.0945
KP017	100 mg	C_{max} [ng/mL]	805.0	689.1	940.4	889.4	761.4	1039.0	0.9051	0.7729	1.0599
		AUC_{τ} [ng•hr/mL]	7215.2	6371.6	8170.5	7493.8	6617.7	8486.0	0.9628	0.9239	1.0034
	200 mg	C_{max} [ng/mL]	1422.9	1043.2	1940.7	1798.1	1318.3	2452.5	0.7913	0.6549	0.9562
		AUC_{τ} [ng•hr/mL]	13878.3	11446.6	16826.6	15342.4	12654.1	18601.7	0.9046	0.8351	0.9798
	400 mg	C_{max} [ng/mL]	2830.3	2411.0	3322.4	3371.4	2872.0	3957.6	0.8395	0.7198	0.9791
		AUC_{τ} [ng•hr/mL]	25314.4	24007.7	26692.3	25162.3	23863.4	26531.9	1.0060	0.9470	1.0687

(Source: 5.3.3.1.1 Table 19, Table 29)

2.7.1.2.1.3 薬物相互作用（CYP3A4 基質）及び食事の影響試験（16-OBE2109-005）

添付資料 5.3.3.4.1

健康閉経前女性 24 例（薬物動態解析対象者は 22 例）を対象に、2 日目の高脂肪食摂取後及び 6 日目の空腹時に KLH-2109 200 mg を 1 日 1 回経口投与したときの、KLH-2109 及び KP017 の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。

KLH-2109 及び KP017 の血漿中薬物動態パラメータ及びその統計学的比較（食事の影響）を表 2.7.1.2.1.3-1 及び表 2.7.1.4-5 に示した。

KLH-2109 の T_{max}（中央値）は空腹時で 2.0 時間、食後で 4.75 時間、C_{max}（幾何平均値）は空腹時で 31825.0 ng/mL、食後で 25984.9 ng/mL であり、高脂肪食摂取後に KLH-2109 を投与したとき、T_{max} が 2.75 時間遅延し、C_{max} が 18.35%減少した。$AUC_{0-\infty}$（幾何平均値）は空腹時で 339013.3 ng•hr/mL、食後で 328574.9 ng•hr/mL であり、$AUC_{0-\infty}$は食事の有無によらず同程度であった。

KLH-2109 の薬物動態に及ぼす食事の影響について統計学的比較を行った結果、KLH-2109 の C_{max} の幾何平均比の 90% CI は 76.45%～87.20%であり、80%～125%の生物学的同等性の範囲内に含まれていなかった。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の 90% CI は 96.79%～102.31%であり、生物学的同等性の範囲内であった。同様に、KP017 の C_{max} の幾何平均比の 90% CI は 58.73%～72.13%であり、生物学的同等性の範囲内に含まれていなかったが、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の 90% CI は 82.26%～91.12%であり、生物学的同等性の範囲内に含まれていた。また、KP017 の AUC_{0-24} 及び AUC_{0-t} の幾何平均比の 90% CI はいずれも 79.85%～86.14%であり、生物学的同等性の範囲内に含まれていなかった。

KLH-2109 の C_{max} 並びに KP017 の C_{max}、AUC_{0-24} 及び AUC_{0-t} の幾何平均比の 90% CI は生物学的同等性の範囲内に含まれていなかったものの、KLH-2109 の AUC 並びに 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。

表 2.7.1.2.1.3-1　KLH-2109 及び KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（食事の影響）

Studied compound	PK parameter	Fed KLH-2109/fasted KLH-2109 ratio of GMs (%)	2-sided 90% CI	Intra- Subject %CV
KLH-2109	C_{max}	81.65%	[76.45%;87.20%]	12.7230
	AUC_{0-24}	97.76%	[95.34%;100.25%]	4.8472
	AUC_{0-t}	97.76%	[95.34%;100.25%]	4.8472
	$AUC_{0-\infty}$	99.51%	[96.79%;102.31%]	4.9438
KP017	C_{max}	65.09%	[58.73%;72.13%]	20.0070
	AUC_{0-24}	82.94%	[79.85%;86.14%]	7.3165
	AUC_{0-t}	82.94%	[79.85%;86.14%]	7.3165
	$AUC_{0-\infty}$	86.58%	[82.26%;91.12%]	7.3819

(Source: 5.3.3.4.1 Table 13)

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 臨床試験に用いた製剤間の同等性

海外子宮内膜症第 II 相試験及び海外第 III 相試験で使用した [redacted] 製剤 100 mg 錠と、国内第 III 相試験で使用し、国内市販予定の [redacted] 製剤 100 mg 錠の生物学的同等性はヒトにおける生物

学的同等性試験（17-OBE2109-004）で検討した。

外国人の健康女性を対象として[redacted]製剤 100 mg 錠と[redacted]製剤 100 mg 錠を空腹時に単回経口投与したとき、C_{max} 及び AUC はいずれも生物学的同等性の判定基準を満たした（2.7.1.2.1.1）。

したがって、[redacted]製剤 100 mg 錠と[redacted]製剤 100 mg 錠では生物学的同等性が確認された。

2.7.1.3.2 食事の影響

KLH-2109 の薬物動態に及ぼす食事の影響は、[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。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1　　LC-MS/MS を用いたヒト生体試料中 KLH-2109 及び KP017 濃度分析法の要約

ヒト血漿

Analyte	KLH-2109					
Testing Facility: Study Number:	[redacted]					
Location in CTD:	5.3.1.4.1 5.3.1.4.2	5.3.1.4.3	5.3.1.4.4	5.3.1.4.5	5.3.1.4.6	5.3.1.4.7
Compliance	Non-GLP	Non-GLP, Bioanalytical Method Validation: FDA (2001) EMA (2012)	Non-GLP, Bioanalytical Method Validation: FDA (2001) EMA (2012)	Non-GLP	Non-GLP	Non-GLP
Supported studies	KLH1101	16-OBE2109-005 18-OBE2109-006 18-OBE2109-009 18-OBE2109-010 15-OBE2109-001	16-OBE2109-001 17-OBE2109-001 17-OBE2109-004 17-OBE2109-006 17-OBE2109-008 22-OBE2109-001	KLH1103	KLH1204 KLH2301 KLH2302	KLH2301 KLH2302
LLOQ (ng/mL)	10	10	10	10	10	10
QC low (ng/mL)	30	30	30	30	30	30
QC mid (ng/mL)	300	3000	3000	300	300	300 3000
QC high (ng/mL)	8000	7500	8000	8000	8000	8000
ULOQ (ng/mL)	10000	10000	10000	10000	10000	10000
Weighting factor	1/x	$1/x^2$	1/x	1/x	1/x	1/x
Precision LLOQ within-run (%CV)	<5%	<9%	<6%	<8%	1.9%	4.8%
Precision other levels within-run (%CV)	<5%	<5%	<4%	<9%	<2%	<3%
Precision LLOQ between-run (%CV)	4.2%	6.94%	<8%	5.6%	4.7%	8.4%
Precision other levels between-run (%CV)	<4%	<5%	<6%	<6%	<4%	<5%
Accuracy LLOQ within-run (%RE)	Within ±9%	Within ±6%	Within ±1%	Within ±4%	3.0%	−4.9%

Analyte	KLH-2109					
Testing Facility: Study Number:	[redacted]					
Location in CTD:	5.3.1.4.1 5.3.1.4.2	5.3.1.4.3	5.3.1.4.4	5.3.1.4.5	5.3.1.4.6	5.3.1.4.7
Accuracy other levels within-run (%RE)	Within ±3%	Within ±11%	Within ±4%	Within ±5%	Within ±1%	Within ±5%
Accuracy LLOQ between-run (%RE)	−6.1%	−1.30%	Within ±5%	2.0%	−2.2%	−8.0%
Accuracy other levels between-run (%RE)	Within ±3%	Within ±9%	Within ±5%	Within ±3%	Within ±3%	Within ±4%
Dilution Factor	1/20	1/20	1/11	Not assessed	1/10 1/100	Not assessed
Analyte recovery	43.1% to 58.1%	99.36% to 131.87%	86.7% to 88.8%	Not assessed	86.3% to 90.4%	Not assessed
Internal standard recovery	42.1%	93.62%	81.2%	Not assessed	88.0%	Not assessed
Selectivity against endogenous matrix components	No interference	No interference	No interference	No interference	No interference	Not assessed
Specificity of each analyte against the other analyte	The specificity was considered to be demonstrated.	The specificity was considered to be demonstrated.	Not assessed	The specificity was considered to be demonstrated	Not assessed	Not assessed
Specificity against acetaminophen, caffeine, chlorpheniramine maleate, ibuprofen, naproxen and nicotine	Not Assessed	No interference	No interference	Not assessed	Not assessed	Not assessed
Carryover	No significant carryover effect	No significant carryover effect	No significant carryover effect	No significant carryover effect	No significant carryover effect	Not assessed
Matrix effect	No significant matrix effect	No significant matrix effect	No significant matrix effect	No significant matrix effect	No significant matrix effect	Not assessed
Stability of KLH-2109 and KP017 stock solution	Established in study DMPK[redacted]-0022: 6 hours at room temperature, 4 weeks at 4°C	16 hours at room temperature 120 days at 5°C±5°C	At least 19.8 hours at room temperature 161 days at −20°C±10°C	Not assessed	Not assessed	Not assessed
Stability of KLH-2109 and KP017 working solutions	Established in study DMPK[redacted]-0022: 6 hours at room	16 days at 5°C±5°C	At least 19.8 hours at room temperature 158 days at −20°C±10°C	Not assessed	Not assessed	Not assessed

Analyte	KLH-2109					
Testing Facility: Study Number:	[redacted]					
Location in CTD:	5.3.1.4.1 5.3.1.4.2	5.3.1.4.3	5.3.1.4.4	5.3.1.4.5	5.3.1.4.6	5.3.1.4.7
	temperature, 4 weeks at 4°C					
Stability of IS stock solution and working solutions	Established in study DMPK[redacted]-0022: 6 hours at room temperature, 4 weeks at 4°C	Not assessed	At least 19.3 hours at room temperature, 161 days at −20°C±10°C	2 hours at room temperature	Not assessed	Not assessed
Stability in processed samples	25.6 hours (auto-sampler) at 10°C 3 days (extracted) at 4°C	130 hours (auto-sampler) at 10°C	66.7 hours (auto-sampler) at 5°C 79.6 hours (extracted) at 5°C	120 hours (extracted) at 4°C	Not assessed	Not assessed
Stability in human plasma: Freeze/thaw (F/T) stability	3 cycles at −70°C	3 cycles at −24°C±6°C 3 cycles at −75°C±10°C	≥5 cycles at −20°C±10°C ≥5 cycles at −70°C±15°C	4 cycles at −20°C 4 cycles at −80°C	Not assessed	Not assessed
Stability in human plasma: Short-term stability	24 hours at room temperature	24 hours at room temperature	At least 20.2 hours at room temperature	24 hours at room temperature	7 days at 4°C	Not assessed
Stability in human plasma: Long-term (LT) stability	190 days at −20°C 185 days at −70°C	379 days at −24°C±6°C 379 days at −75°C±10°C	At least 12 days at −20°C±10°C At least 227 days at −70±15°C	181 days at −20°C 181 days at −80°C	Not assessed	Not assessed
Stability in fresh human blood : Short-term stability	Not assessed	2 hours at room temperature	2 hours in an ice/water bath	2 hours at room temperature 2 hours on wet ice	Not assessed	Not assessed

Analyte	KP017					
Testing Facility: Study Number:	[redacted]					
Location in CTD:	5.3.1.4.1 5.3.1.4.2	5.3.1.4.3	5.3.1.4.4	5.3.1.4.5	5.3.1.4.6	5.3.1.4.7
Compliance	Non-GLP	Non-GLP, Bioanalytical Method Validation: FDA (2001) EMA (2012)	Non-GLP, Bioanalytical Method Validation: FDA (2001) EMA (2012)	Non-GLP	Non-GLP	Non-GLP
Supported studies	KLH1101	16-OBE2109-005	16-OBE2109-001	KLH1103	KLH1204	KLH2301

Analyte	KP017					
Testing Facility: Study Number:	[redacted]					
Location in CTD:	5.3.1.4.1 5.3.1.4.2	5.3.1.4.3	5.3.1.4.4	5.3.1.4.5	5.3.1.4.6	5.3.1.4.7
		18-OBE2109-006 18-OBE2109-009 18-OBE2109-010 15-OBE2109-001	17-OBE2109-001 17-OBE2109-004 17-OBE2109-006 17-OBE2109-008 22-OBE2109-001		KLH2301 KLH2302	KLH2302
LLOQ (ng/mL)	5	5	5	5	5	5
QC low (ng/mL)	15	15	15	15	15	15
QC mid (ng/mL)	150	1500	1500	150	150	150 1500
QC high (ng/mL)	4000	3750	4000	4000	4000	4000
ULOQ (ng/mL)	5000	5000	5000	5000	5000	5000
Weighting factor	1/x	$1/x^2$	1/x	1/x	1/x	1/x
Precision LLOQ within-run (%CV)	<15%	<7%	≤12%	<13%	2.7%	4.1%
Precision other levels within-run (%CV)	<7%	<9%	<5%	≤8%	<5%	<3%
Precision LLOQ between-run (%CV)	11.6%	6.79%	<14%	9.0%	6.5%	10.4%
Precision other levels between-run (%CV)	<7%	<8%	<7%	<6%	<4%	<4%
Accuracy LLOQ within-run (%RE)	Within ±6%	Within ±15%	Within ±10%	Within ±6%	−2.8%	−2.6%
Accuracy other levels within-run (%RE)	Within ±8%	Within ±8%	Within ±4%	Within ±5%	Within ±5%	Within ±5%
Accuracy LLOQ between-run (%RE)	0.8%	−10.20%	Within ±1%	2.8%	−1.4%	−3.4%
Accuracy other levels between-run (%RE)	Within ±6%	Within ±5%	Within ±5%	Within ±3%	Within ±4%	Within ±2%
Dilution Factor	1/20	1/20	1/2	Not assessed	1/10 1/100	Not assessed
Analyte recovery	41.6% to 59.2%	90.56% to 105.80%	84.9% to 88.2%	Not assessed	84.2 to 86.4%	Not assessed
Internal standard recovery	44.5%	87.38%	80.5%	Not assessed	87.8%	Not assessed
Selectivity against endogenous matrix components	No interference	No interference	No interference	No interference	No interference	Not assessed

Analyte	KP017					
Testing Facility: Study Number:	[redacted]					
Location in CTD:	5.3.1.4.1 5.3.1.4.2	5.3.1.4.3	5.3.1.4.4	5.3.1.4.5	5.3.1.4.6	5.3.1.4.7
Specificity of each analyte against the other analyte	The specificity was considered to be demonstrated.	The specificity was considered to be demonstrated.	Not assessed	The specificity was considered to be demonstrated.	Not assessed	Not assessed
Specificity against acetaminophen, caffeine, chlorpheniramine maleate, ibuprofen, naproxen and nicotine	Not assessed	No interference	No interference	Not assessed	Not assessed	Not assessed
Carryover	No significant carryover effect	No significant carryover effect	No significant carryover effect	No significant carryover effect	No significant carryover effect	Not assessed
Matrix effect	No significant matrix effect	No significant matrix effect	No significant matrix effect	No significant matrix effect	No significant matrix effect	Not assessed
Stability of KLH-2109 and KP017 stock solution	Established in study DMPK[redacted]-0022: 6 hours at room temperature, 4 weeks at 4°C	16 hours at room temperature 120 days at 5°C±5°C	At least 19.2 hours at room temperature 161 days at −20±10°C	Not assessed	Not assessed	Not assessed
Stability of KLH-2109 and KP017 working solutions	Established in study DMPK[redacted]-0022: 6 hours at room temperature, 4 weeks at 4°C	16 days at 5°C±5°C	At least 19.8 hours at room temperature 158 days at −20°C±10°C	Not assessed	Not assessed	Not assessed
Stability of IS stock solution and working solutions	Established in study DMPK[redacted]-0022: 6 hours at room temperature, 4 weeks at 4°C	Not assessed	At least 19.3 hours at room temperature 161 days at −20°C±10°C	2 hours at room temperature	Not assessed	Not assessed
Stability in processed samples	25.6 hours (auto-sampler) at 10°C; 3 days (extracted) at 4°C	130 hours (auto-sampler) at 10°C	66.7 hours (auto-sampler) at 5°C; 79.6 hours (extracted) at 5°C	120 hours (extracted) at 4°C	Not assessed	Not assessed
Stability in human plasma : Freeze/thaw (F/T) stability	3 cycles at −70°C	3 cycles at −24°C±6°C 3 cycles at −75°C±10°C	≥5 cycles at −20°C±10°C ≥5 cycles at −70°C±15°C	4 cycles at −20°C 4 cycles at −80°C	Not assessed	Not assessed
Stability in human plasma : Short-term stability	24 hours at room temperature	24 hours at room temperature	At least 20.2 hours at room temperature	24 hours at room temperature	7 days at 4°C	Not assessed

Analyte	KP017					
Testing Facility: Study Number:	[redacted]					
Location in CTD:	5.3.1.4.1 5.3.1.4.2	5.3.1.4.3	5.3.1.4.4	5.3.1.4.5	5.3.1.4.6	5.3.1.4.7
Stability in human plasma : Long-term (LT) stability	190 days at −20°C 185 days at −70°C	379 days at −24°C±6°C 379 days at −75°C±10°C	At least 12 days at −20±10°C At least 227 days at −70±15°C	181 days at −20°C 181 days at −80°C	Not assessed	Not assessed
Stability in fresh human blood : Short-term stability	Not Assessed	2 hours at room temperature	2.0 hours in an ice/water bath	2 hours at room temperature 2 hours on wet ice	Not assessed	Not assessed

ヒト尿

Analyte	KLH-2109	KP017	KLH-2109	KP017	KLH-2109	KP017
Testing Facility: Study Number:	[redacted]					
Location in CTD:	5.3.1.4.8		5.3.1.4.9		5.3.1.4.10	
Compliance	Non-GLP		Non-GLP, Bioanalytical Method Validation: FDA (2018) EMA (2012)		Non-GLP	
Supported studies	KLH1101		18-OBE2109-01		KLH1103	
LLOQ (ng/mL)	10	5	10	5	10	5
QC low (ng/mL)	30	15	30	15	30	15
QC mid (ng/mL)	300	150	3000	1500	300	150
QC high (ng/mL)	8000	4000	8000	4000	8000	4000
ULOQ (ng/mL)	10000	5000	10000	5000	10000	5000
Weighting factor	1/x	1/x	$1/x^2$	1/x	1/x	1/x
Precision LLOQ within-run (%CV)	≤9%	<15%	<9%	<16%	<8%	<13%
Precision other levels within-run (%CV)	<7%	<11%	<5%	<8%	<6%	<10%
Precision LLOQ between-run (%CV)	8.6%	12.3%	7.79%	11.37%	6.9%	13.2%
Precision other levels between-run (%CV)	<6%	≤7%	<5%	<6%	<6%	<9%
Accuracy LLOQ within-run (%RE)	Within ±20%	Within ±9%	Within ±11%	Within ±5%	Within ±11%	Within ±15%

Analyte	KLH-2109	KP017	KLH-2109	KP017	KLH-2109	KP017
Testing Facility: Study Number:	[redacted]					
Location in CTD:	5.3.1.4.8		5.3.1.4.9		5.3.1.4.10	
Accuracy other levels within-run (%RE)	Within ±9%	Within ±6%	Within ±5%	Within ±8%	Within ±5%	Within ±6%
Accuracy LLOQ between-run (%RE)	−8.7%	−0.4%	−6.00%	−0.40%	−7.8%	2.4%
Accuracy other levels between-run (%RE)	Within ±9%	Within ±1%	Within ±3%	Within ±4%	Within ±2%	Within ±3%
Dilution Factor	1/50	1/50	1/50	1/50	Not assessed	Not assessed
Analyte recovery	79.3% to 81.6%	79.8% to 85.5%	Not assessed (No extraction)	Not assessed (No extraction)	Not assessed	Not assessed
Internal standard recovery	66.7%	78.5%	Not assessed (No extraction)	Not assessed (No extraction)	Not assessed	Not assessed
Selectivity against endogenous matrix components	No interference	No interference	No interference	No interference	No interference	No interference
Specificity of each analyte against the other analyte	No interference	No interference	No interference	No interference	No interference	No interference
Carryover	No significant carryover effect	No significant carryover effect	No significant carryover effect	No significant carryover effect	No significant carryover effect	No significant carryover effect
Matrix effect	No significant matrix effect	No significant matrix effect	No significant matrix effect	No significant matrix effect	No significant matrix effect	No significant matrix effect
Stability of KLH-2109 and KP017 stock solution	Established in study DMPK[redacted]-0022: 6 hours at room temperature, 4 weeks at 4°C	Established in study DMPK[redacted]-0022: 6 hours at room temperature, 4 weeks at 4°C	Established in study [redacted] 16 hours at room temperature, 120 days at 5°C±5°C	Established in study [redacted] 16 hours at room temperature, 120 days at 5°C±5°C	Not assessed	Not assessed
Stability of KLH-2109 and KP017 working solutions	Established in study DMPK[redacted]-0022: 6 hours at room temperature, 4 weeks at 4°C	Established in study DMPK[redacted]-0022: 6 hours at room temperature, 4 weeks at 4°C	Established in study [redacted] 16 days at 5°C±5°C	Established in study [redacted] 16 days at 5°C±5°C	Not assessed	Not assessed
Stability of IS stock solution and working solutions	Established in study DMPK[redacted]-0022: 6 hours at room temperature, 4 weeks at 4°C	Established in study DMPK[redacted]-0022: 6 hours at room temperature, 4 weeks at 4°C	Not assessed	Not assessed	Not assessed	Not assessed
Stability in processed sample	3 days refrigerated	3 days refrigerated	71 hours (auto-sampler) at 10°C	71 hours (auto-sampler) at 10°C	71 hours refrigerated (processed)	94 hours refrigerated (processed)
Stability in human urine : Freeze/thaw (F/T) stability	3 cycles at −70°C	3 cycles at −70°C	3 cycles at −75°C±10°C	3 cycles at −75°C±10°C	4 cycles at −20°C 4 cycles at −80°C	4 cycles at −20°C 4 cycles at −80°C

Analyte	KLH-2109	KP017	KLH-2109	KP017	KLH-2109	KP017
Testing Facility: Study Number:	[redacted]					
Location in CTD:	5.3.1.4.8		5.3.1.4.9		5.3.1.4.10	
Stability in human urine : Short-term stability	24 hours at room temperature	24 hours at room temperature	25 hours in at room temperature	25 hours in at room temperature	24 hours at room temperature	24 hours at room temperature
Stability in human urine : Long-term (LT) stability	314 days at −20°C 181 days at −70°C	314 days at −20°C 181 days at −70°C	330 days at −75°C±10°C	330 days at −75°C±10°C	88 days at −20°C 88 days at −80°C	88 days at −20°C 88 days at −80°C

ヒト血清

Analyte	KLH-2109	KP017	KLH-2109	KP017
Testing Facility: Study Number:	[redacted]			
Location in CTD:	5.3.1.4.11		5.3.1.4.12 5.3.1.4.13	
Compliance	Non-GLP, Bioanalytical Method Validation: FDA (2018) EMA (2012)		Non-GLP, Bioanalytical Method Validation: FDA (2018) EMA (2012)	
Supported studies	NA		16-OBE2109-008	
LLOQ (ng/mL)	10	5	10	5
QC low (ng/mL)	30	15	30	15
QC mid (ng/mL)	3000	1500	3000	1500
QC high (ng/mL)	8000	4000	8000	4000
ULOQ (ng/mL)	100000	5000	10000	5000
Weighting factor	1/x	1/x	1/x	1/x
Precision LLOQ within-run (%CV)	2.9%	4.1%	<8%	<18%
Precision other levels within-run (%CV)	<6%	<7%	<9%	<7%
Precision LLOQ between-run (%CV)	5.2%	6.1%	6.98%	15.49%
Precision other levels between-run (%CV)	≤3%	<5%	<7%	<7%
Accuracy LLOQ within-run (%RE)	3.0%	8.6%	Within±7%	Within±12%
Accuracy other levels within-run (%RE)	Within ±4%	Within ±3%	Within ±12%	Within ±12%
Accuracy LLOQ	4.0%	−0.2%	−1.70%	−4.20%

Analyte	KLH-2109	KP017	KLH-2109	KP017
Testing Facility: Study Number:	[redacted]			
Location in CTD:	5.3.1.4.11		5.3.1.4.12 5.3.1.4.13	
between-run (%RE)				
Accuracy other levels between-run (%RE)	Within ±4%	Within ±4%	Within ±8%	Within ±6%
Dilution Factor	1/2	1/2	1/50	1/50
Analyte recovery	81.1% to 87.6%	76.6% to 83.3%	77.80% to 83.32%	73.83% to 82.35%
Internal standard recovery	71.8%	77.9%	82.45%	81.95%
Selectivity against endogenous matrix components	No interference	No interference	No interference	No interference
Specificity of each analyte against the other analyte	Not assessed	Not assessed	No interference	No interference
Specificity against acetaminophen, caffeine, chlorpheniramine maleate, ibuprofen, naproxen and nicotine	No interference	No interference	No interference	No interference
Carryover	No significant carryover effect	No significant carryover effect	No significant carryover effect	No significant carryover effect
Matrix effect	No significant matrix effect	No significant matrix effect	No significant matrix effect	No significant matrix effect
Stability of KLH-2109 and KP017 stock solution	At least 19.8 hours at room temperature 104 days at −20°C±10°C	At least 19.2 hours at room temperature 74 days at −20°C±10°C	16 hours at room temperature 120 days at 5°C±5°C	16 hours at room temperature 120 days at 5°C±5°C
Stability of KLH-2109 and KP017 working solutions	At least 19.8 hours at room temperature 25 days at −20°C±10°C	At least 19.8 hours at room temperature 25 days at −20°C±10°C	43 days at 5°C±5°C	43 days at 5°C±5°C
Stability of IS stock solutions	At least 19.3 hours at room temperature 30 days at −20°C±10°C	At least 19.5 hours at room temperature 104 days at −20°C±10°C	Not assessed	Not assessed
Stability in processed sample	58.0 hours (auto-sampler) at 5°C±3°C; 48.5 hours (extracted) at 5°C±3°C	58.0 hours (auto-sampler) at 5°C±3°C; 48.5 hours (extracted) at 5°C±3°C	103 hours (auto-sampler) at 10°C	103 hours (auto-sampler) at 10°C
Stability in human serum: Freeze/thaw (F/T) stability	5 cycles at −20°C±10°C 6 cycles at −70°C±15°C	5 cycles at −20°C±10°C 6 cycles at −70°C±15°C	6 cycles at −24°C±6°C 6 cycles at −75°C±10°C	6 cycles at −24°C±6°C 6 cycles at −75°C±10°C
Stability in human serum: Short-term stability	At least 18.7 hours at room temperature	At least 18.7 hours at room temperature	24 hours at room temperature	24 hours at room temperature
Stability in human serum : Long-term (LT) stability	At least 37 days at −20°C±10°C At least 44 days at −70°C±15°C	At least 37 days at −20°C±10°C At least 44 days at −70°C±15°C	365 days at −24°C±6°C 484 days at −75°C±10°C	365 days at −24°C±6°C 484 days at −75°C±10°C

表 2.7.1.4-2　　LC-MS/MS を用いたヒト血漿（限外ろ過）中非結合形 KLH-2109 及び非結合形 KP017 濃度分析法の要約

限外ろ過したヒト血漿

Analyte	KLH-2109	KP017
Testing Facility: Study Number:	[redacted]	
Location in CTD:	5.3.1.4.14	
Compliance	Non-GLP	
Supported studies	18-OBE2109-009 18-OBE2109-010	
LLOQ (ng/mL)	1	0.5
QC low (ng/mL)	3	1.5
QC mid (ng/mL)	300	150
QC high (ng/mL)	750	375
ULOQ (ng/mL)	1000	500
Weighting factor	$1/x^2$	1/x
Precision LLOQ within-run (%CV)	<5%	<8%
Precision other levels within-run (%CV)	<7%	<8%
Precision LLOQ between-run	Not assessed	Not assessed
Precision other levels between-run	Not assessed	Not assessed
Accuracy LLOQ within-run (%RE)	Within ±2%	Within ±6%
Accuracy other levels within-run (%RE)	Within ±8%	Within ±7%
Accuracy LLOQ between-run	Not assessed	Not assessed
Accuracy other levels between-run	Not assessed	Not assessed
Dilution Factor	Not assessed	Not assessed
Analyte recovery	Not assessed	Not assessed
Internal standard recovery	Not assessed	Not assessed
Selectivity against endogenous matrix components	Not assessed	Not assessed
Specificity of each analyte against the other analyte	Not assessed	Not assessed
Specificity against acetaminophen, caffeine, chlorpheniramine maleate, ibuprofen, naproxen and nicotine	Not assessed	Not assessed
Carryover	No significant carryover effects (≤27.39%)	No significant carryover effects
Matrix effect	Not assessed	Not assessed

Analyte	KLH-2109	KP017
Testing Facility: Study Number:	[redacted]	
Location in CTD:	5.3.1.4.14	
Stability of KLH-2109 and KP017 stock solution	Established in study [redacted] 16 hours at room temperature, 120 days at 5°C±5°C	Established in study [redacted] 16 hours at room temperature, 120 days at 5°C±5°C
Stability of KLH-2109 and KP017 working solutions	Established in study [redacted] 16 days at 5°C±5°C	Established in study [redacted] 16 days at 5°C±5°C
Stability of IS stock solution and working solutions	Not assessed	Not assessed
Stability in human plasma filtrate: Short-term stability	70 hours (auto-sampler) at 10°C	70 hours (auto-sampler) at 10°C

表 2.7.1.4-3　　生物学的同等性試験の要約（薬物動態パラメータ）

Study Protocol (Country)	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage, Form, Route)	Subjects (No. (M/F) type Age: Mean (range)	Analyte		Mean PK Parameters				
							C_{max} (ng/mL) [a]	T_{max} (hr)[b]	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng•hr/mL) [a]	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) [a]	$t_{1/2}$ (hr) [a]
17-OBE2109-004 (France)	Demonstrate the BE and evaluate the relative BA of 2 tablets of 100 mg KLH-2109 formulation A (Reference formulation) relative to 2 tablets of 100 mg of KLH-2109 formulation B (Test formulation)	Phase 1, single-centre, randomised open-label study, with a two-period cross-over design	Oral tablets, single doses, 2x100 mg	20 healthy female subjects of childbearing potential 32.5 years (20 - 47)	KLH-2109	Ref	28525.0 (18.9)	1.750 (1.00-4.00)	370544.4 (16.1)	381658.8 (16.5)	14.454 (8.6)
						Test	26090.0 (16.8)	2.000 (1.00-6.00)	365276.9 (16.6)	376564.9 (17.0)	14.626 (8.0)
					KP017	Ref	1358.6 (32.0)	2.000 (1.50-6.00)	18181.3 (25.5)	19259.1 (25.7)	19.003 (12.8)
						Test	1361.9 (31.6)	2.000 (1.50-6.00)	18142.9 (24.0)	19222.3 (24.0)	18.914 (14.2)

[a]: Arithmetic Mean (CV (%)); [b]: Median (Min; Max); Ref: Reference

表 2.7.1.4-4　　生物学的同等性試験の要約（統計学的評価）

Study Protocol (Country)	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage, Form, Route)	Subjects (No. (M/F) type Age: Mean (range)	Analyte	PK Parameters	Bioequivalence		
							Ref*	Test*	Test/Ref**
17-OBE2109-004 (France)	Demonstrate the BE and evaluate the relative BA of 2 tablets of 100 mg KLH-2109 formulation A (Reference formulation) relative to 2 tablets of 100 mg of KLH-2109 formulation B (Test formulation)	Phase 1, single-centre, randomised open-label study, with a two-period cross-over design	Oral tablets, single doses, 2x100 mg	20 healthy female subjects of childbearing potential 32.5 years (20 - 47)	KLH-2109	C_{max} (ng/mL)	28024.9 (26081.9-30112.6)	25699.5 (23917.8-27614.0)	0.917 (0.872-0.964)
						$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•hr/mL)	365769.9 (342504.8-390615.4)	360201.2 (337290.3-384668.4)	0.985 (0.961-1.010)
						$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)	376500.0 (351914.5-402803.1)	371056.2 (346826.2-396979.0)	0.986 (0.961-1.011)
					KP017	C_{max} (ng/mL)	1317.3 (1169.5-1483.7)	1299.5 (1153.7-1463.7)	0.986 (0.907-1.073)
						$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•hr/mL)	17536.0 (15818.2-19440.4)	17606.9 (15882.1-19519.0)	1.004 (0.964-1.045)
						$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)	18558.5 (16713.1-20607.7)	18647.2 (16792.9-20706.1)	1.005 (0.965-1.046)

*: Geometric mean ratio (90% CI); **: Point estimate (90% CI) for the Test / Reference geometric mean ratios derived from ANOVA; The BE between Formulation A and Formulation B is concluded if the 90%CI is entirely within the BE range [0.80; 1.25].

表 2.7.1.4-5　　食事の影響評価試験の要約

Study Protocol (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)		KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte	PK Parameters	Ratio (Fed/Fasted) [90%CI] LSM Ratio	Lower	Upper
KLH1101 (UK)	Evaluate PK of KLH-2109 administered as single and multiple ascending doses.	Phase 1, first in human, randomised, double-blind, placebocontrolled, single and multiple dose study	45 premenopausal Caucasian and Japanese women 28.8 years (20; 40)	25 Caucasian women	Oral tablets, single dose, 100 mg	KLH-2109	C_{max} (ng/mL)	0.8306	0.7510	0.9187
							AUC_{τ} (ng•hr/mL)	0.9744	0.9365	1.0139
						KP017	C_{max} (ng/mL)	0.8110	0.7443	0.8837
							AUC_{τ} (ng•hr/mL)	0.9381	0.9181	0.9584
					Oral tablets, single dose, 200 mg	KLH-2109	C_{max} (ng/mL)	0.8624	0.8000	0.9297
							AUC_{τ} (ng•hr/mL)	0.9624	0.9288	0.9972
						KP017	C_{max} (ng/mL)	0.8056	0.7071	0.9179
							AUC_{τ} (ng•hr/mL)	0.9207	0.8815	0.9616
					Oral tablets, single dose, 400 mg	KLH-2109	C_{max} (ng/mL)	0.9404	0.8735	1.0123
							AUC_{τ} (ng•hr/mL)	0.9907	0.8162	1.2026
						KP017	C_{max} (ng/mL)	0.8702	0.7029	1.0774
							AUC_{τ} (ng•hr/mL)	0.9415	0.7560	1.1725
				20 Japanese women	Oral tablets, single dose, 100 mg	KLH-2109	C_{max} (ng/mL)	0.9038	0.7745	1.0548
							AUC_{τ} (ng•hr/mL)	0.9641	0.9430	0.9856
						KP017	C_{max} (ng/mL)	0.9051	0.7729	1.0599
							AUC_{τ} (ng•hr/mL)	0.9628	0.9239	1.0034
					Oral tablets, single dose, 200 mg	KLH-2109	C_{max} (ng/mL)	0.8229	0.7635	0.8869
							AUC_{τ} (ng•hr/mL)	0.9149	0.8512	0.9833
						KP017	C_{max} (ng/mL)	0.7913	0.6549	0.9562
							AUCτ (ng•hr/mL)	0.9046	0.8351	0.9798
					Oral tablets, single dose, 400 mg	KLH-2109	C_{max} (ng/mL)	0.8330	0.7476	0.9283
							AUC_{τ} (ng•hr/mL)	1.0052	0.9231	1.0945
						KP017	C_{max} (ng/mL)	0.8395	0.7198	0.9791
							AUC_{τ} (ng•hr/mL)	1.0060	0.9470	1.0687
16-OBE2109-005 (UK)	To evaluate the effect of multiple doses of KLH-2109 on the PK profile of a single dose of midazolam and its main metabolite 1-OH midazolam To evaluate the effect of food on the PK profile of KLH-2109	Phase 1, open-label, single-sequence cross-over study	22 healthy female subjects of childbearing potential 22 years (20-51)		Oral tablets, multiple doses, 200 mg,	KLH-2109	C_{max} (ng/mL)	0.8165	0.7645	0.8720
							AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	0.9776	0.9534	1.0025
							AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	0.9776	0.9534	1.0025
							$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	0.9951	0.9679	1.0231
						KP017	C_{max} (ng/mL)	0.6509	0.5873	0.7213
							AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	0.8294	0.7985	0.8614
							AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	0.8294	0.7985	0.8614
							$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	0.8658	0.8226	0.9112

目次

2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 5
2.7.2.1.2 臨床試験 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 10
2.7.2.2.1.1 血漿蛋白結合及び血球移行 10
2.7.2.2.1.2 代謝 10
2.7.2.2.1.3 薬物動態学的薬物相互作用 13
2.7.2.2.2 臨床試験 18
2.7.2.2.2.1 健康被験者を対象とした臨床試験 18
2.7.2.2.2.2 患者を対象とした臨床試験 29
2.7.2.2.2.3 内因性要因 33
2.7.2.2.2.4 外因性要因及び薬物相互作用 38
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 42
2.7.2.3.1 吸収 42
2.7.2.3.2 分布 43
2.7.2.3.3 代謝及び排泄 43
2.7.2.3.4 患者における薬物動態 44
2.7.2.3.5 内因性要因 45
2.7.2.3.5.1 人種 45
2.7.2.3.5.2 年齢 45
2.7.2.3.5.3 体重 46
2.7.2.3.5.4 肝機能 46
2.7.2.3.5.5 腎機能 46
2.7.2.3.6 外因性要因 46
2.7.2.3.6.1 食事の影響 46
2.7.2.3.7 薬物相互作用 47
2.7.2.3.7.1 KLH-2109 が他剤の薬物動態に及ぼす影響 47
2.7.2.3.7.2 他剤が KLH-2109 の薬物動態に及ぼす影響 47
2.7.2.3.8 薬力学 48
2.7.2.3.8.1 薬力学的作用 48
2.7.2.3.8.2 心臓安全性 49
2.7.2.4 特別な試験 50
2.7.2.5 参考文献 50
2.7.2.6 付録 51

略号一覧

略号	略していない表現	内容
[^{14}C]	Carbon 14 labeled	炭素 14 標識
[^{3}H]	Tritium labeled	トリチウム標識
ABT	Add-back therapy	アドバック療法
ABzT	1-Aminobenzotriazole	1-アミノベンゾトリアゾール
Ae	Amount of unchanged drug excreted in the urine	尿中排泄量
APA	Action potential amplitude	活動電位振幅
APD	Action potential duration	活動電位持続時間
APD_{30}	Action potential duration 30	30%再分極時までの活動電位持続時間
APD_{90}	Action potential duration 90	90%再分極時までの活動電位持続時間
APD_{30-90}	Action potential duration 30-90	APD90 と APD30 間の差異
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
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
$AUC_{0-\infty}$	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
AUC_{τ}	Area under the concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔における濃度-時間曲線下面積
AUC_{u}	Unbound area under the concentration-time curve from time zero to infinity	非結合形の無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性蛋白質
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
Caco-2 細胞	Human colon adenocarcinoma cell lines	ヒト結腸がん由来の細胞株
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent total clearance of the drug from plasma after oral administration	経口クリアランス
CL_R	Renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	Maximum (maximal) plasma concentration	最大（最高）血漿中濃度
C_{maxu}	Unbound maximum (maximal) plasma concentration	非結合形の最大（最高）血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
E2	Estradiol	エストラジオール
ESRD	End stage renal disease	終末期腎不全
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Fe	Fraction of unchanged drug excreted in urine	未変化体の尿中排泄率
FSH	Follicle stimulating	卵巣刺激ホルモン

略号	略していない表現	内容
	hormone	
Fu	Fraction unbound	非結合形分率
hCaV1.2	Human Cav1.2 calcium channel	ヒト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
HI	Hepatic impairment	肝機能低下
hKCNQ1/E1	Human KCNQ1/E1 potassium channel	ヒト KCNQ1/E1 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
hKv1.5	Human Kv1.5 potassium channel	ヒト Kv1.5 カリウムチャネル
hKv4.3	Human Kv4.3 potassium channel	ヒト Kv4.3 カリウムチャネル
HLM	Human liver microsomes	ヒト肝ミクロソーム
hNaV1.5	Human sodium channel 1.5	ヒトナトリウムチャネル 1.5
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフ法
[redacted]	[redacted]	[redacted]
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
J-Tpeakc	JTpeakc heart rate corrected J-Tpeak interval	補正 J-Tpeak 間隔
K_I	Inhibition constant	阻害定数（k_{inact} が 50%となる濃度）
k_{inact}	Maximal inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
k_{obs}	Inactivation rate constant	不活性化速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
MAD	Multiple ascending dose	反復漸増投与
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤及び毒素排出
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NADPH	β-Nicotinamide adenine dinucleotide 2'-phosphate reduced	還元型 β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド 2'-リン酸
NFR	Net flux ratio	正味の透過性比
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
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
$P_{A/B}$	Apparent permeability of apical side to basolateral side	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
$P_{B/A}$	Apparent permeability of basolateral side to apical side	側底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	Pharmacokinetic (s)	薬物動態
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

略号	略していない表現	内容
RI	Renal impairment	腎機能低下
RMP	Resting membrane potential	静止膜電位
SAD	Single ascending dose	単回漸増投与
SLC	Solute carrier	—
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
T_{max}	Time of maximum drug concentration	最大血漿中濃度到達時間
U_{max}	The time of the largest mean ΔΔQTcF	最大平均 ΔΔQTcF 到達時間
V_d/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_{max}	Maximal upstroke velocity	最大アップストローク速度
V_z/F	Apparent volume of distribution during terminal phase after oral administration	経口投与時の終末相における見かけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧を表 2.7.2.1.1-1 に示した。各試験の薬物動態パラメータを表 2.7.2.6-1~表 2.7.2.6-10 に示した。

表 2.7.2.1.1-1　　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧

試験の種類	試験番号	試験系	検討濃度 a)	添付資料
血漿蛋白結合及び結合蛋白種（標識体）	DMPK[redacted]-0070	血漿及び精製血漿蛋白質	5, 20 及び 100 µg/mL	4.2.2.3.5
血漿蛋白結合	DMPK[redacted]-0065	血漿	5, 20 及び 100 µg/mL	4.2.2.3.6
KP017 の血漿蛋白結合	DMPK[redacted]-0011	血漿	1.0, 2.5 及び 5.0 µg/mL	4.2.2.3.7
血球移行性（標識体）	DMPK[redacted]-0007	血液	5, 20 及び 100 µg/mL	4.2.2.3.10
凍結肝細胞を用いた代謝（標識体）	DMPK[redacted]-0075	凍結肝細胞	100 µmol/L	4.2.2.4.4
肝ミクロソームを用いた代謝（標識体）	DMPK[redacted]-0003	肝ミクロソーム	30 µmol/L	4.2.2.4.5
CYP 分子種の推定（標識体）	DMPK[redacted]-0027	肝ミクロソーム及び組換え CYP	30 µmol/L	4.2.2.4.6
CYP 分子種寄与率の推定	EDS-DMPK-0040 EDS-DMPK-0041 EDS-DMPK-0042 EDS-DMPK-0043	肝ミクロソーム及び組換え CYP	1.6, 3.1, 6.3, 13, 25 及び 50 µmol/L（*in vitro* 固有 CL の算出） 3 µmol/L（KP017 及び KP046 生成阻害）	4.2.2.4.7 4.2.2.4.8 4.2.2.4.9 4.2.2.4.10
血漿蛋白結合に及ぼす薬物の影響（標識体）	DMPK[redacted]-0055	血漿	20 µg/mL	4.2.2.6.1
薬物の血漿蛋白結合に及ぼす影響	DMPK[redacted]-0061 DMPK[redacted]-0049	血漿	20 及び 100 µg/mL	4.2.2.6.2 4.2.2.6.3
凍結肝細胞を用いた酵素誘導	DMPK[redacted]-0052	凍結肝細胞	6、30 及び 150 µmol/L	4.2.2.6.4
CYP 活性に及ぼす影響	DMPK[redacted]-0064	肝ミクロソーム	30 及び 100 µmol/L（IC_{50} 算出時：0.3, 1, 3, 10, 30 及び 100 µmol/L）	4.2.2.6.5
CYP2C8 活性の時間依存的阻害	DMPK[redacted]-0055	肝ミクロソーム	5, 10, 20, 30 及び 40 µmol/L	4.2.2.6.6
P-gp 輸送活性に及ぼす影響	DMPK[redacted]-0015	Caco-2 細胞	30, 100 及び 300 µmol/L	4.2.2.6.7
BCRP 輸送活性に及ぼす影響	[redacted]	Caco-2 細胞	3, 10, 30, 100 及び 300 µmol/L	4.2.2.6.10
BSEP 輸送活性に及ぼす影響	[redacted]	BSEP 発現膜ベシクル	0.34, 1.03, 3.09, 9.26, 27.78, 83.33 及び 250.00 µmol/L	4.2.2.6.8
SLC トランスポーター（OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K）輸送活性に及ぼす影響	[redacted]	SLC トランスポーター発現細胞	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 及び 100 µmol/L	4.2.2.6.9 4.2.2.6.10
P-gp 及び BCRP 基質性評価（標識体）	[redacted]	P-gp 及び BCRP 発現細胞	10, 30, 100 及び 300 µmol/L	4.2.2.6.10
SLC トランスポーター（OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K）基質性評価（標識体）	[redacted]	SLC トランスポーター発現細胞	10 及び 30 µmol/L	4.2.2.6.10

a) 検討濃度は KLH-2109 換算値として表記した。

2.7.2.1.2 臨床試験

本剤の臨床薬理試験一覧を表 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。また、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。

表 2.7.2.1.2-1　　臨床薬理試験の要約

試験番号 添付資料番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象	投与量 投与方法	投与例数	投与期間
KLH1101 5.3.3.1.1	海外 1 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	白人健康 閉経後女性	単回投与パート KLH-2109 12.5、25、50、100、200、400 mg 又はプラセボを単回経口投与	KLH-2109 12.5 mg 群　6 例 KLH-2109 25 mg 群　6 例 KLH-2109 50 mg 群　6 例 KLH-2109 100 mg 群　6 例 KLH-2109 200 mg 群　6 例 KLH-2109 400 mg 群　6 例 プラセボ群　6 例	単回投与
			白人健康 閉経前女性	単回投与パート KLH-2109 100 mg 又はプラセボを単回経口投与	KLH-2109 100 mg 群　6 例 プラセボ群　1 例	単回投与
			白人健康 閉経前女性	反復投与パート KLH-2109 100、200、400 mg 又はプラセボを空腹時（Day1 及び 9）に経口投与並びに朝食後（Day3~8）に 1 日 1 回経口投与	KLH-2109 100 mg 群　6 例 KLH-2109 200 mg 群　7 例 KLH-2109 400 mg 群　6 例 プラセボ群　6 例	単回投与 + 7 日間反復投与
			日本人健康 閉経前女性	反復投与パート KLH-2109 100、200、400 mg 又はプラセボを空腹時（Day1 及び 9）に経口投与並びに朝食後（Day3~8）に 1 日 1 回経口投与	KLH-2109 100 mg 群　6 例 KLH-2109 200 mg 群　5 例 KLH-2109 400 mg 群　5 例 プラセボ群　4 例	単回投与 + 7 日間反復投与
KLH1103 5.3.3.1.2	海外 1 施設	非盲検	健康成人女性	[^{14}C]KLH-2109 液剤 70 ml（[^{14}C]KLH-2109 200 mg を含む）を単回経口投与	[^{14}C]KLH-2109 液剤 70 ml 群　6 例	単回投与
18-OBE2109-009 5.3.3.3.1	海外 2 施設	非盲検	肝機能低下者	KLH-2109 200 mg を単回経口投与	KLH-2109 200 mg 群　24 例	単回投与
18-OBE2109-010 5.3.3.3.2	海外 2 施設	非盲検	腎機能低下者	KLH-2109 200 mg を単回経口投与	KLH-2109 200 mg 群　33 例	単回投与
16-OBE2109-005 5.3.3.4.1	海外 1 施設	非盲検 single sequence クロスオーバー	健康成人女性	ステージ 1 ・ミダゾラム 2 mg を空腹時単回経口投与（Day1） ・KLH-2109 200 mg を食後単回経口投与（Day2） ステージ 2 KLH-2109 200 mg を空腹時 1 日 1 回経口投与（Day6～12） ステージ 3 ミダゾラム 2 mg を空腹時単回経口投与 +KLH-2109 200 mg を空腹時経口投与（Day13）	KLH-2109 200 mg 群　22 例	単回投与 + 8 日間反復投与

試験番号 添付資料番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象	投与量 投与方法	投与例数		投与期間
17-OBE2109-006 5.3.3.4.2	海外 1 施設	非盲検 single sequence	健康成人女性	第 1 期 KLH-2109 200 mg を単回経口投与 第 2 期 KLH-2109 200 mg 及びリファンピシリン 600 mg を単回経口投与	KLH-2109 200 mg 群	12 例	単回投与 1 期と 2 期の間に 7 日間の wash-out を設ける
18-OBE2109-006 5.3.3.4.3	海外 1 施設	非盲検 single sequence	健康成人女性	・KLH-2109 200 mg を 1 日 1 回経口投与（Day 3～8） ・レパグリニド 0.5 mg を単回経口投与（Day 1 及び 8）	KLH-2109 200 mg 群	18 例	6 日間反復投与
18-OBE2109-007 5.3.3.4.4	海外 1 施設	非盲検 single sequence	健康成人女性	・KLH-2109 200 mg を単回経口投与（Day3） ・ベンジルペニシリン 600 mg を単回筋肉内投与（Day1 及び 3）	KLH-2109 200 mg 群	15 例	単回投与
22-OBE2109-001 5.3.3.4.5	海外 1 施設	非盲検 single sequence	健康成人女性	第 1 期 ピタバスタチン 1 mg を単回経口投与（Day1） 第 2 期 ピタバスタチン 1 mg 及び KLH-2109 200 mg を単回併用投与（Day1）	KLH-2109 200 mg 群	26 例	単回投与
17-OBE2109-001 5.3.4.1.1	海外 1 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康成人女性	Treatment A KLH-2109 700 mg を単回経口投与 Treatment B KLH-2109 プラセボを単回経口投与	KLH-2109 700 mg 群 プラセボ群	6 例 2 例	単回投与
		無作為化 二重盲検 プラセボ対照及び実薬対照 4 期クロスオーバー	健康成人女性	Treatment C KLH-2109 700 mg 及びモキシフロキサシンプラセボを単回経口投与 Treatment D KLH-2109 200 mg、KLH-2109 プラセボ及びモキシフロキサシンプラセボを単回経口投与 Treatment E KLH-2109 プラセボ及びモキシフロキサシンプラセボを単回経口投与 Treatment F KLH-2109 プラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与	48 例		単回投与

試験番号 添付資料番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象	投与量 投与方法	投与例数	投与期間
KLH2301 5.3.5.1.1	国内 38 施設	無作為化 二重盲検 実薬対照	子宮筋腫患者	・KLH-2109 200 mg を 1 日 1 回経口投与+リュープロレリン酢酸塩プラセボを 4 週に 1 回皮下投与 ・KLH-2109 プラセボを 1 日 1 回経口投与+リュープロレリン酢酸塩 1.88 又は 3.75 mg を 4 週に 1 回（計 6 回）皮下投与	KLH-2109 200 mg 群 143 例 リュープロレリン酢酸塩群 144 例	24 週間
KLH2302 5.3.5.1.2	国内 21 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	子宮筋腫患者	KLH-2109 200 mg 又は KLH-2109 プラセボを 1 日 1 回経口投与	KLH-2109 200 mg 群 48 例 プラセボ投与群 41 例	12 週間
16-OBE2109-008 5.3.5.1.3	海外 124 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	子宮筋腫患者	KLH-2109 100 mg、100 mg+ABT*、200 mg、200 mg+ABT*又はプラセボ 1 日 1 回経口投与 *ABT：エストラジオール 1 mg+酢酸ノルエチステロン 0.5 mg 錠	KLH-2109 100 mg 群 114 例 KLH-2109 100 mg+ABT*群 116 例 KLH-2109 200 mg 群 115 例 KLH-2109 200 mg+ABT*群 115 例 プラセボ群 114 例	52 週間
KLH1204 5.3.5.4.4	国内 95 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照（第 I 期） リュープロレリン酢酸塩参照（非盲検下）	子宮内膜症患者	第 I 期： KLH-2109 25、50、75、100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与 第 II 期： KLH-2109 25、50、75 又は 100 mg 1 日 1 回経口投与 第 I 期、第 II 期： リュープロレリン酢酸塩 1.88 又は 3.75 mg 4 週に 1 回皮下投与	KLH-2109 25 mg 群 78 例 KLH-2109 50 mg 群 86 例 KLH-2109 75 mg 群 76 例 KLH-2109 100 mg 群 85 例 プラセボ群 87 例 リュープロレリン酢酸塩群 43 例	第 I 期： 12 週間 第 II 期： 12 週間
15-OBE2109-001 5.3.5.4.5	海外 62 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照（Part A）	子宮内膜症患者	Part A： KLH-2109 50、75、100、200 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与 Part B： KLH-2109 50、75、100 又は 200 mg 1 日 1 回経口投与 Extension Phase： KLH-2109 50、75 又は 100 mg 1 日 1 回経口投与	KLH-2109 50 mg 群 49 例 KLH-2109 75 mg 群 115 例 KLH-2109 100 mg 群 53 例 KLH-2109 200 mg 群 57 例 プラセボ群 54 例	Part A： 12 週間 Part B： 12 週間 Extension Phase： 28 週間

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1 血漿蛋白結合及び血球移行

2.7.2.2.1.1.1 [^{14}C]KLH-2109 の血漿蛋白結合（*in vitro*）

添付資料 4.2.2.3.5

[^{14}C]KLH-2109 のヒト血漿蛋白結合率を、限外ろ過法により評価した。また、精製ヒト血漿蛋白質を用いて[^{14}C]KLH-2109 が主に結合する血漿蛋白質を同定した。

[^{14}C]KLH-2109（5、20 及び 100 µg/mL）のヒト血漿蛋白結合率は 99.1%～99.4%であり、濃度に依存した明らかな変化は認められなかった。

[^{14}C]KLH-2109（5、20 及び 100 µg/mL）の精製ヒト血漿蛋白質との結合率は、アルブミンでは 92.4%～94.7%、γ-グロブリンでは 15.0%～16.8%、並びに α_1-酸性糖蛋白質では 3.9%～4.9%であった。α_1-酸性糖蛋白質への結合率は限外ろ過装置への非特異的吸着率とほぼ同等であり、[^{14}C]KLH-2109 は α_1-酸性糖蛋白質に結合しないと考えられた。

以上の結果より、KLH-2109 のヒト血漿蛋白結合率は高く（>99%）、KLH-2109 は主にアルブミンに結合すると考えられた。

2.7.2.2.1.1.2 KLH-2109 の血漿蛋白結合（*in vitro*）

添付資料 4.2.2.3.6

KLH-2109 のヒト血漿蛋白結合率を、限外ろ過法により評価した。

KLH-2109（5、20 及び 100 µg/mL）のヒト血漿蛋白結合率は 99.0%～99.4%であり、濃度に依存した明らかな変化は認められなかった。

2.7.2.2.1.1.3 KP017 の血漿蛋白結合（*in vitro*）

添付資料 4.2.2.3.7

KP017 のヒト血漿蛋白結合率を、限外ろ過法により評価した。

KP017（1.0、2.5 及び 5.0 µg/mL）のヒト血漿蛋白結合率はいずれの濃度においても 99.5%であり、濃度に依存した明らかな変化は認められなかった。

2.7.2.2.1.1.4 [^{14}C]KLH-2109 の血球移行性（*in vitro*）

添付資料 4.2.2.3.10

[^{14}C]KLH-2109 の血液/血漿中濃度比（R_b 値）及び血球移行率を、ヒト血液を用いて評価した。

[^{14}C]KLH-2109（5、20 及び 100 µg/mL）の R_b 値は 0.59～0.60 であり、濃度に依存した変化は認められなかった。また、[^{14}C]KLH-2109 の血球移行率は低く、1.9%～3.7%であった。

2.7.2.2.1.2 代謝

2.7.2.2.1.2.1 凍結肝細胞を用いた[^{14}C]KLH-2109 の代謝

添付資料 4.2.2.4.4

凍結ヒト肝細胞を用いて[^{14}C]KLH-2109 の *in vitro* 代謝試験を実施した。肝細胞と[^{14}C]KLH-2109（100 µmol/L）を 37°C で 24 時間インキュベートし、代謝物プロファイルを検討

した。

ヒト肝細胞において生成した代謝物は、主に KP017（*O*-脱メチル体）及び KP050（KP017 のグルクロン酸抱合体）であった。

2.7.2.2.1.2.2 ヒト肝ミクロソームを用いた[^{14}C]KLH-2109 の代謝

添付資料 4.2.2.4.5

HLM を用いた *in vitro* 代謝試験を実施し、[^{14}C]KLH-2109 の酸化代謝物生成を確認した。また、酸化代謝物生成への CYP の関与を、分子種非特異的 CYP 阻害薬の ABzT を用いて確認した。HLM 及び NADPH 存在下で、[^{14}C]KLH-2109（30 µmol/L）を 37°C で 30 分間インキュベートした。また、HLM 又は NADPH 非存在下においても、同様に反応を行った。

HLM 及び NADPH 依存的に KP017、KP018（*O*-脱アルキル体）、KP046（*O*-脱メチル体）、未知代謝物の M6 及び M10 は生成し、KP017 が最も多く生成された。

ABzT 添加又は非添加（コントロール）の条件で反応を行った結果、ABzT 添加により KP017、KP018、KP046、M6 及び M10 の生成は減少又は検出不能であったことから、これら酸化代謝物は CYP により生成されると考えられた。HLM 非存在下における KP017、KP018 及び KP046 の安定性評価では、KP017 及び KP018 は安定であったが、KP046 は一部分解し KP018 を生じた。

以上の結果より、KP017、KP018、KP046、M6 及び M10 は、CYP により KLH-2109 から生成されると考えられた。また、KP018 は生理的 pH で KP046 から非酵素的に生成される可能性が示唆された。

2.7.2.2.1.2.3 KLH-2109 の酸化代謝物生成に関与する CYP 分子種の推定

添付資料 4.2.2.4.6

HLM 及び CYP 分子種に特異的な阻害薬並びに各組換えヒト CYP を用い、KLH-2109 の酸化代謝物である KP018、KP046 及び KP017 生成に関与する CYP 分子種を推定した。[^{14}C]KLH-2109（30 µmol/L）を基質として、酵素反応を 37°C で 30 分間行い、KP018、KP046 及び KP017 の生成を評価した。

HLM を含む反応溶液に各 CYP 阻害薬を添加し、KP018、KP046 及び KP017 生成に及ぼす CYP 阻害薬の影響を評価した。KP018 生成は、モンテルカスト（CYP2C8 阻害薬）、スルファフェナゾール（CYP2C9 阻害薬）及びケトコナゾール（CYP3A4/5 阻害薬）により、それぞれコントロールの 72.8%、84.8%及び 55.0%に低下した。これら以外の CYP 阻害薬では、KP018 生成はコントロールの 92.1%～121.9%であった。KP046 生成は、モンテルカスト、スルファフェナゾール及びケトコナゾールにより、それぞれコントロールの 77.1%、72.7%及び 83.9%に低下した。これら以外の CYP 阻害薬添加では、KP046 生成はコントロールの 92.4%～116.1%であった。KP017 生成は、スルファフェナゾールによりコントロールの 12.2%に低下した。これ以外の CYP 阻害薬では、KP017 生成はコントロールの 91.1%～107.8%であった。

コントロール（組換えヒト CYP 非検出）、組換えヒト CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9*1、2C9*2、2C9*3、2C19、2D6*1、2E1、3A4 又は 3A5 を用いて KP018、KP046 及び KP017 生成を測定した。KP018 の生成は、すべての CYP 分子種で認められたが、CYP1A2、2B6 及び 2D6*1 以外ではコントロール未満であった。KP046 の生成は、CYP2A6 を除くすべての CYP 分子種で

認められ、このうち CYP1A2、2C8、2C9*1、2C9*2、2C9*3、2E1 及び 3A4 で生成活性が高かった。また、CYP2C9*1、2C9*2 及び 2C9*3 の KP046 生成活性は、ほぼ同程度であった。KP017 の生成は、CYP2A6 及び 2C8 以外の各 CYP 分子種で確認され、このうち CYP2C9*1、2C9*2 及び 2C9*3 で生成活性が高かった。また、CYP2C9*3 の KP017 生成活性は CYP2C9*1 及び 2C9*2 の生成活性の約 70%であった。

この組換えヒト CYP を用いた反応では、KP018、KP046 及び KP017 以外に M6 及び M10 も検出された。M6 は CYP1A2、2B6 及び 2D6*1 による生成が顕著であり、一方、M10 は CYP2B6 による生成が顕著であった。

CYP 阻害薬の影響及び組換えヒト CYP における生成活性の結果を考慮し、KP046 は主に CYP2C8、2C9 及び 3A4 により、KP017 は主に CYP2C9 により KLH-2109 から生成されると考えられた。なお、KP018 の生成に関与する主な CYP 分子種については、これらの試験結果から特定することはできなかった。

2.7.2.2.1.2.4 KLH-2109 の代謝経路への CYP 分子種の寄与

添付資料 4.2.2.4.7、4.2.2.4.8、4.2.2.4.9、4.2.2.4.10

KLH-2109 の代謝経路に関与する CYP2C8、2C9 及び 3A4 の寄与率を明らかとするため、*in vitro* において組換えヒト CYP を用いた固有クリアランスの算出とヒト肝ミクロソームにおける選択的 CYP 阻害薬の阻害作用を詳細に検討した。また、これら *in vitro* 試験結果並びにヒトマスバランス試験における定量的な代謝物プロファイルから、KLH-2109 の代謝経路である KP017 生成経路及び KP046 生成経路における各 CYP 分子種の寄与率を推定した。なお、KP018 生成経路については、関与する主な CYP 分子種を特定できなかったものの CYP2C8、2C9 及び 3A4 は寄与していないことが組換えヒト CYP を用いた *in vitro* 試験結果から示されているため、寄与率の推定に含めなかった。また、KP046 は *in vitro* では非酵素的に分解されることが定性的に示されているが、*in vivo* では分解されず安定して存在することが示唆されたため、分解による KP046 の減少は考慮しなかった。

組換えヒト CYP2C8、2C9 及び 3A4 を用いて、KP017 生成及び KP046 生成への *in vitro* 固有クリアランス（CL_{int}）を算出した。CYP2C8 及び 2C9 の *in vitro* CL_{int} は、それぞれ KP046 及び KP017 生成に対して、顕著に高かった（表 2.7.2.2.1.2.4-1）。一方、CYP2C8 は KP017 生成には寄与しないと考えられ、CYP2C9 は KP046 生成にわずかに寄与すると考えられた。CYP3A4 は KP017 生成と KP046 生成のいずれもわずかに寄与すると考えられた。

表 2.7.2.2.1.2.4-1　ヒト組換え CYP2C8、2C9 及び 3A4 における KP017 生成及び KP046 生成の *in vitro* 固有クリアランス

CYP isoform	KP017 formation		KP046 formation	
	in vitro CL_{int} (μL/min/pmol CYP)	*in vitro* CL_{int} ratio[a]	*in vitro* CL_{int} (μL/min/pmol CYP)	*in vitro* CL_{int} ratio[b]
CYP2C8	0.000131	0.00[c]	0.0537	1.00
CYP2C9	0.117	1.00	0.00309	0.06
CYP3A4	0.00341	0.03	0.00106	0.02

Study Number: EDS-DMPK-0043.
[a] : The ratio for *in vitro* CLint of CYP2C9.
[b] : The ratio for *in vitro* CLint of CYP2C8.
[c]: The value is <0.002.

KP017 生成及び KP046 生成における CYP2C8 及び 2C9 の寄与をさらに明らかにするため、選択的 CYP2C8 阻害薬（モンテルカスト）及び 2C9 阻害薬（スルファフェナゾール）による KP017 生成及び KP046 生成に対する阻害作用を、ヒト肝ミクロソームを用いて確認した。モンテルカスト及びスルファフェナゾールは、それぞれ KP046 生成及び KP017 生成を著しく阻害したが、その一方でそれぞれ KP017 生成及び KP046 生成を顕著には阻害しなかった。これらの結果より、CYP2C8 及び CYP2C9 はほぼ単独でそれぞれ KP046 生成及び KP017 生成に寄与すると考えられた。以上の二つの *in vitro* 試験結果から、CYP2C8 及び CYP2C9 は、*in vivo* においてそれぞれ KP046 生成及び K017 生成にほぼ単独で寄与していると考えられた。

次に、*In vivo* における KLH-2109 の消失経路への CYP2C8、2C9 及び 3A4 の寄与率を推定するため、KP017 生成及び KP046 生成の *in vitro* CL_{int} を *in vivo* 肝固有クリアランス（$CL_{H, int}$）及び消化管固有クリアランス（$CL_{G, int}$）に換算した（表 2.7.2.2.1.2.4-2）。ヒトマスバランス試験における KP017 生成量（投与量の 25.35%）及び KP046 の生成量（投与量の 9.66%）と KP017 生成及び KP046 生成における CYP 分子種の $CL_{H, int}$ の割合（$\%CL_{H, int}$）から寄与率を算出した結果、KLH-2109 の代謝経路における CYP2C8、2C9 及び 3A4 の寄与率は、それぞれ 9.0%、24.7%及び 1.3%と推定された。

表 2.7.2.2.1.2.4-2 KP017 生成及び KP046 生成への CYP 分子種の寄与率

CYP isoform	KP017 formation				KP046 formation				Contribution *in vivo*[a] (%)
	$CL_{H, int}$ (mL/min)	$\%CL_{H, int}$	$CL_{G, int}$ (mL/min)	$\%CL_{G, int}$	$CL_{H, int}$ (mL/min)	$\%CL_{H, int}$	$CL_{G, int}$ (mL/min)	$\%CL_{G, int}$	
CYP2C8	0.279	0.1	NC[b]	NC[b]	114.4	92.7	NC[b]	NC[b]	9.0
CYP2C9	227	95.8	0.592	88.6	5.97	4.8	0.0156	39.6	24.7
CYP3A4	9.76	4.1	0.0763	11.4	3.04	2.5	0.0238	60.4	1.3
Total	237	100.0	0.668	100.0	123.4	100.0	0.0394	100.0	—

Study Number: EDS-DMPK-0043.
$CL_{H, int}$: *in vivo* hepatic intrinsic clearance, $CL_{G, int}$: *in vivo* gut intrinsic clearance, NC: not calculated.
[a] Contribution of CYP isoforms *in vivo* was calculated by multiplying the amount of KP017 (25.35%) and KP046 (9.66%) formations *in vivo* study by $\%CL_{H, int}$ in a CYP isoform for KP017 and KP046 formations, respectively, and then sum of the contributions for KP017 and KP046 formations in each CYP isoforms. The gut metabolism is considered to be negligible and not used for estimation of the contribution *in vivo*.
[b] CYP2C8 is reported to be not expressed in the gut, thus the $CL_{G, int}$ and $\%CL_{G, int}$ were not calculated.

2.7.2.2.1.3 薬物動態学的薬物相互作用

2.7.2.2.1.3.1 [^{14}C]KLH-2109 の血漿蛋白結合に及ぼす各種薬物の影響（*in vitro*）

添付資料 4.2.2.6.1

[^{14}C]KLH-2109 のヒト血漿蛋白結合に及ぼす各種薬物の影響を、限外ろ過法により評価した（表 2.7.2.2.1.3.1-1）。評価した薬物は、ヒト血清アルブミンに結合することが知られているワルファリン、ジアゼパム及びジゴキシン、並びに臨床で併用される可能性のある NSAID のイブプロフェン、メフェナム酸、ロキソプロフェン、ジクロフェナク及びインドメタシンとした。

薬物非存在下（コントロール）における[^{14}C]KLH-2109（20 μg/mL）の血漿蛋白結合率は 98.9%であった。ワルファリン、ジアゼパム又はジゴキシン存在下において、[^{14}C]KLH-2109 の血漿蛋白結合率は 98.8%～99.0%であり、[^{14}C]KLH-2109 の血漿蛋白結合に及ぼすこれら薬物の影響は認められなかった。NSAID 存在下では、50 μg/mL のメフェナム酸を添加したときの

[^{14}C]KLH-2109 の血漿蛋白結合率は 98.6%であり、非結合形分率がわずかに上昇した（コントロール比：1.3 倍）。10 μg/mL のメフェナム酸又はその他 NSAID の存在下では、血漿蛋白結合率は 98.8%～98.9%であり、[^{14}C]KLH-2109 の血漿蛋白結合に及ぼす影響は認められなかった。

表 2.7.2.2.1.3.1-1 [^{14}C]KLH-2109 の *in vitro* 血漿蛋白結合に及ぼす薬物の影響

Drug	Concentration (μg/mL)	Bound (%)	Unbound (%)	Control ratio
Control	(1% DMSO)	98.9	1.1	1.0
Warfarin	3	98.9	1.1	1.0
	15	99.0	1.0	1.0
Diazepam	15	98.9	1.1	1.0
	75	98.8	1.2	1.1
Digoxin	0.005	98.9	1.1	1.0
	0.025	98.9	1.1	1.0
Ibuprofen	50	98.9	1.1	1.0
	250	98.9	1.1	1.1
Mefenamic Acid	10	98.8	1.2	1.1
	50	98.6	1.4	1.3
Loxoprofen	5	98.9	1.1	1.0
	25	98.9	1.1	1.0
Diclofenac	0.5	98.9	1.1	1.0
	2.5	98.9	1.1	1.0
Indomethacin	3	98.9	1.1	1.1
	15	98.8	1.2	1.1

Study Number: DMPK[redacted]-0055.
Abbreviation: DMSO = Dimethyl sulfoxide.
Notes: Each value represents the mean of three replications; Nominal concentration of [^{14}C]KLH-2109: 20 μg/mL.

以上の結果より、各種薬物との併用により KLH-2109 の血漿蛋白結合率に起因した薬物相互作用が惹起される可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.3.2 薬物の血漿蛋白結合に及ぼす KLH-2109 の影響（*in vitro*）

添付資料 4.2.2.6.2、4.2.2.6.3

各種薬物のヒト血漿蛋白結合に及ぼす KLH-2109 の影響を限外ろ過法により評価した（表 2.7.2.2.1.3.2-1）。評価した薬物は、ヒト血清アルブミンに結合することが知られているワルファリン、ジアゼパム及びジゴキシン、並びに臨床で KLH-2109 と併用される可能性のある NSAID のイブプロフェン、ジクロフェナク及びロキソプロフェンとした。

KLH-2109 存在下（20 及び 100 μg/mL）の各薬物の血漿蛋白結合率は、KLH-2109 非存在下（コントロール）とほぼ同等であり、顕著な変動は認められなかった。

表 2.7.2.2.1.3.2-1　薬物の *in vitro* 血漿蛋白結合に及ぼす KLH-2109 の影響

Drug	KLH-2109 Concentration (μg/mL)	Plasma protein binding		Control ratio
		Bound (%)	Unbound (%)	
[^{14}C]Warfarin (3 μg/mL)	0	99.1	0.9	1.0
	20	99.0	1.0	1.1
	100	98.9	1.1	1.2
[^{14}C]Diazepam (15 μg/mL)	0	96.5	3.5	1.0
	20	96.5	3.5	1.0
	100	96.8	3.2	0.9
[^{3}H]Digoxin (0.005 μg/mL)	0	39.3	60.7	1.0
	20	38.3	61.7	1.0
	100	38.4	61.6	1.0
[^{14}C]Ibuprofen (20 μg/mL)	0	99.2	0.8	1.0
	20	99.2	0.8	1.0
	100	99.2	0.8	1.0
[^{14}C]Diclofenac (0.5 μg/mL)	0	99.4	0.6	1.0
	20	99.3	0.7	1.1
	100	99.3	0.7	1.1
Loxoprofen (5 μg/mL)	0	95.7	4.3	1.0
	20	95.4	4.6	1.1
	100	95.4	4.6	1.1

Study Number: DMPK[redacted]-0061[redacted] DMPK[redacted]-0049.
Note: Each value represents the mean of three replications.

以上の結果より、KLH-2109 との併用により各種薬物の血漿蛋白結合に起因した薬物相互作用が惹起される可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.3.3 凍結ヒト肝細胞を用いた KLH-2109 の酵素誘導

添付資料 4.2.2.6.4

KLH-2109 の CYP1A2、2B6 及び 3A4/5 誘導能を明らかにするため、3 個体（男性ドナー1 名、女性ドナー2 名）のヒト肝細胞をサンドイッチ培養し、KLH-2109（6、30 及び 150 μmol/L）を 48 時間曝露した。このとき陰性対照として 0.4%アセトニトリルを、陽性対照として 50 μmol/L オメプラゾール（CYP1A2 活性）、1000 μmol/L フェノバルビタール（CYP2B6 活性）及び 10 μmol/L リファンピシン（CYP3A4/5 活性）を各ヒト肝細胞に曝露した。曝露後の CYP1A2、2B6 及び 3A4/5 活性を測定し、各 CYP 活性の誘導倍率及び陽性対照に対する割合を算出した。

CYP1A2 活性は 50 μmol/L オメプラゾールにより陰性対照に比べ 26.2～43.7 倍上昇し、CYP1A2 活性の誘導が認められた。一方、KLH-2109 では 6、30 及び 150 μmol/L のいずれの濃度においても CYP1A2 活性の誘導は認められなかった（陰性対照の 0.7～1.0 倍）。このとき、陽性対照に対する割合は−1.0%～0.1%であった。

CYP2B6 活性は、1000 μmol/L フェノバルビタールにより陰性対照に比べ 7.6～14.9 倍上昇し、CYP2B6 活性の誘導が認められた。一方、KLH-2109 では、6、30 及び 150 μmol/L のいずれの濃度においても CYP2B6 活性の誘導は認められなかった（陰性対照の 0.6～1.6 倍）。このとき、陽性対照に対する割合は−3.7%～4.7%であった。

CYP3A4/5 活性は、10 μmol/L リファンピシンにより陰性対照に比べ 8.4～100.7 倍上昇し、CYP3A4/5 活性の誘導が認められた。6 及び 30 μmol/L の KLH-2109 により CYP3A4/5 活性は陰性対照の 0.9～4.9 倍を示したが、陽性対照に対する割合は−0.1%～11.2%であった。一方、150 μmol/L の KLH-2109 により CYP3A4/5 活性は陰性対照の 3.2～28.0 倍を示した。陽性対照に対する割合は 23.0%～50.3%であり、3 例中 1 例のヒト肝細胞において陽性対照に対する割合が

40%を超える CYP3A4/5 活性の誘導が認められた。

以上の結果より、KLH-2109 はヒト肝細胞において CYP1A2 及び 2B6 を誘導しないこと、並びに 150 μmol/L では CYP3A4/5 に対する誘導能を有することが示唆された。

2.7.2.2.1.3.4 ヒト CYP 活性に及ぼす KLH-2109 の影響

添付資料 4.2.2.6.5

ヒト CYP 活性に及ぼす KLH-2109 の可逆的阻害作用及び時間依存的阻害作用を明らかにするため、KLH-2109 存在及び非存在下での HLM における CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び CYP3A4/5 活性（ミダゾラム 1'-水酸化及びテストステロン 6β-水酸化）を測定した。

KLH-2109（30 及び 100 μmol/L）の CYP 活性に対する可逆的阻害作用を検討した。KLH-2109 は CYP2C8 活性を阻害し、いずれの KLH-2109 濃度においても活性残存率は 50%未満であった。よって、別途実施した 0.3～100 μmol/L における活性残存率より CYP2C8 活性に対する KLH-2109 の IC_{50} 値を算出した結果、2.89 μmol/L であった。その他の CYP 活性は、30 μmol/L の KLH-2109 により阻害されず、いずれの活性残存率も 80%超であった。100 μmol/L の KLH-2109 では、CYP2B6、2C9 及び 2D6 活性がそれぞれ約 27%、43%及び 23%低下し阻害される傾向が認められたが、いずれも活性残存率は 50%超であった。また、CYP2B6、2C9 及び 2D6 以外の CYP 活性は 100 μmol/L の KLH-2109 により阻害されず、いずれも活性残存率は 80%超であった。CYP2C8 活性を除き、各 CYP 活性に対する KLH-2109 の IC_{50} 値はいずれも 100 μmol/L 超と考えられた。

KLH-2109（30 及び 100 μmol/L）の CYP 活性に対する時間依存的阻害作用を検討した。NADPH 存在下では、CYP2C8 活性は 30 μmol/L の KLH-2109 とのプレインキュベーション処理（30 分間）により 21.3%低下し、時間依存的に阻害された。100 μmol/L の KLH-2109 とのプレインキュベーション処理では、CYP2C8 活性に 20%超の低下は認められなかった。一方、その他の CYP 活性はいずれの KLH-2109 濃度においても時間依存的に阻害されなかった。NADPH 非存在下では、KLH-2109 とのプレインキュベーション処理による CYP 活性の低下は認められなかった。

以上の結果から、KLH-2109 は CYP2C8 活性に対して可逆的阻害作用及び NADPH に依存した時間依存的阻害作用を示した。その他の CYP 活性に対し、KLH-2109 は可逆的阻害作用及び時間依存的阻害作用を示さなかった。

2.7.2.2.1.3.5 CYP2C8 活性に対する KLH-2109 の K_I 及び k_{inact} の算出

添付資料 4.2.2.6.6

KLH-2109 の CYP2C8 活性に対する時間依存的阻害作用について阻害定数（K_I）及び最大不活性化速度定数（k_{inact}）を算出した。

NADPH 存在下 HLM 中で KLH-2109（5～40 μmol/L）を 0、10、20 及び 35 分間プレインキュベーション処理し、CYP2C8 活性を測定した。KLH-2109 は、プレインキュベーション時間依存的に CYP2C8 活性を阻害した。また、この阻害作用は濃度依存的であり、各 KLH-2109 濃度における不活性化速度定数（k_{obs}）を算出した。

KLH-2109 濃度と k_{obs} から算出した CYP2C8 活性に対する K_I 及び k_{inact} は、それぞれ 3.34 μmol/L

及び 0.00639 min^{-1} であった。

2.7.2.2.1.3.6 P-gp を介したジゴキシン輸送に及ぼす KLH-2109 の影響

添付資料 4.2.2.6.7

KLH-2109 の P-gp を介したジゴキシン輸送に及ぼす影響を検討するため、KLH-2109 存在（30～300 μmol/L）及び非存在下での Caco-2 細胞単層膜における[^{3}H]ジゴキシンの頂側膜側から側底膜側及び側底膜側から頂側膜側の透過係数（それぞれ $P_{A/B}$ 及び $P_{B/A}$）を算出し、[^{3}H]ジゴキシン輸送に対する KLH-2109 の阻害率を算出した。

KLH-2109 は、[^{3}H]ジゴキシンの $P_{A/B}$ 及び $P_{B/A}$ に影響を及ぼさなかった。また、KLH-2109 非存在下での[^{3}H]ジゴキシンの排出比は 15.6 であり、KLH-2109 を 30、100 及び 300 μmol/L 添加したときの排出比はそれぞれ 17.1、18.8 及び 15.6 であった。[^{3}H]ジゴキシン輸送に対する阻害率はそれぞれ−8.7%、−20.1%及び−10.5%であり、IC_{50} 値は 300 μmol/L 超と考えられた。

2.7.2.2.1.3.7 BCRP を介したエストロン 3-サルフェート輸送に及ぼす KLH-2109 の影響

添付資料 4.2.2.6.10

KLH-2109 の BCRP を介したエストロン 3-サルフェート輸送に及ぼす影響を検討するため、KLH-2109 存在（3～300 μmol/L）及び非存在下での Caco-2 細胞単層膜における[^{3}H]エストロン 3-サルフェートの頂側膜側から側底膜側及び側底膜側から頂側膜側の透過係数（それぞれ $P_{A/B}$ 及び $P_{B/A}$）を算出し、[^{3}H]エストロン 3-サルフェート輸送に対する KLH-2109 の阻害率を算出した。

KLH-2109 は、[^{3}H]エストロン 3-サルフェートの $P_{A/B}$ 及び $P_{B/A}$ に明らかな影響を及ぼさなかった。また、KLH-2109 非存在下での[^{3}H]エストロン 3-サルフェートの排出比は 11.6 であり、KLH-2109 を 3、10、30、100 及び 300 μmol/L 添加したときの排出比は、それぞれ 8.68、7.37、7.23、11.7 及び 14.8 であった。[^{3}H]エストロン 3-サルフェート輸送に対する阻害率は、それぞれ 27.5%、39.9%、41.2%、−0.9%及び−30.2%であり、IC_{50} 値は 300 μmol/L 超と考えられた。

2.7.2.2.1.3.8 KLH-2109 の BSEP 輸送活性に及ぼす影響

添付資料 4.2.2.6.8

ヒト BSEP 発現膜ベシクルを用いて、BSEP を介した[^{3}H]タウロコール酸輸送に及ぼす KLH-2109 の影響について評価した。

KLH-2109（0.34、1.03、3.09、9.26、27.78、83.33 及び 250.00 μmol/L）存在下において、残存活性はそれぞれ 106.59%、101.55%、93.29%、94.77%、90.63%、76.70%及び 41.05%であった。

BSEP を介した[^{3}H]タウロコール酸の取込みに対する KLH-2109 の IC_{50} は、195.1 μmol/L と算出され、KLH-2109 は強い阻害作用を示さなかった。

2.7.2.2.1.3.9 KLH-2109 の OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 輸送活性に及ぼす影響

添付資料 4.2.2.6.9、4.2.2.6.10

ヒト SLC トランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K）発現細胞及びコントロール細胞を用いて、KLH-2109 が各 SLC トランスポーターの基質輸送に及ぼす影響について評価した。

KLH-2109（0.1～10 又は 1～100 μmol/L）は OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 を介し

た典型基質の取込みを濃度依存的に阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 11.2、32.7、99.9 及び 0.964 μmol/L であった。一方、KLH-2109 は OCT2、MATE1 及び MATE2-K を介した典型基質の取込みに影響を及ぼさなかった（IC_{50} 値 >100 μmol/L）。

2.7.2.2.1.3.10 KLH-2109 が薬物トランスポーターの基質となる可能性の評価

添付資料 4.2.2.6.10

KLH-2109 がヒトの薬物トランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K）の基質となる可能性を、薬物トランスポーター発現細胞及びコントロール細胞を用いて評価した。

[^{14}C]KLH-2109（10、30、100 及び 300 μmol/L）が P-gp の基質となる可能性について検討した結果、[^{14}C]KLH-2109 の NFR は 100 μmol/L で 2.13 であったものの、10、30 及び 300 μmol/L の濃度では 2 未満であった。また、P-gp 阻害薬であるベラパミル存在下で、KLH-2109（10 μmol/L）の NFR には、顕著な低下は認められなかった。

[^{14}C]KLH-2109（10、30、100 及び 300 μmol/L）が BCRP の基質となる可能性について検討した結果、[^{14}C]KLH-2109 の NFR は 10 μmol/L で 2.30 であったものの、30 及び 100 μmol/L では 2 未満であった。また、300 μmol/L では[^{14}C]KLH-2109 の NFR は 4.08 であった。BCRP 阻害薬である Ko143 存在下で、10 μmol/L における NFR を算出した結果、顕著な阻害は認められなかった。

[^{14}C]KLH-2109（10 及び 30 μmol/L）が OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質となる可能性について検討した結果、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 発現細胞において、コントロール細胞に比し 2 倍以上の[^{14}C]KLH-2109 の取込みが認められた。また、それらの[^{14}C]KLH-2109 の取込みは、典型的な阻害薬（OATP1B1/1B3 阻害薬：リファンピシン、OAT3 阻害薬：プロベネシド）によりいずれも阻害された。一方、OAT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 発現細胞では、コントロール細胞に比し 2 倍以上の[^{14}C]KLH-2109 の取込みは認められなかった。

KLH-2109 は OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 の基質であるが、P-gp、OAT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではなかった。BCRP に関しては、KLH-2109 は 300 μmol/L において基質となる可能性が認められたものの、低濃度（10～100 μmol/L）では BCRP の基質ではなかった。

2.7.2.2.2 臨床試験

2.7.2.2.2.1 健康被験者を対象とした臨床試験

2.7.2.2.2.1.1 第 I 相臨床試験（KLH1101）

添付資料 5.3.3.1.1

白人閉経後女性 42 例及び白人閉経前女性 7 例（SAD パート）並びに白人閉経前女性 24 例及び日本人閉経前女性 20 例（MAD パート）の計 93 例を対象に KLH-2109 の薬物動態を評価した。また、KLH-2109 の LH、FSH 及び E2 分泌に対する抑制効果、並びに薬物動態及び薬力学（PD）に及ぼす食事の影響を評価した。本試験は白人閉経後女性及び白人閉経前女性を対象とした単回漸増投与（SAD）、並びに白人閉経前女性及び日本人閉経前女性を対象とした反復漸増投与（MAD）の 2 部構成で実施した。SAD パートでは白人閉経後女性に KLH-2109 12.5、25、50、100、200 又は 400 mg を単回経口投与し、白人閉経前女性には KLH-2109 100 mg を単

回経口投与した。MAD パートでは、KLH-2109 100、200 又は 400 mg を 1 日目（空腹時）に単回経口投与し、3 日目から 8 日目まで（低脂肪食摂取後）及び 9 日目（空腹時）に 1 日 1 回反復経口投与した。

薬物動態

KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（単回投与）を表 2.7.2.2.2.1.1-1 に示した。

SAD パートで、空腹時に KLH-2109 12.5～400 mg を単回経口投与したとき、投与後 72 時間の血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度（幾何平均値）は、それぞれ 16.7～50177.9 ng/mL 及び 5.1～2958.2 ng/mL であった。KP017 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（幾何平均値）は、白人閉経後女性ではそれぞれ KLH-2109 の 4.3%～5.7%及び 4.7%～6.1%であり、白人閉経前女性ではそれぞれ KLH-2109 の 4.0%及び 4.6%であった。白人閉経後女性における KLH-2109 の各薬物動態パラメータ（幾何平均値）は、$t_{1/2}$ 15.3～17.7 時間、V_z/F 11.3～14.4 L、CL/F 0.49～0.63 L/h、MRT 13.3～20.7 時間であり、すべての用量でおおむね同等であった。KP017 の $t_{1/2}$ は 10.9～20.5 時間の範囲内であり、すべての用量でおおむね同等であった。KLH-2109 及び KP017 の Ae はいずれも用量依存的に増加し、Fe はそれぞれ 13.60%～21.12%及び 8.01%～10.96%であった。C_{max} 及び AUC の用量比例性をパワーモデルにより解析した結果、KLH-2109 及び KP017 の曝露はおおむね用量比例性を示した。KLH-2109 を 100 mg 投与したとき、白人閉経後及び閉経前女性の薬物動態に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.2.2.2.1.1-1 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（単回投与）

Population	Treatment	n	C_{max}[a] (ng/mL)	T_{max}[b] (hr)	AUC_{0-t}[a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$[a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$[a] (hr)	V_z/F[a] (L)	CL/F[a] (L/hr)	$MRT_{0-\infty}$[a] (hr)
Post-menopausal Caucasian	12.5 mg	6	2170.0 (24.6)	2.50 (1.25, 4.00)	19295.3 (20.4)	19720.0 (20.7)	15.563 (17.8)	14.232 (12.8)	0.634 (20.7)	13.348 (13.7)
	25 mg	6	4537.6 (7.0)	1.75 (0.75, 3.58)	45752.0 (13.6)	46725.6 (13.6)	15.253 (4.4)	11.774 (16.4)	0.535 (13.6)	14.449 (5.2)
	50 mg	6	7634.9 (13.8)	3.00 (2.00, 4.00)	82406.2 (15.8)	84547.6 (16.2)	16.883 (10.3)	14.404 (15.7)	0.591 (16.2)	15.608 (11.3)
	100 mg	6	16785.7 (23.6)	3.00 (1.25, 3.02)	194546.9 (17.4)	199864.5 (17.8)	15.784 (7.0)	11.393 (11.5)	0.500 (17.8)	16.536 (9.5)
	200 mg	6	33996.3 (15.0)	1.38 (1.00, 3.00)	397898.8 (15.8)	409262.7 (15.9)	16.083 (6.2)	11.339 (20.0)	0.489 (15.9)	16.606 (5.6)
	400 mg	6	55206.3 (38.3)	2.00 (1.25, 3.00)	736862.6 (25.3)	784725.6 (26.0)	17.662 (4.3)	12.989 (25.0)	0.510 (26.0)	20.733 (13.6)
Pre-menopausal Caucasian	100 mg	6	17275.8 (24.4)	1.38 (1.00, 3.00)	188218.5 (31.3)	192926.7 (32.2)	15.501 (11.6)	11.592 (23.8)	0.518 (32.2)	15.826 (11.8)

[a] Geometric Mean (Geometric CV (%))
[b] Median (Min, Max)
(Source: 5.3.3.1.1 Table 14.2.1-2)

KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（反復投与）を表 2.7.2.2.2.1.1-2 に示した。

MAD パートで、白人閉経前女性及び日本人閉経前女性を対象に空腹時で KLH-2109（100～400 mg）を単回経口投与したとき、KLH-2109 の血漿中濃度（幾何平均値）の最大値は、1 日目（空腹時）に白人 15754.1～58460.0 ng/mL 及び日本人 17167.0～64389.8 ng/mL、3 日目（食後）に白人 13703.4～57362.9 ng/mL 及び日本人 15682.5～55223.4 ng/mL であった。いずれの用量においても、3 日目の血漿中濃度は 1 日目よりも低かった。KLH-2109 及び KP017 の血漿中濃度の C_{max} 及び AUC（幾何平均値）は用量依存的に増加した。1 日目及び 3 日目の KP017 の C_{max}（幾何平均値）は KLH-2109 の 4.1%～5.3%（白人）、4.6%～5.1%（日本人）であり、

$AUC_{0-\infty}$（幾何平均値）は KLH-2109 の 4.0%～5.8%（白人）、4.2%～5.2%（日本人）であった。

C_{max} 及び AUC の用量比例性をパワーモデルにて解析した結果、KLH-2109 及び KP017 の曝露はおおむね用量比例性を示し、KLH-2109 及び KP017 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は用量依存的に増加した。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の KP017/KLH-2109 比は 3.9%～5.8%の範囲内であった。日本人は白人と比較して曝露がわずかに高かったが、明らかな人種差は認められなかった。KLH-2109 及び KP017 の C_{max} は食後投与に比べて空腹時投与でおおむね高く、KLH-2109 の T_{max} は空腹時投与と比較して食後投与でわずかに遅れたものの、食後／空腹時の比及びその信頼区間から、C_{max} 及び AUC_{τ} に意義のある食事の影響は認められなかった。白人閉経前女性及び日本人閉経前女性を対象に、KLH-2109（100～400 mg）を反復経口投与したとき、投与後 192 時間（1 日目～9 日目）にわたる KLH-2109 及び KP017 の血漿中濃度（幾何平均値）は、用量依存性を示した。KLH-2109 及び KP017 の血漿中濃度の C_{max} 及び AUC（幾何平均値）は用量依存的に増加した。9 日目の KP017 の C_{max}（幾何平均値）は KLH-2109 の 4.6%～4.9%（白人）、4.7%～5.2%（日本人）であり、$AUC_{0-\infty}$（幾何平均値）は KLH-2109 の 4.2%～4.9%（白人）、3.9%～5.2%（日本人）であった。日本人被験者は白人被験者と比較して曝露がわずかに高かったが、人種間に明らかな差はなかった。

いずれの用量でも、KLH-2109 の明らかな蓄積は認められなかった。投与間隔あたりの C_{max} 及び AUC（AUC_{τ}）の蓄積率はそれぞれ 1.12 及び 1.24（100 mg 白人）、1.08 及び 1.26（100 mg 日本人）、1.17 及び 1.31（200 mg 白人）、1.18 及び 1.28（200 mg 日本人）1.27 及び 1.48（400 mg 白人）、1.11 及び 1.42（400 mg 日本人）であった。Linearity index は 1.02（100 mg 白人）、1.06（100 mg 日本人）、1.06（200 mg 白人）、1.03（200 mg 日本人）1.06（400 mg 白人）、1.11（400 mg 日本人）であった。

KLH-2109 及び KP017 の Ae は用量依存的に増加した。KLH-2109 の Fe は、100～400 mg において、1 日目は白人 17.94%～24.78%、日本人 22.68%～26.63%、3 日目は白人 19.91%～26.85%、日本人 25.09%～28.31%、9 日目は白人 21.52%～33.44%、日本人 29.56%～34.99%であった。

表 2.7.2.2.2.1.1-2 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（反復投与）

Population	Treatment		C_{max}[a] (ng/mL)	T_{max}[b] (hr)	AUC_{τ}[a] (ng•hr/mL)	AUC_{0-t}[a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$[a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$[a] (hr)
Pre-menopausal Caucasian	100 mg	n	6	6	6	6	6	6
		Day 1	17263.4 (29.0)	1.50 (1.00, 3.00)	153819.5 (21.0)	179904.0 (22.3)	187884.2 (23.5)	10.242 (13.6)
		n	6	6	6	6	5	6
		Day 3	14339.6 (19.7)	4.00 (1.50, 6.00)	149886.4 (22.4)	149886.4 (22.4)	167108.0 (20.9)	8.437 (14.4)
		n	6	6	6	6	6	6
		Day 9	19324.5 (19.9)	1.38 (1.00, 4.00)	191395.3 (20.1)	237192.8 (22.0)	261605.1 (22.5)	14.682 (5.7)
	200 mg	n	6	6	6	6	6	6
		Day 1	32630.3 (7.3)	1.63 (1.00, 3.00)	306302.8 (10.8)	362262.0 (13.3)	380056.6 (14.5)	10.670 (9.1)
		n	6	6	6	6	5	6
		Day 3	28140.6 (7.1)	3.50 (1.25, 4.00)	294782.1 (9.7)	294782.1 (9.7)	343234.2 (7.6)	8.755 (9.3)
		n	6	6	6	6	6	6
		Day 9	38287.9 (13.2)	1.75 (1.00, 4.00)	401138.4 (15.2)	516972.2 (17.9)	580732.4 (19.9)	15.540 (6.6)
	400 mg	n	5	5	5	5	5	5
		Day 1	64118.8 (9.3)	2.00 (1.25, 3.00)	578753.9 (19.0)	752580.2 (8.7)	805529.7 (9.4)	12.137 (6.8)
		n	5	5	5	5	2	5
		Day 3	60294.6 (6.5)	4.00 (1.25, 4.00)	573400.3 (13.8)	573400.3 (13.8)	748162.5 (7.0)	9.362 (27.6)
		n	5	5	5	5	5	5
		Day 9	81243.8 (6.6)	2.00 (0.75, 3.00)	854738.7 (3.8)	1101274.4 (4.1)	1261556.6 (5.3)	16.917 (9.1)
Pre-menopausal Japanese	100 mg	n	6	6	6	6	6	6
		Day 1	19481.4 (17.1)	2.00 (1.25, 4.05)	163053.6 (9.4)	187253.2 (9.1)	193697.6 (9.1)	9.566 (6.1)
		n	6	6	6	6	6	6
		Day 3	17608.0 (30.7)	4.00 (2.00, 4.00)	157197.0 (10.2)	157197.0 (10.2)	181563.3 (10.2)	7.422 (7.1)
		n	6	6	6	6	6	6
		Day 9	21004.8 (16.2)	2.00 (1.25, 6.00)	206075.5 (7.9)	252979.8 (9.8)	275519.3 (11.5)	13.841 (9.5)
	200 mg	n	5	5	5	5	5	5
		Day 1	35415.7 (14.5)	2.00 (1.25, 6.05)	323309.7 (12.6)	378312.5 (15.2)	398692.2 (17.0)	11.438 (22.1)
		n	5	5	5	5	4	5
		Day 3	29144.5 (8.1)	4.00 (2.00, 4.00)	295787.2 (9.3)	295787.2 (9.3)	331487.0 (9.8)	7.756 (12.9)
		n	5	5	5	5	5	5
		Day 9	41880.5 (11.6)	2.00 (1.25, 6.00)	412144.6 (12.1)	513978.7 (15.7)	565987.2 (17.9)	14.473 (7.2)
	400 mg	n	5	5	5	5	5	5
		Day 1	70374.6 (9.7)	1.25 (1.00, 2.00)	613149.9 (12.8)	736142.5 (15.5)	788683.8 (17.1)	12.717 (10.6)
		n	5	5	5	5	3	5
		Day 3	58624.1 (8.7)	3.00 (2.00, 4.00)	616336.2 (17.1)	616336.2 (17.1)	704458.3 (18.2)	9.228 (9.6)
		n	5	5	5	5	5	5
		Day 9	78384.2 (7.0)	1.25 (1.00, 4.00)	873119.2 (15.3)	1136514.5 (19.6)	1309409.3 (22.2)	17.142 (8.6)

[a] Geometric Mean (Geometric CV (%))
[b] Median (Min, Max)
(Source: 5.3.3.1.1 Table 14.2.1-12 改編)

薬力学的作用

白人閉経後女性に KLH-2109 12.5～400 mg を単回経口投与したとき、100 mg まで用量依存的な LH の低下が観察され、投与後 6～12 時間で抑制作用が最大になった。200 及び 400 mg では、同様の抑制作用が認められたが、LH の低下はより長期間持続した。FSH は 50 mg から用量依存的に低下し、50 及び 100 mg では投与後 12 時間、200 及び 400 mg では投与後 48 時間で抑制作用が最大になった。閉経前女性に 100 mg を単回経口投与したときも、LH 及び FSH は同

様に低下した。また、E2 は 109.9 pg/mL から投与後 8 時間で 87.9 pg/mL まで低下し、投与後 48 時間まで維持した。

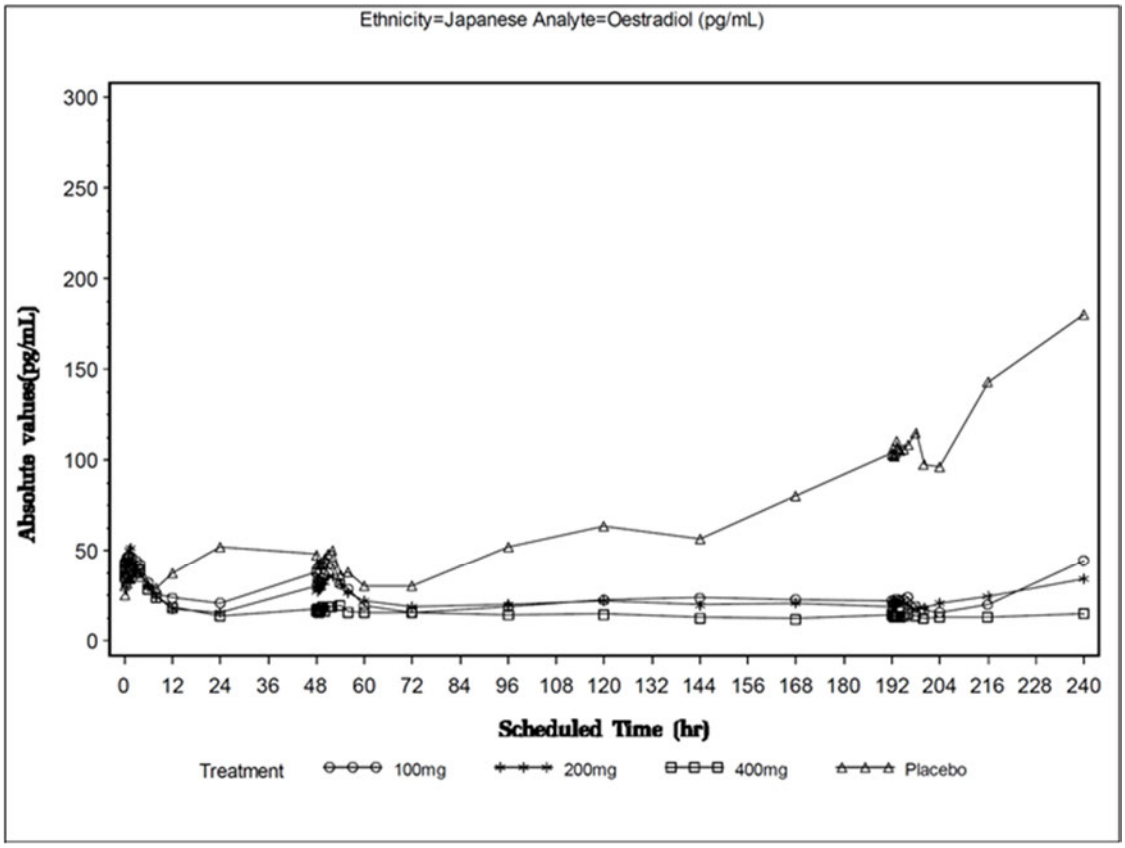
白人及び日本人閉経前女性に KLH-2109 100、200 又は 400 mg を反復経口投与したとき、LH は投与 1 日目に約 77%～86%低下した。抑制作用は投与後 6～8 時間で最大になり、48 時間までにベースラインに回復した。400 mg では、投与後 48 時間まで LH の低下は持続した。投与 9 日目の LH は投与 1 日目の 24 時間後と同程度であった。高用量ほど高い抑制効果が得られ、その効果はより長く持続する傾向が認められた。

FSH は投与 1 日目に約 16%～40%低下した。抑制作用は用量依存的に認められ、投与後 6～24 時間で最大になった。100 及び 200 mg ではベースライン付近で変動した。400 mg では、反復投与期間中の FSH は徐々に低下した。抑制作用は 9 日目に最大になり、最終投与後 48 時間以上低下が持続した。

日本人及び白人に KLH-2109 を反復投与したときの E2 濃度推移を、それぞれ図 2.7.2.2.2.1.1-1 及び図 2.7.2.2.2.1.1-2 に示した。

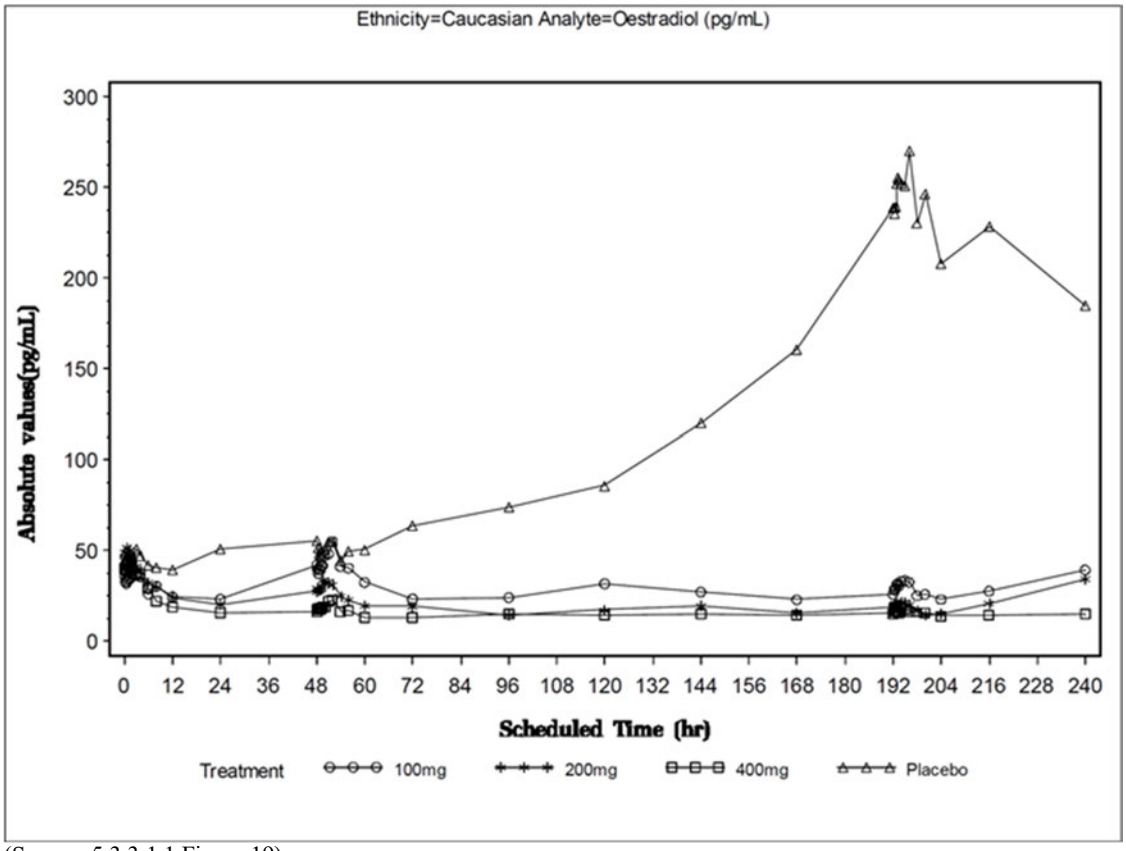
E2 濃度の平均値は投与 1 日目に 100 mg で白人 23.2 pg/mL 及び日本人 20.9 pg/mL（以下同順）、200 mg で 20.1 及び 15.4 pg/mL、400 mg で 15.7 及び 13.8 pg/mL まで低下した。抑制作用は投与後 12～24 時間で最大になった。投与後 48 時間で、100 mg ではベースライン値に回復し、200 及び 400 mg では低下したままであった。投与 4～9 日目の E2 濃度の平均値は 100 mg で白人 22.9～33.4 pg/mL 及び日本人 15.5～24.0 pg/mL（以下同順）、200 mg で 14.3～21.2 pg/mL 及び 17.7～24.5 pg/mL、400 mg で 13.2～18.5 pg/mL 及び 12.1～15.5 pg/mL で推移した。E2 は用量依存的に低下し、100 及び 200 mg では 4 日目から 10 日目まで、400 mg では 4 日目から 11 日目まで低下が持続した。

KLH-2109 100 mg を投与したときの LH、FSH 及び E2 濃度は、1 日目（空腹時）と 3 日目（低脂肪食摂取後）で同程度に低下したことから、明らかかつ意義のある食事の影響はないことが示唆された。



(Source: 5.3.3.1.1 Figure 25)

図 2.7.2.2.2.1.1-1 E2 濃度の推移（反復投与、日本人）



(Source: 5.3.3.1.1 Figure 19)

図 2.7.2.2.2.1.1-2 E2 濃度の推移（反復投与、白人）

2.7.2.2.2.1.2 マスバランス試験（KLH1103）

添付資料 5.3.3.1.2

健康閉経後女性6例を対象に[^{14}C]KLH-2109液剤70 mLを単回経口投与したときの総放射能、KLH-2109（未変化体）及びKP017（主要代謝物）の薬物動態を評価した。また、尿中及び糞中への放射能排泄量を定量し、[^{14}C]KLH-2109を経口投与したときの物質収支を評価した。血漿、尿及び糞中の代謝物を同定した。

[^{14}C]KLH-2109 200 mgを単回経口投与したときの、KLH-2109の血漿中、KP017の血漿中、総放射能の血漿中及び全血中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.1.2-1に示した。

[^{14}C]KLH-2109 200 mgを単回経口投与したとき、KLH-2109は安定して吸収された。KLH-2109のT_{max}の中央値（範囲）は2.50時間（1.25～4.00時間）であり、$t_{1/2}$の幾何平均値（範囲）は17.1時間（14.8～20.2時間）であった。検体の最終採取時点である投与後72時間まで全被験者で血漿中KLH-2109濃度が検出可能であり、血漿中濃度（幾何平均値）は778 ng/mLであった。

KP017（主要代謝物）のT_{max}の中央値（範囲）は3.00時間（2.02～4.00時間）であり、KP017は安定して血漿中に存在した。$t_{1/2}$の幾何平均値（範囲）は19.8時間（16.7～22.6時間）であった。検体の最終採取時点である投与後72時間まで全被験者で血漿中KP017濃度が検出可能であり、血漿中濃度（幾何平均値）は40.6 ng/mLであった。KP017のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は未変化体の約4%であった。

血漿中総放射能のT_{max}の中央値（範囲）は3.50時間（2.00～4.12時間）であり、KLH-2109と同程度の時間で最高濃度に達した。$t_{1/2}$の幾何平均値（範囲）は69.4時間（46.2～121時間）であった。総放射能の血漿中濃度は、投与240時間後（検体の最終採取時点）に6例中4例で検出可能であった。

全血中総放射能のT_{max}の中央値（範囲）は2.50時間（2.00～3.00時間）であり、$t_{1/2}$の幾何平均値（範囲）は32.8時間（21.8～53.1時間）であった。全血中総放射能濃度は投与後120時間まで全被験者で定量可能であり、以降は144時間まで1例、168時間まで2例、192時間まで1例、216時間まで1例で定量可能であった。血漿中総放射能に対するKLH-2109の$AUC_{0-\infty}$（幾何平均値）の比は約79%であり、血漿中には主に未変化体のKLH-2109として存在し、その他KP017などの代謝物として存在していたと考えられた。総放射能濃度は血漿と比較して全血で約50%低く、赤血球への薬物関連物質の移行が限られていることが示された。

表 2.7.2.2.2.1.2-1 KLH-2109 の血漿中、KP017 の血漿中、総放射能の血漿中及び全血中薬物動態パラメータ

Parameter	KLH-2109	KP017	Total Radioactivity	
	Plasma (N=6)	Plasma (N=6)	Plasma (N=6)	Whole Blood (N=6)
AUC_{0-t}[b] (ng•hr/mL)	450000 (12.3)	18300 (69.1)	585000 (14.1)	304000 (15.7)
$AUC_{0-\infty}$[b] (ng•hr/mL)	471000 (13.1)	19500 (66.5)	598000 (14.5)	311000 (16.3)
C_{max}[b] (ng/mL)	31700 (14.0)	1280 (86.8)	33400 (14.6)	16800 (15.0)
T_{max}[a] (hr)	2.50 (1.25-4.00)	3.00 (2.02-4.00)	3.50 (2.00-4.12)	2.50 (2.00-3.00)
$t_{1/2}$ (hr)	17.1 (12.4)	19.8 (10.7)	69.4 (33.3)	32.8 (36.8)

Abbreviations: C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time of maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half life; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration time curve from time 0 extrapolated to infinity;
Note: Geometric mean (CV%) data are presented;
[a] Median (min-max);
[b] Units for total radioactivity: ng equiv.h/mL for AUCs and ng equiv/mL for C_{max}.
（Source: 5.3.3.1.2 Table 6 改編）

KLH-2109、KP017 及び総放射能の尿中排泄パラメータ、並びに総放射能の糞中排泄パラメータを表 2.7.2.2.2.1.2-2 に示した。

投与後 240 時間までの総放射能の尿中排泄率（幾何平均値、以下同様）は 51.5%であった。投与後 120 時間までの尿中排泄率は 50.4%であり、尿中に排泄された放射能のほとんどが投与後 120 時間までに回収された。投与後 240 時間までの総放射能の糞中排泄率（幾何平均値、以下同様）は 38.4%であった。投与後 120 時間までの糞中排泄率は 34.4%であり、糞中に排泄された放射性物質のほとんどが投与後 120 時間までに回収された。

尿及び糞中に排泄された総放射能（幾何平均値）は投与量の 90.0%であり、6 例中 5 例で 90%を超える排泄が認められた。投与 240 時間後までに投与した放射能の 51.5%が尿中に、38.4%が糞中に排泄されたことから、KLH-2109 及び代謝物の排泄には尿及び糞中いずれの排泄経路も重要であった。KLH-2109 及び KP017 の尿中排泄率は、それぞれ総投与量の 25.3%及び 10.9%であった。

表 2.7.2.2.2.1.2-2 KLH-2109、KP017 及び総放射能の尿中排泄パラメータ、総放射能の糞中排泄パラメータ

Parameter	KLH-2109	KP017	Total Radioactivity		
	Urine (N=6)	Urine (N=6)	Urine (N=6)	Faeces (N=6)	Urine + Faeces (Total) (N=6)
A_e (mg)	50.5 (19.8)	21.2 (59.6)	NA	NA	NA
F_e (%)	25.3 (19.8)	10.9 (59.6)	51.5 (9.5)	38.4 (12.5)	90.0 (8.9)
CL_R (L/hr)	0.107 (9.4)	1.09 (6.8)	NA	NA	NA

Abbreviations: A_e = amount excreted over sampling interval; CL_R = renal clearance;
CV = coefficient of variation; F_e = percentage of dose excreted over sampling interval;
N = number of subjects; NA = not applicable.
Note: Geometric mean (CV%) data are presented.
（Source: 5.3.3.1.2 Table 7）

血漿、尿及び糞中に認められた代謝物を表 2.7.2.2.2.1.2-3 に示した。

得られた血漿、尿及び糞試料を用いて、代謝物プロファイルを確認した。HPLC 及び LC-MS/MS により、血漿、尿及び糞中に 7 種類の代謝物が同定された。

代謝物の曝露量（AUC）比を反映するプール血漿中において、KLH-2109 が 77.42%と最も多く存在した。次いで、KP018（7.13%）、KP017（4.66%）及び KP143（KP046 のグルクロン酸抱合体：3.14%）が認められ、その他の代謝物は 1%未満であった。血漿中に認められた KLH-2109 の代謝物は、いずれも薬物関連物質の総曝露量に対し 10%以下であった。

尿中では KLH-2109 が投与放射能の 20.55%と最も多く、次いで KP017（11.01%）、KP143（7.13%）、KP018（3.33%）及び KP050（1.94%）が認められた。また、その他の代謝物はいずれも投与放射能の 2%未満であった。

糞中では KP018（13.62%）及び KP017（11.16%）が多く、KLH-2109 は 4.91%であった。次いで、HM1（3.20%）及びKP046（1.57%）が認められたが、その他の代謝物はいずれも投与放射能の 2%未満であった。

表 2.7.2.2.2.1.2-3　血漿、尿及び糞中の代謝物

Metabolite Summary (mean values n = 6)				
Region ID	Approx RT (min)	Plasma AUC Pool (0-48 hr) %TDR exposure	Urine Pool (0-72 hr) % total dose	Faeces Pool (0-168 hr) % total dose
HM1 (demethylated KP018)	5.2	ND	ND	3.20
KP018 (O-dealkylated KLH-2109)	7.1	7.13	3.33	13.62
KP050 (glucuronide of KP017)	12.7	ND	1.94	ND
KP143 (glucuronide of KP046)	15.5	3.14	7.13	ND
KP046 (demethylated KLH-2109)	34.2	ND	0.49	1.57
KP017 (demethylated KLH-2109)	36.0	4.66	11.01	11.16
HM2 (KLH-2109 + H_2O)	39.8	0.65	ND	0.03
KLH-2109	41.8	77.42	20.55	4.91
Other regions*	—	1.91	1.20	2.47
% total (TDR response or dose)		94.91	47.50	37.78
% of total identified		97.99	93.58	91.31

* sum of other quantified components of the radio-chromatogram (>3 × background)
Abbreviations:　Approx RT = approximate peak retention time (minutes); TDR = total drug related; ND = not detected.
（Source: 5.3.3.1.2 Table 8）

2.7.2.2.2.1.3 QT/QTc 試験（17-OBE2109-001）

添付資料 5.3.4.1.1

パート 1 では、健康成人女性 8 例を対象として、KLH-2109 700 mg（臨床用量を大幅に超える用量）を空腹時単回経口投与したときの KLH-2109 及び KP017 の薬物動態を評価した。パート 2 では、健康成人女性 48 例を対象として、KLH-2109 200（臨床用量）、700 mg、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを二重盲検下 4 期クロスオーバーで空腹時単回経口投与し、QT/QTc 間隔に及ぼす影響及び薬物動態を評価した。

KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.1.3-1 に示した。

KLH-2109 及び代謝物 KP017 の血漿中濃度は用量依存的に増加し、パート 2 で 200 mg と比較し 700 mg で 2.8～3.3 倍であった。T_{max} の中央値は KLH-2109 で約 2.0 時間（200 及び 700 mg）、KP017 で約 2.0 時間（200 mg）及び約 2.5～3.0 時間（700 mg）であり、$t_{1/2}$ の平均値は KLH-2109 で約 21 時間（700 mg）、KP017 で約 22 時間（700 mg）であった。

表 2.7.2.2.2.1.3-1 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Treatment A	Treatment C	Treatment D
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	1126000 (13.6) [n=6]	848300 (17.1) [n=48]	269200 (13.4) [n=48]
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	1201000 (16.7) [n=6]	—	—
C_{max} (ng/mL)	84110.513 (15.3) [n=6]	85001.312 (17.7) [n=48]	30170.988 (18.9) [n=48]
T_{max} (hr)	2.007 (1.50, 3.01) [n=6]	2.020 (1.00, 5.50) [n=48]	1.759 (1.00, 6.00) [n=48]
$t_{1/2}$ (hr)	21.00 ± 5.0970 [n=6]	—	—

Treatment A: 700 mg KLH-2109 (7 × 100 mg tablets) (Supratherapeutic Dose)
Treatment C: 700 mg KLH-2109 (7 × 100 mg tablets) + 400 mg Moxifloxacin Matching Placebo (1 × 400 mg tablet) (Supratherapeutic Dose)
Treatment D: 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) + 500 mg KLH-2109 Matching Placebo (5 × 100 mg matching tablets) + 400 mg Moxifloxacin Matching Placebo (1 × 400 mg tablet) (Therapeutic Dose)
— = Value missing or not reportable
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%. T_{max} are presented as Median (Minimum, Maximum). Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
（Source: 5.3.4.1.1 Table 11-2 改編）

プラセボで補正したベースラインからの QTcF 変化量を表 2.7.2.2.2.1.3-2 に、血漿中 KLH-2109 濃度とプラセボで補正したベースラインからの QTcF 変化量を図 2.7.2.2.2.1.3-1 に示した。

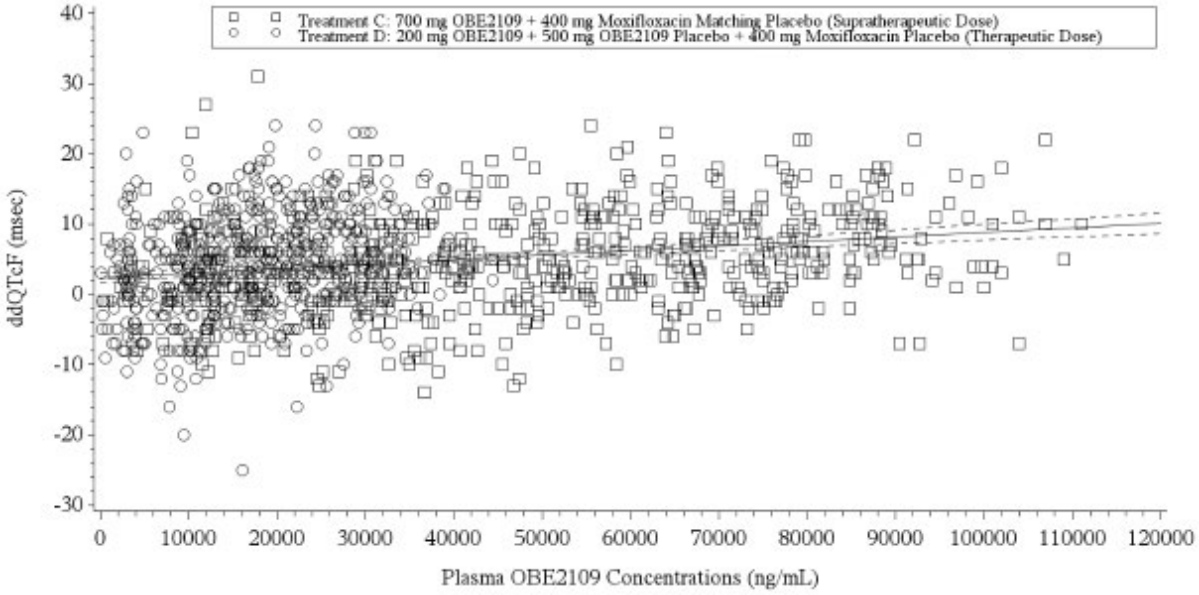
パート 2 では投与後 24 時間にわたり 12 時点で心電図を評価した。投与後 24 時間までの QTcF のベースラインからの変化量（LSM）の KLH-2109 とプラセボの差（ΔΔQTcF）の最大値は、KLH-2109 700 mg 投与後で 9.92 msec（両側 90%信頼区間の上限：11.81 msec）、KLH-2109 200 mg 投与後で 8.34 msec（両側 90%信頼区間の上限：10.23 msec）であった。ΔΔQTcF の両側 90%信頼区間の上限は、KLH-2109 700 mg（臨床用量を大幅に超える用量）及び KLH-2109 200 mg（臨床用量）のいずれも投与後 3 時間の時点で 10 msec を超えていたことから、KLH-2109 700 及び 200 mg は QT 間隔を延長する可能性が示唆された。KLH-2109 の血漿中濃度と QTcF にはヒステリシスが認められたことから、線形の薬物濃度-反応関係は最適ではないことが示された。一方、KLH-2109 の主要代謝物 KP017 では、U_{max} と T_{max} の時間差が 1 時間未満であり、ヒステリシスは認められなかった（p>0.01）。薬物濃度-ΔΔQTcF モデル解析の結果、KLH-2109 700 mg の C_{max}（幾何平均値）で予測される ΔΔQTcF（両側 90%信頼区間）は 7.989 msec（6.959, 9.020）であり、予測される ΔΔQTcF の両側 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であった。個々のデータから催不整脈リスク又は形態学的なリスクは認められなかった。カテゴリカル解析の結果、KLH-2109 の臨床用量及び臨床用量を大幅に超える用量を投与したとき、QTcF は 480 msec 以下であり、ベースラインからの変化量も 30 msec 以下であった。したがって、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。

モキシフロキサシン群とプラセボ群の ΔΔQTcF の LSM の差（ΔΔQTcF）の両側 97.5%信頼区間の下限は、投与後 1～4 時間の時点で 11.45～14.01 msec であり、5 msec を超えていたことから本試験は QT 間隔延長の十分な分析感度を有していることが示された。

表 2.7.2.2.2.1.3-2　プラセボで補正したベースラインからの QTcF 変化量

時間 (hr)	KLH-2109 700 mg		KLH-2109 200 mg	
	ΔΔQTcF	両側 90%信頼区間	ΔΔQTcF	両側 90%信頼区間
0.5	1.31	(−0.58, 3.20)	0.15	(−1.74, 2.04)
1	6.25	(4.36, 8.14)	5.48	(3.59, 7.37)
1.5	6.75	(4.86, 8.64)	6.77	(4.88, 8.66)
2	7.52	(5.63, 9.41)	7.06	(5.17, 8.96)
3	9.92	(8.03, 11.81)	8.34	(6.44, 10.23)
4	7.02	(5.13, 8.91)	5.36	(3.47, 7.25)
5.5	4.94	(3.05, 6.83)	4.52	(2.63, 6.41)
6	5.29	(3.40, 7.18)	4.25	(2.36, 6.14)
8	2.25	(0.36, 4.14)	3.42	(1.53, 5.31)
10	3.62	(1.73, 5.52)	2.69	(0.80, 4.58)
12	1.67	(−0.22, 3.56)	0.96	(−0.93, 2.85)
24	2.55	(0.65, 4.45)	2.67	(0.76, 4.57)

（Source: 5.3.4.1.1 Table 11-6 改編）



OBE2109 = KLH-2109. ΔΔQTcF (msec) = Intercept + Slope × Concentration (ng/mL)
Slope = 0.0001 (95% CI: 0.0000 - 0.0001); Intercept = 2.3930 (95% CI: 1.7168 - 3.0692)
95% Confidence Interval (CI) is based on mean predicted values. P-value (Slope) = <.0001; R^2 = 0.0518
（Source: 5.3.4.1.1 Figure 11-16）

図 2.7.2.2.2.1.3-1　血漿中 KLH-2109 濃度とプラセボで補正したベースラインからの QTcF 変化量（ΔΔQTcF）

KLH-2109 の心血管系に対する安全性及び本試験で認められた QT 間隔延長の臨床的関連性を明らかにするため、心電図データを補足して解析し、J-Tpeak、J-Tpeakc 及び TpeakTend を算出した。J-Tpeakc は、QT 間隔を延長させる薬剤のうち、Torsades de Pointes のリスクが高い薬剤とリスクが低い薬剤（J-Tpeakc の延長が 10 msec 以下）を区別する最適なバイオマーカーとして同定されている [1), 2)]。

プラセボで補正したベースラインからの J-Tpeakc 変化量を表 2.7.2.2.2.1.3-3 に示した。

プラセボで補正したベースラインからの変化量（ΔΔJ-Tpeakc：KLH-2109 とプラセボとの LSM の差）は、24 時間の評価を通じて、KLH-2109 200 mg 投与後では 1.25～6.89 msec、KLH-2109 700 mg 投与後では 0.80～6.89 msec であった。わずかな J-Tpeakc 延長が認められたものの、用量依存性はなく、投与後 1 時間から 6 時間まで一定であった。投与後 1.5～3 時間の ΔΔJ-Tpeakc の両側 90%信頼区間の上限は、KLH-2109 200 mg 及び 700 mg のいずれも 9.02 msec

であり、臨床的に問題となる 10 msec を下回った。時点ごとの J-Tpeakc の解析の結果、投与 3 時間後の ΔΔJ-Tpeakc の 90%信頼区間は、KLH-2109 700 mg が 4.77～8.39 msec、200 mg が 5.05～8.67 msec であった。これらの結果から、本試験で認められた J-Tpeakc の延長は臨床的に意義がないと考えられた。

表 2.7.2.2.2.1.3-3　プラセボで補正したベースラインからの J-Tpeakc 変化量

時間 (hr)	KLH-2109 700 mg		KLH-2109 200 mg	
	ΔΔJ-Tpeakc	両側 90%信頼区間	ΔΔJ-Tpeakc	両側 90%信頼区間
0.5	0.80	(−1.32, 2.93)	1.25	(−0.88, 3.37)
1	3.76	(1.64, 5.89)	5.45	(3.33, 7.58)
1.5	4.87	(2.74, 7.00)	6.89	(4.76, 9.02)
2	4.51	(2.39, 6.64)	6.04	(3.91, 8.16)
3	6.89	(4.76, 9.02)	6.89	(4.76, 9.02)
4	6.05	(3.93, 8.18)	6.08	(3.95, 8.21)
5.5	5.14	(3.01, 7.27)	6.29	(4.16, 8.41)
6	4.62	(2.49, 6.75)	5.77	(3.64, 7.89)
8	1.95	(−0.18, 4.08)	3.97	(1.85, 6.10)
10	4.10	(1.97, 6.22)	3.68	(1.56, 5.81)
12	2.72	(0.59, 4.85)	3.31	(1.18, 5.43)
24	2.49	(0.35, 4.63)	3.81	(1.67, 5.94)

（Source: 5.3.4.1.1 addendum 1 Table 11-1 改編）

2.7.2.2.2.2 患者を対象とした臨床試験

2.7.2.2.2.2.1 国内第 III 相試験（1）（KLH2301）

添付資料 5.3.5.1.1

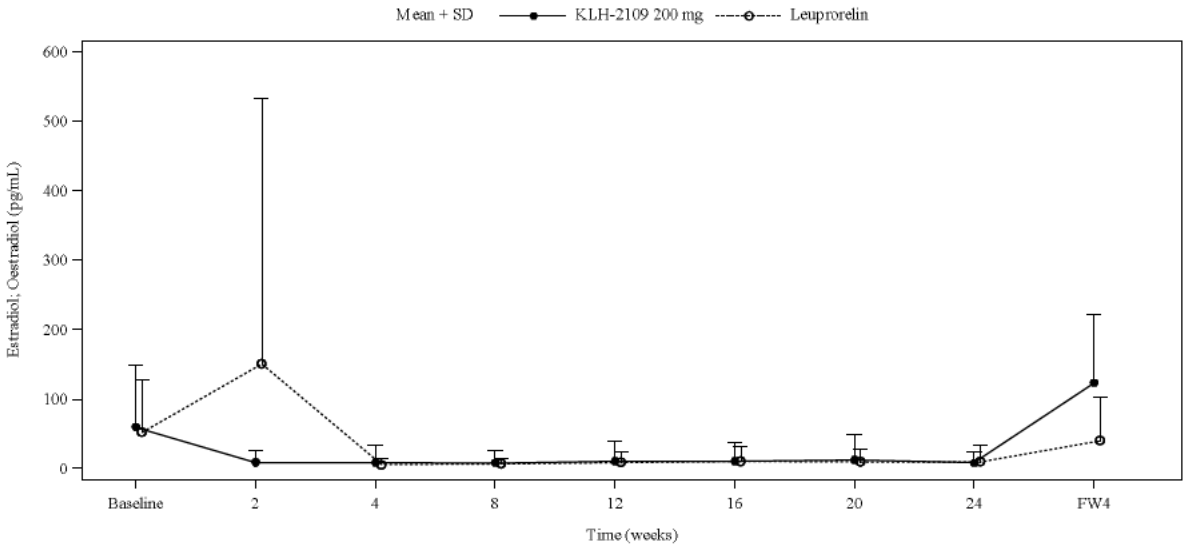
過多月経を有する子宮筋腫患者 287 例を対象に 24 週間 KLH-2109 200 mg を 1 日 1 回経口投与又はリュープロレリン酢酸塩 1.88 又は 3.75 mg を 4 週に 1 回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学的作用を評価した。

2、4、12、16 及び 20 週時における投与前の血漿中 KLH-2109 濃度（幾何平均値、以下同様）は、それぞれ 8572.41、9370.58、9793.97、9755.47 及び 10004.51 ng/mL であった。また、投与前の血漿中 KP017 濃度は、それぞれ 535.25、560.81、605.81、613.60 及び 642.28 ng/mL であった。血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度の経時的推移より、2 週時にはすでに定常状態に到達したと考えられた。治療期開始時（初回投与時）における単回投与後 3 時間の血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度は、それぞれ 30503.65 及び 1962.68 ng/mL であった。4 週時における投与後 2 時間の血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度は、それぞれ 43781.39 及び 2431.21 ng/mL であった。8 週時における投与 0.1～11.5 時間後の血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度は、それぞれ 35179.30 及び 2143.78 ng/mL であった。24 週時における投与 4.4～35.6 時間後の血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度は、それぞれ 9215.03 及び 632.77 ng/mL であった。

各評価時点における E2 濃度の推移を図 2.7.2.2.2.2.1-1 及び表 2.7.2.6-11 に示した。

KLH-2109 群の E2 濃度（平均値、以下同様）は、治療期 2 週時に 8.858 pg/mL を示し、24 週時までの投与期間を通じて低値（8.068～12.349 pg/mL）で推移した。後観察期 4 週時に 123.202 pg/mL まで上昇した。リュープロレリン酢酸塩群の E2 濃度は、ベースライン、2 週時、治療期終了時及び後観察期 4 週時でそれぞれ 52.264、150.720、12.330 及び 40.461 pg/mL であった。E2 濃度は、KLH-2109 群で投与後速やかに低下し、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。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 群で早期に回復する傾向が認められた。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がリュープロレリン酢酸塩群では認められたが、KLH-2109 群では認められなかった。



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 2.7.2.2.2.2.1-1　E2 濃度の推移

2.7.2.2.2.2.2 国内第 III 相試験（2）（KLH2302）

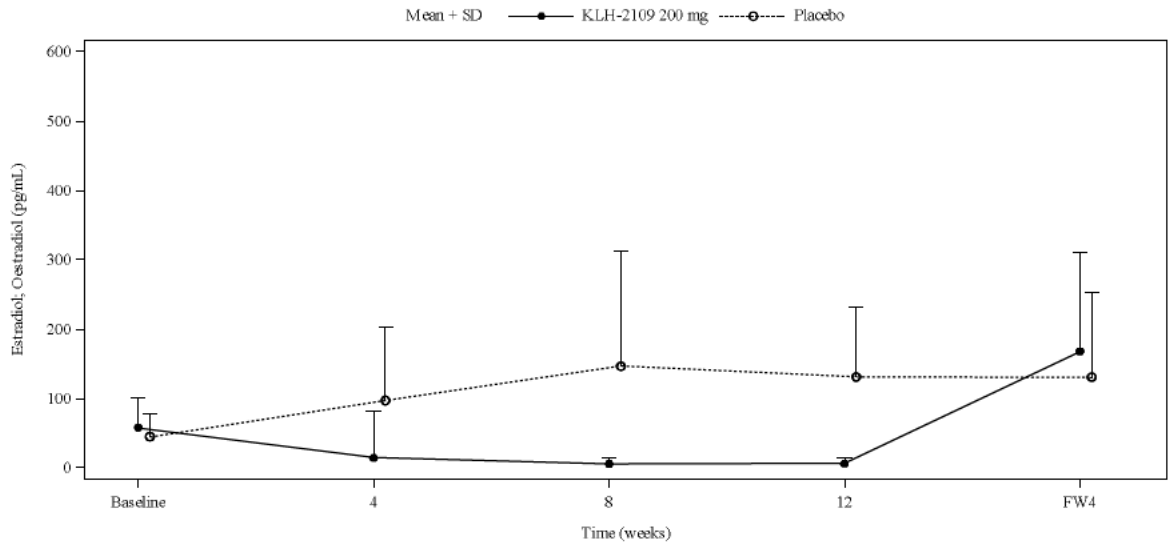
添付資料 5.3.5.1.2

過多月経及び疼痛症状を有する子宮筋腫患者 89 例を対象に 12 週間 KLH-2109 200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与したときの薬物動態及び薬力学的作用を評価した。

4 及び 8 週時における投与前の血漿中 KLH-2109 濃度（幾何平均値、以下同様）は、それぞれ 10028.68 及び 9890.90 ng/mL であった。また、投与前の血漿中 KP017 濃度は、555.00 及び 572.47 ng/mL であった。血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度の経時的推移より、4 週時にはすでに定常状態に到達したと考えられた。治療期開始時（初回投与時）における単回投与 3 時間後の血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度は、それぞれ 31063.93 及び 1848.77 ng/mL であった。12 週時における投与 14.3～34.2 時間後の血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度は、それぞれ 10322.06 及び 592.10 ng/mL であった。

各評価時点における E2 濃度の推移を図 2.7.2.2.2.2.2-1 及び表 2.7.2.6-12 に示した。

KLH-2109 群の E2 濃度（平均値、以下同様）は、治療期 12 週時までの投与期間を通じて低値（5.757～14.731 pg/mL）で推移し、後観察期 4 週時に 167.673 pg/mL まで上昇した。プラセボ群の E2 は、ベースライン、治療期終了時及び後観察期 4 週時でそれぞれ 44.954、131.143 及び 130.792 pg/mL であった。E2 濃度は、プラセボ群と比較して KLH-2109 群で投与期間を通じて低値を示し、安定して閉経レベル（20 pg/mL 未満）で維持された。投与終了後の E2 濃度は KLH-2109 群で速やかにプラセボ群と同程度まで回復した。



Number of Subjects

Time (weeks)	Baseline	4	8	12	FW4
KLH-2109 200 mg	48	47	47	46	48
Placebo	41	40	39	40	41

(Source: 5.3.5.1.2 図 14)

図 2.7.2.2.2.2.2-1　E2 濃度の推移

2.7.2.2.2.2.3 海外第 III 相試験（PRIMROSE 1）（16-OBE2109-008）

添付資料 5.3.5.1.3

子宮筋腫に伴う重度月経出血を有する閉経前女性 511 例を対象に KLH-2109 を単独投与及び ABT 併用投与したときの薬物動態を評価した。被験者はプラセボ群、KLH-2109 100 mg ABT 併用又は非併用群、KLH-2109 200 mg ABT 併用又は非併用群に割り付けられ、治験薬を 52 週間投与された。プラセボ群の被験者は、24 週時以降はプラセボ又は KLH-2109 200 mg+ABT のいずれかを投与された。KLH-2109 200 mg 群の被験者は、24 週時以降は KLH-2109 200 mg+ABT を投与された。

24 週までの KLH-2109 の血漿中トラフ濃度は KLH-2109 100 mg 群で 3269～6355 ng/mL、100 mg+ABT 群で 3935～6443 ng/mL、200 mg 群で 11000～12101 ng/mL、200 mg+ABT 群で 8659～12124 ng/mL であった。KP017 の血中トラフ濃度は KLH-2109 100 mg 群で 194～333 ng/ml、100 mg+ABT 群で 213～306 ng/ml、200 mg 群で 597～697 ng/ml、200 mg+ABT 群で 427～616 ng/ml であった。

36 及び 52 週での KLH-2109 の血中トラフ濃度は KLH-2109 100 mg 群で 4893 及び 5511 ng/mL、100 mg+ABT 群で 4079 及び 3758 ng/mL、200 mg/200 mg+ABT 群で 9871 及び 9731 ng/mL、200 mg+ABT 群で 8273 ng/mL 及び 10289 ng/mL、プラセボ/KLH-2109 200 mg+ABT 群で 23657 及び 9363 ng/mL であった。KP017 の血中トラフ濃度は KLH-2109 100 mg 群で 285 及び 312 ng/mL、100 mg+ABT 群で 205 及び 189 ng/mL、200 mg/200 mg+ABT 群で 518 及び 538 ng/mL、200 mg+ABT 群で 422 及び 517 ng/mL、プラセボ/KLH-2109 200 mg+ABT 群で 1561 及び 414 ng/mL であった。KLH-2109 100 及び 200 mg を単独投与及び ABT 併用投与したときの KLH-2109 の血中トラフ濃度はおおむね用量依存的であった。KP017 の血中トラフ濃度はプラセボ/KLH-2109 200 mg+ABT を除き、おおむね用量依存的であった。

2.7.2.2.2.2.4 国内子宮内膜症後期第 II 相試験（KLH1204）

添付資料 5.3.5.4.4

子宮内膜症患者計 440 例を対象として、24 週間 KLH-2109 25、50、75 又は 100 mg を経口投与したときの薬物動態を評価した。治療期第 I 期では KLH-2109 25、50、75、100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、朝食後に 12 週間経口投与した。治療期第 II 期では、第 I 期にて KLH-2109 を投与した群は、継続して同一用量を 1 日 1 回、朝食後に 12 週間経口投与した。第 I 期にてプラセボを投与した群は KLH-2109 25、50、75 又は 100 mg を 1 日 1 回、朝食後に 12 週間経口投与した。

治験薬投与 2 時間後の血漿中 KLH-2109 濃度（平均値、以下同様）は 0 及び 4 週時で KLH-2109 25 mg 群 3680.07 及び 4354.23 ng/mL、50 mg 群 7245.97 及び 9089.01 ng/mL、75 mg 群 10305.38 及び 13667.76 ng/mL 及び 100 mg 群 14015.61 及び 18998.51 ng/mL であった。治験薬投与前の血漿中 KLH-2109 濃度は、4 及び 24 週時で KLH-2109 25 mg 群 736.51 及び 800.12 ng/mL、50 mg 群 1843.76 及び 1740.13 ng/mL、75 mg 群 3197.87 及び 3096.30 ng/mL 及び 100 mg 群 5147.73 及び 4602.94 ng/mL であり、いずれの用量も反復投与による蓄積性は認められなかった。

治験薬投与 2 時間後の血漿中 KP017 濃度は、0 及び 4 週時で KLH-2109 25 mg 群 170.12 及び 228.47 ng/mL、50 mg 群 350.26 及び 458.36 ng/mL、75 mg 群 487.07 及び 674.12 ng/mL 及び 100 mg 群 686.78 及び 961.71 ng/mL であった。治験薬投与前の血漿中 KP017 濃度は、4 及び 24 週時で KLH-2109 25 mg 群 52.40 及び 56.34 ng/mL、50 mg 群 120.56 及び 119.91 ng/mL、75 mg 群 197.36 及び 196.21 ng/mL 及び 100 mg 群 305.53 及び 276.70 ng/mL であった。

2.7.2.2.2.2.5 海外子宮内膜症第 II 相試験（EDELWEISS）（15-OBE2109-001）

添付資料 5.3.5.4.5

疼痛を有する子宮内膜症患者 330 例を対象として、KLH-2109 を投与したときの薬物動態を評価した。被験者は 1 日目にプラセボ群、固定用量（FD）群（KLH-2109 50、75、100 又は 200 mg）又は titrated-dose（TD）群の 6 群のいずれかに無作為に割り付けられた。24 週間の治療期はパート A 及びパート B 各 12 週間に割りつけられた。プラセボ群では、パート A でプラセボを 12 週間投与し、パート B で KLH-2109 100 mg を 12 週間投与した。TD 群では、パート A で KLH-2109 75 mg を 12 週間投与した。パート B では、平均血清 E2 濃度が 20 pg/mL 未満の被験者は 50 mg に漸減、50 pg/mL を超える被験者は 100 mg に漸増、20～50 pg/mL の被験者は 75 mg を維持し、12 週間投与した。

投与後の血漿中 KLH-2109 濃度（平均値）は、50 mg 群で 2180.2～10086.7 ng/mL、75 mg FD 群で 3707.6～14745.7 ng/mL、75 mg TD 群で 2733.5～13406.1 ng/mL、100 mg 群で 4694.1～19078.5 ng/mL、200 mg 群で 13829.0～37986.1 ng/mL の範囲であった。KLH-2109 の薬物動態は用量依存的で、投与期間にわたり安定していることが示された。

投与後の血漿中 KP017 濃度（平均値）は、50 mg 群で 123.6～459.1 ng/mL、75 mg FD 群で 190.5～605.7 ng/mL、75 mg TD 群で 167.2～632.5 ng/mL、100 mg 群で 240.6～905.1 ng/mL、200 mg 群で 630.9～2015.4 ng/mL の範囲であった。投与前後の平均濃度による KP017/KLH-2109 比は、すべての投与群で 3.8%～6.2%であった。いずれの投与量においても、KP017/KLH-2109 比及び KP017 濃度は投与期間にわたり安定しており、KLH-2109 は常に一定に代謝されることが示された。

2.7.2.2.2.3 内因性要因

2.7.2.2.2.3.1 肝機能低下者試験（18-OBE2109-009）

添付資料 5.3.3.3.1

軽度、中等度及び重度の肝機能低下（Child-Pugh 分類 A～C）を有する成人女性 28 例（薬物動態解析対象者は 24 例）を対象に KLH-2109 200 mg を単回経口投与したときの KLH-2109 及び KP017 の薬物動態を肝機能正常者と比較して評価した。また、非結合形の KLH-2109 及び KP017 の薬物動態を評価した。

総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.3.1-1 に、総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）の統計学的比較を表 2.7.2.2.2.3.1-2 に示した。また、非結合形 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.3.1-3 に、非結合形 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（C_{maxu}、AUC_{u0-t} 及び $AUC_{u0-\infty}$）の統計学的比較を表 2.7.2.2.2.3.1-4 に示した。

総 KLH-2109 の C_{max} 及び AUC は、肝機能低下者と肝機能正常者で同程度であり、KLH-2109 200 mg を投与したときの総 KLH-2109 の薬物動態に肝機能低下（軽度、中等度及び重度）は影響を及ぼさなかった。肝機能正常者と比較して総 KLH-2109 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は軽度肝機能低下者でそれぞれ 0.85、0.90 及び 0.89 倍、中等度肝機能低下者でそれぞれ 0.85、0.82 及び 0.82 倍、重度肝機能低下者でそれぞれ 0.93、1.20 及び 1.21 倍であった。

KLH-2109 の非結合形分率は軽度及び中等度の肝機能低下者、並びに健康被験者でそれぞれ、0.00097、0.00113 及び 0.00099 であり、軽度及び中等度の肝機能低下の影響は認められなかった。重度の肝機能低下者の非結合形分率は 0.00250 であり、肝機能正常者と比較して 2.5 倍高かった。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軽度肝機能低下者でそれぞれ 0.83、0.87 及び 0.87 倍、中等度肝機能低下者でそれぞれ 0.98、0.95 及び 0.94 倍、重度肝機能低下者でそれぞれ 2.22、2.86 及び 2.88 倍であった。重度肝機能低下は非結合形 KLH-2109 の薬物動態に顕著な影響を及ぼした。KLH-2109 200 mg を投与したときの総及び非結合形 KP017 の血漿中薬物動態に、肝機能低下（軽度、中等度及び重度）は影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2.2.2.3.1-1 総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（肝機能低下者）

Parameter	Healthy-Control	Mild HI	Moderate HI	Severe HI
C_{max} (ng/mL)	31670 (18.5) [n=6]	26840 (21.4) [n=6]	26850 (18.5) [n=6]	29450 (22.8) [n=6]
T_{max} (hr)	2.500 (1.00, 4.00) [n=6]	2.000 (1.50, 3.00) [n=6]	1.500 (1.00, 2.00) [n=6]	1.500 (1.00, 2.50) [n=6]
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	407700 (16.0) [n=6]	365000 (23.4) [n=6]	335900 (22.3) [n=6]	488600 (27.7) [n=6]
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	413400 (16.2) [n=6]	368800 (23.6) [n=6]	339500 (22.2) [n=6]	498700 (27.8) [n=6]
$t_{1/2}$ (hr)	24.057 ± 3.9426 [n=6]	22.728 ± 2.0735 [n=6]	21.890 ± 2.8925 [n=6]	22.057 ± 4.1612 [n=6]

Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects with Normal Hepatic Function
Mild HI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects with Mild Hepatic Impairment
Moderate HI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects with Moderate Hepatic Impairment
Severe HI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects with Severe Hepatic Impairment
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} are presented as Median (Minimum, Maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
（Source: 5.3.3.3.1 Table 11-2 改編）

表 2.7.2.2.2.3.1-2 総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（肝機能低下者）

	Parameter	HI (Test)		Healthy-Control (Reference)		GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
		Geometric LSM	n	Geometric LSM	n				
Mild HI	C_{max} (ng/mL)	26840	6	31670	6	84.74	69.59 - 103.18	21.38	18.47
	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	365000	6	407700	6	89.53	73.49 - 109.07	23.37	16.04
	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	368800	6	413400	6	89.21	73.09 - 108.88	23.61	16.18
Moderate HI	C_{max} (ng/mL)	26850	6	31670	6	84.76	70.63 - 101.72	18.48	18.47
	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	335900	6	407700	6	82.38	68.01 - 99.78	22.33	16.04
	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	339500	6	413400	6	82.13	67.82 - 99.46	22.20	16.18
Severe HI	C_{max} (ng/mL)	29450	6	31670	6	93.00	75.80 - 114.09	22.83	18.47
	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	488600	6	407700	6	119.84	95.99 - 149.60	27.69	16.04
	$AUC_{0-\infty}$(ng•hr/mL)	498700	6	413400	6	120.63	96.54 - 150.74	27.77	16.18

Mild HI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects with Mild Hepatic Impairment (test)
Moderate HI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects with Moderate Hepatic Impairment (test)
Severe HI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects with Severe Hepatic Impairment (test)
Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects with Normal Hepatic Function (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.1 Table 11-3, Table 11-4, Table 11-5）

表 2.7.2.2.2.3.1-3 非結合形 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（肝機能低下者）

Parameter	Healthy-Control	Mild HI	Moderate HI	Severe HI
C_{maxu} (ng/mL)	30.64 (17.8) [n=6]	25.37 (27.0) [n=6]	29.88 (32.2) [n=6]	68.02 (37.6) [n=6]
AUC_{u0-t} (ng•hr/mL)	394.4 (35.2) [n=6]	345.1 (36.9) [n=6]	373.8 (31.3) [n=6]	1128 (66.5) [n=6]
$AUC_{u0-\infty}$ (ng•hr/mL)	399.9 (35.7) [n=6]	348.7 (37.3) [n=6]	377.9 (30.9) [n=6]	1152 (66.9) [n=6]
F_u	0.0009891 ± 0.00022424 [n=6]	0.0009672 ± 0.00023222 [n=6]	0.001130 ± 0.00021057 [n=6]	0.002497 ± 0.0012030 [n=6]

Mild HI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects with Mild Hepatic Impairment
Moderate HI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects with Moderate Hepatic Impairment
Severe HI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects with Severe Hepatic Impairment
Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects with Normal Hepatic Function
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
（Source: 5.3.3.3.1 Table 11-6 改編）

表 2.7.2.2.2.3.1-4 非結合形 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（肝機能低下者）

	Parameter	HI (Test)		Healthy-Control (Reference)		GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
		Geometric LSM	n	Geometric LSM	n				
Mild HI	C_{maxu} (ng/mL)	25.37	6	30.64	6	82.81	66.15 - 103.67	27.02	17.84
	AUC_{u0-t} (ng•hr/mL)	345.1	6	394.4	6	87.49	61.77 - 123.94	36.90	35.21
	$AUC_{u0-\infty}$ (ng•hr/mL)	348.7	6	399.9	6	87.18	61.30 - 123.99	37.29	35.70
Moderate HI	C_{maxu} (ng/mL)	29.88	6	30.64	6	97.52	75.64 - 125.72	32.23	17.84
	AUC_{u0-t} (ng•hr/mL)	373.8	6	394.4	6	94.78	68.63 - 130.88	31.25	35.21
	$AUC_{u0-\infty}$(ng•hr/mL)	377.9	6	399.9	6	94.49	68.37 - 130.61	30.92	35.70
Severe HI	C_{maxu} (ng/mL)	68.02	6	30.64	6	221.99	166.95 - 295.17	37.63	17.84
	AUC_{u0-t} (ng•hr/mL)	1128	6	394.4	6	286.06	175.34 - 466.69	66.52	35.21
	$AUC_{u0-\infty}$ (ng•hr/mL)	1152	6	399.9	6	287.96	175.88 - 471.47	66.95	35.70

Mild HI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects with Mild Hepatic Impairment (test)
Moderate HI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects with Moderate Hepatic Impairment (test)
Severe HI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects with Severe Hepatic Impairment (test)
Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects with Normal Hepatic Function (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.1 Table 11-7, Table 11-8, Table 11-9）

2.7.2.2.2.3.2 腎機能低下者試験（18-OBE2109-010）

添付資料 5.3.3.3.2

軽度（eGFR 60 以上 89 mL/min/1.73 m^2 以下）、中等度（eGFR 30 以上 59 mL/min/1.73 m^2 以下）、重度（eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満）及び終末期腎機能低下を有する成人女性 33 例（薬物動態解析対象者は 32 例）を対象に KLH-2109 200 mg を単回経口投与したときの KLH-2109 及び KP017 の薬物動態を腎機能正常者と比較して評価した。また、非結合形の KLH-2109 及び KP017 の薬物動態を評価した。

総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.3.2-1 に、総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）の統計学的比較を表 2.7.2.2.2.3.2-2 に示した。また、非結合形 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.3.2-3 に、非結合形 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（C_{maxu}、AUC_{u0-t} 及び $AUC_{u0-\infty}$）の統計学的比較を表 2.7.2.2.2.3.2-4 に示した。

KLH-2109 200 mg を投与したとき、総 KLH-2109 の薬物動態に腎機能低下は大きな影響を及ぼさなかった。腎機能正常者と比較して総 KLH-2109 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は軽度腎機能低下者でそれぞれ 1.03、1.09 及び 1.10 倍、中等度腎機能低下者でそれぞれ 1.04、1.17 及び 1.19 倍、重度腎機能低下者でそれぞれ 1.00、1.43 及び 1.46 倍、終末期腎機能低下者で 0.83、1.11 及び 1.22 倍であった。

腎機能低下により非結合形分率が上昇し、非結合形 KLH-2109 の曝露は増加した。腎機能正常者と比較して非結合形 KLH-2109 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は軽度腎機能低下者でそれぞれ 1.13、1.21 及び 1.21 倍、中等度腎機能低下者でそれぞれ 1.42、1.61 及び 1.62 倍、重度腎機能低下者でそれぞれ 1.39、1.98 及び 2.03 倍、終末期腎機能低下者で 1.41、1.89 及び 2.10 倍であった。重度腎機能低下及び終末期腎機能低下は非結合形 KLH-2109 の薬物動態に影響を及ぼした。

腎機能低下は KLH-2109 200 mg 投与後の総 KP017 の C_{max} に大きな影響を及ぼさなかったが、

中等度、重度及び終末期腎機能低下者では総 KP017 の AUC が増加した。腎機能低下により非結合形 KP017 の曝露は増加し、重度及び終末期腎機能低下者では平均曝露が顕著に増加した。

軽度腎機能低下は KLH-2109 と KP017 の尿中排泄量に大きな影響は及ぼさなかったが、中等度、重度及び終末期腎機能低下者では、健康被験者と比較して尿中排泄量がそれぞれ約 41%、83%及び 99%超減少した。同様に、KP017 の尿中排泄量は、健康被験者と比較して、中等度、重度及び終末期腎機能低下でそれぞれ約 21%、82%及び 99%超減少した。

表 2.7.2.2.2.3.2-1　総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（腎機能低下者）

Parameter	Mild RI	Mild RI-Healthy-Control	Moderate RI	Moderate RI-Healthy-Control	Severe RI	Severe RI-Healthy-Control	ESRD	ESRD Healthy-Control
C_{max} (ng/mL)	29260 (12.3) [n=6]	28440 (14.0) [n=6]	28030 (9.9) [n=6]	27020 (30.1) [n=6]	25590 (15.7) [n=4]	25570 (35.4) [n=4]	21120 (18.5) [n=6]	25590 (28.6) [n=6]
T_{max} (hr)	1.750 (1.00, 6.00) [n=6]	2.000 (1.50, 3.00) [n=6]	2.000 (1.00, 3.00) [n=6]	2.750 (2.00, 3.00) [n=6]	1.500 (1.17, 2.50) [n=4]	2.750 (1.50, 3.00) [n=4]	3.000 (2.00, 4.00) [n=6]	2.000 (1.50, 3.00) [n=6]
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	424800 (28.9) [n=6]	388000 (20.1) [n=6]	441200 (27.4) [n=6]	375600 (34.5) [n=6]	456600 (18.8) [n=4]	320100 (37.8) [n=4]	361400 (20.8) [n=6]	326900 (29.2) [n=6]
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	430600 (29.0) [n=6]	391100 (20.2) [n=6]	450600 (28.4) [n=6]	379500 (34.6) [n=6]	471900 (18.5) [n=4]	323400 (38.2) [n=4]	402900 (22.2) [n=6]	329800 (29.5) [n=6]
$t_{1/2}$ (hr)	22.831 ± 3.8537 [n=6]	19.588 ± 1.8237 [n=6]	24.065 ± 3.5501 [n=6]	20.496 ± 2.2376 [n=6]	27.271 ± 2.0737 [n=4]	20.331 ± 2.4029 [n=4]	23.506 ± 4.5752 [n=6]	19.961 ± 1.9412 [n=6]

Mild RI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) - Female Subjects With Mild Renal Impairment
Mild RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) - Female Subjects With Normal Renal Function Matched to Mild Renal Impaired Subjects
Moderate RI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects With Moderate Renal Impairment
Moderate RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects With Normal Renal Function Matched to Moderate Renal Impaired Subjects
Severe RI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects With Severe Renal Impairment
Severe RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects With Normal Renal Function Matched to Severe Renal Impaired Subjects
ESRD: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects With End-Stage Renal Disease Requiring Hemodialysis
ESRD Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects With Normal Renal Function Matched to ESRD Requiring Hemodialysis
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} are presented as Median (Minimum, Maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
（Source: 5.3.3.3.2 Table 11-2 改編）

表 2.7.2.2.2.3.2-2 総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（腎機能低下者）

	Parameter	RI (Test)		Healthy-Control (Reference)		GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
		Geometric LSM	n	Geometric LSM	n				
Mild RI	C_{max} (ng/mL)	29260	6	28440	6	102.90	89.71 - 118.03	12.32	13.96
	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	424800	6	388000	6	109.48	84.76 - 141.41	28.87	20.09
	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	430600	6	391100	6	110.09	85.16 - 142.32	28.97	20.16
Moderate RI	C_{max} (ng/mL)	28030	6	27020	6	103.74	82.40 - 130.60	9.95	30.15
	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	441200	6	375600	6	117.46	85.45 - 161.47	27.38	34.53
	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	450600	6	379500	6	118.76	85.96 - 164.06	28.42	34.61
Severe RI	C_{max} (ng/mL)	25590	4	25570	4	100.07	69.34 - 144.41	15.69	35.42
	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	456600	4	320100	4	142.63	95.75 - 212.47	18.82	37.78
	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	471900	4	323400	4	145.94	97.82 - 217.72	18.45	38.17
ESRD	C_{max} (ng/mL)	21120	6	25590	6	82.54	64.40 - 105.80	18.51	28.65
	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	361400	6	326900	6	110.57	85.19 - 143.50	20.80	29.20
	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	402900	6	329800	6	122.14	93.38 - 159.76	22.24	29.48

Mild RI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) - Female Subjects with Mild Renal Impairment (test)
Moderate RI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) - Female Subjects with Moderate Renal Impairment (test)
Severe RI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) - Female Subjects with Severe Renal Impairment (test)
ESRD: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) - Female Subjects with End-Stage Renal Disease Requiring Hemodialysis (test)
Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) - Female Subjects with Normal Renal Function matched to ESRD Requiring Hemodialysis (reference)Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100×(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.2 Table 11-3, Table 11-4, Table 11-5, Table 11-6）

表 2.7.2.2.2.3.2-3 非結合形 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（腎機能低下者）

Parameter	Mild RI	Mild RI-Healthy-Control	Moderate RI	Moderate RI-Healthy-Control	Severe RI	Severe RI-Healthy-Control	ESRD	ESRD Healthy-Control
C_{maxu} (ng/mL)	25.75 (23.6) [n=6]	22.72 (24.0) [n=6]	31.11 (41.5) [n=6]	21.93 (32.3) [n=6]	27.77 (17.1) [n=4]	19.95 (34.4) [n=4]	27.04 (11.6) [n=6]	19.19 (29.1) [n=6]
AUC_{u0-t} (ng•hr/mL)	373.8 (42.7) [n=6]	309.9 (34.1) [n=6]	489.6 (56.5) [n=6]	304.8 (37.3) [n=6]	495.4 (18.9) [n=4]	249.8 (36.9) [n=4]	462.6 (23.4) [n=6]	245.1 (30.1) [n=6]
$AUC_{u0-\infty}$ (ng•hr/mL)	378.9 (42.8) [n=6]	312.4 (34.2) [n=6]	500.1 (57.3) [n=6]	307.9 (37.3) [n=6]	512.1 (18.8) [n=4]	252.4 (37.3) [n=4]	519.7 (28.3) [n=6]	247.4 (30.4) [n=6]
F_u	0.0008901 ± 0.00014941 [n=6]	0.0008063 ± 0.00012063 [n=6]	0.001159 ± 0.00037357 [n=6]	0.0008124 ± 0.000041650 [n=6]	0.001107 ± 0.00025888 [n=4]	0.0007803 ± 0.0000079474 [n=4]	0.001309 ± 0.00030926 [n=6]	0.0007520 ± 0.000060270 [n=6]

Mild RI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) - Female Subjects With Mild Renal Impairment
Mild RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) - Female Subjects With Normal Renal Function Matched to Mild Renal Impaired Subjects
Moderate RI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects With Moderate Renal Impairment
Moderate RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects With Normal Renal Function Matched to Moderate Renal Impaired Subjects
Severe RI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects With Severe Renal Impairment
Severe RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects With Normal Renal Function Matched to Severe Renal Impaired Subjects
ESRD: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects With End-Stage Renal Disease Requiring Hemodialysis
ESRD Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) – Female Subjects With Normal Renal Function Matched to ESRD Requiring Hemodialysis
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
（Source: 5.3.3.3.2 Table 11-7 改編）

表 2.7.2.2.2.3.2-4 非結合形 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（腎機能低下者）

	Parameter	RI (Test)		Healthy-Control (Reference)		GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
		Geometric LSM	n	Geometric LSM	n				
Mild RI	C_{maxu} (ng/mL)	25.75	6	22.72	6	113.36	88.64 - 144.96	23.62	24.03
	AUC_{u0-t} (ng•hr/mL)	373.8	6	309.9	6	120.61	81.69 - 178.08	42.67	34.11
	$AUC_{u0-\infty}$ (ng•hr/mL)	378.9	6	312.4	6	121.32	82.07 - 179.34	42.81	34.23
Moderate RI	C_{maxu} (ng/mL)	31.11	6	21.93	6	141.87	97.42 - 206.61	41.48	32.32
	AUC_{u0-t} (ng•hr/mL)	489.6	6	304.8	6	160.64	100.20 - 257.55	56.48	37.28
	$AUC_{u0-\infty}$ (ng•hr/mL)	500.1	6	307.9	6	162.40	100.90 - 261.39	57.26	37.29
Severe RI	C_{maxu} (ng/mL)	27.77	4	19.95	4	139.17	96.68 - 200.33	17.08	34.39
	AUC_{u0-t} (ng•hr/mL)	495.4	4	249.8	4	198.36	133.98 - 293.66	18.90	36.95
	$AUC_{u0-\infty}$ (ng•hr/mL)	512.1	4	252.4	4	202.93	136.71 - 301.22	18.83	37.33
ESRD	C_{maxu} (ng/mL)	27.04	6	19.19	6	140.89	112.17 - 176.97	11.63	29.14
	AUC_{u0-t} (ng•hr/mL)	462.6	6	245.1	6	188.72	143.09 - 248.90	23.38	30.09
	$AUC_{u0-\infty}$ (ng•hr/mL)	519.7	6	247.4	6	210.07	155.47 - 283.85	28.30	30.41

Mild RI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) - Female Subjects with Mild Renal Impairment (test)
Moderate RI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) - Female Subjects with Moderate Renal Impairment (test)
Severe RI: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) - Female Subjects with Severe Renal Impairment (test)
ESRD: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) - Female Subjects with End-Stage Renal Disease Requiring Hemodialysis (test)
Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg KLH-2109 (2 × 100 mg tablets) - Female Subjects with Normal Renal Function matched to ESRD Requiring Hemodialysis (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100×(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.2 Table 11-8, Table 11-9, Table 11-10, Table 11-11）

2.7.2.2.2.4 外因性要因及び薬物相互作用

2.7.2.2.2.4.1 薬物相互作用（CYP3A4 基質）及び食事の影響試験（16-OBE2109-005）

添付資料 5.3.3.4.1

健康閉経前女性 24 例（薬物動態解析対象者は 22 例）を対象に、1 日目にミダゾラム 2 mg を単回経口投与し、6 日目から 7 日間 KLH-2109 200 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与後、13 日目にミダゾラム 2 mg 及び KLH-2109 200 mg を経口投与したときの、ミダゾラム及び主要代謝物 1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態に及ぼす KLH-2109（反復投与）の影響を評価した。また、2 日目の高脂肪食摂取後及び 6 日目の空腹時に KLH-2109 200 mg を 1 日 1 回経口投与したときの、KLH-2109 及び KP017 の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。

KLH-2109 併用投与時のミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミタゾラムの血漿中薬物濃度パラメータの統計学的比較を表 2.7.2.2.2.4.1-1 に示した。

ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$（幾何平均比）の 90% CI はいずれも生物学的同等性の範囲内である 80%～125%であった。したがって、ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態に及ぼす KLH-2109 反復投与の影響はなく、KLH-2109 による CYP3A4 の誘導は認められなかった。

高脂肪食摂取後に KLH-2109 を投与したとき、T_{max}（中央値）は空腹時で 2.0 時間、食後で 4.75 時間、C_{max}（幾何平均値）は空腹時で 31825.0 ng/mL、食後で 25984.9 ng/mL であり、高脂肪食摂取後に KLH-2109 を投与したとき、T_{max} が 2.75 時間遅延し、C_{max} が 18.35%減少した。$AUC_{0-\infty}$（幾何平均値）は空腹時で 339013.3 ng•hr/mL、食後で 328574.9 ng•hr/mL あり、$AUC_{0-\infty}$ は食事の有無によらず同程度であった。KLH-2109 の薬物動態に及ぼす食事の影響について統

計学的比較を行った結果、KLH-2109 の C_{max} の幾何平均比の 90% CI は 76.45%～87.20%であり、生物学的同等性の範囲内（80%～125%）に含まれていなかった。AUC の幾何平均比の 90% CI は 96.79%～102.31%であり、生物学的同等性の範囲内に含まれていた。同様に、KP017 の C_{max} の幾何平均比の 90% CI は 58.73%～72.13%であり、生物学的同等性の範囲内に含まれていなかったが、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の 90% CI は 82.26%～91.12%であり、生物学的同等性の範囲内に含まれていた。また、KP017 の AUC_{0-24} 及び AUC_{0-t} の幾何平均比の 90% CI はいずれも 79.85%～86.14%であり、生物学的同等性の範囲内に含まれていなかった。KLH-2109 の C_{max} 並びに KP017 の C_{max}、AUC_{0-24} 及び AUC_{0-t} の幾何平均比の 90% CI は生物学的同等性の範囲内に含まれていなかったものの、KLH-2109 の AUC 並びに 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。

表 2.7.2.2.2.4.1-1　ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミタゾラムの血漿中薬物濃度パラメータの統計学的比較（単独投与/KLH-2109 併用投与）

Studied compound	PK parameter	Midazolam&KLH-2109/midazolam alone ratio of GMs (%)	2-sided 90% CI	Intra-Subject %CV
Midazolam	C_{max}	99.27%	[92.61%;106.41%]	13.4426
	AUC_{0-24}	101.99%	[96.24%;108.09%]	11.2280
	AUC_{0-t}	103.99%	[97.61%;110.79%]	12.2496
	$AUC_{0-\infty}$	102.26%	[96.35%;108.53%]	11.5021
1-Hydroxymidazolam	C_{max}	109.39%	[98.88%;121.00%]	19.6407
	AUC_{0-24}	110.70%	[105.04%;116.65%]	10.1284
	AUC_{0-t}	109.22%	[103.46%;115.30%]	10.4652
	$AUC_{0-\infty}$	108.51%	[103.47%;113.81%]	7.9928

(Source: 5.3.3.4.1 Table 12)

2.7.2.2.2.4.2 薬物相互作用試験（OATP1B1/1B3 阻害薬）（17-OBE2109-006）

添付資料 5.3.3.4.2

健康女性 12 例を対象として KLH-2109 及び KP017 の薬物動態に及ぼすリファンピシン（単回投与）の影響を評価した。本試験は 2 期で構成され、第 1 期では、1 日目に KLH-2109 200 mg を空腹時に単回経口投与し、第 2 期では、1 日目に KLH-2109 200 mg 及びリファンピシン 600 mg を空腹時に単回経口投与した。

KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータを統計学的に比較した結果を表 2.7.2.2.2.4.2-1 に示した。また、KP017 の血漿中薬物動態パラメータを統計学的に比較した結果を表 2.7.2.2.2.4.2-2 に示した。

KLH-2109 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値（90% CI）は、リファンピシン非併用時と比較してリファンピシン併用時にそれぞれ 1.14（1.03-1.26）、1.19（1.13-1.26）及び 1.19（1.13-1.26）であり、リファンピシンの併用により KLH-2109 の曝露がわずかに増加した。KLH-2109 の T_{max} は、非併用時とリファンピシン併用時で顕著な差はなかった。KP017 の C_{max} の幾何平均比（90% CI）は 0.53（0.47-0.61）であり、KLH-2109 とリファンピシンの併用投与により 47%低下した。KP017 の AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90% CI）はリファンピシン非併用時と比較してリファンピシン併用時にそれぞれ 0.94（0.89-0.99）及び 0.93（0.89-0.99）であり、血漿中の曝露に対する影響は認められなかった。KLH-2109 をリファンピシンと併用したとき、KP017 の T_{max} は 3 時間から 4 時間に延長した。KLH-2109 は OATP1B1/3 の基質であるため、既知の OATP1B1/3 阻害薬であるリファンピシンが KLH-2109 の肝臓への取込みを阻害することで血漿中濃度が上昇すると考えられる。しかし、リファンピシンと併用したときの

KLH-2109 の薬物動態への影響はわずかであり、臨床的に意義があるものではないと考えられた。

表 2.7.2.2.2.4.2-1 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（単独投与/リファンピシン併用投与）

Parameter (unit)	Reference (KLH-2109 alone) [a]	Test (KLH-2109 + rifampicin) [a]	Test / Reference [b]
C_{max} (ng/mL)	26903.9 (24601.9 ; 29421.4)	30633.4 (28012.3 ; 33499.9)	1.139 (1.029 ; 1.260)
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	371978.1 (345545.9 ; 400432.2)	443991.8(412442.4 ; 477954.5)	1.194 (1.127 ; 1.264)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	374249.2 (347554.2 ; 402994.6)	445952.2 (414142.7 ; 480205.1)	1.192 (1.125 ; 1.262)

(a) Geometric least squares (LS) mean (90% CI)
(b) Point estimate (90% CI) for the Test / Reference geometric LSmean ratio derived from ANOVA
Absence of interaction between KLH-2109 and rifampicin is declared when the 90% CI of the ratio is entirely within the reference range [0.80 ; 1.25].
（Source: 5.3.3.4.2 Table 9）

表 2.7.2.2.2.4.2-2 KP017の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（単独投与/リファンピシン併用投与）

Parameter (unit)	Reference (KLH-2109 alone) [a]	Test (KLH-2109 + rifampicin) [a]	Test / Reference [b]
C_{max} (ng/mL)	1174.0 (1026.3 ; 1342.9)	626.6 (547.8 ; 716.7)	0.534 (0.467 ; 0.610)
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	15344.8 (13586.9 ; 17330.2)	14404.0 (12753.9 ; 16267.7)	0.939 (0.890 ; 0.990)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	15650.2 (13879.7 ; 17646.5)	14616.9 (12963.4 ; 16481.5)	0.934 (0.885 ; 0.985)

(a) Geometric LS mean (90% CI)
(b) Point estimate (90% CI) for the Test / Reference geometric LSmean ratio derived from ANOVA
Absence of interaction between KLH-2109 and rifampicin is declared when the 90% CI of the ratio is entirely within the reference range [0.80 ; 1.25].
（Source: 5.3.3.4.2 Table 11）

2.7.2.2.2.4.3 薬物相互作用試験（CYP2C8 基質）（18-OBE2109-006）

添付資料 5.3.3.4.3

健康女性 18 例を対象としてレパグリニド（単回投与）の薬物動態に及ぼす KLH-2109（1 日 1 回反復経口投与）の影響を評価した。1 日目にレパグリニド 0.5 mg を空腹時に単回経口投与し、2 日間の washout 後、3～8 日目は KLH-2109 200 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、8 日目はレパグリニド 0.5 mg の単回経口投与を併用した。

KLH-2109／レパグリニド併用投与とレパグリニド単独投与の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-last}）の比較を表 2.7.2.2.2.4.3-1 に示した。

CYP2C8 に感受性の高い基質であるレパグリニドの C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値は KLH-2109 の併用投与により、それぞれ 1.28 及び 1.95 倍に増加した。また、レパグリニド単独投与に対する KLH-2109／レパグリニド併用投与の曝露比の 90% CI は、生物学的同等性の範囲である 0.80～1.25 の範囲外であった。したがって、KLH-2109 は CYP2C8 の弱い阻害薬であると考えられた。

表 2.7.2.2.2.4.3-1 レパグリニドの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（単独投与/KLH-2109 併用投与）

Parameter (unit)	Reference (repaglinide alone) [a]	Test (repaglinide+KLH-2109) [a]	Test / Reference [b]
C_{max} (ng/mL)	9.6 (8.3; 11.3)	12.3 (10.5; 14.4)	1.278 (1.093; 1.494)
AUC_{0-last} (ng • hr/mL)	13.0 (11.5; 14.9)	25.4 (22.3; 29.0)	1.949 (1.811; 2.097)

(a) Geometric least squares (LS) mean (90% confidence interval)
(b) Point estimate (90% confidence interval) for the Test / Reference geometric LSmean ratio derived from ANOVA
Absence of interaction between repaglinide and KLH-2109 is declared when the 90% CI of the ratio is entirely within the reference range [0.80; 1.25].
(Source: 5.3.3.4.3 Table 8)

2.7.2.2.2.4.4 薬物相互作用試験（OAT3 基質）（18-OBE2109-007）

添付資料 5.3.3.4.4

健康女性 15 例を対象として、ベンジルペニシリン（単回筋肉内投与）の薬物動態に及ぼす KLH-2109（単回経口投与）の影響を評価した。1 日目にベンジルペニシリン 600 mg（1 million international units（MIU）に相当）を空腹時に単回筋肉内投与した。2 日間の washout 後、3 日目に KLH-2109 200 mg を経口投与及びベンジルペニシリン 600 mg を単回筋肉内投与した。

ベンジルペニシリンの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ に対する KLH-2109 の影響を解析した結果を表 2.7.2.2.2.4.4-1 に示した。

ベンジルペニシリンの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 0.962（0.842-1.099）、1.036（1.007-1.066）及び 1.043（1.013-1.074）であり、KLH-2109 をベンジルペニシリンと併用投与したとき、ベンジルペニシリンの薬物動態に変化は認められなかった。ベンジルペニシリン単独投与に対する KLH-2109 及びベンジルペニシリン併用投与の薬物動態パラメータの比の 90% CI は生物学的同等性の範囲内（0.80～1.25）であったことから、OAT3 基質であるベンジルペニシリンと KLH-2109 との併用投与はベンジルペニシリンの曝露に影響を及ぼさなかった。したがって、KLH-2109 と OAT3 基質との間に臨床的に問題となる薬物相互作用はないと考えられた。

表 2.7.2.2.2.4.4-1 ベンジルペニシリンの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（単独投与/KLH-2109 併用投与）

Parameter (unit)	Reference (benzylpenicillin alone) [a]	Test (benzylpenicillin+ KLH-2109) [a]	Test / Reference [b]
C_{max} (ng/mL)	10437.7 (8961.2 ; 12157.5)	10039.2 (8619.1 ; 11693.4)	0.962 (0.842 ; 1.099)
AUC_{0-t} (ng • hr/mL)	19370.8 (17606.1 ; 21312.4)	20072.3 (18243.7 ; 22084.2)	1.036 (1.007 ; 1.066)
$AUC_{0-\infty}$ (ng • hr//mL)	20010.9 (18236.8 ; 21957.5)	20870.4 (19020.1 ; 22900.6)	1.043 (1.013 ; 1.074)

(a) Geometric least squares (LS) mean (90% confidence interval)
(b) Point estimate (90% confidence interval) for the Test / Reference geometric LSmean ratio derived from ANOVA Absence of interaction between benzylpenicillin and KLH-2109 is declared when the 90% CI of the ratio is entirely within the reference range [0.80 ; 1.25].
(Source: 5.3.3.4.4 Table 9)

2.7.2.2.2.4.5 薬物相互作用試験（OATP1B1 基質）（22-OBE2109-001）

添付資料 5.3.3.4.5

健康女性 26 例（薬物動態解析対象者 23 例）を対象として、ピタバスタチン（単回投与）の薬物動態に及ぼす KLH-2109（単回投与）の影響を評価した。本試験は 2 期で構成され、第 1 期では、1 日目にピタバスタチンを空腹時に単回経口投与した。第 2 期では、第 1 期 1 日目から 7 日間以上 washout 後にピタバスタチン 1 mg 及び KLH-2109 200 mg を空腹時に単回経口併用投与した。

健康女性にピタバスタチンを単独投与又は KLH-2109 と併用投与したときのピタバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較を表 2.7.2.2.2.4.5-1 に示した。

ピタバスタチンと KLH-2109 の併用投与をピタバスタチン単独投与と比較したとき、$AUC_{0-\infty}$（幾何平均比）の 90% CI は 0.80～1.25 の基準値内であったが、C_{max} 及び AUC_{0-t}（幾何平均比）の 90% CI は基準値内ではなかった。ピタバスタチンと KLH-2109 を併用投与したとき、C_{max}（幾何平均比）は 1.212 であったが、AUC_{0-t}（幾何平均比）は 0.921、$AUC_{0-\infty}$（幾何平均比）は 1.094 であり、曝露に一定の傾向は認められなかった。ピタバスタチンの薬物動態に対して KLH-2109 は臨床的に意義のある薬物相互作用は示さなかった。

表 2.7.2.2.2.4.5-1 ピタバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（単独投与/KLH-2109 併用投与）

Parameter	Reference (Pitavastatin alone)	Test[a] (Pitavastatin + KLH-2109)	Test / Reference
C_{max} (ng/mL)	13.7 (9.4 ; 20.0)	16.6 (11.3 ; 24.2)	1.212 (1.014 ; 1.448)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•hr/mL)	32.0 (20.7 ; 49.7)	29.5 (19.0 ; 45.8)	0.921 (0.674 ; 1.260)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)	42.1 (36.0 ; 49.2)	46.0 (39.3 ; 53.8)	1.094 (1.037 ; 1.154)

[a] Geometric least squares (LS) mean (90% CI).
[b] Point estimate (90% CI) for the Test / Reference geometric LS mean ratio derived from ANOVA.
Absence of interaction between pitavastatin and KLH-2109 is declared when the 90% CI of the ratio is entirely within the reference range [0.80 ; 1.25].
(Source: 5.3.3.4.5 Table 10)

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 吸収

KLH-2109 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.1-1 に示した。KLH-2109 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態は、すべての臨床試験及び製剤で一貫していた。白人及び日本人閉経前女性に単回経口投与したとき、KLH-2109 は消化管から速やかに吸収され、T_{max} の中央値（範囲）は 1.38～3.00 時間（1.00～6.05 時間）であった。

表 2.7.2.3.1-1 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（200 mg 単回投与）

試験	対象	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)
KLH1101	白人閉経後女性	6	33996.3 (15.0)	409262.7 (15.9)
	白人閉経前女性	6	32630.3 (7.3)	380056.6 (14.5)
	日本人閉経前女性	5	35415.7 (14.5)	398692.2 (17.0)
17-OBE2109-004	外国人健康女性（[redacted]製剤）	20	28525.0 (18.9)[a]	381658.8 (16.5)[a]
	外国人健康女性（[redacted]製剤）	20	26090.0 (16.8)[a]	376564.9 (17.0)[a]
17-OBE2109-006	外国人健康女性（KLH-2109 単独投与）	12	27491.7 (20.9)[a]	378741.0 (16.0)[a]
16-OBE2109-005	外国人健康女性（空腹時）	22	32159.1 (15.1)[a]	343452.6 (16.8)[a]
17-OBE2109-001	外国人健康女性（KLH-2109 単独投与）	48	30170.0 (18.9)	269200 (13.4)[b]
KLH1103	外国人健康女性（[^{14}C]KLH-2109）	6	31700 (14.0)	471000 (13.1)
18-OBE2109-009	外国人肝機能正常者	6	31670 (18.5)	413400 (16.2)
18-OBE2109-010	外国人腎機能正常者（軽度腎機能低下者対照）	6	28440 (14.0)	391100 (20.2)
	外国人腎機能正常者（中等度腎機能低下者対照）	6	27020 (30.1)	379500 (34.6)
	外国人腎機能正常者（重度腎機能低下者対照）	4	25570 (35.4)	323400 (38.2)
	外国人腎機能正常者（終末期腎機能低下者対照）	6	25590 (28.6)	329800 (29.5)

Geometric Mean (Geometric CV (%))
[a] Mean (CV%)
[b] $AUC_{0\text{-t}}$
(Source: 5.3.3.1.1 Table 7, Table 16, Table 26, 5.3.1.2.1 Table 8, 5.3.3.4.2 Table 8, 5.3.3.4.1 Table 11, 5.3.4.1.1 Table 11-2, 5.3.3.1.2 Table 6, 5.3.3.3.1 Table 11-2, 5.3.3.3.2 Table 11-2)

健康閉経前女性を対象とした 17-OBE2109-001 試験で、臨床用量を大幅に超える KLH-2109 700 mg を単回投与したとき、C_{max}（幾何平均値）は 84110.513 ng/mL（幾何 CV：15.3%）、$AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均値）は 1126000 ng•hr/mL（幾何 CV：13.6%）であり、忍容性は良好であった。

健康閉経前女性を対象とした KLH1101 試験で、臨床用量である KLH-2109 200 mg を 1 日 1 回反復投与したとき、定常状態の C_{max}（幾何平均値、以下同様）は白人で 38287.9 ng/mL（幾何 CV：13.2%）、日本人で 41880.5 ng/mL（幾何 CV：11.6%）であり、$AUC_{0\text{-t}}$（幾何平均値、以

下同様）は白人で 516972.2 ng•h/mL（幾何 CV：17.9%）、日本人で 513978.7 ng•h/mL（幾何 CV：15.7%）であった。また、臨床用量を超える用量である KLH-2109 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき、C_{max} は白人で 81243.8 ng/mL（幾何 CV：6.6%）、日本人で 78384.2 ng/mL（幾何 CV：7.0%）であり、$AUC_{0\text{-}t}$ は白人で 1101274.4 ng•h/mL（幾何 CV：4.1%）、日本人で 1136514.5 ng•h/mL（幾何 CV：19.6%）であり、忍容性は良好であった。KLH-2109 を反復経口投与したときの Linearity index は、検討した 3 用量（100、200 及び 400 mg/日）で 1 に近く、線形な薬物動態を示した。また、いずれの用量においても C_{max} 及び AUC の蓄積率は 1 付近であり、明らかな蓄積は認められなかった。

2.7.2.3.2 分布

In vitro 試験の結果、KLH-2109（5、20 及び 100 μg/mL）のヒト血漿蛋白結合率は 99.0%～99.4%と高く、非結合形分率は 0.6%～1%であり、明らかな濃度依存的な変化は認められなかった。KLH-2109 の主な結合蛋白種はアルブミンであった。*In vivo* における KLH-2109 の血漿中非結合形分率は、18-OBE2109-009 試験における肝機能正常者では 0.099%（CV：23%）、18-OBE2109-010 試験における腎機能正常者では 0.075%（CV：8%）～0.081%（CV：5%）であった。

In vitro 試験の結果、KLH-2109 の血液/血漿中濃度比は 0.59～0.60 であり、血球にほとんど移行しないことが示された。この結果は生体内でも確認されており、KLH1103 試験で総放射能は血漿中と比較して全血中で約 50%低く、投与薬物由来物質の赤血球への分布は限定的であった。

KLH1101 試験で、KLH-2109 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与 7 日目の分布容積（V_z/F）（幾何平均値）は白人で 11.178 L（幾何 CV：11.8%）、日本人で 10.132 L（幾何 CV：9.3%）であった。

KLH-2109 200 mg を単回経口投与したときの分布容積（V_z/F 又は V_d/F）は 11.339 L（幾何平均値、幾何 CV：20%、白人女性）（KLH1101 試験）、11.2 L（平均値、CV：14.9%、[redacted] 製剤）、11.4 L（平均値、CV：16.7%、[redacted] 製剤）（17-OBE2109-004 試験）、13.3 L（平均値、CV：20.1%）（17-OBE2109-006 試験）、6.499 L（平均値、CV：13.223%）（16-OBE2109-005 試験）、10.5 L（幾何平均値、CV：12.4%）（KLH1103 試験）、16.95 L（平均値、CV：21.0%）（18-OBE2109-009 試験）及び 14.76 L（平均値、CV：22.8%）から 18.72 L（CV：平均値、31.7%）（18-OBE2109-010 試験）であり、6～19 L の範囲であった。

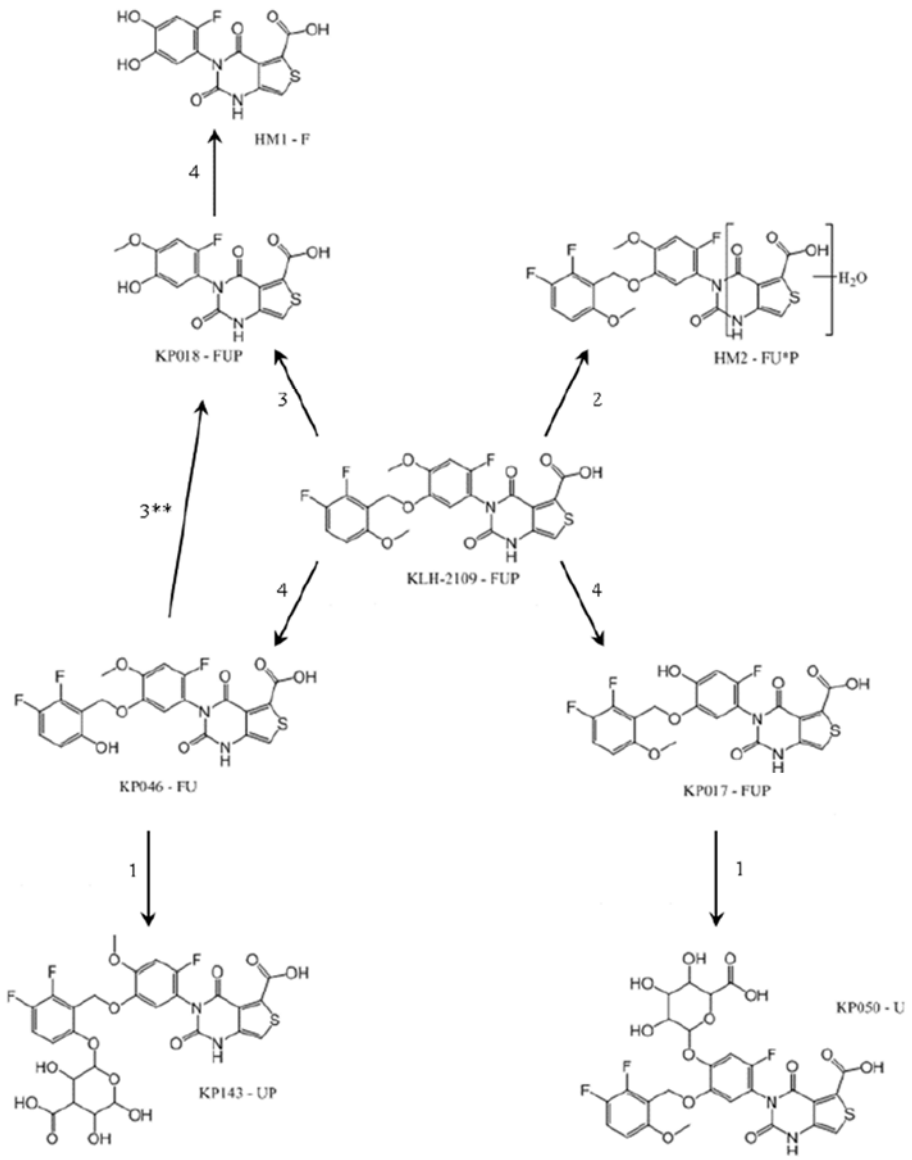
2.7.2.3.3 代謝及び排泄

KLH1103 試験における代謝物検索の結果、KLH-2109 は広範に代謝され、尿中には複数の放射性成分が認められた。ヒト血漿中には主に未変化体である KLH-2109 として存在し、KLH-2109 の代謝物はいずれも薬物関連物質の総曝露量に対して 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。

KLH-2109 の $t_{1/2}$ は 7.9～24.1 時間であり、CL/F は 0.4～0.6 L/hr であった。

[^{14}C]KLH-2109 を投与したときの総放射能の主な排泄経路は尿中排泄であった。KLH1103 試験では、糞中排泄率と比較して尿中排泄率がわずかに高く、投与された放射能の 51.5%が尿中

に、38.4%が糞中に排泄された。KLH-2109 の主要なヒト代謝経路を図 2.7.2.3.3-1 に示す。



1 Glucuronidation
2 Hydration
3 Dealkylation
4 Demethylation
F Metabolite observed in faeces
U Metabolite observed in urine
P Metabolite observed in plasma
* Metabolite observed in Mass Spec data only, not in radioprofiles
** The pathway was observed in a non-clinical study
Note: Pathways are proposed based on a general knowledge of metabolism and do not imply definitive pathways. Direct experimentation was not performed.
(Source: 5.3.3.1.2 16.2.5.4 Figure 16)

図 2.7.2.3.3-1　　KLH-2109 の主要なヒト代謝経路

2.7.2.3.4 患者における薬物動態

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の 2、4、12、16 及び 20 週時における投与前の血漿中 KLH-2109 濃度（幾何平均値、以下同様）は、それぞれ 8572.41、9370.58、9793.97、9755.47 及び 10004.51 ng/mL であ

った。

日本人子宮筋腫患者を対象とした KLH2302 試験で、KLH-2109 200 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの 4 及び 8 週時における投与前の血漿中 KLH-2109 濃度（幾何平均値、以下同様）は、それぞれ 10028.68 及び 9890.90 ng/mL であった。

KLH2301 及び KLH2302 試験の結果より、血漿中 KLH-2109 は、投与 2 週時にはすでに定常状態に到達し、その後 24 週間までの投与期間を通じておおむね一定の濃度範囲で推移した。

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）、海外子宮内膜症第Ⅱ相試験（EDELWEISS）（15-OBE2109-001）でも同様に、薬物濃度は投与期間を通じておおむね一定の濃度範囲で推移した。

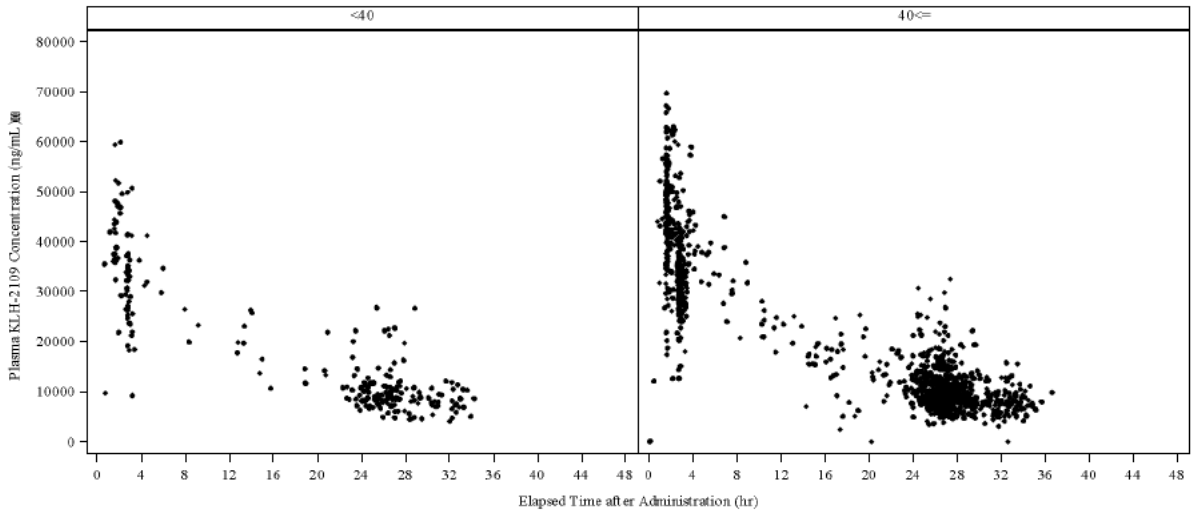
2.7.2.3.5 内因性要因

2.7.2.3.5.1 人種

KLH1101 試験の反復投与パートにおいて、白人及び日本人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）したときの KLH-2109 の薬物動態を比較した。KLH-2109（未変化体）の薬物動態は人種間で類似しており、KLH-2109 の薬物動態に大きな人種差は認められなかった（表 2.7.2.2.2.1.1-2）。

2.7.2.3.5.2 年齢

KLH1101 試験の単回投与パートにおいて、白人閉経後女性（平均：58.5 歳、範囲：53～63 歳）では同一用量（100 mg、空腹時）を投与した白人閉経前女性（平均：28.7 歳、範囲：20～37 歳）と類似の薬物動態を示した（表 2.7.2.2.2.1.1-1）。日本人子宮筋腫患者を対象とした KLH2301 及び KLH2302 試験の結果を統合し、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（図 2.7.2.3.5.2-1）。したがって、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。

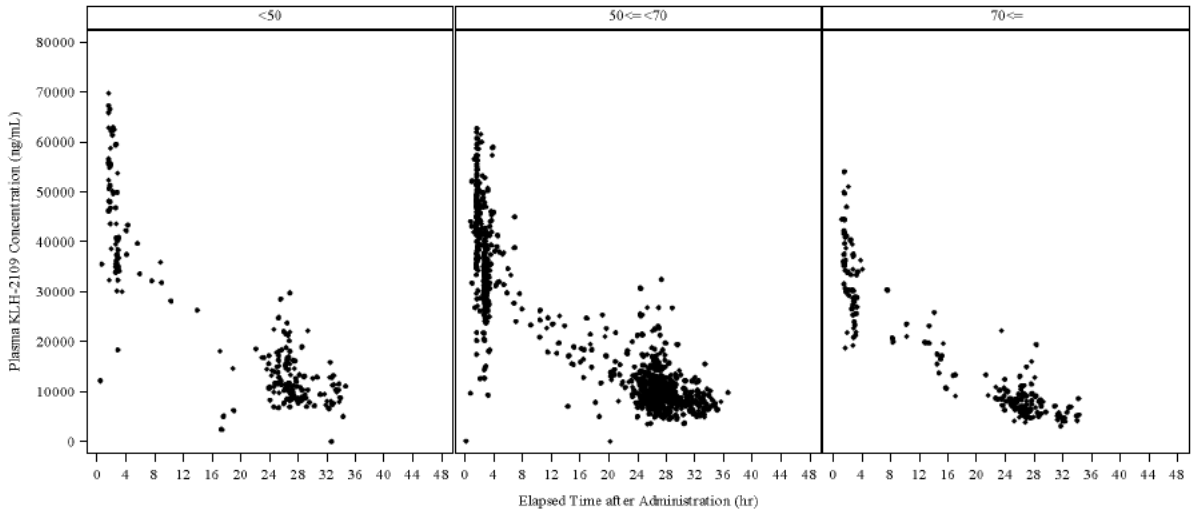


(Source: 5.3.5.3.1 Figure 9-2)

図 2.7.2.3.5.2-1　子宮筋腫患者における血漿中 KLH-2109 濃度（統合解析）

2.7.2.3.5.3 体重

子宮筋腫患者を対象としたKLH2301及びKLH2302試験の結果を統合し、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（図 2.7.2.3.5.3-1）。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。



(Source: 5.3.5.3.1 Figure 9-3)

図 2.7.2.3.5.3-1　子宮筋腫患者における血漿中 KLH-2109 濃度（統合解析）

2.7.2.3.5.4 肝機能

軽度、中等度及び重度肝機能低下者を対象とした 18-OBE2109-009 試験で、総 KLH-2109 の C_{max} 及び AUC は、肝機能低下者及び肝機能正常者の間で大きな違いはなかった。重度肝機能低下者では、非結合形分率の上昇により非結合形 KLH-2109 の曝露は増加し、肝機能正常者と比較して非結合形 KLH-2109 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は、それぞれ 2.22、2.86 及び 2.88 倍であった。軽度及び中等度肝機能低下者の非結合形濃度は肝機能正常者と同程度であった。

2.7.2.3.5.5 腎機能

軽度、中等度、重度腎機能低下者及び終末期腎不全患者を対象とした 18-OBE2109-010 試験で、腎機能障害は血漿中総 KLH-2109 の C_{max} 及び AUC に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重度の腎機能低下者では 1.98 及び 2.03 倍、終末期の腎機能低下者では 1.89 及び 2.10 倍であった。重度腎機能低下及び終末期腎機能低下は非結合形 KLH-2109 の薬物動態に影響を及ぼした。

2.7.2.3.6 外因性要因

2.7.2.3.6.1 食事の影響

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、T_{max}（中央値）は空腹時投与で 1.25～2.0 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れた。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。

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 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。

2.7.2.3.7 薬物相互作用

2.7.2.3.7.1 KLH-2109 が他剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、KLH-2109 は CYP3A4 に対して誘導作用を示した。16-OBE2109-005 試験で、感受性の高い CYP3A4 基質であるミダゾラムの薬物動態に対する KLH-2109 の影響を評価した。ミダゾラムを KLH-2109 と併用投与したとき、ミダゾラム単独投与と比較して、ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 0.9927（0.9261-1.0641）及び 1.0226（0.9635-1.0853）であり、1'-ヒドロキシミタゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 1.0939（0.9888-1.2100）及び 1.0851（1.0347-1.1381）であった。KLH-2109 を併用投与したときのミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態に変化は認められず、KLH-2109 は CYP3A4 基質の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

In vitro 試験の結果、KLH-2109 は CYP2C8 に対して可逆的かつ時間依存的な阻害作用を示した。18-OBE2109-006 試験で、感受性の高い CYP2C8 基質であるレパグリニドの薬物動態に対する KLH-2109 の影響を評価した。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} の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 1.278（1.093-1.494）及び 1.949（1.811-2.097）であった。したがって、KLH-2109 は CYP2C8 の弱い阻害薬であると考えられた。

In vitro 試験の結果、KLH-2109 は OAT3 に対する阻害作用を示した。18-OBE2109-007 試験で、感受性の高い OAT3 基質であるベンジルペニシリンの薬物動態に対する KLH-2109 の影響を評価した。ベンジルペニシリンを KLH-2109 と併用投与したとき、ベンジルペニシリン単独投与と比較して、ベンジルペニシリンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 0.962（0.842-1.099）及び 1.043（1.013-1.074）であった。KLH-2109 と併用投与したときのベンジルペニシリンの薬物動態に変化は認められず、KLH-2109 が OAT3 基質の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

In vitro 試験の結果、KLH-2109 は OATP1B1 に対する阻害作用を示した。22-OBE2109-001 試験で、感受性の高い OATP1B1 基質であるピタバスタチンの薬物動態に対する KLH-2109 の影響を評価した。ピタバスタチンと KLH-2109 を併用投与したとき、ピタバスタチン単独投与と比較して、ピタバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 1.212（1.014-1.448）及び 1.094（1.037-1.154）であった。KLH-2109 と併用投与したとき、ピタバスタチンの C_{max} の幾何平均比は 1.212 であったが、$AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比は 1.094 であり、KLH-2109 が OATP1B1 基質の薬物動態臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.7.2 他剤が KLH-2109 の薬物動態に及ぼす影響

In vivo 試験の結果、KLH-2109 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示された。17-OBE2109-006 試験で、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害薬リファンピシンが KLH-2109 の薬物動態に及ぼす影響を評価した。KLH-2109 をリファンピシンと併用投与したとき、KLH-2109 単独

投与と比較して、KLH-2109 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 1.139（1.029-1.260）及び1.192（1.125-1.262）であった。生物学的同等性の判定基準である0.80～1.25をわずかに上回っていたものの、OATP1B1/OATP1B3 阻害薬が KLH-2109 の薬物動態に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

In vitro 試験の結果、KLH-2109 は OAT3 の基質であることが示された。KLH1103 試験の結果から、KLH-2109 の排泄に対する尿中排泄の寄与を推定した。未変化体 KLH-2109 の尿中排泄率は投与量の 20.55%であり（表 2.7.2.2.2.1.2-3）、KLH-2109 のクリアランスに占める尿中排泄の寄与は 25%未満であると考えられた。未変化体 KLH-2109 の尿中排泄は主要な排泄経路ではなく、OAT3 阻害薬が KLH-2109 の薬物動態に対して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。

In vitro 試験及び KLH1103 試験の結果から、KLH-2109 のクリアランスに占める CYP2C8、2C9 及び 3A4 代謝の寄与を推定した。その結果、KLH-2109 のクリアランスに対し CYP2C8、2C9 及び 3A4 代謝の寄与率はそれぞれ 9.0%、24.7%及び 1.3%と推定され、いずれも 25%未満であると考えられた。CYP2C8、2C9 及び 3A4 誘導薬又は阻害薬が KLH-2109 の薬物動態に対して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。

2.7.2.3.8 薬力学

2.7.2.3.8.1 薬力学的作用

KLH1101 試験の結果、白人閉経後女性を対象に KLH-2109 12.5～400 mg を単回経口投与したとき、LH 及び FSH 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 mg を単回経口投与した白人閉経前女性では、投与後 8～36 時間にかけて E2 が著しく低下した。

白人及び日本人の閉経前女性に KLH-2109 100、200 及び 400 mg を反復経口投与したとき、LH 及び FSH は用量依存的に低下した。E2 も用量依存的に低下し、1 日目の初回投与後 12～24 時間で抑制作用は最大となった。E2 の低下は投与後 24 時間以上維持された。反復経口投与により、治療期間の終了時（9 日目）まで E2 が継続的に抑制された。KLH-2109 200 及び 400 mg 投与したとき、E2 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の KLH-2109 群の E2 濃度（平均値、以下同様）は、治療期 2 週時に速やかに 8.858 pg/mL まで低下し、治療期 24 週時までの投与期間を通じて低値（8.068～12.349 pg/mL）で推移し、後観察期 4 週時に 123.202 pg/mL まで上昇した。リュープロレリン酢酸塩群の E2 濃度は、ベースライン、治療期 2 週時、治療期終了時及び後観察期 4 週時でそれぞれ 52.264、150.720、12.330 及び 40.461 pg/mL であった。子宮筋腫患者を対象とした KLH2302 試験で、KLH-2109 200 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの KLH-2109 群の E2 濃度（平均値、以下同様）は、治療期 4 週時に速やかに 14.731 pg/mL まで低下し、治療期 12 週時までの投与期間を通じて低値（5.757～14.731 pg/mL）で推移し、後観察期 4 週時に 167.673 pg/mL まで上昇した。

以上より、KLH-2109 を投与したとき、E2 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（20 pg/mL 未満）で維持された。KLH-2109 投与終了後、E2 濃度はリュープロレリン酢酸塩群と比較して、KLH-2109 群で速やかに回復した。また、投与初期に血漿中 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。

2.7.2.3.8.2 心臓安全性

2.7.2.3.8.2.1 非臨床試験

In vitro 試験の結果、KLH-2109 は HEK293 細胞に発現させた hERG チャネルを介するカリウム電流（hERG 電流）に 100 µmol/L まで影響を及ぼさなかった。また、Hartley 系モルモットの摘出乳頭筋の活動電位パラメータ（APD_{30}、APD_{90}、APD_{30-90}、APA、RMP 及び V_{max}）に 100 µmol/L まで影響を及ぼさなかった。KLH-2109 は hNav1.5（peak 及び late 電流）、hCav1.2（L-type）、hKv4.3（Ito）、hKir2.1、hKCNQ1/E1（Iks）及び hKv1.5 を発現させた CHO 細胞又は HEK293 細胞において、100 µmol/L までこれらの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）。

雌カニクイザルを用いて、血圧、心拍数及び心電図波形をテレメトリーシステムにより測定した。KLH-2109 はサルへの単回経口投与で 1000 mg/kg まで血圧、心拍数及び心電図パラメータ（PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTcF 間隔）に影響を及ぼさなかった（2.6.2.4）。

2.7.2.3.8.2.2 臨床試験

17-OBE2109-001 試験で健康閉経前女性 48 例を対象に、KLH-2109 200、700 mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を単回投与した。KLH-2109 200 及び 700 mg 群における投与後 3 時間の ΔΔQTcF（QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差）の平均値（両側 90%信頼区間）はそれぞれ、8.34（6.44、10.23）及び 9.92 msec（8.03、11.81）であった。KLH-2109 200 及び 700 mg 群のいずれも、投与後 3 時間で、90%信頼区間の上限が 10 msec を上回ったことから、QT 延長作用が示唆された。QTcF の異分散性を考慮した各時点の ΔΔQTcF を算出したところ、KLH-2109 200 及び 700 mg 群の投与後 3 時間の ΔΔQTcF の両側 90%信頼区間の上限は、9.91 及び 11.55 msec であった。

薬物濃度と QT 間隔の関係について、線形混合効果モデルに基づき解析を行った。KLH-2109 700 mg 単回投与後の KLH-2109 の C_{max} における ΔΔQTcF 予測値の両側 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であった。

KLH-2109 200 及び 700 mg 群のいずれも、カテゴリカル解析で QTcF が 480 msec を超えた被験者及び QTcF ベースラインからの変化量が 30 msec を超えた被験者は認められなかった。その他の心電図パラメータ上も不整脈リスクや形態学的リスクは認められなかった。

QT/QTc 評価試験では、KLH-2109 にヒステリシスが認められており、線形薬物濃度-反応モデル解析が最適でないと考えられたことから、非線形薬物濃度-反応モデル解析を追加で実施した。追加実施したモデル解析に限界があったものの、最もあてはまりが悪かったモデルを除いて ΔΔQTcF 予測値の両側 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であった。

心拍数で補正した J-T peak（J-T peakc）は、QT 間隔延長作用を有する薬剤のうち、Torsades de Pointes のリスクが高い薬剤と低い薬剤（J-Tpeakc が 10 msec 以下）を区別するバイオマーカーとして報告されている [1), 2)]。KLH-2109 200 及び 700 mg を投与したときの、J-T peakc 及び ΔΔJ-Tpeakc（J-Tpeak のベースラインからの変化量のプラセボとの差）を算出した。KLH-2109

200 及び 700 mg 群における投与後 24 時間にわたる ΔΔJ-Tpeakc の平均値はそれぞれ、1.25～6.89 及び 0.80～6.89 msec であった。KLH-2109 200 及び 700 mg 群における投与後 1.5～3 時間の ΔΔJ-Tpeakc の両側 90%信頼区間の上限は、ともに 9.02 msec であり、意義があると考えられる 10 msec を下回った。

以上の結果から、QT/QTc 評価試験において、KLH-2109 200 及び 700 mg 群のいずれも、ΔΔQTcF の 90%信頼区間の上限が、投与後 3 時間で 10 msec を上回っていたものの、明らかな用量依存的な QT 間隔延長作用は認められていないこと、カテゴリカル解析により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ること、モデル解析により予測した ΔΔQTcF は 10 msec 未満であること及び ΔΔJ-Tpeakc は 10 msec 未満であることから、本試験で認められた QT 間隔延長作用の臨床的意義は小さいと考えられた。

なお、子宮筋腫患者を対象とした KLH2301 及び KLH2302 試験において、KLH-2109 の QT 間隔延長及び催不整脈リスクを評価した結果は 2.7.4.4.2 に示した。

2.7.2.4 特別な試験

本項に該当する試験は実施していない。

2.7.2.5 参考文献

1) Vicente J, Hosseini M, Johannesen L, et al. Electrocardiographic biomarkers to confirm drug's electrophysiological effects used for proarrhythmic risk prediction under CiPA. J Electrocardiol. 2017;50(6):808-13.

2) Vicente J, Zusterzeel R, Johannesen L, et al. Assessment of Multi-Ion Channel Block in a Phase-1 Randomized Study Design: Results of the CiPA Phase 1 ECG Biomarker Validation Study. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(4):943-53.

2.7.2.6 付録

表 2.7.2.6-1　　臨床薬理試験の要約（KLH1101 試験）

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)	KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte	Mean PK Parameters							
						C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max}, [b] (hr)	AUCτ[a] (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} [a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$[a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ [a] (hr)	V_d/F [a] (L)	CL/F[a] (L/hr)
KLH1101 (UK)	Evaluate PK of KLH-2109 administered as single and multiple ascending doses.	Phase 1, first in human, randomised, double-blind, placebo-controlled, single and multiple dose study	42 post-menopausal Caucasian women 57.7 years (50; 63)	Oral tablets, single dose, 12.5 mg	KLH-2109	2170.0 (24.6)	2.50 (1.25;4.00)	N/A	19295.3 (20.4)	19720.0 (20.7)	15.563 (17.8)	14.232 (12.8)	0.634 (20.7)
					KP017	93.1 (11.8)	3.04 (2.00;4.00)	N/A	1033.8 (22.4)	1138.8 (20.3)	10.923 (31.4)	N/A	N/A
				Oral tablets, single dose, 25 mg	KLH-2109	4537.6 (7.0)	1.75 (0.75;3.58)	N/A	45752.0 (13.6)	46725.6 (13.6)	15.253 (4.4)	11.774 (16.4)	0.535 (13.6)
					KP017	217.5 (15.4)	2.50 (2.00;3.58)	N/A	2697.6 (14.6)	2871.4 (13.3)	15.263 (11.4)	N/A	N/A
				Oral tablets, single dose, 50 mg	KLH-2109	7634.9 (13.8)	3.00 (2.00;4.00)	N/A	82406.2 (15.8)	84547.6 (16.2)	16.883 (10.3)	14.404 (15.7)	0.591 (16.2)
					KP017	347.8 (20.2)	3.00 (2.00;4.00)	N/A	4559.4 (25.4)	4815.0 (25.6)	20.543 (14.3)	N/A	N/A
				Oral tablets, single dose, 100 mg	KLH-2109	16785.7 (23.6)	3.00 (1.25;3.02)	N/A	194546.9 (17.4)	199864.5 (17.8)	15.784 (7.0)	11.393 (11.5)	0.500 (17.8)
					KP017	732.4 (38.2)	3.00 (1.50;3.02)	N/A	9025.1 (27.4)	9473.9 (27.9)	18.578 (12.1)	N/A	N/A
				Oral tablets, single dose, 200 mg	KLH-2109	33996.3 (15.0)	1.38 (1.00;3.00)	N/A	397898.8 (15.8)	409262.7 (15.9)	16.083 (6.2)	11.339 (20.0)	0.489 (15.9)
					KP017	1737.3 (14.6)	2.00 (1.50;3.05)	N/A	21058.0 (15.0)	21891.1 (15.2)	16.850 (5.9)	N/A	N/A
				Oral tablets, single dose, 400 mg	KLH-2109	55206.3 (38.3)	2.00 (1.25;3.00)	N/A	736862.6 (25.3)	784725.6 (26.0)	17.662 (4.3)	12.989 (25.0)	0.510 (26.0)
					KP017	3121.5 (37.2)	2.51 (2.00;4.00)	N/A	40596.9 (28.2)	43840.9 (28.2)	19.963 (7.6)	N/A	N/A
			7 pre-menopausal Caucasian women 27.4 years (20; 37)	Oral tablets, single dose, 100 mg	KLH-2109	17275.8 (24.4)	1.38 (1.00;3.00)	N/A	188218.5 (31.3)	192926.7 (32.2)	15.501 (11.6)	11.592 (23.8)	0.518 (32.2)
					KP017	697.6 (18.7)	2.00 (2.00;3.00)	N/A	8592.1 (22.0)	8966.9 (23.2)	17.817 (18.1)	N/A	N/A

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)		KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte	Mean PK Parameters							
							C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max}, [b] (hr)	AUCτ[a] (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} [a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ [a] (hr)	V_d/F [a] (L)	CL/F[a] (L/hr)
			45 pre-menopausal Caucasian and Japanese women 28.8 years (20; 40)	25 Caucasian women	Oral tablets, single dose, 100 mg	KLH-2109 D1	17263.4 (29.0)	1.50 (1.00;3.00)	N/A	179904.0 (22.3)	187884.2 (23.5)	10.242 (13.6)	7.865 (16.4)	0.532 (23.5)
						KLH-2109 D3	14339.6 (19.7)	4.00 (1.50;6.00)	N/A	149886.4 (22.4)	167108.0 (20.9)	8.437 (14.4)	6.955 (16.8)	0.598 (20.9)
						KP017 D1	701.5 (37.5)	2.00 (1.28;3.00)	N/A	7943.3 (32.7)	8530.1 (33.3)	12.233 (11.9)	N/A	N/A
						KP017 D3	568.9 (33.6)	4.00 (3.00;6.00)	N/A	6129.7 (35.5)	8245.0 (2.0)	9.896 (13.1)	N/A	N/A
					Oral tablets, single dose, 200 mg	KLH-2109 D1	32630.3 (7.3)	1.63 (1.00;3.00)	N/A	362262.0 (13.3)	380056.6 (14.5)	10.670 (9.1)	8.101 (8.2)	0.526 (14.5)
						KLH-2109 D3	28140.6 (7.1)	3.50 (1.25;4.00)	N/A	294782.1 (9.7)	343234.2 (7.6)	8.755 (9.3)	7.192 (9.2)	0.583 (7.6)
						KP017 D1	1550.1 (22.6)	2.00 (2.00;3.00)	N/A	16100.3 (23.2)	17263.0 (22.5)	12.096 (11.1)	N/A	N/A
						KP017 D3	1248.8 (35.4)	4.00 (2.00;4.00)	N/A	12149.8 (25.6)	17077.4 (11.6)	10.839 (19.5)	N/A	N/A
					Oral tablets, single dose, 400 mg	KLH-2109 D1	64118.8 (9.3)	2.00 (1.25;3.00)	N/A	752580.2 (8.7)	805529.7 (9.4)	12.137 (6.8)	8.695 (8.9)	0.497 (9.4)
						KLH-2109 D3	60294.6 (6.5)	4.00 (1.25;4.00)	N/A	573400.3 (13.8)	748162.5 (7.0)	9.362 (27.6)	6.708 (0.5)	0.535 (7.0)
						KP017 D1	3388.1 (19.6)	3.00 (2.00;4.00)	N/A	33382.6 (21.4)	35916.5 (22.1)	12.645 (6.5)	N/A	N/A
						KP017 D3	2948.4 (24.4)	4.00 (3.00;6.00)	N/A	24332.2 (6.6)	28436.6 (--)	9.890 (10.6)	N/A	N/A

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)		KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte	Mean PK Parameters							
							C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max}, [b] (hr)	AUCτ[a] (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} [a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$[a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ [a] (hr)	V_d/F [a] (L)	CL/F[a] (L/hr)
				20 Japanese women	Oral tablets, single dose, 100 mg	KLH-2109 D1	19481.4 (17.1)	2.00 (1.25;4.05)	N/A	187253.2 (9.1)	193697.6 (9.1)	9.566 (6.1)	7.125 (11.5)	0.516 (9.1)
						KLH-2109 D3	17608.0 (30.7)	4.00 (2.00;4.00)	N/A	157197.0 (10.2)	181563.3 (10.2)	7.422 (7.1)	5.897 (10.9)	0.551 (10.2)
						KP017 D1	889.4 (11.1)	2.50 (2.00;4.05)	N/A	8933.1 (12.8)	9439.9 (13.1)	10.845 (10.0)	N/A	N/A
						KP017 D3	805.0 (21.3)	4.00 (2.00;6.00)	N/A	7215.2 (12.7)	8607.5 (19.4)	8.922 (11.8)	N/A	N/A
					Oral tablets, single dose, 200 mg	KLH-2109 D1	35415.7 (14.5)	2.00 (1.25;6.05)	N/A	378312.5 (15.2)	398692.2 (17.0)	11.438 (22.1)	8.278 (18.0)	0.502 (17.0)
						KLH-2109 D3	29144.5 (8.1)	4.00 (2.00;4.00)	N/A	295787.2 (9.3)	331487.0 (9.8)	7.756 (12.9)	6.508 (4.6)	0.603 (9.8)
						KP017 D1	1798.1 (35.5)	3.00 (1.83;6.05)	N/A	18518.0 (18.8)	19991.1 (19.7)	12.989 (26.8)	N/A	N/A
						KP017 D3	1422.9 (17.6)	4.00 (4.00;6.00)	N/A	13878.3 (13.0)	15877.3 (14.6)	8.938 (13.1)	N/A	N/A
					Oral tablets, single dose, 400 mg	KLH-2109 D1	70374.6 (9.7)	1.25 (1.00;2.00)	N/A	736142.5 (15.5)	788683.8 (17.1)	12.717 (10.6)	9.305 (11.4)	0.507 (17.1)
						KLH-2109 D3	58624.1 (8.7)	3.00 (2.00;4.00)	N/A	616336.2 (17.1)	704458.3 (18.2)	9.228 (9.6)	7.137 (19.1)	0.568 (18.2)
						KP017 D1	3371.4 (17.4)	2.00 (1.25;2.00)	N/A	30310.3 (6.2)	33207.3 (8.3)	14.717 (12.6)	N/A	N/A
						KP017 D3	2830.3 (12.5)	3.00 (3.00;4.00)	N/A	25314.4 (5.4)	30688.6 (8.0)	9.463 (9.4)	N/A	N/A

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)		KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte	Mean PK Parameters							
							C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max}, [b] (hr)	AUCτ[a] (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} [a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ [a] (hr)	V_d/F [a] (L)	CL/F[a] (L/hr)
			45 pre-menopausal Caucasian and Japanese women 28.8 years (20; 40)	25 Caucasian women	Oral tablets, multiple doses, 100 mg	KLH-2109 D1	17263.4 (29.0)	1.50 (1.00;3.00)	153819.5 (21.0)	179904.0 (22.3)	187884.2 (23.5)	10.242 (13.6)	7.865 (16.4)	0.532 (23.5)
						KLH-2109 D9	19324.5 (19.9)	1.38 (1.00;4.00)	191395.3 (20.1)	237192.8 (22.0)	261605.1 (22.5)	14.682 (5.7)	11.067 (20.4)	0.522 (20.1)
						KP017 D1	701.5 (37.5)	2.00 (1.28;3.00)	6534.5 (32.9)	7943.3 (32.7)	8530.1 (33.3)	12.233 (11.9)	N/A	N/A
						KP017 D9	885.9 (42.3)	2.02 (1.25;4.00)	8812.9 (30.2)	11278.9 (29.7)	12923.4 (27.0)	17.043 (12.9)	N/A	N/A
					Oral tablets, multiple doses, 200 mg	KLH-2109 D1	32630.3 (7.3)	1.63 (1.00;3.00)	306302.8 (10.8)	362262.0 (13.3)	380056.6 (14.5)	10.670 (9.1)	8.101 (8.2)	0.526 (14.5)
						KLH-2109 D9	38287.9 (13.2)	1.75 (1.00;4.00)	401138.4 (15.2)	516972.2 (17.9)	580732.4 (19.9)	15.540 (6.6)	11.178 (11.8)	0.499 (15.2)
						KP017 D1	1550.1 (22.6)	2.00 (2.00;3.00)	13196.4 (24.3)	16100.3 (23.2)	17263.0 (22.5)	12.096 (11.1)	N/A	N/A
						KP017 D9	1884.5 (25.7)	2.52 (2.00;6.00)	18685.3 (22.4)	24470.2 (23.4)	27962.8 (24.3)	16.608 (9.2)	N/A	N/A
					Oral tablets, multiple doses, 400 mg	KLH-2109 D1	64118.8 (9.3)	2.00 (1.25;3.00)	578753.9 (19.0)	752580.2 (8.7)	805529.7 (9.4)	12.137 (6.8)	8.695 (8.9)	0.497 (9.4)
						KLH-2109 D9	81243.8 (6.6)	2.00 (0.75;3.00)	854738.7 (3.8)	1101274.4 (4.1)	1261556.6 (5.3)	16.917 (9.1)	11.422 (10.3)	0.468 (3.8)
						KP017 D1	3388.1 (19.6)	3.00 (2.00;4.00)	25844.9 (28.6)	33382.6 (21.4)	35916.5 (21.1)	16.645 (6.5)	N/A	N/A
						KP017 D9	3787.3 (14.8)	2.00 (2.00;3.08)	35568.3 (15.9)	45729.8 (16.6)	52548.8 (18.2)	17.380 (8.9)	N/A	N/A
				20 Japanese women	Oral tablets, multiple doses, 100 mg	KLH-2109 D1	19481.4 (17.1)	2.00 (1.25;4.05)	163053.6 (9.4)	187253.2 (9.1)	193697.6 (9.1)	9.566 (6.1)	7.125 (11.5)	0.516 (9.1)
						KLH-2109 D9	21004.8 (16.2)	2.00 (1.25;6.00)	206075.5 (7.9)	252979.8 (9.8)	275519.3 (11.5)	13.841 (9.5)	9.690 (7.9)	0.485 (7.9)
						KP017 D1	889.4 (11.1)	2.50 (2.00;4.05)	7493.8 (11.6)	8933.1 (12.8)	9439.9 (13.1)	10.845 (10.0)	N/A	N/A
						KP017 D9	1039.2 (22.4)	2.50 (2.00;6.00)	10287.6 (19.1)	12989.4 (20.0)	14390.3 (20.9)	14.949 (10.4)	N/A	N/A

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)		KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte	Mean PK Parameters							
							C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max}, [b] (hr)	AUCτ[a] (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} [a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$[a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ [a] (hr)	V_d/F [a] (L)	CL/F[a] (L/hr)
					Oral tablets, multiple doses, 200 mg	KLH-2109 D1	35415.7 (14.5)	2.00 (1.25;6.05)	323309.7 (12.6)	378312.5 (15.2)	398692.2 (17.0)	11.438 (22.1)	8.278 (18.0)	0.502 (17.0)
						KLH-2109 D9	41880.5 (11.6)	2.00 (1.25;6.00)	412144.6 (12.1)	513978.7 (15.7)	565987.2 (17.9)	14.473 (7.2)	10.132 (9.3)	0.485 (12.1)
						KP017 D1	1798.1 (35.5)	3.00 (1.83;6.05)	15342.4 (19.2)	18518.0 (18.8)	19991.1 (19.7)	12.989 (26.8)	N/A	N/A
						KP017 D9	2159.0 (19.1)	2.00 (2.00;6.00)	19676.1 (17.9)	25184.3 (18.1)	28533.6 (18.4)	16.320 (11.8)	N/A	N/A
					Oral tablets, multiple doses, 400 mg	KLH-2109 D1	70374.6 (9.7)	1.25 (1.00;2.00)	613149.9 (12.8)	736142.5 (15.5)	788683.8 (17.1)	12.717 (10.6)	9.305 (11.4)	0.507 (17.1)
						KLH-2109 D9	78384.2 (7.0)	1.25 (1.00;4.00)	873119.2 (15.3)	1136514.5 (19.6)	1309409.3 (22.2)	17.142 (8.6)	11.330 (11.7)	0.458 (15.3)
						KP017 D1	3371.4 (17.4)	2.00 (1.25;2.00)	25162.3 (4.9)	30310.3 (6.2)	33207.3 (8.3)	14.717 (12.6)	N/A	N/A
						KP017 D9	3663.8 (17.0)	1.50 (1.50;6.00)	33569.1 (8.1)	43230.7 (9.7)	50590.9 (11.5)	18.878 (9.4)	N/A	N/A

Notes: [a]: Geometric Mean (Geometric CV (%)); [b]: Median (Min;Max), N/A: Not Applicable

表 2.7.2.6-2　　臨床薬理試験の要約（KLH1103 試験）

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)	KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte	Mean PK Parameters							
						C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max}, [b] (hr)	AUC_{0-24}[a] (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} [a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$[a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ [a] (hr)	V_d/F [a] (L)	CL/F[a] (L/hr)
KLH1103 (UK)	Evaluate PK of total radioactivity, KLH-2109, and major metabolite, KP017 Obtain a mass balance of oral [^{14}C] KLH-2109	Phase 1, open-label, single oral dose study	6 healthy female subjects of non-childbearing potential 59 years (52-65)	70 mL [^{14}C]KLH-2109 oral solution (containing 200 mg [^{14}C]KLH-2109)	KLH-2109 in plasma	31700 (14.00)	2.50 (1.25;4.00)	N/A	450000 (12.3)	471000 (13.1)	17.1 (12.4)	10.5 (12.4)	0.425 (13.1)
					KP017 in plasma	1280 (86.8)	3.00 (2.02;4.00)	N/A	18300 (69.1)	19500 (66.5)	19.8 (10.7)	N/A	N/A
					Total radioactivity [c] in plasma	33400 (14.6)	3.50 (2.00;4.12)	N/A	585000 (14.1)	598000 (14.5)	69.4 (33.3)	N/A	N/A

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)	KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte	Mean PK Parameters							
						C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max}, [b] (hr)	AUC_{0-24} [a] (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} [a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ [a] (hr)	V_d/F [a] (L)	CL/F[a] (L/hr)
	Examine the pattern of metabolites				Total radioactivity[c] in whole blood	16800 (15.0)	2.50 (2.00;3.00)	N/A	304000 (15.7)	311000 (16.3)	32.8 (36.8)	N/A	N/A

Notes: [a]: Geometric Mean (Geometric CV (%)); [b]: Median (Min;Max); [c]: Units for total radioactivity: ng equiv.h/mL for AUCs and ng equiv/mL for $C_{max.}$ N/A: Not Applicable

表 2.7.2.6-3　　臨床薬理試験の要約（16-OBE2109-005 試験）

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)	KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte	Mean PK Parameters							
						C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max}, [b] (hr)	AUC_{0-24} [a] (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} [a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ [a] (hr)	V_d/F [a] (L)	CL/F[a] (L/hr)
16-OBE2109-005 (UK)	Evaluate the effect of multiple doses of KLH-2109 on the PK profile of a single dose of midazolam and its main metabolite 1-OH midazolam Evaluate the effect of food on the PK profile of KLH-2109	Phase 1, open-label, single-sequence crossover study	22 healthy female subjects of childbearing potential 22 years (20-51)	Oral tablets, multiple doses, 200 mg, Fed	KLH-2109 D2	26359.1 (±4761.4)	4.75 (1.0 ;8.0)	291374.8 (±35899.3)	291374.8 (±35899.3)	331849.2 (±48645.9)	7.427 (±1.184)	N/A	N/A
					KP017 D2	995.8 (±336.2)	6.00 (2.0 ;12.0)	11309.9 (±2688.0)	11309.9 (±2688.0)	14348.5 (±3569.3)	7.918 (±0.900)	N/A	N/A
				Oral tablets, multiple doses, 200 mg, Fasted	KLH-2109 D6	32159.1 (±4853.9)	2.00 (1.0 ;6.0)	298740.4 (±42945.6)	298740.4 (±42945.6)	343452.6 (±57843.6)	7.907 (±1.291)	N/A	N/A
					KP017 D6	1500.5 (±384.7)	2.50 (1.5 ;6.0)	13576.8 (±2975.8)	13576.8 (±2975.8)	15705.4 (±3148.5)	8.374 (±1.294)	N/A	N/A

Notes: [a]: Arithmetic Mean (SD); [b]: Median (Min;Max), N/A: Not Applicable

表 2.7.2.6-4　　臨床薬理試験の要約（17-OBE2109-006 試験）

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)	KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte	Mean PK Parameters							
						C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max}, [b] (hr)	AUC_{0-24} [a] (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} [a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ [a] (hr)	V_d/F [a] (L)	CL/F[a] (L/hr)
17-OBE2109-006 (France)	Evaluate the effect of a single dose of rifampicin on	Phase 1, single-centre, open-label, two-	12 healthy female subjects of childbearing potential	Oral tablets, single doses, 200 mg, alone	KLH-2109	27491.7 (±5738.9)	2.000 (1.50;4.00)	N/A	376385.3 (±59598.9)	378741.0 (±60519.9)	17.004 (±2.161)	13.3 (±2.7)	0.541 (±0.0891)
					KP017	1220.3 (±344.4)	3.000 (2.00;4.00)	N/A	15684.0 (±3513.0)	15988.4 (±3550.6)	20.141 (±3.241)	N/A	N/A

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)	KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte	Mean PK Parameters							
						C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max}, [b] (hr)	AUC_{0-24} [a] (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} [a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ [a] (hr)	V_d/F [a] (L)	CL/F[a] (L/hr)
	the PK profile of a single dose of KLH-2109	period, one-sequence study	37.3 years (22-47)	Oral tablets, single doses, 200 mg, with 600 mg of rifampicin	KLH-2109	30841.7 (±3768.2)	2.000 (1.00;4.00)	N/A	447344.8 (±58214.3)	449336.4 (±58702.3)	15.802 (±1.747)	10.3 (±2.0)	0.4518 (±0.0565)
					KP017	643.0 (±155.3)	4.000 (2.00;6.00)	N/A	14838.1 (±3740.9)	15045.8 (±3748.9)	18.606 (±3.330)	N/A	N/A

Notes: [a]: Arithmetic Mean (SD); [b]: Median (Min;Max). N/A: Not Applicable

表 2.7.2.6-5　　臨床薬理試験の要約（18-OBE2109-009 試験）

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)	KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte		Mean PK Parameters							
							C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max}, [b] (hr)	AUC_{0-24} [a] (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} [a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ [c] (hr)	V_d/F [c] (L)	CL/F[c] (L/hr)
18-OBE2109-009 (USA)	Assess the PK of KLH-2109 in subjects with varying degrees of impaired hepatic function compared to matched control subjects with normal hepatic function.	Phase 1, non-randomised, open-label, single-dose study	6 mild hepatic impaired female subjects 59.2 years (38-70)	Oral tablets, single doses, 200 mg,	KLH-2109	Total	26840 (21.4)	2.000 (1.50-3.00)	272400 (23.5)	365000 (23.4)	368800 (23.6)	22.728 (2.0735)	17.98 (3.5439)	0.5560 (0.15092)
						Unbound	25.37 (27.0)	N/A	257.5 (33.6)	345.1 (36.9)	348.7 (37.3)	N/A	19540 (5923.6)	605.6 (220.74)
					KP017	Total	1352 (33.6)	2.750 (2.00-4.00)	13490 (34.7)	20020 (32.2)	200450 (32.5)	24.680 (4.3738)	N/A	N/A
						Unbound	7.006 (24.2)	N/A	69.91 (28.0)	103.7 (27.7)	106.0 (28.4)	N/A	N/A	N/A
			6 moderate hepatic impaired female subjects 58.2 years (44-64)	Oral tablets, single doses, 200 mg,	KLH-2109	Total	26850 (18.5)	1.500 (1.00-2.00)	250000 (20.6)	335900 (22.3)	339500 (22.2)	21.890 (2.8925)	18.94 (4.4231)	0.5997 (0.11133)
						Unbound	29.88 (8.6186)	N/A	278.3 (30.3)	373.8 (31.3)	377.9 (30.9)	N/A	17420 (6071.3)	550.3 (174.45)
					KP017	Total	1036 (45.9)	2.917 (0.6646)	11220 (41.9)	16930 (46.0)	17370 (45.6)	26.045 (5.8642)	N/A	N/A
						Unbound	5.943 (33.3)	N/A	64.36 (22.5)	97.13 (22.4)	99.66 (21.9)	N/A	N/A	N/A
			6 severe hepatic impaired female subjects 56.8 years (50-68)	Oral tablets, single doses, 200 mg,	KLH-2109	Total	29450 (22.8)	1.500 (1.00-2.50)	297400 (20.7)	488600 (27.7)	498700 (27.8)	22.057 (4.1612)	13.26 (4.7300)	0.4138 (0.11449)
						Unbound	68.02 (37.6)	N/A	686.8 (51.3)	1128 (66.5)	1152 (66.9)	N/A	6269 (2949.2)	198.5 (103.74)
					KP017	Total	619.5 (45.6)	2.917 (0.8612)	8190 (35.0)	15680 (31.7)	16500 (30.1)	27.294 (6.8261)	N/A	N/A
						Unbound	5.638 (38.6)	N/A	74.54 (36.1)	142.8 (43.8)	150.2 (43.1)	N/A	N/A	N/A

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)	KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte		Mean PK Parameters							
							C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max}, [b] (hr)	AUC_{0-24} [a] (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} [a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ [c] (hr)	V_d/F [c] (L)	CL/F[c] (L/hr)
			6 healthy control female subjects 57.5 years (44-68)	Oral tablets, single doses, 200 mg,	KLH-2109	Total	31670 (18.5)	2.500 (1.00-4.00)	301200 (12.5)	407700 (16.0)	413400 (16.2)	24.057 (3.9426)	16.95 (3.5527)	0.4887 (0.071254)
						Unbound	30.64 (17.8)	N/A	291.4 (28.1)	394.4 (35.2)	399.9 (35.7)	N/A	18150 (6518.6)	524.6 (170.39)
					KP017	Total	1413 (35.0)	3.500 (2.00-4.00)	14110 (19.4)	20520 (18.7)	21310 (19.7)	31.236 (8.0800)	N/A	N/A
						Unbound	8.045 (43.4)	N/A	80.33 (26.2)	116.8 (24.1)	121.3 (25.2)	N/A	N/A	N/A

Notes: [a]: Geometric Mean (Geometric CV (%)); [b]: Median (Min;Max); [c]: Arithmetic Mean (SD); N/A: Not Applicable

表 2.7.2.6-6　　臨床薬理試験の要約（18-OBE2109-010 試験）

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)	KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte		Mean PK Parameters							
							C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max}, [b] (hr)	AUC_{0-24} [a] (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} [a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ [c] (hr)	V_z/F [c] (L)	CL/F[c] (L/hr)
18-OBE2109-010 (USA)	Assess the PK of KLH-2109 in subjects with varying degrees of impaired renal function compared to matched control subjects with normal hepatic function.	Phase 1, non-randomised, open-label, single-dose study	6 mild renal impaired female subjects 67.8 years (60-73)	Oral tablets, single doses, 200 mg	KLH-2109	Total	29260 (12.3)	1.750 (1.00, 6.00)	294800 (21.7)	424800 (28.9)	430600 (29.0)	22.831 ± 3.8537	16.10 ± 6.2883	0.4801 ± 0.13299
						Unbound	25.75 (23.6)	N/A	259.4 (34.0)	373.8 (42.7)	378.9 (42.8)	N/A	19200 ± 9650.0	565.3 ± 222.99
					KP017	Total	1606 (45.7)	2.250 (1.50, 6.00)	15050 (44.0)	22680 (46.2)	23220 (46.1)	22.829 ± 4.0939	N/A	N/A
						Unbound	8.697 (56.2)	N/A	81.49 (43.4)	122.8 (40.2)	125.7 (39.6)	N/A	N/A	N/A
			6 healthy control female subjects matching the mild renal impaired female subjects 64.8 years (55-73)	Oral tablets, single doses, 200 mg	KLH-2109	Total	28440 (14.0)	2.000 (1.50, 3.00)	280700 (15.3)	388000 (20.1)	391100 (20.2)	19.588 ± 1.8237	14.76 ± 3.3707	0.5198 ± 0.10172
						Unbound	22.72 (24.0)	N/A	224.3 (28.0)	309.9 (34.1)	312.4 (34.2)	N/A	18770 ± 6642.9	670.3 ± 219.69
					KP017	Total	1495 (33.5)	2.500 (1.50, 3.00)	13230 (27.6)	18920 (30.0)	19350 (29.4)	25.199 ± 2.8116	N/A	N/A
						Unbound	8.134 (41.5)	N/A	71.98 (35.0)	102.9 (36.9)	105.3 (36.4)	N/A	N/A	N/A
			6 moderate renal impaired female subjects 68.7 years (51-80)	Oral tablets, single doses, 200 mg	KLH-2109	Total	28030 (9.9)	2.000 (1.00, 3.00)	291200 (18.1)	441200 (27.4)	450600 (28.4)	24.065 ± 3.5501	15.60 ± 3.3477	0.4583 ± 0.12633
						Unbound	31.11 (41.5)	N/A	323.2 (46.4)	489.6 (56.5)	500.1 (57.3)	N/A	15010 ± 6788.7	450.2 ± 243.40
					KP017	Total	1679 (30.3)	3.000 (2.00, 4.00)	21360 (27.4)	35970 (28.8)	37270 (28.8)	27.428 ± 4.3460	N/A	N/A
						Unbound	9.347	N/A	118.9	200.2 (35.7)	207.4	N/A	N/A	N/A

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)	KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte		Mean PK Parameters							
							C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max}, [b] (hr)	AUC_{0-24} [a] (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} [a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ [c] (hr)	V_z/F [c] (L)	CL/F[c] (L/hr)
							(28.0)		(30.2)		(36.0)			
			6 healthy control female subjects matching the moderate renal impaired female subjects 63.5 years (55-73)	Oral tablets, single doses, 200 mg	KLH-2109	Total	27020 (30.1)	2.750 (2.00, 3.00)	268800 (32.4)	375600 (34.5)	379500 (34.6)	20.496 ± 2.2376	16.38 ± 6.0613	0.5539 ± 0.20228
						Unbound	21.93 (32.3)	N/A	218.2 (35.1)	304.8 (37.3)	307.9 (37.3)	N/A	20510 ± 8742.5	687.5 ± 266.94
					KP017	Total	1389 (56.6)	3.000 (2.00, 4.00)	12900 (44.9)	19200 (44.6)	19610 (44.5)	24.946 ± 2.3761	N/A	N/A
						Unbound	7.548 (63.5)	N/A	70.08 (51.5)	104.3 (50.6)	106.5 (50.5)	N/A	N/A	N/A

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)	KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte		Mean PK Parameters							
							C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max}, [b] (hr)	AUC_{0-24} [a] (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} [a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ [c] (hr)	V_z/F [c] (L)	CL/F [c] (L/hr)
			4 severe renal impaired female subjects 58.5 years (48-68)	Oral tablets, single doses, 200 mg	KLH-2109	Total	25590 (15.7)	1.500 (1.17, 2.50)	279500 (21.9)	456600 (18.8)	471900 (18.5)	27.271 ± 2.0737	16.86 ± 3.0526	0.4291 ± 0.077598
						Unbound	27.77 (17.1)	N/A	303.2 (18.2)	495.4 (18.9)	512.1 (18.8)	N/A	15710 ± 3971.1	395.7 ± 72.958
					KP017	Total	1527 (33.8)	3.000 (2.50, 3.02)	20380 (35.0)	36240 (36.9)	37880 (36.2)	26.809 ± 2.5231	N/A	N/A
						Unbound	9.910 (25.2)	N/A	132.3 (32.3)	235.2 (38.8)	246.5 (39.6)	N/A	N/A	N/A
			4 healthy control female subjects matching the severe renal impaired female subjects 55.5 years (45-65)	Oral tablets, single doses, 200 mg	KLH-2109	Total	25570 (35.4)	2.750 (1.50, 3.00)	235000 (35.0)	320100 (37.8)	323400 (38.2)	20.331 ± 2.4029	18.72 ± 5.9265	0.6490 ± 0.22145
						Unbound	19.95 (34.4)	N/A	183.4 (34.1)	249.8 (36.9)	252.4 (37.3)	N/A	24390 ± 8155.7	829.9 ± 275.43
					KP017	Total	1571 (55.3)	3.000 (2.00, 4.00)	13310 (39.0)	19210 (38.8)	19580 (39.0)	24.228 ± 2.5944	N/A	N/A
						Unbound	8.286 (64.0)	N/A	70.21 (44.9)	101.4 (42.6)	103.3 (42.5)	N/A	N/A	N/A
			6 ESRD renal impaired female subjects 57.7 years (48-74)	Oral tablets, single doses, 200 mg	KLH-2109	Total	21120 (18.5)	3.000 (2.00, 4.00)	240500 (18.5)	361400 (20.8)	402900 (22.2)	23.506 ± 4.5752	17.05 ± 4.2154	0.5063 ± 0.10789
						Unbound	27.04 (11.6)	N/A	307.8 (17.7)	462.6 (23.4)	519.7 (28.3)	N/A	13590 ± 2406.7	397.5 ± 111.26
					KP017	Total	1548 (10.2)	4.000 (3.00, 8.00)	21390 (15.1)	34880 (21.1)	39020 (25.3)	22.755 ± 4.4234	N/A	N/A
						Unbound	12.87 (24.5)	N/A	177.8 (29.6)	289.9 (34.2)	323.9 (37.0)	N/A	N/A	N/A
			6 healthy control female subjects matching the ESRD renal impaired female subjects 55.5 years (45-64)	Oral tablets, single doses, 200 mg	KLH-2109	Total	25590 (28.6)	2.000 (1.50, 3.00)	241200 (27.4)	326900 (29.2)	329800 (29.5)	19.961 ± 1.9412	17.86 ± 4.7352	0.6272 ± 0.17569
						Unbound	19.19 (29.1)	N/A	180.9 (27.7)	245.1 (30.1)	247.4 (30.4)	N/A	24100 ± 6610.1	836.9 ± 228.01
					KP017	Total	1289 (50.5)	2.000 (1.50, 4.00)	10930 (36.2)	15630 (38.1)	15970 (38.0)	24.617 ± 2.5668	N/A	N/A
						Unbound	6.799 (55.5)	N/A	57.65 (39.2)	82.45 (39.7)	84.22 (39.5)	N/A	N/A	N/A

Notes: [a]: Geometric Mean (Geometric CV (%)); [b]: Median (Min;Max); [c]: Arithmetic Mean (SD); N/A: Not Applicable

表 2.7.2.6-7　　臨床薬理試験の要約（17-OBE2109-001 試験）

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)	KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte	Mean PK Parameters							
						C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max}, [b] (hr)	AUC_{0-24}[a] (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} [a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$[a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ [c] (hr)	V_z/F [c] (L)	CL/F[c] (L/hr)
17-OBE2109-001 (USA)	Evaluate the PK of KLH-2109 following a single oral supratherapeutic dose of KLH-2109	Phase 1, 2-part, double-blind, randomised study	8 healthy female subjects of childbearing potential 30.0 years (20-39)	Oral tablets, single doses, 700 mg	KLH-2109	84110.513 (15.3)	2.007 (15.0:3.01)	N/A	1126000 (13.6)	1201000 (16.7)	21.00 (±5.0970)	17.36 (±1.7913)	0.5896 (±0.095019)
					KP017	3999.361 (10.7)	2.507 (2.00;4.00)	N/A	49920 (9.0)	53650 (8.0)	22.13 (±3.2750)	N/A	N/A
			48 healthy female subjects of childbearing potential 38.5 years (20–52)	Oral tablets, single doses, 700 mg	KLH-2109	85001.312 (17.7)	2.020 (1.00;5.50)	N/A	848300 (17.1)	N/A	N/A	N/A	N/A
					KP017	4224.383 (27.1)	3.003 (1.51;6.00)	N/A	39010 (27.4)	N/A	N/A	N/A	N/A
				Oral tablets, single doses, 200 mg	KLH-2109	30170.988 (18.9)	1.759 (1.00;6.00)	N/A	269200 (13.4)	N/A	N/A	N/A	N/A
					KP017	1398.903 (34.0)	2.031 (1.50;8.00)	N/A	11780 (25.8)	N/A	N/A	N/A	N/A

Notes: [a]: Geometric Mean (Geometric CV (%)); [b]: Median (Min;Max); [c]: Arithmetic Mean (SD); . N/A: Not Applicable

表 2.7.2.6-8　　臨床薬理試験の要約（22-OBE2109-001 試験）

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)	KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte	Mean PK Parameters							
						C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max}, [b] (hr)	AUC_{0-24}[a] (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} [a] (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$[a] (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ [a] (hr)	V_d/F [a] (L)	CL/F[a] (L/hr)
22-OBE2109-001 (France)	Evaluate the effect of a single dose of KLH-2109 on the pharmacokinetic profile of a single dose of pitavastatin in healthy female subjects	Phase 1, open-label, single-sequence	26 healthy female subjects 23 subjects in PK Set 31.0 years (19–52 years)	Oral tablets, single dose, 200 mg	KLH-2109	27688.03 (7518.38)	2.000 (1.00; 4.00)	N/A	N/A	399744.1 (63911.5)	16.000 (1.763)	11.736 (1.718)	0.5122 (0.0791)

Notes: [a]: Arithmetic Mean (SD); [b]: Median (Min;Max). N/A: Not Applicable

表 2.7.2.6-9　　薬物相互作用試験の要約

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)	KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte	PK Parameters	Ratio (DDI) [90%CI]		
							Ratio of GMs (%)	Lower (%)	Upper (%)
16-OBE2109-005 (UK)	Evaluate the effect of multiple doses of KLH-2109 on the PK profile of a single dose of midazolam and its main metabolite 1-OH midazolam Evaluate the effect of food on the PK profile of KLH-2109	Phase 1, open-label, single-sequence crossover study	22 healthy female subjects of childbearing potential 32.5 years (20-51)	Oral tablets, multiple doses, 200 mg,	Midazolam	C_{max}	99.27	92.61	106.41
						AUC_{0-24}	101.99	96.24	108.09
						AUC_{0-t}	103.99	97.61	110.79
						$AUC_{0-\infty}$	102.26	96.35	108.53
					1'-Hydroxymidazolam	C_{max}	109.39	98.88	121.00
						AUC_{0-24}	110.70	105.04	116.65
						AUC_{0-t}	109.22	103.46	115.30
						$AUC_{0-\infty}$	108.51	103.47	113.81
17-OBE2109-006 (France)	evaluate the effect of a single dose of rifampicin on the PK profile of a single dose of KLH-2109	Phase 1, single-centre, open-label, two-period, one-sequence study.	12 healthy female subjects of childbearing potential 37.3 years (22-47)	Oral tablets, single doses, 200 mg, with or without 600 mg of rifampicin	KLH-2109	C_{max}	139.00	102.90	126.00
						AUC_{0-t}	119.40	112.70	126.40
						$AUC_{0-\infty}$	119.20	112.50	126.20
					KP017	C_{max}	53.40	46.70	61.00
						AUC_{0-t}	93.90	89.00	99.00
						$AUC_{0-\infty}$	93.40	88.50	98.50

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)	KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte	PK Parameters	Ratio (DDI) [90%CI]		
							Ratio of GMs (%)	Lower (%)	Upper (%)
18-OBE2109-006 (France)	Evaluate the effect of repeated once daily oral doses of KLH-2109 on the PK profile of a single dose of repaglinide in healthy female participants.	Phase 1, single-centre, open-label, one-sequence.	18 healthy female subjects of childbearing potential 34.1 years (19-48)	Oral tablets, multiple doses, 200 mg from D3 to D8, with or without 0.5 mg of repaglinide on D8	Repaglinide	C_{max}	127.80	109.30	149.40
						AUC_{0-t}	194.90	181.10	209.70
18-OBE2109-007 (France)	Evaluate the effect of a single oral dose of KLH-2109 on the PK profile of a single intramuscular dose of benzylpenicillin in healthy female participants.	Phase 1, single-centre, open-label, one-sequence.	15 healthy female subjects of childbearing potential 39.4 years (21-51)	Oral tablets, single doses, 200 mg, with or without 600 mg of benzylpenicillin	Benzylpenicillin	C_{max}	96.20	84.20	109.90
						AUC_{0-t}	103.60	100.70	106.60
						$AUC_{0-\infty}$	104.30	101.30	107.40
22-OBE2109-001 (France)	Evaluate the effect of a single dose of KLH-2109 on the pharmacokinetic profile of a single dose of pitavastatin in healthy female subjects	Phase 1, open-label, single-sequence	26 hhealthy female subjects 23 subjects in PK Set 31.0 years (19–52 years)	Oral tablets, single dose, 200 mg	Pitavastatin	C_{max}	121.2	101.4	144.8
						AUC_{0-last}	92.1	67.4	126.0
						$AUC_{0-\infty}$	109.4	103.7	115.4

表 2.7.2.6-10　　肝機能低下者及び腎機能低下者試験の要約

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)	KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte		PK Parameters	Ratio [90%CI]		
								Ratio of GMs (%)	Lower (%)	Upper (%)
18-OBE2109-009 (USA)	Assess the PK of KLH-2109 in subjects with varying degrees of impaired hepatic function compared to matched control subjects with normal hepatic function.	Phase 1, non-randomised, open-label, single-dose study	6 mild hepatic impaired female subjects 59.2 years (38-70)	Oral tablets, single doses, 200 mg	KLH-2109	Total plasma	C_{max}	84.74	69.59	103.18
							AUC_{0-t}	89.53	73.49	109.07
							$AUC_{0-\infty}$	89.21	73.09	108.88
						Unbound	C_{max}	82.81	66.15	103.67
							AUC_{0-t}	87.49	61.77	123.94
							$AUC_{0-\infty}$	87.18	61.30	123.99
					KP017	Total plasma	C_{max}	95.70	68.63	133.42
							AUC_{0-t}	97.56	75.48	126.09
							$AUC_{0-\infty}$	95.98	73.88	124.70
						Unbound	C_{max}	87.09	62.17	122.00
							AUC_{0-t}	88.78	68.84	114.51
							$AUC_{0-\infty}$	87.35	67.18	113.59
			6 moderate hepatic impaired female subjects 58.2 years (44-64)	Oral tablets, single doses, 200 mg	KLH-2109	Total plasma	C_{max}	84.76	70.63	101.72
							AUC_{0-t}	82.38	68.01	99.78
							$AUC_{0-\infty}$	82.13	67.82	99.46
						Unbound	C_{max}	97.52	75.64	125.72
							AUC_{0-t}	94.78	68.63	130.88
							$AUC_{0-\infty}$	94.49	68.37	130.61
					KP017	Total plasma	C_{max}	73.31	49.64	108.28
							AUC_{0-t}	82.51	59.04	115.33
							$AUC_{0-\infty}$	81.52	58.28	114.02
						Unbound	C_{max}	73.87	50.99	107.02
							AUC_{0-t}	83.14	66.15	104.50
							$AUC_{0-\infty}$	82.14	65.14	103.57
			6 severe hepatic impaired female subjects 56.8 years (50-68)	Oral tablets, single doses, 200 mg	KLH-2109	Total plasma	C_{max}	93.00	75.80	114.09
							AUC_{0-t}	119.84	95.99	149.60
							$AUC_{0-\infty}$	120.63	96.54	150.74
						Unbound	C_{max}	221.99	166.95	295.17
							AUC_{0-t}	286.06	175.34	466.69
							$AUC_{0-\infty}$	287.96	175.88	471.47
					KP017	Total plasma	C_{max}	43.84	29.73	64.66
							AUC_{0-t}	76.44	59.30	98.55
							$AUC_{0-\infty}$	77.45	60.38	99.34
						Unbound	C_{max}	70.08	47.33	103.78
							AUC_{0-t}	122.20	87.05	171.53
							$AUC_{0-\infty}$	123.80	88.18	173.81

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)	KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte		PK Parameters	Ratio [90%CI]		
								Ratio of GMs (%)	Lower (%)	Upper (%)
18-OBE2109-010 (USA)	Assess the PK of KLH-2109 in subjects with varying degrees of impaired renal function compared to matched control subjects with normal hepatic function.	Phase 1, non-randomised, open-label, single-dose study	6 mild renal impaired female subjects 67.8 years (60-73)	Oral tablets, single doses, 200 mg	KLH-2109	Total plasma	C_{max}	102.90	89.71	118.03
							AUC_{0-t}	109.48	84.76	141.41
							$AUC_{0-\infty}$	110.09	85.16	142.32
						Unbound	C_{max}	113.36	88.64	144.96
							AUC_{0-t}	120.61	81.69	178.08
							$AUC_{0-\infty}$	121.32	82.07	179.34
					KP017	Total plasma	C_{max}	107.44	71.82	160.71
							AUC_{0-t}	119.89	81.04	177.36
							$AUC_{0-\infty}$	120.01	81.36	177.00
						Unbound	C_{max}	106.92	65.71	173.98
							AUC_{0-t}	119.32	80.81	176.18
							$AUC_{0-\infty}$	119.39	81.28	175.36
			6 moderate renal impaired female subjects 68.7 years (51-80)	Oral tablets, single doses, 200 mg	KLH-2109	Total plasma	C_{max}	103.74	82.40	130.60
							AUC_{0-t}	117.46	85.45	161.47
							$AUC_{0-\infty}$	118.76	85.96	164.06
						Unbound	C_{max}	141.87	97.42	206.61
							AUC_{0-t}	160.64	100.20	257.55
							$AUC_{0-\infty}$	162.40	100.90	261.39
					KP017	Total plasma	C_{max}	120.89	77.26	189.15
							AUC_{0-t}	187.36	128.36	273.48
							$AUC_{0-\infty}$	190.07	130.32	277.21
						Unbound	C_{max}	123.84	76.94	199.32
							AUC_{0-t}	191.94	124.01	297.07
							$AUC_{0-\infty}$	194.66	125.75	301.34
			4 severe renal impaired female subjects 58.5 years (48-68)	Oral tablets, single doses, 200 mg	KLH-2109	Total plasma	C_{max}	100.07	69.34	144.41
							AUC_{0-t}	142.63	95.75	212.47
							$AUC_{0-\infty}$	145.94	97.82	217.72
						Unbound	C_{max}	139.17	96.68	200.33
							AUC_{0-t}	198.36	133.98	293.66
							$AUC_{0-\infty}$	202.93	136.71	301.22
					KP017	Total plasma	C_{max}	97.21	53.63	176.21
							AUC_{0-t}	188.59	114.05	311.86
							$AUC_{0-\infty}$	193.48	117.38	318.89
						Unbound	C_{max}	119.60	64.47	221.85
							AUC_{0-t}	232.02	135.43	397.49
							$AUC_{0-\infty}$	238.66	138.72	410.61

Study Protocol # (Country)	Study Objective	Study Design	Subjects Type Age, Mean (range)	KLH-2109 Treatment (Formulation, Dose)	Analyte		PK Parameters	Ratio [90%CI]		
								Ratio of GMs (%)	Lower (%)	Upper (%)
			6 ESRD renal impaired female subjects 57.7 years (48-74)	Oral tablets, single doses, 200 mg	KLH-2109	Total plasma	C_{max}	82.54	64.40	105.80
							AUC_{0-t}	110.57	85.19	143.50
							$AUC_{0-\infty}$	122.14	93.38	159.76
						Unbound	C_{max}	140.89	112.17	176.97
							AUC_{0-t}	188.72	143.09	248.90
							$AUC_{0-\infty}$	210.07	155.47	283.85
					KP017	Total plasma	C_{max}	120.10	83.76	172.20
							AUC_{0-t}	223.09	163.10	305.15
							$AUC_{0-\infty}$	244.33	175.92	339.35
						Unbound	C_{max}	189.27	123.98	288.96
							AUC_{0-t}	351.60	241.59	511.70
							$AUC_{0-\infty}$	384.61	261.29	566.14

表 2.7.2.6-11　　E2 濃度の推移（KLH2301 試験）

	KLH-2109 200 mg			Leuprorelin		
Time	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Baseline	143	59.604	89.572	144	52.264	74.983
Week 2	139	8.858	17.270	140	150.72	381.133
Week 4	140	8.790	25.618	140	5.577	8.432
Week 8	137	8.068	17.811	140	7.003	8.341
Week 12	136	10.509	29.216	137	9.092	15.048
Week 16	135	10.611	27.268	136	10.521	21.048
Week 20	131	12.349	37.262	133	9.811	17.761
Week 24	132	8.262	15.012	131	9.930	24.713
End of Treatment	142	9.474	18.814	144	12.330	33.133
Follow-up Week 4	116	123.202	98.524	130	40.461	62.154
End of Follow-up	142	130.366	109.824	144	38.811	59.726

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.2.3-1)

表 2.7.2.6-12　　E2 濃度の推移（KLH2302 試験）

	KLH-2109 200 mg			Placebo		
Time	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Baseline	48	57.636	42.747	41	44.954	34.119
Week 4	47	14.731	66.336	40	97.088	106.079
Week 8	47	5.757	8.352	39	146.626	166.071
Week 12	46	6.438	8.895	40	131.197	101.010

	KLH-2109 200 mg			Placebo		
End of Treatment	48	9.463	22.743	41	131.143	99.740
Follow-up Week 4	48	167.673	142.734	41	130.792	121.637
End of Follow-up	48	167.673	142.734	41	130.792	121.637

(Source: 5.3.5.1.2 Table 14.2.3-1)

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 試験デザイン 5
2.7.3.1.2 有効性評価項目 6
2.7.3.1.2.1 PBAC スコア 7
2.7.3.1.2.2 NRS スコア 8
2.7.3.1.2.3 鎮痛薬の使用状況 8
2.7.3.1.2.4 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 8
2.7.3.1.2.5 筋腫核体積及び子宮体積 9
2.7.3.1.2.6 UFS-QOL 9
2.7.3.1.2.7 PGIC 9
2.7.3.1.3 解析方法 9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.3.2.1 国内第 III 相試験（1）（KLH2301） 11
2.7.3.2.2 国内第 III 相試験（2）（KLH2302） 11
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.3.1 試験対象集団 13
2.7.3.3.1.1 対象の選択・除外基準 13
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 16
2.7.3.3.1.3 中止・脱落状況 21
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 22
2.7.3.3.2.1 過多月経 22
2.7.3.3.2.2 子宮筋腫に関連する疼痛症状 27
2.7.3.3.2.3 貧血 36
2.7.3.3.2.4 筋腫核体積及び子宮体積 43
2.7.3.3.2.5 子宮筋腫に関連する QOL 46
2.7.3.3.2.6 被験者の印象による全般的症状 48
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 50
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 53
2.7.3.4.1 用法設定の経緯 53
2.7.3.4.2 用量設定の経緯 54
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 54
2.7.3.6 参考文献 56
2.7.3.7 付録 57

略号一覧

略号・用語	略していない表現	内容
E2	Estradiol	エストラジオール
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
NRS	Numerical Rating Scale	—
PBAC	Pictorial Blood Loss Assessment Chart	—
PGIC	Patient Global Impression of Change	—
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	Quality of Life	生活の質
UFS-QOL	Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life	—

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

KLH-2109の有効性は国内第III相試験（1）（KLH2301）及び国内第III相試験（2）（KLH2302）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（2.7.6.2）。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（2.7.6.14、2.7.6.15）。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。

表 2.7.3.1-1　　臨床的有効性試験の要約（評価資料）

試験番号 添付資料 番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象	投与量 投与方法	主解析対象集団/登録時 の被験者数	投与 期間	主な選択基準	有効性評価項目
KLH2301 5.3.5.1.1	国内 38 施設	無作為化 二重盲検 並行群間 2 群比較 実薬対照	過多月経を有する子宮筋腫患者	KLH-2109 200 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与 リュープロレリン酢酸塩 1.88、3.75 mg 又はプラセボ 4 週に 1 回皮下投与	KLH-2109 200 mg 群　143/143 例 リュープロレリン酢酸塩群　144/144 例	24 週間	・同意取得時までに、経腟超音波、腹部超音波、MRI、CT、腹腔鏡検査のいずれかによって子宮筋腫と診断されている患者 ・スクリーニング期開始時及び治療期開始時の経腟超音波検査で、以下の条件をすべて満たす筋腫核を 1 つ以上有していると確認された患者 - 最長径が 3 cm 以上 - 石灰化を伴っていない - 外科的治療を受けていない ・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 ・スクリーニング期開始直前、前観察期開始直前、治療期開始直前に正常な月経周期（25～38 日）が認められており、かつ 3 日以上の連続的な出血を伴う月経が当該月経周期中に確認されている患者	・PBAC スコア ・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 ・PGIC
KLH2302 5.3.5.1.2	国内 21 施設	無作為化 二重盲検 並行群間 2 群比較 プラセボ対照	過多月経及び疼痛症状を有する子宮筋腫患者	KLH-2109 200 mg プラセボ 1 日 1 回経口投与	KLH-2109 200 mg 群　48/48 例 プラセボ群　41/41 例	12 週間	・同意取得時までに、経腟超音波、腹部超音波、MRI、CT、腹腔鏡検査のいずれかによって子宮筋腫と診断されている患者 ・スクリーニング期開始時及び治療期開始時の経腟超音波検査で、以下の条件をすべて満たす筋腫核を 1 つ以上有していると確認された患者 - 最長径が 3 cm 以上 - 石灰化を伴っていない - 外科的治療を受けていない ・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 ・スクリーニング期開始直前、前観察期開始直前、治療期開始直前に正常な月経周期（25～38 日）が認められており、かつ 3 日以上の連続的な出血を伴う月経が当該月経周期中に確認されている患者 ・治療期開始直前の月経周期 1 回分の子宮筋腫の疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 4 以上である患者 ・治療期開始直前の月経周期 1 回分の期間に、子宮筋腫の疼痛症状に対する NRS スコア 1 以上が 2 日以上ある患者	・PBAC スコア ・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 ・PGIC

2.7.3.1.1 試験デザイン

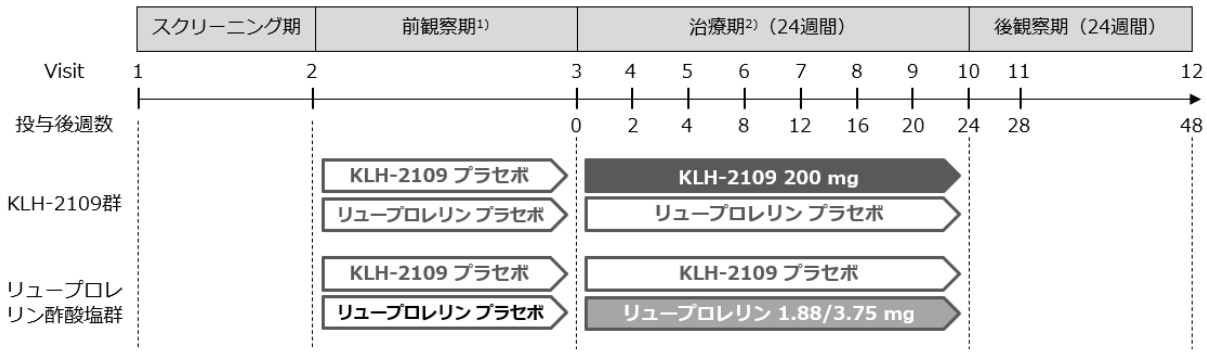
1) KLH2301 試験

試験デザインを図 2.7.3.1.1-1 に示した。

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。

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」とした。

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 週間で構成された。



1) スクリーニング期開始後 1 回目の月経開始 1～5 日目の来院を前観察期開始時とする。
2) スクリーニング期開始後 2 回目の月経開始 1～5 日目の来院を治療期開始時とする。

図 2.7.3.1.1-1　　試験デザイン（KLH2301 試験）

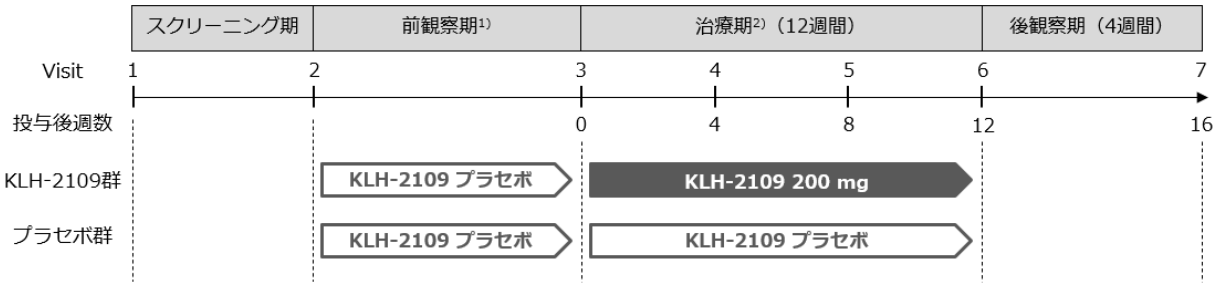
2) KLH2302 試験

試験デザインを図 2.7.3.1.1-2 に示した。

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。

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。



1) スクリーニング期開始後 1 回目の月経開始 1～5 日目の来院を前観察期開始時とする。
2) スクリーニング期開始後 2 回目の月経開始 1～5 日目の来院を治療期開始時とする。

図 2.7.3.1.1-2　　試験デザイン（KLH2302 試験）

2.7.3.1.2 有効性評価項目

各試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1.2-1 に示した。

表 2.7.3.1.2-1　　有効性評価項目

有効性評価項目		KLH2301 試験	KLH2302 試験
過多月経	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	◎	◎
	治験薬投与 2 週後から 6 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	○	○
	治験薬投与 18 週後から 24 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	○	—
	治験薬投与終了前 6 週間の PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合	○	○
	PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間	○	○
	治験薬投与 2 週後から 6 週後までの無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合	○	○
	治験薬投与 6 週後から 12 週後までの無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合	○	○
	治験薬投与 18 週後から 24 週後までの無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合	○	—
	治験薬投与終了前 6 週間の無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合	○	○
	無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）までの期間	○	○
子宮筋腫に関連する疼痛症状*	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	○	◎
	治験薬投与 12 週前 28 日間の疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合	○	—
	28 日間ごとの疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合	○	○
	治験薬投与 12 週前 28 日間の疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 0 である症例の割合	○	—

有効性評価項目		KLH2301 試験	KLH2302 試験
	治験薬投与終了前 28 日間の疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 0 である症例の割合	○	○
	28 日間ごとの疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 0 である症例の割合	○	○
	治験薬投与終了前 28 日間の疼痛症状に対する NRS スコア平均値	○	○
	治験薬投与 12 週前 28 日間の疼痛症状に対する NRS スコア平均値	○	—
	28 日間ごとの疼痛症状に対する NRS スコア平均値	○	○
	治験薬投与 12 週前 28 日間の無症状日数（疼痛症状に対する NRS スコア 0 の日数）の割合	○	—
	治験薬投与終了前 28 日間の無症状日数（疼痛症状に対する NRS スコア 0 の日数）の割合	○	○
	28 日間ごとの無症状日数（疼痛症状に対する NRS スコア 0 の日数）の割合	○	○
	治験薬投与 12 週前 28 日間の鎮痛薬を使用した日数の割合	○	—
	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	○	○
	28 日間ごとの鎮痛薬を使用した日数の割合	○	○
貧血	評価時点ごとの血中ヘモグロビン、血中ヘマトクリット、血清鉄、血清フェリチンのベースラインからの変化量	○	○
筋腫核体積及び子宮体積	評価時点ごとの筋腫核体積のベースラインからの変化率	○	○
	評価時点ごとの子宮体積のベースラインからの変化率	○	○
子宮筋腫に関連する QOL	評価時点ごとの UFS-QOL スコアのベースラインからの変化量	○	○
被験者の印象による全般的症状	治療期最終評価時の PGIC の全般的症状の割合	○	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目
* KLH2301 試験では、ベースライン時に疼痛症状（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）を有する被験者を対象に解析を行った。

2.7.3.1.2.1 PBAC スコア

KLH2301 及び KLH2302 試験では、「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」を主要評価項目として設定した。

PBAC スコアは、子宮筋腫患者を対象とした臨床試験で汎用されている経血量の評価方法であり、過多月経の改善を評価するために設定した [1)]。PBAC スコアでは、被験者が使用済みの生理用品の外観を確認し、出血の有無、生理用品への月経血の付着の程度、凝血塊の大きさと数及び生理用品からの月経血の漏れを一日一回評価した。PBAC スコアの合計点は、各評価期間で得られた点数の合計を算出した。なお、過多月経とは月経時の出血量が 80 mL を超える場合を指し、PBAC スコアの合計点では 100 点以上に相当することが報告されている [1)]。

表 2.7.3.1.2.1-1　月経出血量の評価

項目	点数
ナプキンに吸収された月経血の量	少量：1 点、中等量：5 点、多量：20 点
タンポンに吸収された月経血の量	少量：1 点、中等量：5 点、多量：10 点
凝血塊	小（2 cm）：1 点、大（3 cm）：5 点
ナプキン又はタンポンからの月経血の漏れ	5 点

KLH2301 及び KLH2302 試験の主要評価項目では、KLH-2109 と同じ GnRH アンタゴニストである子宮筋腫治療薬（レルミナ®錠）を参考に、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。

2.7.3.1.2.2 NRS スコア

KLH2302 試験では「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」を主要評価項目として設定した。

NRS スコアは、疼痛領域において広く使用されている尺度であり、疼痛症状の改善を評価するために設定した [2)]。NRS スコアでは、24 時間を振り返り子宮筋腫に伴う疼痛症状に対する NRS スコアを被験者自身で評価し、1 日 1 回記録した。1 日の中で最も強く感じた子宮筋腫に伴う疼痛に対して、「痛みなし」をスコア 0、「考えられる最大の痛み」をスコア 10 として、0～10 までの整数で記録した。

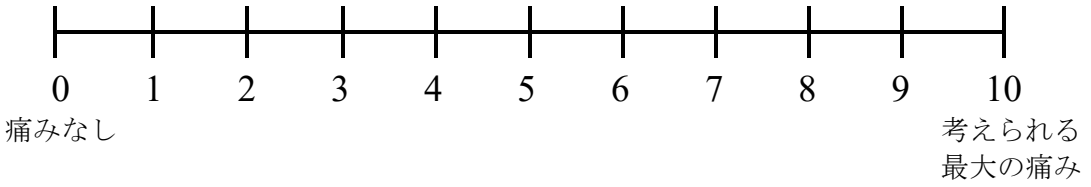


図 2.7.3.1.2.2-1　NRS (Numerical Rating Scale)

KLH2302 試験の主要評価項目では、KLH-2109 と同じ GnRH アンタゴニストである子宮筋腫治療薬（レルミナ®錠）を参考に、NRS 最大値を指標として疼痛症状の消失が達成された被験者の割合を評価した。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 NRS スコア最大値 1 をカットオフ値として設定した。

KLH2301 試験では、ベースライン時に疼痛症状（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）を有する被験者を対象に NRS スコアを評価した。

2.7.3.1.2.3 鎮痛薬の使用状況

KLH2301 及び KLH2302 試験では、疼痛症状の改善を評価するために、鎮痛薬の使用状況を設定した。

被験者は、24 時間を振り返り子宮筋腫に伴う重度の疼痛に対する鎮痛薬の使用の有無を症状日誌に 1 日 1 回記録した。

2.7.3.1.2.4 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

KLH2301 及び KLH2302 試験では、貧血の改善を評価するために血中ヘモグロビンを設定した。また他の貧血に関連する項目として、血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンを

設定した。

2.7.3.1.2.5 筋腫核体積及び子宮体積

KLH2301 及び KLH2302 試験では、筋腫核及び子宮体積の縮小効果を評価するために、筋腫核体積及び子宮体積を設定した。

経腟超音波検査により、筋腫核及び子宮の 3 つの長径を測定した。スクリーニング期開始時に経腟超音波検査により測定した筋腫核のうち、最長径が最も長い筋腫核を最も大きい筋腫核として特定し、治験期間中は同一の筋腫核を測定した。

2.7.3.1.2.6 UFS-QOL

KLH2301 及び KLH2302 試験では、子宮筋腫に関連する QOL を評価するために、UFS-QOL[3)]を設定した。UFS-QOL は子宮筋腫の症状の重症度（Symptom Severity）と健康に関連する QOL（HRQL）を評価するための患者報告アウトカムであり、HRQL は関心、活動、エネルギー/気分、コントロール、自己意識、性機能の側面から評価される。

UFS-QOL では、被験者が過去 4 週間を振り返り、質問票を用いて Symptom Severity 及び HRQL Total を評価した。Symptom Severity では、子宮筋腫の症状の重症度に対する 8 項目の質問について「全くなかった」から「非常に苦痛」までをそれぞれ 1 から 5 までの点数として記録した。HRQL Total では、健康に関連する QOL に対する 29 項目の質問について「全くなかった」から「いつもあった」までをそれぞれ 1 から 5 までの点数として記録した。また、健康に関連する QOL の質問は 6 つのサブスケール（Concern、Activities、Energy/Mood、Control、Self-Conscious 及び Sexual Function）に分類される。Symptom Severity、HRQL Total 及び HRQL の各サブスケールスコアは 0～100 の数値に換算される。

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。

2.7.3.1.2.7 PGIC

KLH2301 及び KLH2302 試験では、被験者の印象による全般的症状の改善を評価するために PGIC[2)]を設定した。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 では、被験者が質問票を用いて前観察期開始前と比較した子宮筋腫の全般的症状を「非常に良くなった」、「良くなった」、「少し良くなった」、「変わらなかった」、「少し悪くなった」、「悪くなった」及び「非常に悪くなった」の 7 段階で評価した。

2.7.3.1.3 解析方法

1) 解析対象集団

(1) KLH2301 試験

有効性評価項目の主要解析対象集団は FAS とした。補足的解析として、PPS を対象とした主要評価項目の解析を実施し、結果の安定性を検討した。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。PPS は FAS から選択基準を満たさない被験者、有効性評価に関連する除外基準に抵触した被験者、治療期 12 週時前に中止した被験者、治療期 12 週時前までの治療期用治験薬の服薬率が 75%未満の被験者、治療期開始

時から 12 週時前までにおける、症状日誌の PBAC スコア（出血の有無）の入力率が 75%未満の被験者及び治療期 12 週時前までに併用禁止薬を使用した又は併用禁止療法を実施した被験者を除外した集団とした。NRS スコア及び鎮痛薬の使用状況の解析は、ベースライン時に疼痛症状（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）を有する被験者を対象とした。

(2) KLH2302 試験

有効性評価項目の主要解析対象集団は FAS とした。補足的解析として、PPS を対象とした主要評価項目の解析を実施し、結果の安定性を検討した。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。PPS は FAS から選択基準を満たさない被験者、有効性評価に関連する除外基準に抵触した被験者、治療期中に中止した被験者、治療期用治験薬の服薬率が 75%未満の被験者、治療期中における、症状日誌の PBAC スコア（出血の有無）又は NRS スコアの入力率が 75%未満の被験者及び治療期終了時までに併用禁止薬を使用した又は併用禁止療法を実施した被験者を除外した集団とした。

2) 解析方法

(1) KLH2301 試験

KLH2301 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とした。

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

KLH2302 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した。

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。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内第 III 相試験（1）（KLH2301）

治験の組入れ対象として適格であると判断された 287 例に治験薬の無作為割付けが行われた。投与群別の被験者数は、KLH-2109 200 mg 群 143 例及びリュープロレリン酢酸塩群 144 例であり、KLH-2109 200 mg 群 131 例及びリュープロレリン酢酸塩群 133 例が治療期を完了した。すべての被験者が FAS に採用された。

主要評価項目である治験薬投与 6 週後から 12 週後までの 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]であった。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、過多月経の改善効果について 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）。

過多月経の評価について、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 週後まででリュープロレリン酢酸塩群と比較して KLH-2109 200 mg 群で高く、その後は両群で同程度であった。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 群で有意に短く、早期より過多月経を改善した（Log-rank test、P=0.023）。

子宮筋腫に関連する疼痛症状の評価について、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に増加した。その他の NRS スコアを用いた評価項目及び鎮痛薬の使用日数の割合の評価でも、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が改善し、鎮痛薬の使用日数の割合が減少した。

血中ヘモグロビンは、いずれの群でも治験薬投与後に上昇した。また、ベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満の被験者でも血中ヘモグロビンの平均値は 12 g/dL 以上へ上昇し、貧血を改善した。

筋腫核体積及び子宮体積は、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。UFS-QOL スコアは、治験薬投与期間を通じて両群で同程度に改善した。被験者の全般的症状を評価した PGIC は、「非常に良くなった」の被験者の割合は両群で同程度、「良くなった」の被験者の割合はリュープロレリン酢酸塩群と比較し KLH-2109 200 mg 群で高い傾向が認められた。

2.7.3.2.2 国内第 III 相試験（2）（KLH2302）

治験の組入れ対象として適格であると判断された 89 例に治験薬の無作為割付けが行われた。投与群別の被験者数は、KLH-2109 200 mg 群 48 例及びプラセボ群 41 例であり、KLH-2109 200 mg 群 47 例及びプラセボ群 40 例が治療期を完了した。すべての被験者が FAS に採用された。

本試験では、過多月経及び疼痛症状に対する 2 つの主要評価項目を設定した。過多月経に対する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]であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で有意に高かった（Fisher の正確検定、p<0.001）。疼痛症状に対する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]であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で有意に高かった（Fisher の正確検定、p<0.001）。いずれの主要評価項目も達成したことから、過多月経及び疼痛症状の改善効果について、KLH-2109 200 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

過多月経の評価について、PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合は、治験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。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]（プラセボ群は算出不能）であり、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<0.001）。

子宮筋腫に関連する疼痛症状の評価について、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。その他の NRS スコアを用いた評価項目及び鎮痛薬の使用日数の割合の評価でも、KLH-2109 200 mg 群はプラセボ群と比較して疼痛症状が改善し、鎮痛薬の使用日数の割合が減少した。

血中ヘモグロビンは、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で上昇した。また、ベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満の被験者でも、血中ヘモグロビンの平均値は KLH-2109 200 mg 群で 12 g/dL 以上へ上昇し、貧血を改善した。

筋腫核体積及び子宮体積は、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で縮小した。UFS-QOL スコア及び被験者の全般的症状は、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で改善した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 対象の選択・除外基準

KLH2301 及び KLH2302 試験の選択・除外基準を表 2.7.3.3.1.1-1 に示した。

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。また、子宮筋腫に対する有効性及び安全性を適切に評価するため、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。さらに子宮筋腫に伴う自覚症状及び他覚所見を確実に有する患者を対象とするために、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基準として設定した。除外基準として、本薬の薬効評価を適切に行い、被験者の安全性を確保するため、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、骨密度の変化を適切に評価するために、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、疼痛症状に対する有効性を評価するために、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。

表 2.7.3.3.1.1-1　選択・除外基準一覧

		KLH2301	KLH2302
選択基準	同意取得時の選択基準		
	1)	本治験の参加に本人から文書による同意が得られた日本人患者（二親等以内の親族がすべて日本人）	KLH2301 試験に同じ
	2)	20 歳以上（同意取得時）の閉経前の女性患者	KLH2301 試験に同じ
	3)	治験期間を通じて外来受診が可能な患者	KLH2301 試験に同じ
	4)	治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者の指示に従い、症状日誌の記録ができる患者	KLH2301 試験に同じ
	5)	同意取得時までに、経腟超音波、腹部超音波、MRI、CT、腹腔鏡検査のいずれかによって子宮筋腫と診断されている患者	KLH2301 試験に同じ
	スクリーニング期開始時の選択基準		
	6)	スクリーニング期開始時の経腟超音波検査で、以下の条件をすべて満たす筋腫核を 1 つ以上有していると確認された患者 - 最長径が 3 cm 以上 - 石灰化を伴っていない - 外科的治療を受けていない	KLH2301 試験に同じ
	7)	スクリーニング期開始直前に正常な月経周期（月経開始日から次の月経開始前日までの日数が 25～38 日）が認められており、かつ 3 日以上の連続的な出血を伴う月経が当該月経周期中に確認されている患者	KLH2301 試験に同じ
	前観察期開始時の選択基準		
	8)	前観察期開始直前に正常な月経周期（25～38 日）が認められており、かつ 3 日以上の連続的な出血を伴う月経が当該月経周期中に確認されている患者（選択基準 7)及び 8)を合わせて 2 回以上の月経周期）	KLH2301 試験に同じ
	治療期開始時（Visit 3）の選択基準		

		KLH2301	KLH2302
	9)	治療期開始時の経腟超音波検査で、以下の条件をすべて満たす筋腫核を 1 つ以上有していると確認された患者（選択基準 6)で測定した筋腫核と同一の筋腫核） - 最長径が 3 cm 以上 - 石灰化を伴っていない - 外科的治療を受けていない	KLH2301 試験に同じ
	10)	治療期開始直前に正常な月経周期（25～38 日）が認められており、かつ 3 日以上の連続的な出血を伴う月経が当該月経周期中に確認されている患者（選択基準 7)、8)及び 10)を合わせて 3 回以上の月経周期）	KLH2301 試験に同じ
	11)	治療期開始直前の月経周期 1 回分における、症状日誌の PBAC スコア（出血の有無）の入力率が 75%以上である患者	KLH2301 試験に同じ
	12)	治療期開始直前の月経周期 1 回分における、症状日誌の NRS スコアの入力率が 75%以上である患者	KLH2301 試験に同じ
	13)	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	KLH2301 試験に同じ
	14)	—	治療期開始直前の月経周期 1 回分の子宮筋腫の疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 4 以上である患者
	15)	—	治療期開始直前の月経周期 1 回分の期間に、子宮筋腫の疼痛症状に対する NRS スコア 1 以上が 2 日以上ある患者
除外基準	1)	血液系疾患（サラセミア、鎌状赤血球貧血症、葉酸欠乏症、凝固障害など）の合併又は既往歴を有する患者（鉄欠乏性貧血、潜在性鉄欠乏性貧血を除く）	KLH2301 試験に同じ
	2)	生理用品に対して重度の過敏症又は重度のアレルギーの既往歴を有する患者	KLH2301 試験に同じ
	3)	過敏性腸症候群による下腹部痛又は重度の間質性膀胱炎による下腹部痛を有する患者	KLH2301 試験に同じ
	4)	骨盤内炎症性疾患の合併又はスクリーニング期開始前 8 週間以内に骨盤内炎症性疾患の既往歴を有する患者	KLH2301 試験に同じ
	5)	子宮全摘出術又は両卵巣摘出術の既往歴を有する患者	KLH2301 試験に同じ
	6)	不規則月経を伴う甲状腺機能障害の合併を有する患者、又は甲状腺機能障害のため不規則月経になる可能性があると治験責任医師又は治験分担医師によって判断された患者	KLH2301 試験に同じ
	7)	著しい不正子宮出血又は著しい無排卵性出血の合併があると治験責任医師又は治験分担医師によって判断された患者	KLH2301 試験に同じ
	8)	診断のつかない異常性器出血の合併を有する患者	KLH2301 試験に同じ
	9)	前観察期開始前 4 週間以内に、抗凝固薬、抗血小板薬、トラネキサム酸、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、活性型ビタミン D 製剤、その他ビタミン D 製剤、カルシトニン製剤、イプリフラボン製剤、ステロイドホルモン製剤、ビタミン K 製剤、テリパラチド又はデノスマブを使用した患者（外用剤及び栄養補助食品は除く）	前観察期開始前 4 週間以内に、抗凝固薬、抗血小板薬、トラネキサム酸、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤を使用した患者（外用剤及び栄養補助食品は除く）
	10)	前観察期開始前 8 週間以内に、経口避妊薬、性ホルモン製剤（ノルエチンドロン、ノルエチステロン、メドロキシプロゲステロン、エストロゲン製剤、その他のプロゲスチンなど）を使用した患者	KLH2301 試験に同じ
	11)	前観察期開始前 16 週間以内に、GnRH アゴニスト、GnRH アンタゴニスト、ジエノゲスト、ダナゾール、アロマターゼ阻害剤を使用した患者（ただし、徐放性製剤を使用した患者は除外基準 12)、13)に従う）	KLH2301 試験に同じ
	12)	前観察期開始前 20 週間以内に、GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストの 4 週間持続の徐放性製剤を使用した患者	KLH2301 試験に同じ

		KLH2301	KLH2302
	13)	前観察期開始前 28 週間以内に、GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストの 12 週間持続又は 3 ヵ月持続の長期徐放性製剤を使用した患者	KLH2301 試験に同じ
	14)	前観察期開始前 24 週間以内に、ビスホスホネート製剤を使用した患者	—
	15)	スクリーニング期開始時に QT/QTc 間隔を延長する薬剤を使用している患者	KLH2301 試験に同じ
	16)	臨床的に問題となる心血管疾患（スクリーニング期開始前 24 週間以内に発現した心筋梗塞、不安定な狭心症など）の合併を有する患者	KLH2301 試験に同じ
	17)	Torsades de pointes に対する危険因子の既往歴を有する患者（たとえば、心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴）	KLH2301 試験に同じ
	18)	スクリーニング期開始時、前観察期開始時、治療期開始時のいずれかの 12 誘導心電図において、以下のいずれかに該当する患者 - 臨床的に問題となる異常な ECG 所見を有する - QTc 間隔が 470 msec を超える	KLH2301 試験に同じ
	19)	スクリーニング期開始時、前観察期開始時、治療期開始時のいずれかの血圧測定において、以下のいずれかに該当する患者 - 収縮期血圧が 180 mmHg 以上 - 拡張期血圧が 110 mmHg 以上	KLH2301 試験に同じ
	20)	スクリーニング期開始時、前観察期開始時のいずれかの臨床検査において、以下のいずれかに該当する患者 - 血中ヘモグロビン濃度が 8 g/dL 未満 - ALT、AST、総ビリルビンのいずれかが基準値上限の 2 倍以上 - 血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上	KLH2301 試験に同じ
	21)	スクリーニング期開始前 1 年以内に実施された子宮頸部細胞診の結果、陽性*であると判断された患者（検査結果がない場合は、子宮頸部細胞診を実施し、治療期開始時までに結果を入手する） *「陽性」とは、日母分類でクラス I 又は II 以外に該当する場合、又はベセスダシステムで NILM 以外に該当する場合と定義する。	KLH2301 試験に同じ
	22)	活動性の肝障害又は黄疸の合併又は既往歴を有する患者	KLH2301 試験に同じ
	23)	骨粗鬆症、骨減少症又はその他の代謝性骨疾患の合併又は既往歴を有する患者	—
	24)	悪性腫瘍を合併している患者、又は同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴を有する患者	KLH2301 試験に同じ
	25)	以下のいずれかの疾患の合併又は既往歴を有し、その程度が重度であり、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断する患者 - 腎障害、心血管系疾患、内分泌疾患、代謝疾患、肺疾患、胃腸疾患、神経疾患、泌尿器疾患、免疫疾患	KLH2301 試験に同じ
	26)	合成 GnRH、GnRH アゴニスト、GnRH アンタゴニストに対して過敏症（アレルギーを含む）の合併又は既往歴を有する患者	KLH2301 試験に同じ
	27)	高度の薬物過敏症（アナフィラキシーショックなど）の既往歴を有する患者	KLH2301 試験に同じ
	28)	薬物乱用（薬物の不法使用と定義する）の合併又は既往歴を有する患者	KLH2301 試験に同じ
	29)	アルコール依存症の合併又は既往歴を有する患者	KLH2301 試験に同じ
	30)	精神疾患（特にうつ様症状）又はそれに起因する自殺企図などを有し、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断する患者	KLH2301 試験に同じ
	31)	妊娠中の患者、授乳中の患者、治験期間中に妊娠を希望する患者、又は適切な方法で避妊する意思のない患者	KLH2301 試験に同じ

		KLH2301	KLH2302
	32)	同意取得前 24 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者	KLH2301 試験に同じ
	33)	過去に KLH-2109（プラセボを含む）の投与を受けたことがある患者	KLH2301 試験に同じ
	34)	再登録後にスクリーニング脱落した患者	KLH2301 試験に同じ
	35)	その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断する患者	KLH2301 試験に同じ

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

KLH2301 及び KLH2302 試験の被験者背景を表 2.7.3.3.1.2-1 及び表 2.7.3.3.1.2-2 に示した。

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。

表 2.7.3.3.1.2-1　被験者背景 頻度（FAS）

Study		KLH2301						KLH2302					
Group		KLH-2109 200 mg		Leuprorelin		Overall		KLH-2109 200 mg		Placebo		Overall	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
N	—	143	—	144	—	287	—	48	—	41	—	89	—
Type of Uterine Fibroids	Subserosal Fibroid	59	41.3	50	34.7	109	38.0	17	35.4	16	39.0	33	37.1
	Intramural Fibroid	125	87.4	122	84.7	247	86.1	42	87.5	38	92.7	80	89.9
	Submucosal Fibroid	24	16.8	33	22.9	57	19.9	4	8.3	2	4.9	6	6.7
	Cervical Fibroid	3	2.1	3	2.1	6	2.1	0	0.0	1	2.4	1	1.1
Birth Experience	No	72	50.3	70	48.6	142	49.5	22	45.8	20	48.8	42	47.2
	Yes	71	49.7	74	51.4	145	50.5	26	54.2	21	51.2	47	52.8
Smoking History	The subject has never smoked	106	74.1	95	66.0	201	70.0	28	58.3	26	63.4	54	60.7
	The subject is a current smoker	14	9.8	18	12.5	32	11.1	9	18.8	2	4.9	11	12.4
	The subject is an ex-smoker	23	16.1	31	21.5	54	18.8	11	22.9	13	31.7	24	27.0
Any Medications for Uterine Fibroids	No	102	71.3	93	64.6	195	67.9	31	64.6	28	68.3	59	66.3
	Yes	41	28.7	51	35.4	92	32.1	17	35.4	13	31.7	30	33.7
Type of Any Medications for Uterine Fibroids	GnRH Agonist	16	11.2	20	13.9	36	12.5	4	8.3	3	7.3	7	7.9
	GnRH Antagonist	17	11.9	19	13.2	36	12.5	1	2.1	5	12.2	6	6.7
	Herbal Medicine	8	5.6	9	6.3	17	5.9	3	6.3	2	4.9	5	5.6
	Other Medicines	24	16.8	29	20.1	53	18.5	10	20.8	10	24.4	20	22.5
Any Surgeries for Uterine Fibroids	No	122	85.3	124	86.1	246	85.7	40	83.3	39	95.1	79	88.8
	Yes	21	14.7	20	13.9	41	14.3	8	16.7	2	4.9	10	11.2
Pain Symptoms	No	75	52.4	75	52.1	150	52.3	—	—	—	—	—	—
	Yes	68	47.6	69	47.9	137	47.7	—	—	—	—	—	—
Age (years)	<40	22	15.4	24	16.7	46	16.0	14	29.2	6	14.6	20	22.5
	40<=	121	84.6	120	83.3	241	84.0	34	70.8	35	85.4	69	77.5
Weight (kg)	<60	87	60.8	83	57.6	170	59.2	31	64.6	21	51.2	52	58.4
	60<=	56	39.2	61	42.4	117	40.8	17	35.4	20	48.8	37	41.6
BMI (kg/m^2)	<25	105	73.4	98	68.1	203	70.7	36	75.0	23	56.1	59	66.3
	25<=	38	26.6	46	31.9	84	29.3	12	25.0	18	43.9	30	33.7
Myoma Volume (cm^3)	<=170	111	77.6	119	82.6	230	80.1	42	87.5	39	95.1	81	91.0
	170<	32	22.4	25	17.4	57	19.9	6	12.5	2	4.9	8	9.0
Uterus Volume (cm^3)	<=170	52	36.4	49	34.0	101	35.2	27	56.3	23	56.1	50	56.2
	170<	91	63.6	95	66.0	186	64.8	21	43.8	18	43.9	39	43.8
Total PBAC Score (points)	<200	56	39.2	58	40.3	114	39.7	20	41.7	12	29.3	32	36.0
	200<=	87	60.8	86	59.7	173	60.3	28	58.3	29	70.7	57	64.0
Maximum NRS Score	<4	75	52.4	74	51.4	149	51.9	—	—	—	—	—	—
	4<= <7	50	35.0	53	36.8	103	35.9	22	45.8	25	61.0	47	52.8
	7<=	18	12.6	17	11.8	35	12.2	26	54.2	16	39.0	42	47.2

Study		KLH2301						KLH2302					
Group		KLH-2109 200 mg		Leuprorelin		Overall		KLH-2109 200 mg		Placebo		Overall	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
UFS-QOL Score, Symptom Severity	<=25	51	35.7	65	45.1	116	40.4	18	37.5	15	36.6	33	37.1
	25<	92	64.3	79	54.9	171	59.6	30	62.5	26	63.4	56	62.9
UFS-QOL Score, HRQL Total	<=75	74	51.7	66	45.8	140	48.8	24	50.0	18	43.9	42	47.2
	75<	69	48.3	78	54.2	147	51.2	24	50.0	23	56.1	47	52.8
Hemoglobin (g/dL)	<10	14	9.8	16	11.1	30	10.5	3	6.3	1	2.4	4	4.5
	10<= <12	53	37.1	44	30.6	97	33.8	23	47.9	17	41.5	40	44.9
	12<=	76	53.1	84	58.3	160	55.7	22	45.8	23	56.1	45	50.6
Dose of Leuprorelin	1.88 mg	114	79.7	117	81.3	231	80.5	—	—	—	—	—	—
	3.75 mg	29	20.3	27	18.8	56	19.5	—	—	—	—	—	—

Duplicated answers were allowed in Type of Uterine Fibroids and Type of Any Medications for Uterine Fibroids.
Pain Symptoms: a maximum NRS score of >=4 and an NRS score of >=1 for at least 2 days during one menstrual cycle immediately before the start of the treatment period.
(Source: 5.3.5.1.1 表 9 及び 5.3.5.1.2 表 8 改編)

表 2.7.3.3.1.2-2　被験者背景 要約統計量（FAS）

Item	Study	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	P-value[a)]
Age (years)	KLH2301	KLH-2109 200 mg	143	43.7	5.2	23	41	45	47	54	—
		Leuprorelin	144	43.7	5.2	24	41	44	47	53	
		Overall	287	43.7	5.2	23	41	44	47	54	
	KLH2302	KLH-2109 200 mg	48	41.8	5.4	29	39	43	45	52	—
		Placebo	41	44.4	6.0	25	42	45	49	53	
		Overall	89	43.0	5.8	25	40	44	47	53	
Height (cm)	KLH2301	KLH-2109 200 mg	143	159.01	5.55	147.5	155.2	158.6	163.3	173.0	—
		Leuprorelin	144	159.48	4.69	150.0	156.1	159.3	162.1	171.8	
		Overall	287	159.25	5.14	147.5	155.5	159.0	162.5	173.0	
	KLH2302	KLH-2109 200 mg	48	159.89	6.29	146.3	155.9	159.1	164.5	173.7	—
		Placebo	41	159.39	5.57	148.0	155.7	158.5	163.2	171.2	
		Overall	89	159.66	5.94	146.3	155.7	159.0	163.9	173.7	
Weight (kg)	KLH2301	KLH-2109 200 mg	143	58.90	9.77	42.3	51.7	57.4	64.8	89.4	—
		Leuprorelin	144	60.13	10.13	41.3	52.9	58.8	64.6	93.9	
		Overall	287	59.52	9.95	41.3	52.3	58.3	64.8	93.9	
	KLH2302	KLH-2109 200 mg	48	60.53	14.49	43.0	53.1	56.2	64.3	114.9	—
		Placebo	41	62.20	11.60	43.2	53.2	59.7	70.9	93.9	
		Overall	89	61.30	13.19	43.0	53.1	58.2	66.8	114.9	

Item	Study	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	P-value[a)]
BMI (kg/m^2)	KLH2301	KLH-2109 200 mg	143	23.28	3.62	17.4	20.9	22.7	25.3	32.8	—
		Leuprorelin	144	23.63	3.78	16.7	20.8	22.9	25.5	35.0	
		Overall	287	23.46	3.70	16.7	20.8	22.8	25.4	35.0	
	KLH2302	KLH-2109 200 mg	48	23.56	4.64	18.3	20.9	22.1	25.1	40.4	—
		Placebo	41	24.42	3.92	17.2	21.6	24.3	27.2	32.1	
		Overall	89	23.96	4.32	17.2	21.0	22.8	26.0	40.4	
Disease Duration (years)	KLH2301	KLH-2109 200 mg	143	6.75	6.50	0.0	1.3	5.0	10.2	32.8	—
		Leuprorelin	144	6.85	6.86	0.0	1.3	4.9	10.9	40.8	
		Overall	287	6.80	6.67	0.0	1.3	4.9	10.5	40.8	
	KLH2302	KLH-2109 200 mg	48	7.56	6.68	0.0	3.3	6.1	10.3	34.5	—
		Placebo	41	7.27	6.56	0.0	2.3	4.6	11.2	24.2	
		Overall	89	7.43	6.59	0.0	2.8	6.0	10.9	34.5	
Myoma Volume (cm^3)	KLH2301	KLH-2109 200 mg	143	121.94	148.56	7.5	28.2	71.5	151.1	892.7	—
		Leuprorelin	144	113.76	140.48	7.6	25.3	66.7	143.0	817.8	
		Overall	287	117.84	144.36	7.5	26.2	68.7	144.6	892.7	
	KLH2302	KLH-2109 200 mg	48	66.74	73.27	10.3	16.7	39.0	88.7	293.9	—
		Placebo	41	76.18	156.41	7.1	19.0	34.3	69.1	1010.2	
		Overall	89	71.09	118.36	7.1	18.2	34.9	79.1	1010.2	
Uterus Volume (cm^3)	KLH2301	KLH-2109 200 mg	143	291.14	234.63	37.0	142.4	221.8	374.8	1462.4	—
		Leuprorelin	144	284.70	205.23	31.2	142.0	216.5	403.4	1163.3	
		Overall	287	287.91	220.01	31.2	142.4	221.5	390.4	1462.4	
	KLH2302	KLH-2109 200 mg	48	204.07	122.11	54.4	108.0	143.9	299.3	500.7	—
		Placebo	41	200.41	200.29	61.5	100.2	135.1	241.6	1311.3	
		Overall	89	202.38	161.87	54.4	104.6	142.8	263.4	1311.3	
Total PBAC Score (points)	KLH2301	KLH-2109 200 mg	143	271.8	154.2	123	183	223	302	1231	P=0.908
		Leuprorelin	144	297.5	187.2	121	169	235	359	1191	
		Overall	287	284.7	171.7	121	177	224	322	1231	
	KLH2302	KLH-2109 200 mg	48	261.1	154.1	131	178	217	290	1035	P=0.133
		Placebo	41	348.6	235.7	121	189	236	406	995	
		Overall	89	301.4	199.7	121	182	222	342	1035	
Maximum NRS Score	KLH2301	KLH-2109 200 mg	143	3.5	2.4	0	2	3	5	10	P=0.411
		Leuprorelin	144	3.8	2.4	0	2	3	5	10	
		Overall	287	3.7	2.4	0	2	3	5	10	
	KLH2302	KLH-2109 200 mg	48	6.8	1.9	4	5	7	8	10	P=0.127
		Placebo	41	6.2	1.3	4	5	6	7	9	
		Overall	89	6.5	1.7	4	5	6	8	10	

Item	Study	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	P-value[a)]
UFS-QOL Score, Symptom Severity	KLH2301	KLH-2109 200 mg	143	32.32	14.96	3.1	18.8	31.3	43.8	84.4	—
		Leuprorelin	144	31.92	15.45	3.1	21.9	28.1	40.6	87.5	
		Overall	287	32.12	15.18	3.1	21.9	31.3	43.8	87.5	
	KLH2302	KLH-2109 200 mg	48	34.70	16.30	9.4	21.9	34.4	43.8	75.0	—
		Placebo	41	33.99	18.24	0.0	18.8	34.4	40.6	75.0	
		Overall	89	34.38	17.12	0.0	21.9	34.4	43.8	75.0	
UFS-QOL Score, HRQL Total	KLH2301	KLH-2109 200 mg	143	71.44	19.50	8.6	59.5	73.3	87.1	100.0	—
		Leuprorelin	144	73.62	20.09	16.4	60.8	78.4	90.1	100.0	
		Overall	287	72.54	19.79	8.6	60.3	75.9	89.7	100.0	
	KLH2302	KLH-2109 200 mg	48	68.66	22.31	14.7	52.2	74.6	87.1	98.3	—
		Placebo	41	71.19	22.54	12.1	55.2	76.7	86.2	100.0	
		Overall	89	69.83	22.33	12.1	55.2	75.9	86.2	100.0	
Hemoglobin (g/dL)	KLH2301	KLH-2109 200 mg	143	11.94	1.39	7.7	11.2	12.0	13.0	14.8	—
		Leuprorelin	144	11.90	1.45	7.7	11.1	12.2	12.9	14.8	
		Overall	287	11.92	1.41	7.7	11.2	12.1	13.0	14.8	
	KLH2302	KLH-2109 200 mg	48	11.90	1.32	9.6	11.1	11.8	13.0	14.5	—
		Placebo	41	12.33	1.27	9.6	11.6	12.5	13.3	14.5	
		Overall	89	12.09	1.31	9.6	11.1	12.0	13.1	14.5	

a) Two sample Wilcoxon test was performed on Total PBAC Score. Two sample t-test was performed on Maximum NRS Score.
(Source: 5.3.5.1.1 表 10 及び 5.3.5.1.2 表 9 改編)

2.7.3.3.1.3 中止・脱落状況

KLH2301 及び KLH2302 試験の治療期の中止状況を表 2.7.3.3.1.3-1 に示した。

KLH2301 試験では、治験の組入れ対象として適格であると判断された 287 例に治験薬の無作為割付けが行われた。投与群別の被験者数は、KLH-2109 200 mg 群 143 例及びリュープロレリン酢酸塩群 144 例であった。治療期の完了例は KLH-2109 200 mg 群 131 例（91.6%）及びリュープロレリン酢酸塩群 133 例（92.4%）であった。治療期の中止例は、KLH-2109 200 mg 群 12 例（8.4%）及びリュープロレリン酢酸塩群 11 例（7.6%）であり、中止の有無について Fisher の正確検定を用いて投与群間の比較を行ったところ、群間に不均衡は認められなかった（P=0.831）。中止理由は、有害事象が KLH-2109 200 mg 群 8 例（5.6%）及びリュープロレリン酢酸塩群 7 例（4.9%）、自由意思が KLH-2109 200 mg 群 1 例（0.7%）、重大な逸脱がリュープロレリン酢酸塩群 2 例（1.4%）、骨密度の低下が KLH-2109 200 mg 群 1 例（0.7%）及びリュープロレリン酢酸塩群 1 例（0.7%）、その他が KLH-2109 200 mg 群 2 例（1.4%）及びリュープロレリン酢酸塩群 1 例（0.7%）であった。その他の内訳は、治療期開始時の血中ヘモグロビン濃度低下が KLH-2109 200 mg 群 1 例及びリュープロレリン酢酸塩群 1 例、スクリーニング期の有害事象が KLH-2109 200 mg 群 1 例であった。

KLH-2109 200 mg 群の 142 例及びリュープロレリン酢酸塩群の 144 例が後観察期を開始した。なお、治療期を中止後に後観察期へ移行しなかった被験者が KLH-2109 200 mg 群で 1 例認められた。後観察期の完了例は KLH-2109 200 mg 群 137 例（96.5%）及びリュープロレリン酢酸塩群 140 例（97.2%）であった。後観察期の中止例は、KLH-2109 200 mg 群 5 例（3.5%）及びリュープロレリン酢酸塩群 4 例（2.8%）であった。

KLH2302 試験では、治験の組入れ対象として適格であると判断された 89 例に治験薬の無作為割付けが行われた。投与群別の被験者数は、KLH-2109 200 mg 群 48 例及びプラセボ群 41 例であった。

治療期の完了例は KLH-2109 200 mg 群 47 例（97.9%）及びプラセボ群 40 例（97.6%）であった。治療期の中止例は、KLH-2109 200 mg 群 1 例（2.1%）及びプラセボ群 1 例（2.4%）であり、中止の有無について Fisher の正確検定を用いて投与群間の比較を行ったところ、群間に不均衡は認められなかった（P=1.000）。中止理由は、有害事象が KLH-2109 200 mg 群 1 例（2.1%）、その他（避妊の失敗）がプラセボ群 1 例（2.4%）であった。

後観察期は、全被験者が完了した。

表 2.7.3.3.1.3-1　中止状況（治療期）

試験番号		KLH2301				KLH2302			
群		KLH-2109 200 mg		リュープロレリン酢酸塩		KLH-2109 200 mg		プラセボ	
対象例数		143		144		48		41	
中止状況		n	%	n	%	n	%	n	%
中止	無	131	91.6	133	92.4	47	97.9	40	97.6
	有	12	8.4	11	7.6	1	2.1	1	2.4
中止理由	有害事象	8	5.6	7	4.9	1	2.1	0	0.0
	有効性の欠如	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	被験者の自由意思	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	重大な逸脱	0	0.0	2	1.4	0	0.0	0	0.0
	妊娠	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

試験番号		KLH2301				KLH2302			
群		KLH-2109 200 mg		リュープロレリン酢酸塩		KLH-2109 200 mg		プラセボ	
	血中ヘモグロビン濃度の低下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	骨密度の低下	1	0.7	1	0.7	—	—	—	—
	その他	2	1.4	1	0.7	0	0.0	1	2.4

(Source: 5.3.5.1.1 表 5 及び 5.3.5.1.2 表 5 改編)

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 過多月経

1) 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（KLH2301 及び KLH2302 試験の主要評価項目）

KLH2301 及び 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をそれぞれ表 2.7.3.3.2.1-1 及び表 2.7.3.3.2.1-2 に示した。

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[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]であった。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）。

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[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）。

KLH-2109 200 mg 群の治験薬投与 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、KLH2301 及び KLH2302 試験で大きな違いはみられず、KLH-2109 200 mg は一貫して過多月経を改善した。

表 2.7.3.3.2.1-1 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（KLH2301 試験）

				Two-sided 95% Confidence Interval		Difference	Two-sided 95% Confidence Interval		
Group	N	n	%	Lower	Upper	(vs Leuprorelin)	Lower	Upper	Non-inferiority test
KLH-2109 200 mg	139	125	89.9	83.7	94.4	-0.9	-8.6	6.9	P<0.001
Leuprorelin	141	128	90.8	84.7	95.0	—	—	—	—

(Source: 5.3.5.1.1 表 14)

表 2.7.3.3.2.1-2 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（KLH2302 試験）

				Two-sided 95% Confidence Interval		Difference	Two-sided 95% Confidence Interval		
Group	N	n	%	Lower	Upper	(vs Placebo)	Lower	Upper	Fisher's Exact test
KLH-2109 200 mg	47	43	91.5	79.6	97.6	89.0	76.0	96.2	P<0.001
Placebo	40	1	2.5	0.1	13.2	—	—	—	—

(Source: 5.3.5.1.2 表 12)

2) PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合

KLH2301 及び KLH2302 試験の PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合を表 2.7.3.3.2.1-3 及び表 2.7.3.3.2.1-4 に示した。

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[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]（以下同順）、18 週後から 24 週後までで 89.4%[82.8, 94.1]及び 94.8%[89.5, 97.9]、治験薬投与終了前 6 週間で 87.4%[80.8, 92.4]及び 91.0%[85.1, 95.1]であり、治験薬投与 2 週後から 6 週後までででリュープロレリン酢酸塩群と比較して KLH-2109 200 mg 群で高く、その後は両群で同程度であった。

KLH2302 試験の PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合[95% CI]は、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]（以下同順）、治験薬投与終了前 6 週間で 89.6%[77.3, 96.5]及び 2.4%[0.1, 12.9]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。

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について、KLH2301 及び KLH2302 試験で大きな違いはみられず、KLH-2109 200 mg は一貫して過多月経を改善した。

表 2.7.3.3.2.1-3　PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合（KLH2301 試験）

Group	Time	N	n	%	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper	Difference (vs Leuprorelin)	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
KLH-2109 200 mg	Week 2 to 6	140	116	82.9	75.6	88.7	37.8	26.6	49.0
	Week 18 to 24	132	118	89.4	82.8	94.1	-5.4	-12.7	1.9
	6 weeks prior to EoA	143	125	87.4	80.8	92.4	-3.6	-11.3	4.2
Leuprorelin	Week 2 to 6	142	64	45.1	36.7	53.6	—	—	—
	Week 18 to 24	134	127	94.8	89.5	97.9	—	—	—
	6 weeks prior to EoA	144	131	91.0	85.1	95.1	—	—	—

EoA = End of Administration.
(Source: 5.3.5.1.1 表 15)

表 2.7.3.3.2.1-4　PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合（KLH2302 試験）

Group	Time	N	n	%	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper	Difference (vs Placebo)	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
KLH-2109 200 mg	Week 2 to 6	48	40	83.3	69.8	92.5	80.8	66.3	90.9
	6 weeks prior to EoA	48	43	89.6	77.3	96.5	87.1	73.8	95.0
Placebo	Week 2 to 6	40	1	2.5	0.1	13.2	—	—	—
	6 weeks prior to EoA	41	1	2.4	0.1	12.9	—	—	—

EoA = End of Administration.
(Source: 5.3.5.1.2 表 14)

3) PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間

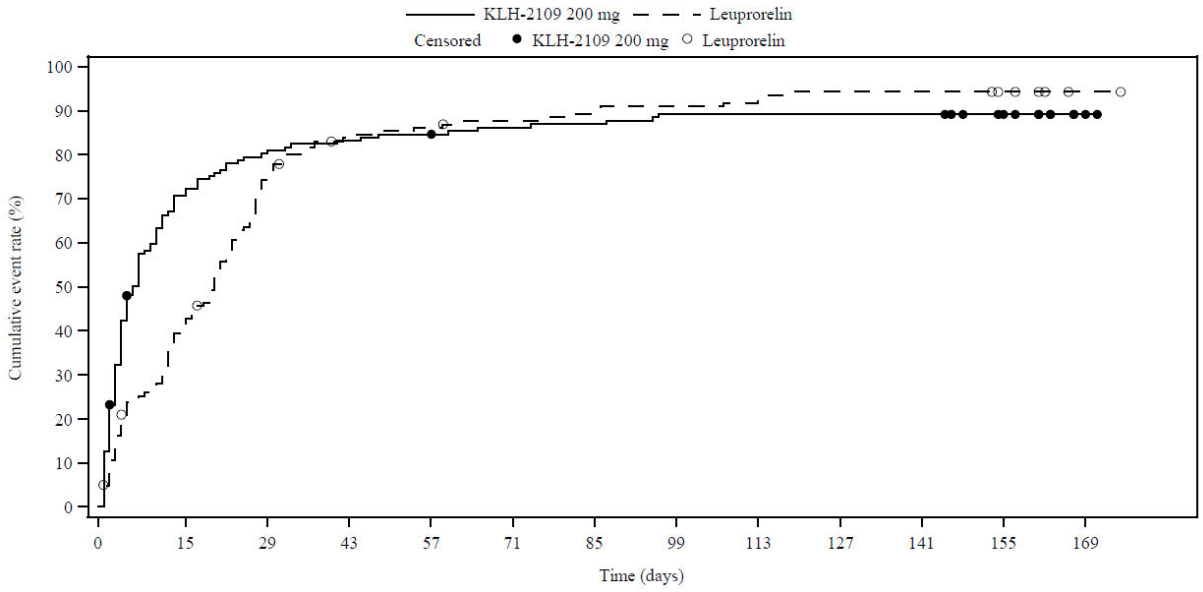
KLH2301 及び KLH2302 試験の PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.1-1 及び図 2.7.3.3.2.1-2 に示した。

KLH2301 試験の 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]であった。PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間は、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）。

KLH2302 試験の 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]であった（プラセボ群は算出不能であった）。10 点未満となるまでの期間は、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）。

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 及び KLH2302 試験で大きな違いはみられず、KLH-2109 200 mg は一貫して早期より過多月経を改善した。

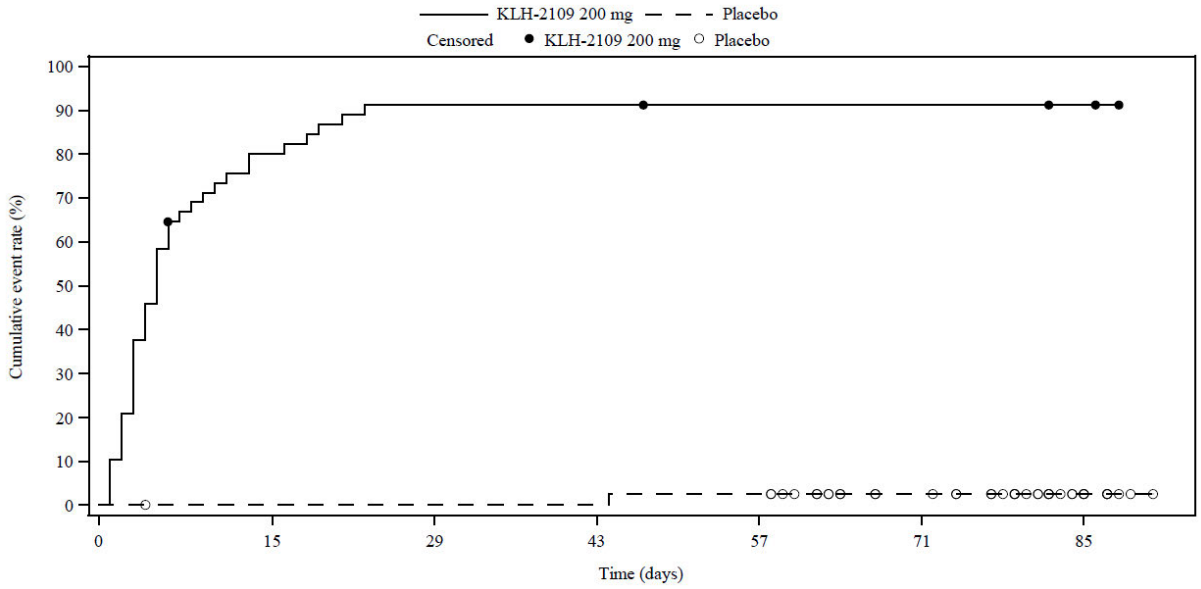


Number at risk

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 2.7.3.3.2.1-1　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）



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 2.7.3.3.2.1-2　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）

4)　無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合

KLH2301 及び KLH2302 試験の無月経状態である症例の割合を表 2.7.3.3.2.1-5 及び表 2.7.3.3.2.1-6 に示した。

KLH2301 試験の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 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]（以下同順）、6 週後から 12 週後までで 79.1%[71.4, 85.6]及び 82.3%[74.9, 88.2]、18 週後から 24 週後までで 88.6%[82.0, 93.5]及び 89.6%[83.1, 94.2]、治験薬投与終了前 6 週間で 86.0%[79.2, 91.2]及び 86.1%[79.4, 91.3]であり、治験薬投与 2 週後から 6 週後までではリュープロレリン酢酸塩群と比較して KLH-2109 200 mg 群で高く、その後は両群で同程度であった。

KLH2302 試験の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]、治験薬投与終了前 6 週間で 83.3%[69.8, 92.5]及び 0.0%[0.0, 8.6]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。

KLH-2109 200 mg 群の無月経状態である症例の割合について、KLH2301 及び KLH2302 試験で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3.2.1-5　無月経状態である症例の割合（KLH2301 試験）

Group	Time	N	n	%	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper	Difference (vs Leuprorelin)	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
KLH-2109 200 mg	Week 2 to 6	140	91	65.0	56.5	72.9	38.2	26.7	49.7
	Week 6 to 12	139	110	79.1	71.4	85.6	-3.1	-12.5	6.2
	Week 18 to 24	132	117	88.6	82.0	93.5	-0.9	-9.1	7.3
	6 weeks prior to EoA	143	123	86.0	79.2	91.2	-0.1	-8.6	8.4
Leuprorelin	Week 2 to 6	142	38	26.8	19.7	34.8	—	—	—
	Week 6 to 12	141	116	82.3	74.9	88.2	—	—	—
	Week 18 to 24	134	120	89.6	83.1	94.2	—	—	—
	6 weeks prior to EoA	144	124	86.1	79.4	91.3	—	—	—

EoA = End of Administration.
(Source: 5.3.5.1.1 表 16)

表 2.7.3.3.2.1-6　無月経状態である症例の割合（KLH2302 試験）

Group	Time	N	n	%	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper	Difference (vs Placebo)	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
KLH-2109 200 mg	Week 2 to 6	48	30	62.5	47.4	76.0	60.0	43.2	74.0
	Week 6 to 12	47	39	83.0	69.2	92.4	83.0	69.2	92.4
	6 weeks prior to EoA	48	40	83.3	69.8	92.5	83.3	69.8	92.5
Placebo	Week 2 to 6	40	1	2.5	0.1	13.2	—	—	—
	Week 6 to 12	40	0	0.0	0.0	8.8	—	—	—
	6 weeks prior to EoA	41	0	0.0	0.0	8.6	—	—	—

EoA = End of Administration.
(Source: 5.3.5.1.2 表 15)

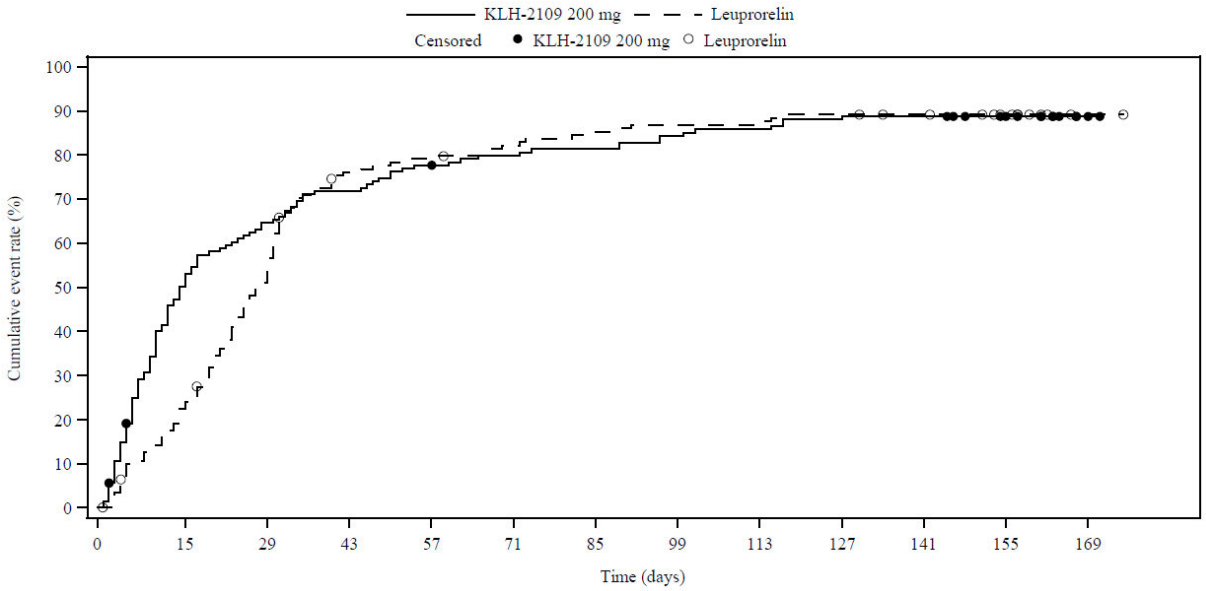
5)　無月経状態となるまでの期間

KLH2301 及び KLH2302 試験の無月経状態となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.1-3 及び図 2.7.3.3.2.1-4 に示した。

KLH2301 試験の無月経状態となるまでの期間の 50%点の Kaplan-Meier 推定値[95% CI]は、KLH-2109 200 mg 群 14.0 日[11.0, 19.0]及びリュープロレリン酢酸塩群 27.0 日[24.0, 30.0]であった。無月経状態となるまでの期間は、全体の期間で有意差は認められなかったものの（Log-rank test、P=0.149）、50%点ではリュープロレリン酢酸塩群と比較して KLH-2109 200 mg 群で短かった。

KLH2302 試験の無月経状態となるまでの期間の 50%点の Kaplan-Meier 推定値[95% CI]は、KLH-2109 200 mg 群で 11.0 日[8.0, 17.0]であった（プラセボ群は算出不能であった）。無月経状態となるまでの期間は、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）。

KLH-2109 200 mg 群の無月経状態となるまでの期間について、KLH2301 及び KLH2302 試験で大きな違いはみられなかった。

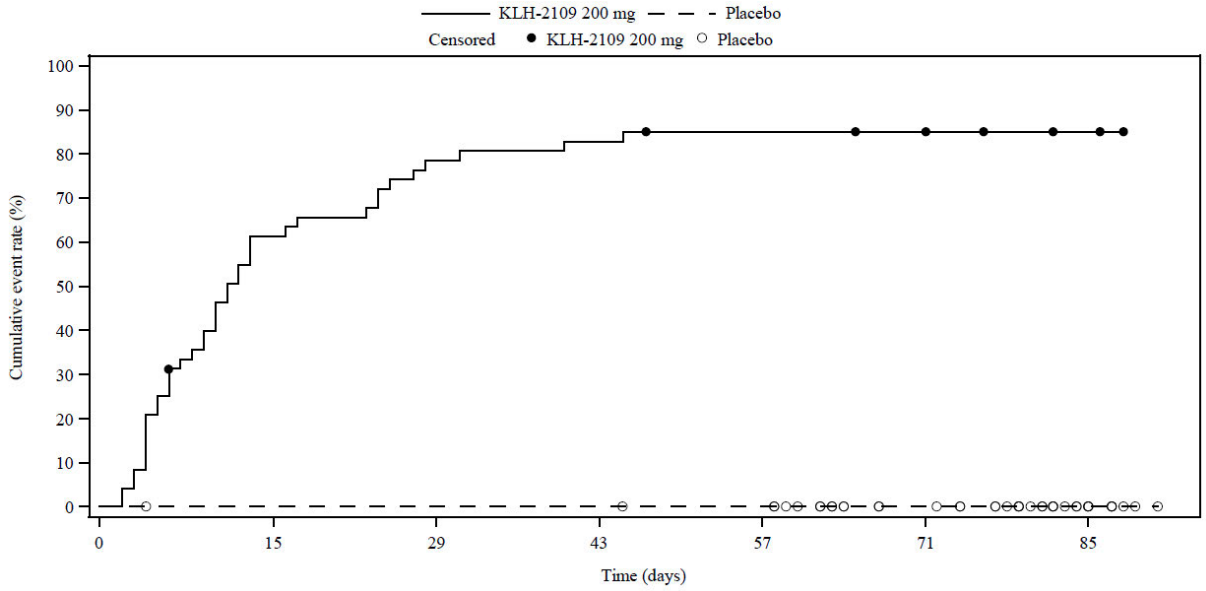


Number at risk

Time (days)	0	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169
KLH-2109 200 mg	143	69	49	39	31	27	25	21	19	16	15	11	2
Leuprorelin	144	110	69	32	28	23	19	17	17	14	12	8	1

(Source: 5.3.5.1.1 図 6)

図 2.7.3.3.2.1-3　無月経状態となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（KLH2301 試験）



Number at risk

Time (days)	0	15	29	43	57	71	85
KLH-2109 200 mg	48	18	10	8	6	5	2
Placebo	41	40	40	40	39	27	9

(Source: 5.3.5.1.2 図 6)

図 2.7.3.3.2.1-4　無月経状態となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（KLH2302 試験）

2.7.3.3.2.2 子宮筋腫に関連する疼痛症状

NRS スコア及び鎮痛薬の使用状況に関する評価について、KLH2301 試験ではベースライン時に子宮筋腫に伴う疼痛症状（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）を有する被験者を対象に解析を行った。また、KLH2302 試験では子宮筋腫の疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 4 以上かつ NRS スコア 1 以上が 2 日以上ある患者を選択基準に設定した。

1) NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合（KLH2302 試験の主要評価項目）

KLH2301 及び 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を表 2.7.3.3.2.2-1、表 2.7.3.3.2.2-2 及び表 2.7.3.3.2.2-3 に示した。

KLH2301 試験の 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 12 週前 28 日間で 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）、治験薬投与終了前 28 日間で 77.9%[66.2, 87.1]及び 84.1%[73.3, 91.8]であり、投与群間差は、治験薬投与 12 週前 28 日間で−7.7%[−21.9, 6.6]、治験薬投与終了前 28 日間で−6.1%[−19.4, 7.1]であった。

各時点の 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]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]と両群で増加し、その後は一定の値で推移した。NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合は、両群で治験薬投与後に増加し、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群と同様の推移を示した。

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）。

各時点の 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 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、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。

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は、KLH2301 及び KLH2302 試験で大きな違いはみられず、KLH-2109 200 mg は一貫して子宮筋腫に関連する疼痛症状を改善した。

表 2.7.3.3.2.2-1　NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合（KLH2301 試験）

Group	Time	N	n	%	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper	Difference (vs Leuprorelin)	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
KLH-2109 200 mg	Day 1 to 28	68	15	22.1	12.9	33.8	1.8	-12.1	15.6
	Day 29 to 56	66	44	66.7	54.0	77.8	-3.9	-19.5	11.7
	Day 57 to 84	64	47	73.4	60.9	83.7	-7.4	-21.8	6.9
	28 days prior to Week 12	68	49	72.1	59.9	82.3	-7.7	-21.9	6.6
	Day 85 to 112	64	51	79.7	67.8	88.7	3.6	-10.9	18.1
	Day 113 to 140	64	47	73.4	60.9	83.7	-6.9	-21.4	7.6
	Day 141 to 168	63	50	79.4	67.3	88.5	-5.0	-18.6	8.6
	28 days prior to EoA	68	53	77.9	66.2	87.1	-6.1	-19.4	7.1
Leuprorelin	Day 1 to 28	69	14	20.3	11.6	31.7	—	—	—
	Day 29 to 56	68	48	70.6	58.3	81.0	—	—	—
	Day 57 to 84	68	55	80.9	69.5	89.4	—	—	—
	28 days prior to Week 12	69	55	79.7	68.3	88.4	—	—	—
	Day 85 to 112	67	51	76.1	64.1	85.7	—	—	—
	Day 113 to 140	66	53	80.3	68.7	89.1	—	—	—
	Day 141 to 168	64	54	84.4	73.1	92.2	—	—	—
	28 days prior to EoA	69	58	84.1	73.3	91.8	—	—	—

EoA = End of Administration.

The analysis was performed for subjects with pain symptoms (a maximum NRS score of >=4 and an NRS score of >=1 for at least 2 days) at baseline (the period of one menstrual cycle immediately before the start of the treatment period).
28 days prior to Week 12: Day 57 to Day 84 for subjects reaching Week 12 and 28 days prior to the end of administration for subjects discontinued prior to Week 12.
(Source: 5.3.5.1.1 表 17)

表 2.7.3.3.2.2-2　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（KLH2302 試験）

				Two-sided 95% Confidence Interval		Difference	Two-sided 95% Confidence Interval		
Group	N	n	%	Lower	Upper	(vs Placebo)	Lower	Upper	Fisher's Exact test
KLH-2109 200 mg	48	34	70.8	55.9	83.0	61.1	42.1	75.8	P<0.001
Placebo	41	4	9.8	2.7	23.1	—	—	—	—

(Source: 5.3.5.1.2 表 13)

表 2.7.3.3.2.2-3　NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合（KLH2302 試験）

					Two-sided 95% Confidence Interval		Difference	Two-sided 95% Confidence Interval	
Group	Time	N	n	%	Lower	Upper	(vs Placebo)	Lower	Upper
KLH-2109 200 mg	Day 1 to 28	48	7	14.6	6.1	27.8	9.7	-4.2	24.1
	Day 29 to 56	47	33	70.2	55.1	82.7	62.7	44.2	76.9
	Day 57 to 84	47	36	76.6	62.0	87.7	61.6	42.1	76.3
Placebo	Day 1 to 28	41	2	4.9	0.6	16.5	—	—	—
	Day 29 to 56	40	3	7.5	1.6	20.4	—	—	—
	Day 57 to 84	40	6	15.0	5.7	29.8	—	—	—

(Source: 5.3.5.1.2 表 16)

2)　NRS スコア最大値が 0 である症例の割合

KLH2301 及び KLH2302 試験の 28 日間ごとの NRS スコア最大値が 0 である症例の割合を表 2.7.3.3.2.2-4 及び表 2.7.3.3.2.2-5 に示した。

KLH2301 試験の NRS スコア最大値が 0 である症例の割合[95% CI]は、治験薬投与 12 週前 28 日間で KLH-2109 200 mg 群 57.4%[44.8, 69.3]及びリュープロレリン酢酸塩群 68.1%[55.8, 78.8]（以下同順）、治験薬投与終了前 28 日間で 67.6%[55.2, 78.5]及び 81.2%[69.9, 89.6]であり、投与群間差は、治験薬投与 12 週前 28 日間で−10.8%[−26.8, 5.3]、治験薬投与終了前 28 日間で−13.5%[−27.9, 0.9]であった。

各時点の NRS スコア最大値が 0 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 11.8%[5.2, 21.9]及び 13.0%[6.1, 23.3]、29 日目から 56 日目までで 54.5%[41.8, 66.9]及び 60.3%[47.7, 72.0]、57 日目から 84 日目までで 60.9%[47.9, 72.9]及び 69.1%[56.7, 79.8]と両群で増加し、その後は一定の値で推移した。NRS スコア最大値が 0 である症例の割合は、両群で治験薬投与後に増加し、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群と同様の推移を示した。

KLH2302 試験の治験薬投与終了前 28 日間の NRS スコア最大値が 0 である症例の割合[95% CI]は、KLH-2109 200 mg 群 66.7%[51.6, 79.6]及びプラセボ群 4.9%[0.6, 16.5]（以下同順）であり、投与群間差は 61.8%[44.4, 75.8]であった。

各時点の NRS スコア最大値が 0 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 12.5%[4.7, 25.2]及び 2.4%[0.1, 12.9]、29 日目から 56 日目までで 51.1%[36.1, 65.9]及び 0.0%[0.0, 8.8]、57 日目から 84 日目までで 70.2%[55.1, 82.7]及び 10.0%[2.8, 23.7]であり、NRS ス

コア最大値が 0 である症例の割合は、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。

KLH-2109 200 mg 群の 28 日間ごとの NRS スコア最大値が 0 である症例の割合は、KLH2301 及び KLH2302 試験で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3.2.2-4　NRS スコア最大値が 0 である症例の割合（KLH2301 試験）

Group	Time	N	n	%	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper	Difference (vs Leuprorelin)	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
KLH-2109 200 mg	Day 1 to 28	68	8	11.8	5.2	21.9	-1.3	-13.0	10.5
	Day 29 to 56	66	36	54.5	41.8	66.9	-5.7	-22.3	10.8
	Day 57 to 84	64	39	60.9	47.9	72.9	-8.2	-24.3	8.0
	28 days prior to Week 12	68	39	57.4	44.8	69.3	-10.8	-26.8	5.3
	Day 85 to 112	64	44	68.8	55.9	79.8	-2.9	-18.5	12.7
	Day 113 to 140	64	41	64.1	51.1	75.7	-8.7	-24.5	7.2
	Day 141 to 168	63	45	71.4	58.7	82.1	-9.8	-24.5	4.9
	28 days prior to EoA	68	46	67.6	55.2	78.5	-13.5	-27.9	0.9
Leuprorelin	Day 1 to 28	69	9	13.0	6.1	23.3	—	—	—
	Day 29 to 56	68	41	60.3	47.7	72.0	—	—	—
	Day 57 to 84	68	47	69.1	56.7	79.8	—	—	—
	28 days prior to Week 12	69	47	68.1	55.8	78.8	—	—	—
	Day 85 to 112	67	48	71.6	59.3	82.0	—	—	—
	Day 113 to 140	66	48	72.7	60.4	83.0	—	—	—
	Day 141 to 168	64	52	81.3	69.5	89.9	—	—	—
	28 days prior to EoA	69	56	81.2	69.9	89.6	—	—	—

EoA = End of Administration.
The analysis was performed for subjects with pain symptoms (a maximum NRS score of >=4 and an NRS score of >=1 for at least 2 days) at baseline (the period of one menstrual cycle immediately before the start of the treatment period).
28 days prior to Week 12: Day 57 to Day 84 for subjects reaching Week 12 and 28 days prior to the end of administration for subjects discontinued prior to Week 12.
(Source: 5.3.5.1.1 表 18)

表 2.7.3.3.2.2-5　NRS スコア最大値が 0 である症例の割合（KLH2302 試験）

Group	Time	N	n	%	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper	Difference (vs Placebo)	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
KLH-2109 200 mg	Day 1 to 28	48	6	12.5	4.7	25.2	10.1	-1.9	23.1
	Day 29 to 56	47	24	51.1	36.1	65.9	51.1	36.1	65.9
	Day 57 to 84	47	33	70.2	55.1	82.7	60.2	40.9	75.1
	28 days prior to EoA	48	32	66.7	51.6	79.6	61.8	44.4	75.8
Placebo	Day 1 to 28	41	1	2.4	0.1	12.9	—	—	—
	Day 29 to 56	40	0	0.0	0.0	8.8	—	—	—
	Day 57 to 84	40	4	10.0	2.8	23.7	—	—	—
	28 days prior to EoA	41	2	4.9	0.6	16.5	—	—	—

EoA = End of Administration.
(Source: 5.3.5.1.2 表 17)

3)　NRS スコア最大値

KLH2301 及び KLH2302 試験の NRS スコア最大値の推移を図 2.7.3.3.2.2-1 及び図 2.7.3.3.2.2-2 に、NRS スコア最大値のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2.2-6 及び表 2.7.3.3.2.2-7 に示した。

KLH2301 試験の NRS スコア最大値（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 5.6±1.5 及びリュープロレリン酢酸塩群 5.8±1.7（以下同順）、治験薬投与 12 週前 28 日間で 1.2±1.9 及び 0.8±1.8、治験薬投与終了前 28 日間で 1.0±2.1 及び 0.5±1.3 であった。NRS

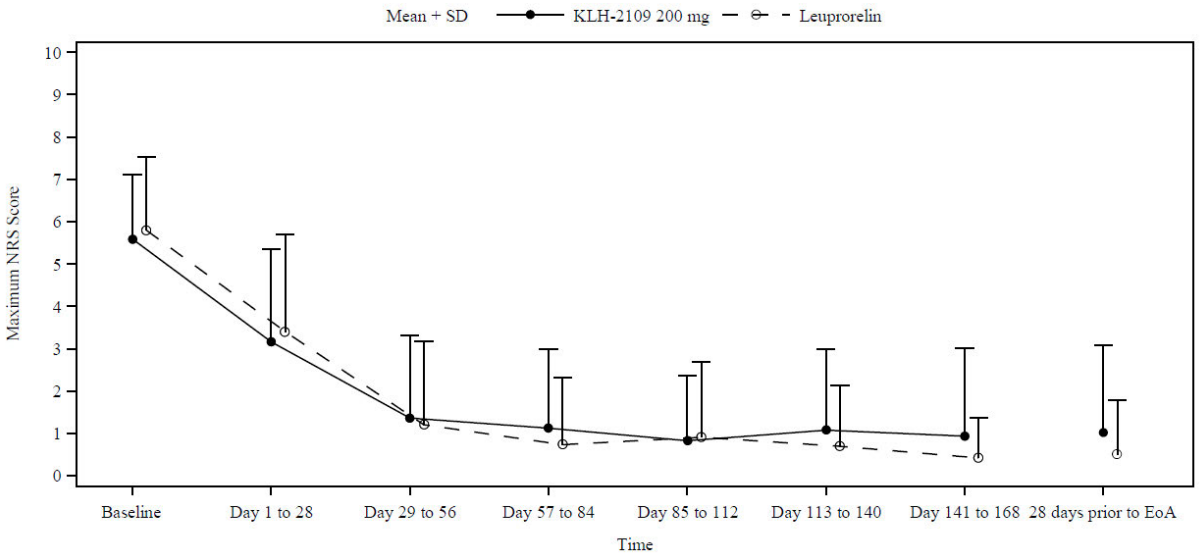
スコア最大値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、治験薬投与 12 週前 28 日間で−4.4±2.4 及び−5.0±2.4、治験薬投与終了前 28 日間で−4.6±2.6 及び−5.3±2.2 であり、投与群間差[95% CI]は、治験薬投与 12 週前 28 日間で 0.6[−0.2, 1.4]、治験薬投与終了前 28 日間で 0.7[−0.1, 1.5]であった。

各時点の NRS スコア最大値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで−2.4±2.3 及び−2.4±2.4、29 日目から 56 日目までで−4.3±2.4 及び−4.6±2.5、57 日目から 84 日目までで−4.5±2.3 及び−5.1±2.2 であり、その後は一定の値で推移した。NRS スコア最大値は、両群で治験薬投与後に低下し、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群と同様の推移を示した。

KLH2302 試験の NRS スコア最大値（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 6.8±1.9 及びプラセボ群 6.2±1.3（以下同順）、治験薬投与終了前 28 日間で 0.9±1.4 及び 4.7±2.2 であった。治験薬終了前 28 日間の NRS スコア最大値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は−5.9±2.4 及び−1.5±2.1、投与群間差[95% CI]は−4.4[−5.3, −3.4]であった。

各時点の NRS スコア最大値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで−2.7±2.4 及び−1.0±2.2、29 日目から 56 日目までで−5.7±2.4 及び−1.3±1.8、57 日目から 84 日目までで−6.1±2.2 及び−2.1±2.3 であった。NRS スコア最大値は、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 群で低下した。

KLH-2109 200 mg 群の NRS スコア最大値について、KLH2301 及び KLH2302 試験で大きな違いはみられなかった。



Number of Subjects

Time	Baseline	Day 1 to 28	Day 29 to 56	Day 57 to 84	Day 85 to 112	Day 113 to 140	Day 141 to 168	28 days prior to EoA
KLH-2109 200 mg	68	68	66	64	64	64	63	68
Leuprorelin	69	69	68	68	67	66	64	69

EoA = End of Administration.
The analysis was performed for subjects with pain symptoms (a maximum NRS score of >=4 and an NRS score of >=1 for at least 2 days) at baseline (the period of one menstrual cycle immediately before the start of the treatment period).
(Source: 5.3.5.1.1 図 7)

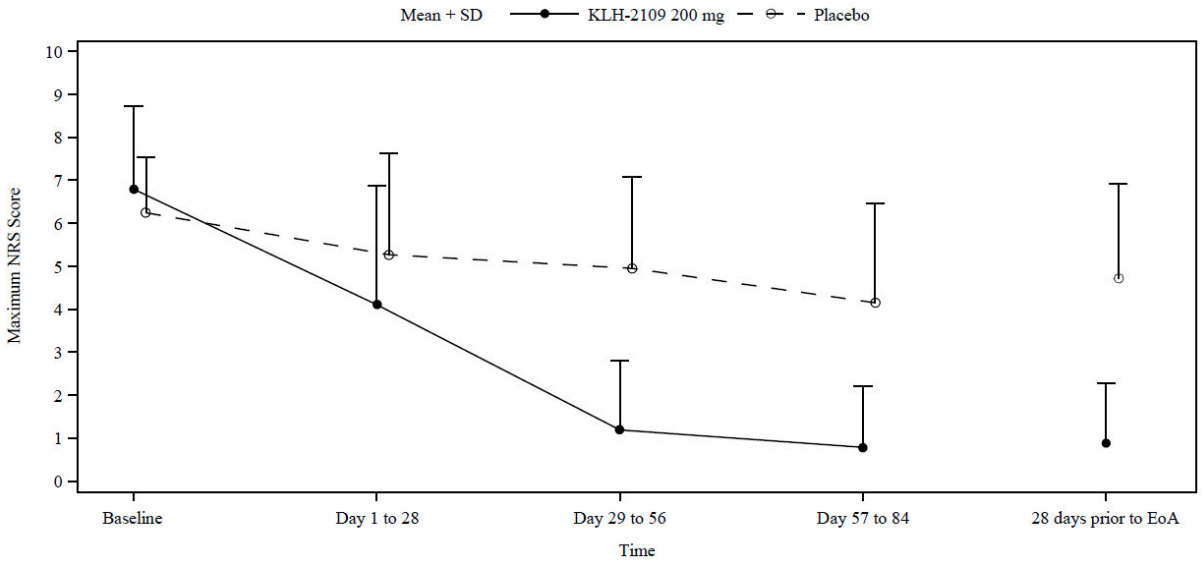
図 2.7.3.3.2.2-1　NRS スコア最大値（KLH2301 試験）

表 2.7.3.3.2.2-6　NRS スコア最大値のベースラインからの変化量（KLH2301 試験）

Parameter: Maximum NRS Score

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Difference (vs Leuprorelin)	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
KLH-2109 200 mg	Day 1 to 28	68	-2.4	2.3	-8	-4	-2	-1	5	0.0	-0.8	0.8
	Day 29 to 56	66	-4.3	2.4	-10	-6	-4	-3	1	0.3	-0.5	1.2
	Day 57 to 84	64	-4.5	2.3	-10	-6	-5	-3	2	0.6	-0.2	1.4
	28 days prior to Week 12	68	-4.4	2.4	-10	-6	-5	-3	2	0.6	-0.2	1.4
	Day 85 to 112	64	-4.8	2.1	-10	-6	-5	-4	0	0.1	-0.6	0.9
	Day 113 to 140	64	-4.5	2.3	-10	-6	-5	-3	2	0.6	-0.2	1.3
	Day 141 to 168	63	-4.7	2.6	-10	-6	-5	-4	5	0.7	-0.1	1.5
	28 days prior to EoA	68	-4.6	2.6	-10	-6	-5	-4	5	0.7	-0.1	1.5
Leuprorelin	Day 1 to 28	69	-2.4	2.4	-10	-4	-2	-1	3	—	—	—
	Day 29 to 56	68	-4.6	2.5	-10	-6	-5	-3	0	—	—	—
	Day 57 to 84	68	-5.1	2.2	-10	-6	-5	-4	0	—	—	—
	28 days prior to Week 12	69	-5.0	2.4	-10	-6	-5	-4	3	—	—	—
	Day 85 to 112	67	-4.9	2.3	-10	-6	-5	-4	1	—	—	—
	Day 113 to 140	66	-5.1	2.1	-10	-6	-5	-4	0	—	—	—
	Day 141 to 168	64	-5.3	2.0	-10	-6	-5	-4	-2	—	—	—
	28 days prior to EoA	69	-5.3	2.2	-10	-6	-5	-4	3	—	—	—

EoA = End of Administration.
The analysis was performed for subjects with pain symptoms (a maximum NRS score of >=4 and an NRS score of >=1 for at least 2 days) at baseline (the period of one menstrual cycle immediately before the start of the treatment period).
28 days prior to Week 12: Day 57 to Day 84 for subjects reaching Week 12 and 28 days prior to the end of administration for subjects discontinued prior to Week 12.
(Source: 5.3.5.1.1 表 19)



Number of Subjects

Time	Baseline	Day 1 to 28	Day 29 to 56	Day 57 to 84	28 days prior to EoA
KLH-2109 200 mg	48	48	47	47	48
Placebo	41	41	40	40	41

EoA = End of Administration.
(Source: 5.3.5.1.2 図 7)

図 2.7.3.3.2.2-2　NRS スコア最大値（KLH2302 試験）

表 2.7.3.3.2.2-7　NRS スコア最大値のベースラインからの変化量（KLH2302 試験）

Parameter: Maximum NRS Score

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Difference (vs Placebo)	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Two-sided 95% Confidence Interval Upper
KLH-2109 200 mg	Day 1 to 28	48	-2.7	2.4	-10	-4	-3	-1	3	-1.7	-2.7	-0.7
	Day 29 to 56	47	-5.7	2.4	-10	-7	-5	-4	0	-4.4	-5.3	-3.5
	Day 57 to 84	47	-6.1	2.2	-10	-8	-6	-5	0	-4.0	-5.0	-3.0
	28 days prior to EoA	48	-5.9	2.4	-10	-8	-6	-4	0	-4.4	-5.3	-3.4
Placebo	Day 1 to 28	41	-1.0	2.2	-7	-2	-1	0	4	—	—	—
	Day 29 to 56	40	-1.3	1.8	-5	-3	-1	0	3	—	—	—
	Day 57 to 84	40	-2.1	2.3	-8	-3	-2	-1	2	—	—	—
	28 days prior to EoA	41	-1.5	2.1	-8	-3	-1	0	2	—	—	—

EoA = End of Administration.
(Source: 5.3.5.1.2 表 18)

4)　NRS スコア平均値

KLH2301 及び KLH2302 試験の NRS スコア平均値のベースラインからの変化量を表 2.7.3.7-1 及び表 2.7.3.7-2 に示した。

KLH2301 試験の NRS スコア平均値（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 1.13±0.82 及びリュープロレリン酢酸塩群 1.02±0.81（以下同順）、治験薬投与 12 週前 28 日間で 0.48±1.09 及び 0.26±1.03、治験薬投与終了前 28 日間で 0.46±1.30 及び 0.20±0.99 であった。NRS スコア平均値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、治験薬投与 12 週前 28 日間で−0.65±0.68 及び−0.76±1.12、治験薬投与終了前 28 日間で−0.67±0.91 及び−0.82±1.23 であり、投与群間差[95% CI]は、治験薬投与 12 週前 28 日間で 0.11[−0.20, 0.43]、治験薬投与終了前 28 日間で 0.15[−0.22, 0.51]であった。

各時点の NRS スコア平均値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで−0.39±0.55 及び−0.40±1.06、29 日目から 56 日目までで−0.60±0.55 及び−0.78±0.57、57 日目から 84 日目までで−0.66±0.68 及び−0.88±0.60 であり、その後は一定の値で推移した。NRS スコア平均値は、両群で治験薬投与後に低下し、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群とおおむね同様の推移を示した。

KLH2302 試験の NRS スコア平均値（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 1.28±1.05 及びプラセボ群 1.34±1.11（以下同順）、治験薬投与終了前 28 日間で 0.22±0.63 及び 1.07±1.26 であった。治験薬投与終了前 28 日間の NRS スコア平均値のベースラインからの変化量は、−1.06±0.77 及び−0.27±0.48 であり、投与群間差[95% CI]は、−0.79[−1.06, −0.51]であった。

各時点の NRS スコア平均値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで−0.59±0.71 及び−0.08±0.48、29 日目から 56 日目までで−1.01±0.78 及び−0.23±0.43、57 日目から 84 日目までで−1.07±0.79 及び−0.30±0.49 であった。NRS スコア平均値は、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 群で低下した。

KLH-2109 200 mg 群の NRS スコア平均値について、KLH2301 及び KLH2302 試験で大きな違いはみられなかった。

5)　無症状日数（疼痛症状に対する NRS スコア 0 の日数）の割合

KLH2301 及び KLH2302 試験の無症状日数の割合を表 2.7.3.7-3 及び表 2.7.3.7-4 に示した。

KLH2301 試験の無症状日数の割合（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 59.41±29.68%及びリュープロレリン酢酸塩群 65.38±22.70%（以下同順）、治験薬投与 12 週前 28 日間で 79.53±33.66%及び 90.81±22.23%、治験薬投与終了前 28 日間で 83.70±32.65%及び 92.81±21.00%であった。

各時点の無症状日数の割合（平均値±標準偏差）は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで 68.99±30.44%及び 76.80±24.37%、29 日目から 56 日目までで 76.89±34.61%及び 87.65±23.34%、57 日目から 84 日目までで 80.25±34.22%及び 92.15±19.41%と両群で増加し、その後は一定の値で推移した。無症状日数の割合は、両群で治験薬投与後に増加し、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群と同様の推移を示した。

KLH2302 試験の無症状日数の割合（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 63.28±25.90%及びプラセボ群 60.55±29.31%（以下同順）、治験薬投与終了前 28 日間で 88.72±24.62%及び 67.71±30.10%であった。

各時点の無症状日数の割合（平均値±標準偏差）は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで 74.84±26.65%及び 63.70±30.84%、29 日目から 56 日目までで 85.64±27.31%及び 65.72±29.91%、57 日目から 84 日目までで 88.60±24.66%及び 67.32±30.80%であった。無症状日数の割合は、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 群で増加した。

KLH-2109 200 mg 群の無症状日数の割合について、KLH2301 及び KLH2302 試験で大きな違いはみられなかった。

6) 鎮痛薬を使用した日数の割合

KLH2301 及び KLH2302 試験の鎮痛薬を使用した日数の割合を図 2.7.3.3.2.2-3 及び図 2.7.3.3.2.2-4 に示した。

KLH2301 試験の鎮痛薬を使用した日数の割合（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 6.32±8.79%及びリュープロレリン酢酸塩群 6.03±7.28%（以下同順）、治験薬投与 12 週前 28 日間で 2.15±9.28%及び 0.12±0.68%、治験薬投与終了前 28 日間で 1.51±5.56%及び 0.11±0.93%であった。中央値（Q1, Q3）は、ベースラインで 3.6%（0.0, 10.3）及び 3.8%（0.0, 10.3）、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。

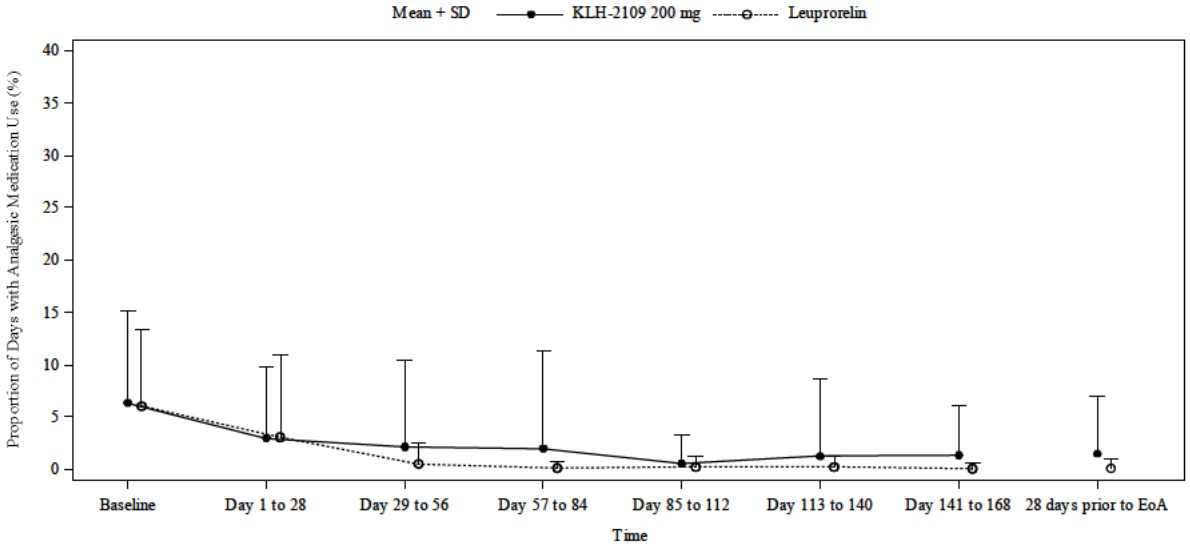
各時点の鎮痛薬を使用した日数の割合（平均値±標準偏差）は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで 2.95±6.82%及び 3.07±7.89%、29 日目から 56 日目までで 2.14±8.29%及び 0.51±1.99%、57 日目から 84 日目までで 1.97±9.29%及び 0.12±0.68%と両群で減少し、その後は一定の値で推移した。鎮痛薬を使用した日数の割合は、両群で治験薬投与後に減少し、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群と同様の推移を示した。

KLH2302 試験の鎮痛薬を使用した日数の割合（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 10.61±15.78%及びプラセボ群 9.16±11.95%（以下同順）、治験薬投与終了前 28 日間で 2.31±14.45%及び 9.09±12.31%であった。中央値（Q1, Q3）は、ベースラインで 5.6%（0.0, 14.8）及び 4.3%（0.0, 12.0）、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。

28 日間ごとの鎮痛薬を使用した日数の割合（平均値±標準偏差）は、治験薬投与 1 日目から

28 日目までで 4.83±15.52%及び 9.44±13.08%、29 日目から 56 日目までで 2.44±14.70%及び 8.49±12.94%、57 日目から 84 日目までで 2.21±14.58%及び 8.42±11.83%であった。鎮痛薬を使用した日数の割合は、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 群で減少した。

KLH-2109 200 mg 群の鎮痛薬を使用した日数の割合について、KLH2301 及び KLH2302 試験で大きな違いはみられなかった。

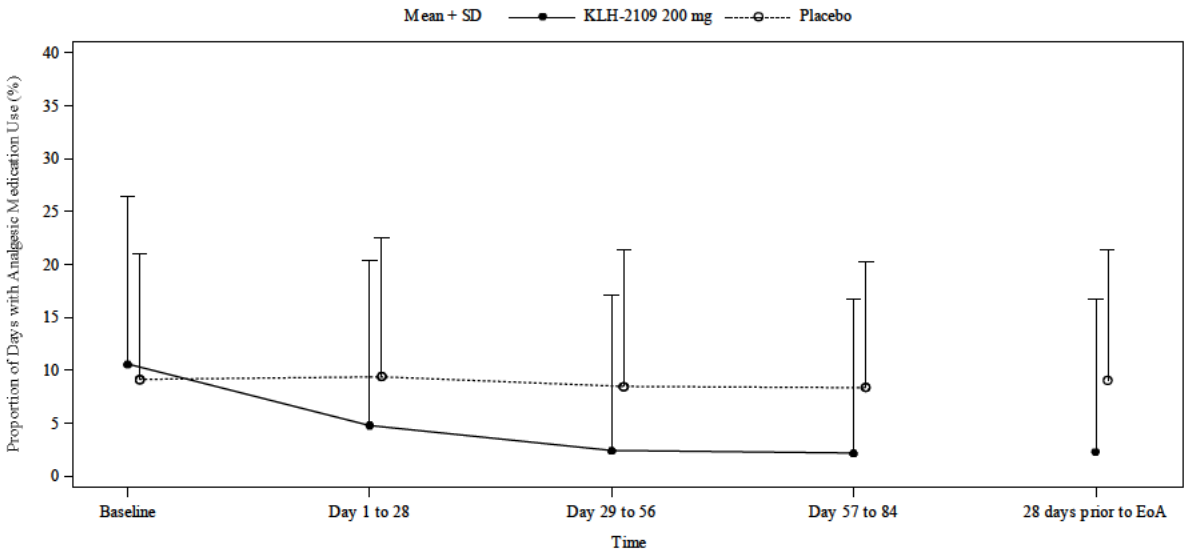


Number of Subjects

Time	Baseline	Day 1 to 28	Day 29 to 56	Day 57 to 84	Day 85 to 112	Day 113 to 140	Day 141 to 168	28 days prior to EoA
KLH-2109 200 mg	68	68	66	64	64	64	63	68
Leuprorelin	69	69	68	68	67	66	64	69

EoA = End of Administration.
The analysis was performed for subjects with pain symptoms (a maximum NRS score of >=4 and an NRS score of >=1 for at least 2 days) at baseline (the period of one menstrual cycle immediately before the start of the treatment period).
(Source: 5.3.5.1.1 図 9)

図 2.7.3.3.2.2-3　鎮痛薬を使用した日数の割合（KLH2301 試験）



Number of Subjects

Time	Baseline	Day 1 to 28	Day 29 to 56	Day 57 to 84	28 days prior to EoA
KLH-2109 200 mg	48	48	47	47	48
Placebo	41	41	40	40	41

EoA = End of Administration.
(Source: 5.3.5.1.2 図 9)

図 2.7.3.3.2.2-4　鎮痛薬を使用した日数の割合（KLH2302 試験）

2.7.3.3.2.3 貧血

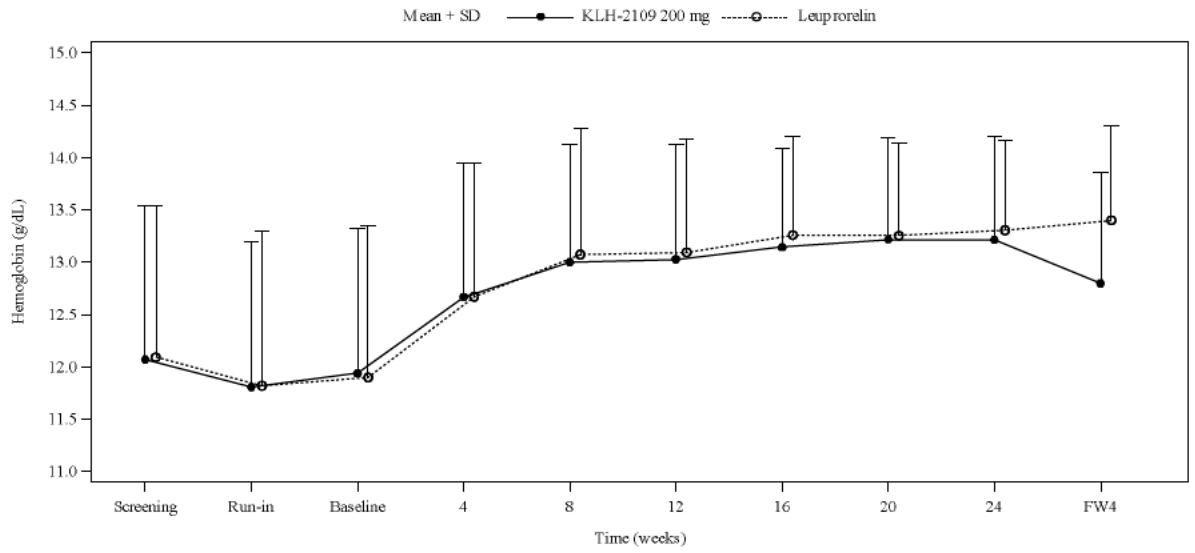
1)　血中ヘモグロビン

KLH2301 試験

KLH2301 試験の血中ヘモグロビンの測定値を図 2.7.3.3.2.3-1 に、血中ヘモグロビンの頻度集計（12 g/dL 未満、12 g/dL 以上）を表 2.7.3.7-5 に示した。

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、24 週時で 13.21±0.99 及び 13.30±0.86 g/dL、治療期最終評価時で 13.13±1.12 及び 13.20±1.03 g/dL であった。血中ヘモグロビンは両群で治験薬投与後に上昇し、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群と同様の推移を示した。

血中ヘモグロビンが 12 g/dL 以上であった被験者の割合[95% CI]は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 53.1%[44.6, 61.5]及びリュープロレリン酢酸塩群 58.3%[49.8, 66.5]（以下同順）、4 週時で 73.6%[65.5, 80.7]及び 75.0%[67.0, 81.9]、12 週時で 81.5%[73.9, 87.6]及び 86.9%[80.0, 92.0]、24 週時で 93.2%[87.5, 96.8]及び 91.6%[85.5, 95.7]、治療期最終評価時で 92.3%[86.6, 96.1]及び 89.6%[83.4, 94.1]と両群で治験薬投与後に増加し、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群と同様の推移を示した。



Number of Subjects

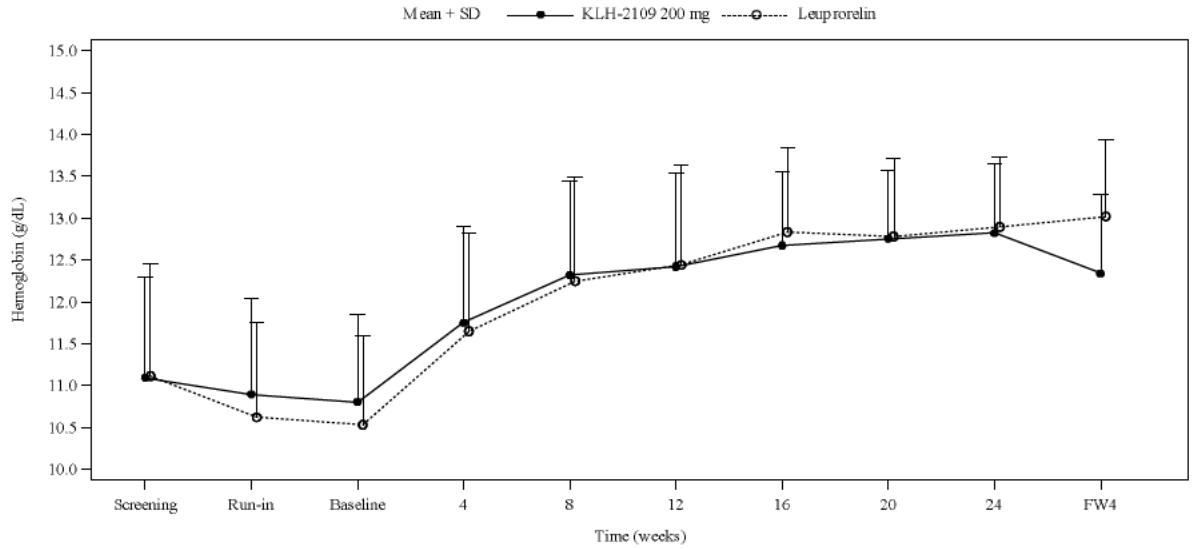
	Screening	Run-in	Baseline	4	8	12	16	20	24	FW4
KLH-2109 200 mg	143	143	143	140	137	135	135	131	132	116
Leuprorelin	144	144	144	140	140	137	136	133	131	130

(Source: 5.3.5.1.1 図 10)

図 2.7.3.3.2.3-1　血中ヘモグロビンの推移図（KLH2301 試験）

ベースラインのヘモグロビンが 12 g/dL 未満の部分集団における、血中ヘモグロビンの測定値を図 2.7.3.3.2.3-2 に、血中ヘモグロビンの頻度集計（12 g/dL 未満、12 g/dL 以上）を表 2.7.3.3.2.3-1 に示した。

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、24 週時で 12.83±0.82 及び 12.90±0.84 g/dL、治療期最終評価時で 12.67±1.11 及び 12.68±1.15 g/dL と両群で上昇した。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]、24 週時で 88.5%[77.8, 95.3]及び 83.0%[70.2, 91.9]、治療期最終評価時で 86.4%[75.7, 93.6]及び 78.3%[65.8, 87.9]と両群で増加した。これよりベースラインの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は両群で同程度上昇し貧血を改善した。



Number of Subjects

	Screening	Run-in	Baseline	4	8	12	16	20	24	FW4
KLH-2109 200 mg	67	67	67	65	63	62	63	60	61	57
Leuprorelin	60	60	60	57	57	55	55	54	53	53

(Source: 5.3.5.1.1 図 13)

図 2.7.3.3.2.3-2　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の推移図（KLH2301 試験）

表 2.7.3.3.2.3-1　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の頻度集計（KLH2301 試験）

Parameter: Hemoglobin (g/dL)

			<12				12<=			
					Two-sided 95% Confidence Interval				Two-sided 95% Confidence Interval	
Group	Time (weeks)	N	n	%	Lower	Upper	n	%	Lower	Upper
KLH-2109 200 mg	Screening	67	48	71.6	59.3	82.0	19	28.4	18.0	40.7
	Run-in	67	55	82.1	70.8	90.4	12	17.9	9.6	29.2
	Baseline	67	67	100.0	94.6	100.0	0	0.0	0.0	5.4
	Week 4	65	35	53.8	41.0	66.3	30	46.2	33.7	59.0
	Week 8	63	24	38.1	26.1	51.2	39	61.9	48.8	73.9
	Week 12	62	23	37.1	25.2	50.3	39	62.9	49.7	74.8
	Week 16	63	13	20.6	11.5	32.7	50	79.4	67.3	88.5
	Week 20	60	10	16.7	8.3	28.5	50	83.3	71.5	91.7
	Week 24	61	7	11.5	4.7	22.2	54	88.5	77.8	95.3
	End of Treatment	66	9	13.6	6.4	24.3	57	86.4	75.7	93.6
	Follow-up Week 4	57	18	31.6	19.9	45.2	39	68.4	54.8	80.1
	End of Follow-up	66	22	33.3	22.2	46.0	44	66.7	54.0	77.8
Leuprorelin	Screening	60	44	73.3	60.3	83.9	16	26.7	16.1	39.7
	Run-in	60	51	85.0	73.4	92.9	9	15.0	7.1	26.6
	Baseline	60	60	100.0	94.0	100.0	0	0.0	0.0	6.0
	Week 4	57	33	57.9	44.1	70.9	24	42.1	29.1	55.9
	Week 8	57	25	43.9	30.7	57.6	32	56.1	42.4	69.3
	Week 12	55	18	32.7	20.7	46.7	37	67.3	53.3	79.3
	Week 16	55	10	18.2	9.1	30.9	45	81.8	69.1	90.9
	Week 20	54	9	16.7	7.9	29.3	45	83.3	70.7	92.1
	Week 24	53	9	17.0	8.1	29.8	44	83.0	70.2	91.9
	End of Treatment	60	13	21.7	12.1	34.2	47	78.3	65.8	87.9
	Follow-up Week 4	53	7	13.2	5.5	25.3	46	86.8	74.7	94.5
	End of Follow-up	60	8	13.3	5.9	24.6	52	86.7	75.4	94.1

(Source: 5.3.5.1.1 Table14.2.1-47)

ベースラインのヘモグロビンが 12 g/dL 未満の集団における経口鉄剤の使用（無、有）の部

分集団の血中ヘモグロビンの測定値を図 2.7.3.7-1 及び図 2.7.3.7-2 に示した。また、ベースラインのヘモグロビンが 12 g/dL 未満かつ経口鉄剤の使用有の部分集団における、血中ヘモグロビンの頻度集計（12 g/dL 未満、12 g/dL 以上）を表 2.7.3.3.2.3-2 に示した。

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]、24 週時で 92.3%[74.9, 99.1]及び 90.9%[70.8, 98.9]、治療期最終評価時で 85.7%[67.3, 96.0]及び 87.5%[67.6, 97.3]と両群で増加した。

表 2.7.3.3.2.3-2　ベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満かつ経口鉄剤の使用有の部分集団の血中ヘモグロビンの頻度集計（KLH2301 試験）

Parameter: Hemoglobin (g/dL)

			<12				12<=			
					Two-sided 95% Confidence Interval				Two-sided 95% Confidence Interval	
Group	Time (weeks)	N	n	%	Lower	Upper	n	%	Lower	Upper
KLH-2109 200 mg	Screening	28	20	71.4	51.3	86.8	8	28.6	13.2	48.7
	Run-in	28	21	75.0	55.1	89.3	7	25.0	10.7	44.9
	Baseline	28	28	100.0	87.7	100.0	0	0.0	0.0	12.3
	Week 4	27	11	40.7	22.4	61.2	16	59.3	38.8	77.6
	Week 8	26	5	19.2	6.6	39.4	21	80.8	60.6	93.4
	Week 12	26	3	11.5	2.4	30.2	23	88.5	69.8	97.6
	Week 16	26	2	7.7	0.9	25.1	24	92.3	74.9	99.1
	Week 20	26	3	11.5	2.4	30.2	23	88.5	69.8	97.6
	Week 24	26	2	7.7	0.9	25.1	24	92.3	74.9	99.1
	End of Treatment	28	4	14.3	4.0	32.7	24	85.7	67.3	96.0
	Follow-up Week 4	25	5	20.0	6.8	40.7	20	80.0	59.3	93.2
	End of Follow-up	28	7	25.0	10.7	44.9	21	75.0	55.1	89.3
Leuprorelin	Screening	24	22	91.7	73.0	99.0	2	8.3	1.0	27.0
	Run-in	24	23	95.8	78.9	99.9	1	4.2	0.1	21.1
	Baseline	24	24	100.0	85.8	100.0	0	0.0	0.0	14.2
	Week 4	23	10	43.5	23.2	65.5	13	56.5	34.5	76.8
	Week 8	23	4	17.4	5.0	38.8	19	82.6	61.2	95.0
	Week 12	23	4	17.4	5.0	38.8	19	82.6	61.2	95.0
	Week 16	23	1	4.3	0.1	21.9	22	95.7	78.1	99.9
	Week 20	23	2	8.7	1.1	28.0	21	91.3	72.0	98.9
	Week 24	22	2	9.1	1.1	29.2	20	90.9	70.8	98.9
	End of Treatment	24	3	12.5	2.7	32.4	21	87.5	67.6	97.3
	Follow-up Week 4	23	3	13.0	2.8	33.6	20	87.0	66.4	97.2
	End of Follow-up	24	3	12.5	2.7	32.4	21	87.5	67.6	97.3

(Source: 5.3.5.1.1 Table14.2.1-59)

また、ベースライン時の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。

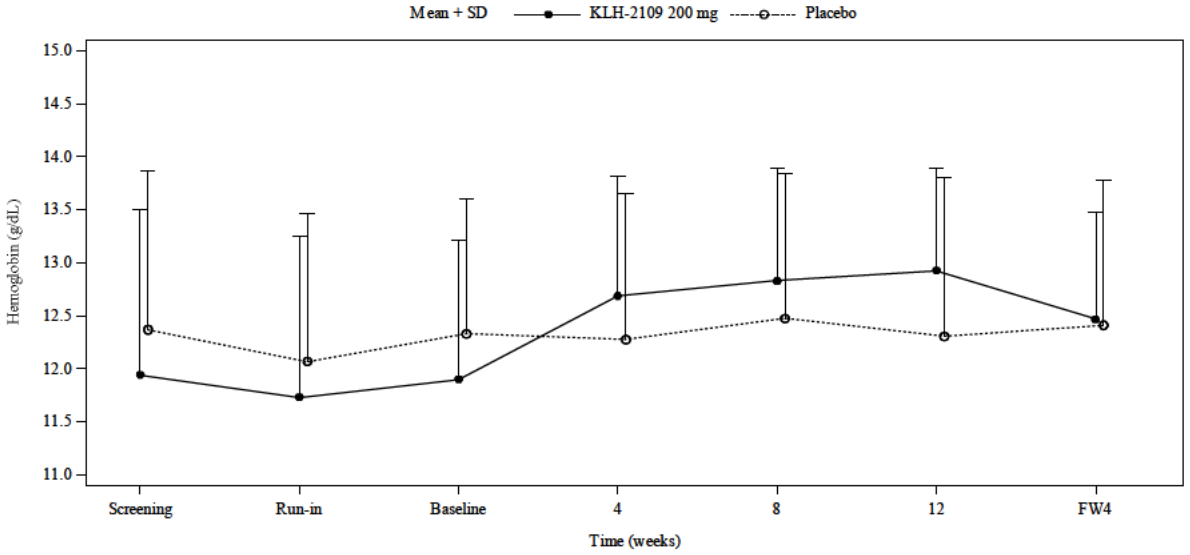
KLH2302 試験

KLH2302 試験の血中ヘモグロビンの測定値を図 2.7.3.3.2.3-3 に、血中ヘモグロビンの頻度集計（12 g/dL 未満、12 g/dL 以上）を表 2.7.3.7-6 に示した。

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、治療期最終評価時で 12.95±0.96 及び 12.33±1.49 g/dL であった。血中ヘモグロビンは、治験薬投与期間を通してプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で上昇した。

血中ヘモグロビンが 12 g/dL 以上であった被験者の割合[95% CI]は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 45.8%[31.4, 60.8]及びプラセボ群 56.1%[39.7, 71.5]（以下同順）、4 週時で 76.6%[62.0, 87.7]及び 67.5%[50.9, 81.4]、12 週時で 87.0%[73.7, 95.1]及び 65.0%[48.3, 79.4]、治療期最終評価時で 87.5%[74.8, 95.3]及び 65.9%[49.4, 79.9]であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で高かった。



Number of Subjects

Time (weeks)	Screening	Run-in	Baseline	4	8	12	FW4
KLH-2109 200 mg	48	48	48	47	47	46	48
Placebo	41	41	41	40	39	40	41

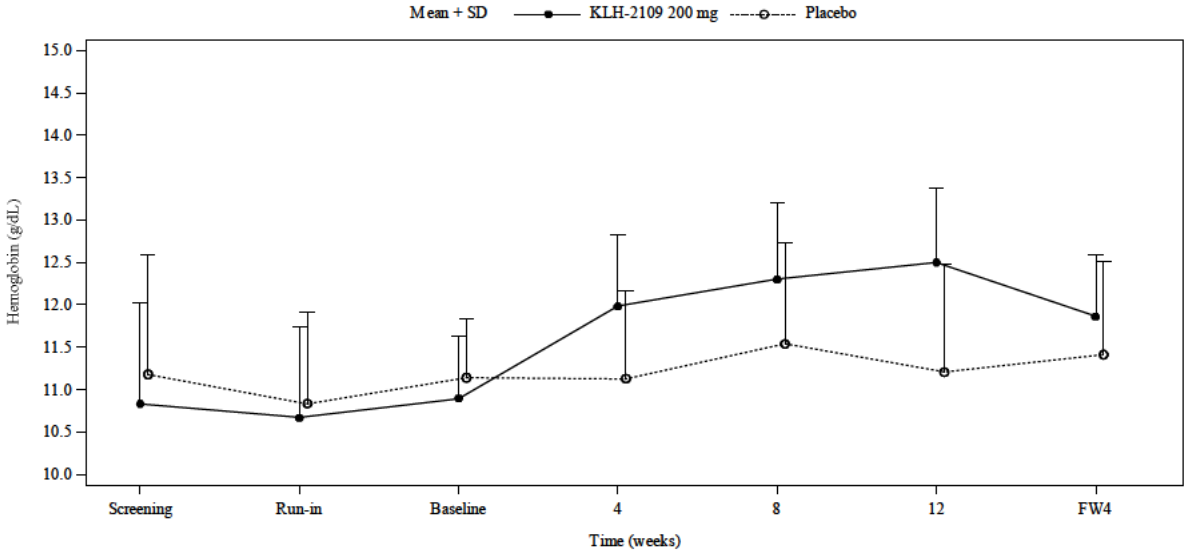
(Source: 5.3.5.1.2 図 10)

図 2.7.3.3.2.3-3　血中ヘモグロビンの推移図（KLH2302 試験）

ベースラインのヘモグロビンが 12 g/dL 未満の部分集団における、血中ヘモグロビンの測定値を図 2.7.3.3.2.3-4 に、血中ヘモグロビンの頻度集計（12 g/dL 未満、12 g/dL 以上）を表 2.7.3.3.2.3-3 に示した。

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 10.89±0.73 g/dL 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、治療期最終評価時で 12.50±0.87 及び 11.21±1.27 g/dL であった。また、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]、治療期最終評価時で 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。これよりベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満の被験者でも血中へ

モグロビンはプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で上昇し貧血を改善した。



Number of Subjects

	Screening	Run-in	Baseline	4	8	12	FW4
KLH-2109 200 mg	26	26	26	25	26	26	26
Placebo	18	18	18	18	18	18	18

(Source: 5.3.5.1.2 図 13)

図 2.7.3.3.2.3-4　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の推移図（KLH2302 試験）

表 2.7.3.3.2.3-3　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の頻度集計（KLH2302 試験）

Parameter: Hemoglobin (g/dL)

			<12				12<=			
					Two-sided 95% Confidence Interval				Two-sided 95% Confidence Interval	
Group	Time	N	n	%	Lower	Upper	n	%	Lower	Upper
KLH-2109 200 mg	Screening	26	21	80.8	60.6	93.4	5	19.2	6.6	39.4
	Run-in	26	23	88.5	69.8	97.6	3	11.5	2.4	30.2
	Baseline	26	26	100.0	86.8	100.0	0	0.0	0.0	13.2
	Week 4	25	11	44.0	24.4	65.1	14	56.0	34.9	75.6
	Week 8	26	7	26.9	11.6	47.8	19	73.1	52.2	88.4
	Week 12	26	6	23.1	9.0	43.6	20	76.9	56.4	91.0
	End of Treatment	26	6	23.1	9.0	43.6	20	76.9	56.4	91.0
	Follow-up Week 4	26	16	61.5	40.6	79.8	10	38.5	20.2	59.4
	End of Follow-up	26	16	61.5	40.6	79.8	10	38.5	20.2	59.4
Placebo	Screening	18	10	55.6	30.8	78.5	8	44.4	21.5	69.2
	Run-in	18	16	88.9	65.3	98.6	2	11.1	1.4	34.7
	Baseline	18	18	100.0	81.5	100.0	0	0.0	0.0	18.5
	Week 4	18	12	66.7	41.0	86.7	6	33.3	13.3	59.0
	Week 8	18	9	50.0	26.0	74.0	9	50.0	26.0	74.0
	Week 12	18	11	61.1	35.7	82.7	7	38.9	17.3	64.3
	End of Treatment	18	11	61.1	35.7	82.7	7	38.9	17.3	64.3
	Follow-up Week 4	18	11	61.1	35.7	82.7	7	38.9	17.3	64.3
	End of Follow-up	18	11	61.1	35.7	82.7	7	38.9	17.3	64.3

(Source: 5.3.5.1.2 Table14.2.1-48)

ベースラインのヘモグロビンが 12 g/dL 未満の集団における経口鉄剤の使用（無、有）の部分集団の血中ヘモグロビンの測定値を図 2.7.3.7-3 及び図 2.7.3.7-4 に示した。また、ベースライ

ンのヘモグロビンが 12 g/dL 未満かつ経口鉄剤の使用有の部分集団における、血中ヘモグロビンの頻度集計（12 g/dL 未満、12 g/dL 以上）を表 2.7.3.3.2.3-4 に示した。

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 KLH-2109 200 mg 群で上昇した。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]、治療期最終評価時で 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。

表 2.7.3.3.2.3-4　ベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満かつ経口鉄剤の使用有の部分集団の血中ヘモグロビンの頻度集計（KLH2302 試験）

Parameter: Hemoglobin (g/dL)

			<12				12<=			
					Two-sided 95% Confidence Interval				Two-sided 95% Confidence Interval	
Group	Time	N	n	%	Lower	Upper	n	%	Lower	Upper
KLH-2109 200 mg	Screening	10	9	90.0	55.5	99.7	1	10.0	0.3	44.5
	Run-in	10	10	100.0	69.2	100.0	0	0.0	0.0	30.8
	Baseline	10	10	100.0	69.2	100.0	0	0.0	0.0	30.8
	Week 4	10	3	30.0	6.7	65.2	7	70.0	34.8	93.3
	Week 8	10	2	20.0	2.5	55.6	8	80.0	44.4	97.5
	Week 12	10	1	10.0	0.3	44.5	9	90.0	55.5	99.7
	End of Treatment	10	1	10.0	0.3	44.5	9	90.0	55.5	99.7
	Follow-up Week 4	10	3	30.0	6.7	65.2	7	70.0	34.8	93.3
	End of Follow-up	10	3	30.0	6.7	65.2	7	70.0	34.8	93.3
Placebo	Screening	7	6	85.7	42.1	99.6	1	14.3	0.4	57.9
	Run-in	7	6	85.7	42.1	99.6	1	14.3	0.4	57.9
	Baseline	7	7	100.0	59.0	100.0	0	0.0	0.0	41.0
	Week 4	7	3	42.9	9.9	81.6	4	57.1	18.4	90.1
	Week 8	7	3	42.9	9.9	81.6	4	57.1	18.4	90.1
	Week 12	7	4	57.1	18.4	90.1	3	42.9	9.9	81.6
	End of Treatment	7	4	57.1	18.4	90.1	3	42.9	9.9	81.6
	Follow-up Week 4	7	3	42.9	9.9	81.6	4	57.1	18.4	90.1
	End of Follow-up	7	3	42.9	9.9	81.6	4	57.1	18.4	90.1

(Source: 5.3.5.1.2 Table14.2.1-60)

また、ベースライン時の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。

KLH-2109 200 mg 群の血中ヘモグロビンの推移について、KLH2301 及び KLH2302 試験で大きな違いはみられず、KLH-2109 200 mg は一貫して血中ヘモグロビンを上昇させた。また、血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満の被験者、血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満で鉄剤を使用している被験者、中等度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)　血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチン

KLH2301 試験の血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンの推移を表 2.7.3.7-7～表 2.7.3.7-9 に、KLH2302 試験の血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンの推移を表 2.7.3.7-10～表 2.7.3.7-12 に示した。

KLH2301 試験では、血中ヘマトクリット（平均値±標準偏差）は、ベースラインで

KLH-2109 200 mg 群 38.11±3.57%及びリュープロレリン酢酸塩群 37.81±3.77%（以下同順）、12 週時で 40.88±2.80%及び 41.22±2.77%、24 週時で 41.07±2.58%及び 41.53±2.49%、治療期最終評価時で 40.89±2.86%及び 41.29±2.84%であった。血清鉄（平均値±標準偏差）は、ベースラインで 62.2±43.8 及び 58.5±39.4 µg/dL、12 週時で 89.3±42.7 及び 87.4±40.3 µg/dL、24 週時で 92.0±39.5 及び 93.7±34.3 µg/dL、治療期最終評価時で 93.7±43.5 及び 92.3±37.8 µg/dL であった。血清フェリチン（平均値±標準偏差）は、ベースラインで 26.07±26.71 及び 24.42±20.14 ng/mL、12 週時で 42.86±40.69 及び 39.68±34.22 ng/mL、24 週時で 49.24±44.21 及び 44.65±32.86 ng/mL、治療期最終評価時で 47.62±43.35 及び 44.65±34.83 ng/mL であった。血中ヘモグロビンと同様に、いずれの検査値も両群で治験薬投与後に上昇し、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群と同様に推移した。

KLH2302 試験では、血中ヘマトクリット（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 37.83±3.39%及びプラセボ群 38.68±3.15%（以下同順）、12 週時で 40.59±2.78%及び 38.72±3.96%、治療期最終評価時で 40.66±2.75%及び 38.84±3.98%であった。血清鉄（平均値±標準偏差）は、ベースラインで 56.2±33.2 及び 72.5±48.0 µg/dL、12 週時で 90.7±37.4 及び 83.6±46.5 µg/dL、治療期最終評価時で 90.4±36.6 及び 82.6±46.3 µg/dL であった。血清フェリチン（平均値±標準偏差）は、ベースラインで 25.04±19.13 及び 33.72±33.26 ng/mL、12 週時で 41.22±27.10 及び 27.84±26.49 ng/mL、治療期最終評価時で 41.02±26.54 及び 28.67±26.69 ng/mL であった。血中ヘモグロビンと同様に、いずれの検査値も、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で上昇した。

KLH-2109 200 mg 群の血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンの推移について、KLH2301 及び KLH2302 試験で大きな違いはみられず、血中ヘモグロビンの推移とも一貫していた。

2.7.3.3.2.4 筋腫核体積及び子宮体積

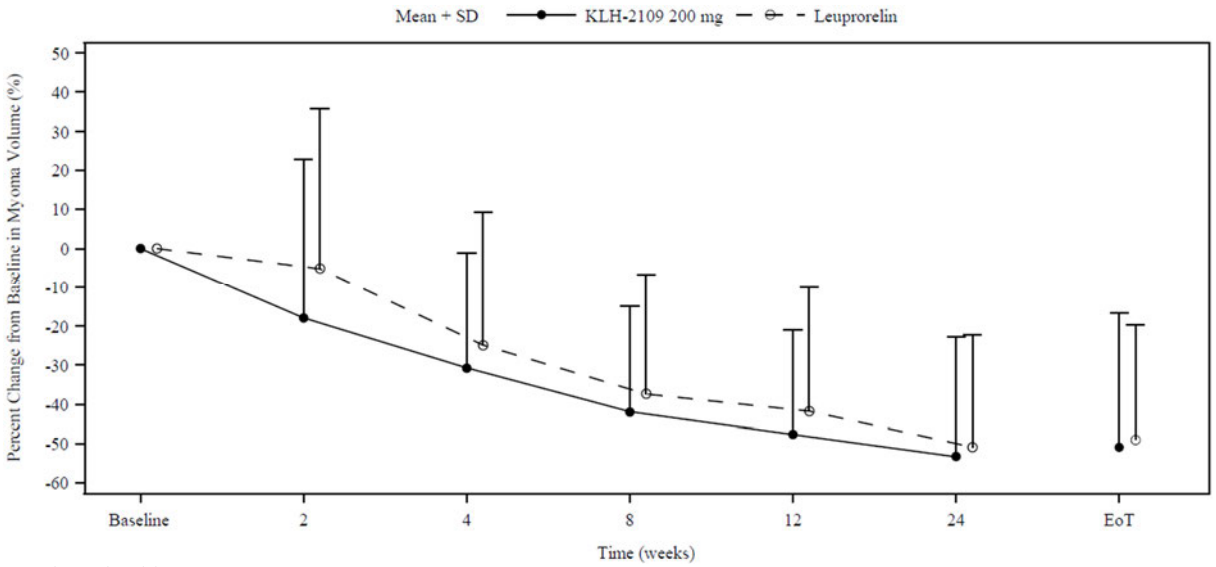
1) 筋腫核体積

KLH2301 及び KLH2302 試験の筋腫核体積のベースラインからの変化率を図 2.7.3.3.2.4-1 及び図 2.7.3.3.2.4-2 に示した。

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%、24 週時で−53.30±30.65%及び−50.84±28.51%、治療期最終評価時で−50.93±34.36%及び−48.95±29.14%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。

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%、治療期最終評価時で−47.40±33.08%及び−1.58±50.25%であった。筋腫核体積は、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。

KLH-2109 200 mg 群の筋腫核体積のベースラインからの変化率は、KLH2301 及び KLH2302 試験で大きな違いはみられず、KLH-2109 200 mg は一貫して早期より筋腫核体積を縮小した。

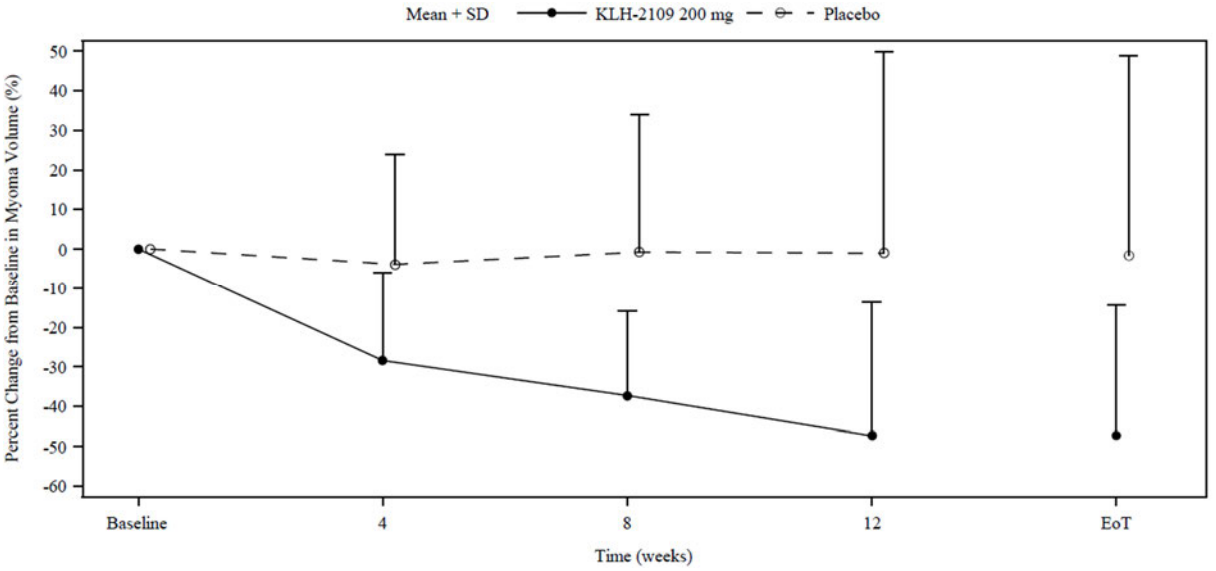


Number of Subjects

Time (weeks)	2	4	8	12	24	EoT
KLH-2109 200 mg	139	140	137	136	132	142
Leuprorelin	140	140	140	137	131	144

(Source: 5.3.5.1.1 図 11)

図 2.7.3.3.2.4-1　筋腫核体積のベースラインからの変化率（KLH2301 試験）



Number of Subjects

Time (weeks)	4	8	12	EoT
KLH-2109 200 mg	45	47	46	48
Placebo	40	39	40	41

(Source: 5.3.5.1.2 図 11)

図 2.7.3.3.2.4-2　筋腫核体積のベースラインからの変化率（KLH2302 試験）

2)　子宮体積

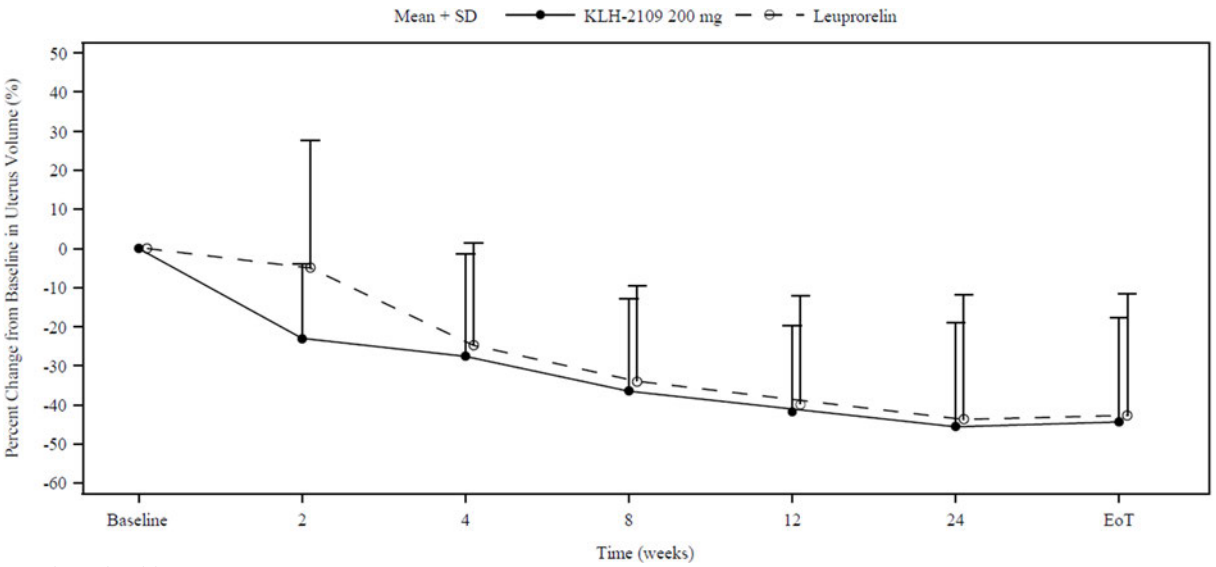
KLH2301 及び KLH2302 試験の子宮体積のベースラインからの変化率を図 2.7.3.3.2.4-3 及び図 2.7.3.3.2.4-4 に示した。

KLH2301 試験の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 KLH-2109 200 mg 群−22.97±19.09%及びリュープロレリン酢酸塩群−4.98±32.57%（以下同順）、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%、24 週

時で−45.58±26.61%及び−43.71±31.78%、治療期最終評価時で−44.35±26.62%及び−42.66±31.18%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 KLH-2109 200 mg 群−33.53±16.21%及びプラセボ群 0.33±23.57%（以下同順）、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%、治療期最終評価時で−45.06±15.55%及び 6.98±30.36%であった。子宮体積は、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。

KLH-2109 200 mg 群の子宮体積のベースラインからの変化率は、KLH2301 及び KLH2302 試験で大きな違いはみられず、KLH-2109 200 mg は一貫して早期より子宮体積を縮小した。

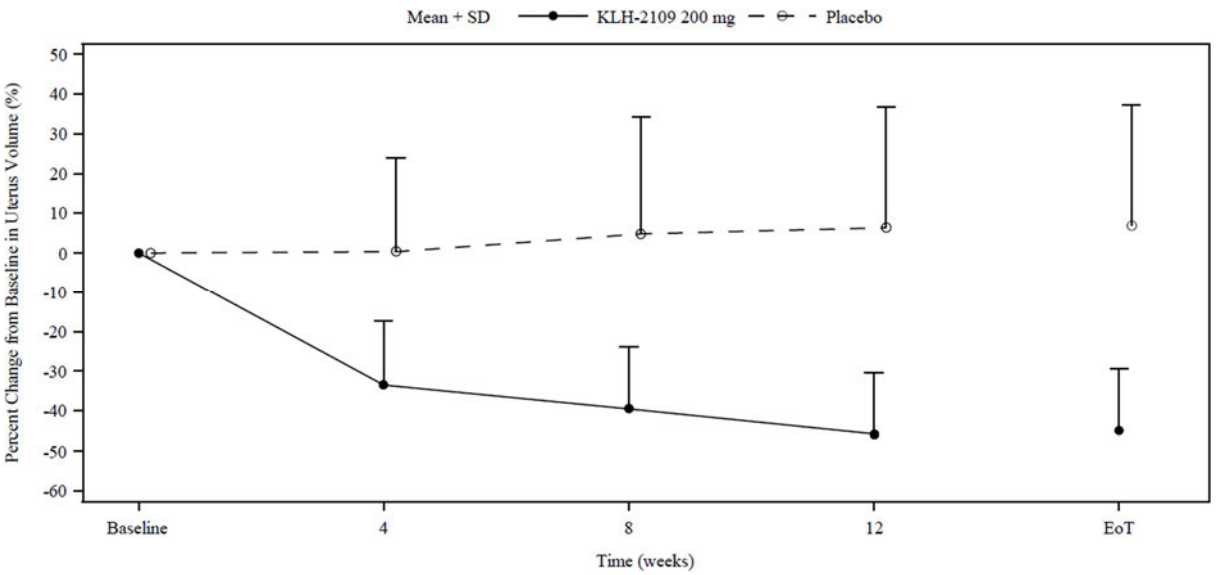


Number of Subjects

Time (weeks)	2	4	8	12	24	EoT
KLH-2109 200 mg	139	140	137	136	132	142
Leuprorelin	140	140	140	137	131	144

(Source: 5.3.5.1.1 図 12)

図 2.7.3.3.2.4-3　子宮体積のベースラインからの変化率（KLH2301 試験）



Number of Subjects

Time (weeks)	4	8	12	EoT
KLH-2109 200 mg	47	47	46	48
Placebo	40	39	40	41

(Source: 5.3.5.1.2 図 12)

図 2.7.3.3.2.4-4　子宮体積のベースラインからの変化率（KLH2302 試験）

2.7.3.3.2.5 子宮筋腫に関連する QOL

1)　UFS-QOL スコア（Symptom Severity 及び HRQL Total）

KLH2301 及び KLH2302 試験の UFS-QOL スコア（Symptom Severity、HRQL Total、HRQL サブスケール）の推移及びベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.3.3.2.5-1 及び表 2.7.3.3.2.5-2 に示した。

KLH2301 試験の UFS-QOL スコア（Symptom Severity）（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 32.32±14.96 及びリュープロレリン酢酸塩群 31.92±15.45（以下同順）、12 週時で 7.86±9.50 及び 6.23±7.33、24 週時で 8.07±12.06 及び 5.27±7.05、治療期最終評価時で 8.47±12.09 及び 6.40±9.28 であった。UFS-QOL スコア（Symptom Severity）のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、12 週時で−24.89±15.32 及び−25.30±15.03、24 週時で−24.60±15.55 及び−26.05±14.57、治療期最終評価時で−23.97±16.31 及び−25.52±15.67 であった。KLH-2109 200 mg 群では UFS-QOL スコア（Symptom Severity）がリュープロレリン酢酸塩群と同程度に低下し、症状の重症度が改善した。

UFS-QOL スコア（HRQL Total）（平均値±標準偏差）は、ベースラインで 71.44±19.50 及び 73.62±20.09、12 週時で 87.65±15.35 及び 90.84±11.64、24 週時で 89.34±15.21 及び 91.49±10.42、治療期最終評価時で 88.28±16.19 及び 89.96±12.76 であった。UFS-QOL スコア（HRQL Total）のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、12 週時で 17.02±20.04 及び 16.77±18.69、24 週時で 18.46±20.35 及び 17.45±18.88、治療期最終評価時で 16.97±21.74 及び 16.34±20.77 であった。KLH-2109 200 mg 群では UFS-QOL スコア（HRQL Total）がリュープロレリン酢酸塩群と同程度上昇し、健康に関する QOL が改善した。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。

KLH2302 試験の UFS-QOL スコア（Symptom Severity）（平均値±標準偏差）は、ベースライ

ンで KLH-2109 200 mg 群 34.70±16.30 及びプラセボ群 33.99±18.24（以下同順）、12 週時で 7.27±10.52 及び 30.31±16.88、治療期最終評価時で 7.71±10.84 及び 30.49±16.71 であった。UFS-QOL スコア（Symptom Severity）のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、12 週時で−27.85±15.26 及び−3.59±17.14、治療期最終評価時で−26.86±16.56 及び−3.51±16.93 であった。KLH-2109 200 mg 群では、治験期間を通じて UFS-QOL スコア（Symptom Severity）がプラセボ群と比較して低下し、症状の重症度が改善した。

UFS-QOL スコア（HRQL Total）（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 68.66±22.31 及びプラセボ群 71.19±22.54（以下同順）、12 週時で 88.36±16.33 及び 74.72±21.97、治療期最終評価時で 88.43±16.16 及び 74.73±21.70 であった。UFS-QOL スコア（HRQL Total）のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、12 週時で 19.94±19.22 及び 3.66±14.85、治療期最終評価時で 19.41±19.36 及び 3.53±14.69 であった。KLH-2109 200 mg 群では、治験期間を通じて UFS-QOL スコア（HRQL Total）がプラセボ群と比較して上昇し、健康に関する QOL が改善した。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。

KLH-2109 200 mg 群の UFS-QOL スコアについて、KLH2301 及び KLH2302 試験で大きな違いはみられず、KLH-2109 200 mg は一貫して子宮筋腫に関連する QOL を改善した。

表 2.7.3.3.2.5-1　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 8	137	8.71±10.71	-23.88±15.77	140	9.71±11.24	-22.05±17.83
	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 8	137	87.25±14.49	16.42±20.31	140	87.82±13.20	14.33±19.80
	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 8	137	90.88±18.87	33.50±29.16	140	90.57±15.42	28.29±28.05
	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 8	137	92.10±13.90	17.18±23.16	140	91.22±13.46	14.21±21.63
	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 8	137	81.67±18.40	11.57±23.22	140	83.11±18.59	10.05±22.80
	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

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 (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 8	137	86.61±17.57	11.35±24.86	140	88.21±16.24	9.68±22.39
	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 8	137	90.15±17.22	11.92±21.53	140	92.56±14.27	14.23±22.00
	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
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 8	137	78.01±32.39	7.48±28.42	140	77.41±32.15	6.61±29.05
	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)

表 2.7.3.3.2.5-2　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)

2.7.3.3.2.6 被験者の印象による全般的症状

1)　PGIC

KLH2301 及び KLH2302 試験の治験薬投与前と比較した全般的症状を PGIC で評価した結果を、表 2.7.3.3.2.6-1 及び表 2.7.3.3.2.6-2 に示した。

KLH2301 試験で全般的症状が「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、4 週時では KLH-2109 200 mg 群 7.1%及び 22.1%、リュープロレリン酢酸塩群 4.3%及び 17.9%、12 週時では KLH-2109 200 mg 群 26.5%及び 43.4%、リュープロレリン酢酸塩群 27.0%及び 37.2%、24 週時では KLH-2109 200 mg 群 40.9%及び 36.4%、リュープロレリン酢酸塩群 38.2%及び 31.3%、治療期最終評価時では KLH-2109 200 mg 群 38.7%及び 35.9%、リュープロレリン酢酸塩群 35.4%及び 31.9%であった。「非常に良くなった」の被験者の割合は両群で同程度、「良くなった」の被験者の割合はリュープロレリン酢酸塩群と比較し KLH-2109 200 mg 群で高い傾向が認められた。また、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%、24 週時では 77.3%及び 69.5%、治療期最終評価時では 74.6%及び 67.4%であり、リュープロレリン酢酸塩群と比較し KLH-2109 200 mg 群で治療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」及び「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 34.8%及び 34.8%、プラセボ群 0.0%及び 7.5%、治療期最終評価時では KLH-2109 200 mg 群 34.0%及び 36.2%、プラセボ群 0.0%及び 7.3%であった。また、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%（以下同順）、治療期最終評価時では 70.2%及び 7.3%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、$p<0.001$）。

患者の全般的症状を PGIC で評価した結果、KLH2301 及び KLH2302 試験で大きな違いはみられず、KLH-2109 200 mg は一貫して被験者の全般的症状を改善した。

表 2.7.3.3.2.6-1　PGIC（KLH2301 試験）

Parameter: PGIC

Group	Time (weeks)	N	Very much improved n	%	Much improved n	%	Minimally improved n	%	No change n	%	Minimally worse n	%	Much worse n	%	Very much worse n	%	Two-sample Wilcoxon test
KLH-2109 200 mg	Week 4	140	10	7.1	31	22.1	33	23.6	57	40.7	7	5.0	2	1.4	0	0.0	P=0.950
	Week 8	137	23	16.8	58	42.3	31	22.6	22	16.1	1	0.7	2	1.5	0	0.0	P=0.203
	Week 12	136	36	26.5	59	43.4	22	16.2	16	11.8	1	0.7	1	0.7	1	0.7	P=0.547
	Week 24	132	54	40.9	48	36.4	10	7.6	15	11.4	1	0.8	3	2.3	1	0.8	P=0.513
	End of Treatment	142	55	38.7	51	35.9	11	7.7	19	13.4	2	1.4	3	2.1	1	0.7	P=0.499
Leuprorelin	Week 4	140	6	4.3	25	17.9	49	35.0	54	38.6	3	2.1	3	2.1	0	0.0	—
	Week 8	140	17	12.1	55	39.3	39	27.9	28	20.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	—
	Week 12	137	37	27.0	51	37.2	25	18.2	20	14.6	4	2.9	0	0.0	0	0.0	—
	Week 24	131	50	38.2	41	31.3	24	18.3	16	12.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	—
	End of Treatment	144	51	35.4	46	31.9	26	18.1	20	13.9	0	0.0	1	0.7	0	0.0	—

(Source: 5.3.5.1.1 表 23)

表 2.7.3.3.2.6-2　PGIC（KLH2302 試験）

Parameter: PGIC

Group	Time (weeks)	N	Very much improved n	Very much improved %	Much improved n	Much improved %	Minimally improved n	Minimally improved %	No change n	No change %	Minimally worse n	Minimally worse %	Much worse n	Much worse %	Very much worse n	Very much worse %	Two-sample Wilcoxon test
KLH-2109 200 mg	Week 12	46	16	34.8	16	34.8	9	19.6	4	8.7	0	0.0	0	0.0	1	2.2	P<0.001
	End of Treatment	47	16	34.0	17	36.2	9	19.1	4	8.5	0	0.0	0	0.0	1	2.1	P<0.001
Placebo	Week 12	40	0	0.0	3	7.5	12	30.0	25	62.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	—
	End of Treatment	41	0	0.0	3	7.3	12	29.3	26	63.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	—

(Source: 5.3.5.1.2 表 22)

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

1)　KLH2301 試験

表 2.7.3.3.3-1 に示す部分集団ごとに、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を算出し、表 2.7.3.3.3-2 に示した。

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は、いずれの部分集団でも KLH-2109 200 mg 群及びリュープロレリン酢酸塩群で同程度に高かった。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よらず一貫して過多月経を改善した。

表 2.7.3.3.3-1　主要評価項目の部分集団解析の集計項目及びカテゴリー（KLH2301 試験）

項目	カテゴリー
年齢	40 歳未満／40 歳以上
BMI	25.0 kg/m^2 未満／25.0 kg/m^2 以上
ベースラインの PBAC スコアの合計点	200 点未満／200 点以上
出産経験	無／有
子宮体積	170 cm^3 以下／170 cm^3 超
子宮筋腫の種類	漿膜下筋腫／筋層内筋腫／粘膜下筋腫／子宮頚部筋腫

表 2.7.3.3.3-2　主要評価項目の部分集団解析（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）（KLH2301 試験）

Item	Category	Group	N	n	%	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Two-sided 95% Confidence Interval Upper
Age (years)	<40	KLH-2109 200 mg	22	20	90.9	70.8	98.9
		Leuprorelin	24	22	91.7	73.0	99.0
	40<=	KLH-2109 200 mg	117	105	89.7	82.8	94.6
		Leuprorelin	117	106	90.6	83.8	95.2
BMI (kg/m^2)	<25	KLH-2109 200 mg	101	91	90.1	82.5	95.1
		Leuprorelin	96	89	92.7	85.6	97.0
	25<=	KLH-2109 200 mg	38	34	89.5	75.2	97.1
		Leuprorelin	45	39	86.7	73.2	94.9
Total PBAC Score (points)	<200	KLH-2109 200 mg	54	50	92.6	82.1	97.9
		Leuprorelin	58	57	98.3	90.8	100.0
	200<=	KLH-2109 200 mg	85	75	88.2	79.4	94.2
		Leuprorelin	83	71	85.5	76.1	92.3
Birth Experience	No	KLH-2109 200 mg	69	62	89.9	80.2	95.8
		Leuprorelin	69	64	92.8	83.9	97.6
	Yes	KLH-2109 200 mg	70	63	90.0	80.5	95.9
		Leuprorelin	72	64	88.9	79.3	95.1

Item	Category	Group	N	n	%	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
Uterus Volume (cm^3)	<=170	KLH-2109 200 mg	50	46	92.0	80.8	97.8
		Leuprorelin	49	47	95.9	86.0	99.5
	170<	KLH-2109 200 mg	89	79	88.8	80.3	94.5
		Leuprorelin	92	81	88.0	79.6	93.9
Type of Uterine Fibroids	Subserosal Fibroid	KLH-2109 200 mg	58	50	86.2	74.6	93.9
		Leuprorelin	48	47	97.9	88.9	99.9
	Intramural Fibroid	KLH-2109 200 mg	122	109	89.3	82.5	94.2
		Leuprorelin	120	108	90.0	83.2	94.7
	Submucosal Fibroid	KLH-2109 200 mg	24	20	83.3	62.6	95.3
		Leuprorelin	33	27	81.8	64.5	93.0
	Cervical Fibroid	KLH-2109 200 mg	3	3	100.0	29.2	100.0
		Leuprorelin	3	3	100.0	29.2	100.0

(Source: 5.3.5.1.1 表 24)

2) KLH2302 試験

表 2.7.3.3.3-3 に示す部分集団ごとに、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を算出し表 2.7.3.3.3-4 に、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を算出し表 2.7.3.3.3-5 に示した。

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は、いずれの部分集団でも KLH-2109 200 mg 群はプラセボ群と比較し高かった。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は、いずれの部分集団でも KLH-2109 200 mg 群はプラセボ群と比較し高かった。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よ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。

表 2.7.3.3.3-3　　主要評価項目の部分集団解析の集計項目及びカテゴリー（KLH2302 試験）

項目	カテゴリー
年齢	40 歳未満／40 歳以上
BMI	25.0 kg/m^2 未満／25.0 kg/m^2 以上
ベースラインの PBAC スコアの合計点 1)	200 点未満／200 点以上
ベースラインの NRS スコア最大値 2)	4 以上 7 未満／7 以上
出産経験	無／有
子宮体積	170 cm^3 以下／170 cm^3 超
子宮筋腫の種類	漿膜下筋腫／筋層内筋腫／粘膜下筋腫／子宮頚部筋腫

1) 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のみ解析
2) 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のみ解析

表 2.7.3.3.3-4　主要評価項目の部分集団解析（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）（KLH2302 試験）

Item	Category	Group	N	n	%	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
Age (years)	<40	KLH-2109 200 mg	14	13	92.9	66.1	99.8
		Placebo	5	0	0.0	0.0	52.2
	40<=	KLH-2109 200 mg	33	30	90.9	75.7	98.1
		Placebo	35	1	2.9	0.1	14.9
BMI (kg/m^2)	<25	KLH-2109 200 mg	35	31	88.6	73.3	96.8
		Placebo	23	0	0.0	0.0	14.8
	25<=	KLH-2109 200 mg	12	12	100.0	73.5	100.0
		Placebo	17	1	5.9	0.1	28.7
Total PBAC Score (points)	<200	KLH-2109 200 mg	20	19	95.0	75.1	99.9
		Placebo	12	0	0.0	0.0	26.5
	200<=	KLH-2109 200 mg	27	24	88.9	70.8	97.6
		Placebo	28	1	3.6	0.1	18.3
Birth Experience	No	KLH-2109 200 mg	22	19	86.4	65.1	97.1
		Placebo	19	0	0.0	0.0	17.6
	Yes	KLH-2109 200 mg	25	24	96.0	79.6	99.9
		Placebo	21	1	4.8	0.1	23.8
Uterus Volume (cm^3)	<=170	KLH-2109 200 mg	27	26	96.3	81.0	99.9
		Placebo	22	0	0.0	0.0	15.4
	170<	KLH-2109 200 mg	20	17	85.0	62.1	96.8
		Placebo	18	1	5.6	0.1	27.3
Type of Uterine Fibroids	Subserosal Fibroid	KLH-2109 200 mg	17	16	94.1	71.3	99.9
		Placebo	16	0	0.0	0.0	20.6
	Intramural Fibroid	KLH-2109 200 mg	41	37	90.2	76.9	97.3
		Placebo	37	1	2.7	0.1	14.2
	Submucosal Fibroid	KLH-2109 200 mg	4	3	75.0	19.4	99.4
		Placebo	2	0	0.0	0.0	84.2
	Cervical Fibroid	KLH-2109 200 mg	0	—	—	—	—
		Placebo	1	0	0.0	0.0	97.5

(Source: 5.3.5.1.2 表 23)

表 2.7.3.3.3-5　主要評価項目の部分集団解析（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）（KLH2302 試験）

Item	Category	Group	N	n	%	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
Age (years)	<40	KLH-2109 200 mg	14	8	57.1	28.9	82.3
		Placebo	6	1	16.7	0.4	64.1
	40<=	KLH-2109 200 mg	34	26	76.5	58.8	89.3
		Placebo	35	3	8.6	1.8	23.1
BMI (kg/m^2)	<25	KLH-2109 200 mg	36	24	66.7	49.0	81.4
		Placebo	23	3	13.0	2.8	33.6
	25<=	KLH-2109 200 mg	12	10	83.3	51.6	97.9
		Placebo	18	1	5.6	0.1	27.3
Maximum NRS Score	4<= <7	KLH-2109 200 mg	22	15	68.2	45.1	86.1
		Placebo	25	2	8.0	1.0	26.0
	7<=	KLH-2109 200 mg	26	19	73.1	52.2	88.4
		Placebo	16	2	12.5	1.6	38.3
Birth Experience	No	KLH-2109 200 mg	22	16	72.7	49.8	89.3
		Placebo	20	2	10.0	1.2	31.7
	Yes	KLH-2109 200 mg	26	18	69.2	48.2	85.7
		Placebo	21	2	9.5	1.2	30.4
Uterus Volume (cm^3)	<=170	KLH-2109 200 mg	27	18	66.7	46.0	83.5
		Placebo	23	2	8.7	1.1	28.0
	170<	KLH-2109 200 mg	21	16	76.2	52.8	91.8
		Placebo	18	2	11.1	1.4	34.7

Item	Category	Group	N	n	%	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
Type of Uterine Fibroids	Subserosal Fibroid	KLH-2109 200 mg	17	13	76.5	50.1	93.2
		Placebo	16	0	0.0	0.0	20.6
	Intramural Fibroid	KLH-2109 200 mg	42	30	71.4	55.4	84.3
		Placebo	38	4	10.5	2.9	24.8
	Submucosal Fibroid	KLH-2109 200 mg	4	2	50.0	6.8	93.2
		Placebo	2	0	0.0	0.0	84.2
	Cervical Fibroid	KLH-2109 200 mg	0	—	—	—	—
		Placebo	1	0	0.0	0.0	97.5

(Source: 5.3.5.1.2 表 24)

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法設定の経緯

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 濃度の低下が投与後 24 時間以上維持されたことから 1 日 1 回の投与が適切であると考えられた（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を設定した。

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 ヵ月とする。

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。

2.7.3.4.2 用量設定の経緯

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、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。

海外第 III 相試験（16-OBE2109-008 及び 16-OBE2109-009）でも、KLH-2109 200 mg 投与後 E2 濃度は投与後に速やかに低下し、治験薬投与期間を通じて維持され、有効性及び安全性が確認されている。

以上より、200 mg を KLH-2109 の申請用量とした。

2.7.3.5 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、4 週時で 12.67±1.28 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、2 週時で−17.93±40.67%、4 週時で−30.71±29.57%、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（Symptom Severity）のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、4 週時で−10.04±16.87、12 週時で−24.89±15.32 及び 24 週時で−24.60±15.55、UFS-QOL スコア（HRQL Total）（平均値±標準偏差）のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、4 週時で 7.80±15.99、12 週時で 17.02±20.04 及び 24 週時で 18.46±20.35 であり、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。

2.7.3.6 参考文献

1) Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. Br J Obstet Gynaecol. 1990;97:734-9.

2) Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain. 2005;113:9-19.

3) Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, et al. The UFS-QOL, a New Disease-Specific Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire for Leiomyomata. Obstet Gynecol. 2002;99:290-300.

2.7.3.7 付録

Table 14.2.1-14 Change from Baseline in Average NRS Score

Parameter: Average NRS Score

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Difference (vs Leuprorelin)	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Two-sided 95% Confidence Interval Upper
KLH-2109 200 mg	Day 1 to 28	68	-0.39	0.55	-1.8	-0.6	-0.4	-0.1	1.7	0.01	-0.28	0.29
	Day 29 to 56	66	-0.60	0.55	-2.3	-0.9	-0.6	-0.3	0.8	0.18	-0.01	0.37
	Day 57 to 84	64	-0.66	0.68	-2.3	-0.9	-0.6	-0.3	2.6	0.22	0.00	0.44
	28 days prior to Week 12	68	-0.65	0.68	-2.3	-0.9	-0.6	-0.3	2.6	0.11	-0.20	0.43
	Day 85 to 112	64	-0.75	0.61	-2.6	-1.1	-0.7	-0.4	1.1	0.13	-0.12	0.38
	Day 113 to 140	64	-0.70	0.74	-2.6	-1.1	-0.7	-0.4	2.5	0.21	-0.06	0.47
	Day 141 to 168	63	-0.68	0.93	-2.5	-1.1	-0.7	-0.4	3.8	0.24	-0.07	0.54
	28 days prior to EoA	68	-0.67	0.91	-2.5	-1.1	-0.7	-0.4	3.8	0.15	-0.22	0.51
Leuprorelin	Day 1 to 28	69	-0.40	1.06	-3.8	-0.7	-0.4	-0.2	7.0	---	---	---
	Day 29 to 56	68	-0.78	0.57	-3.2	-1.0	-0.7	-0.4	0.2	---	---	---
	Day 57 to 84	68	-0.88	0.60	-3.4	-1.0	-0.8	-0.5	0.1	---	---	---
	28 days prior to Week 12	69	-0.76	1.12	-3.4	-1.0	-0.8	-0.5	7.0	---	---	---
	Day 85 to 112	67	-0.88	0.81	-5.7	-1.0	-0.7	-0.4	0.6	---	---	---
	Day 113 to 140	66	-0.90	0.78	-5.7	-1.0	-0.7	-0.5	0.1	---	---	---
	Day 141 to 168	64	-0.92	0.81	-5.9	-1.0	-0.8	-0.5	0.2	---	---	---
	28 days prior to EoA	69	-0.82	1.23	-5.9	-1.0	-0.8	-0.5	7.0	---	---	---

EoA = End of Administration.
The analysis was performed for subjects with pain symptoms (a maximum NRS score of >=4 and an NRS score of >=1 for at least 2 days) at baseline (the period of one menstrual cycle immediately before the start of the treatment period).
28 days prior to Week 12: Day 57 to Day 84 for subjects reaching Week 12 and 28 days prior to the end of administration for subjects discontinued prior to Week 12.
Run Date: 2024-11-07 11:36

Table 14.2.1-14 Change from Baseline in Average NRS Score

Parameter: Average NRS Score

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Difference (vs Placebo)	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Two-sided 95% Confidence Interval Upper
KLH-2109 200 mg	Day 1 to 28	48	-0.59	0.71	-3.1	-0.7	-0.4	-0.2	0.6	-0.50	-0.76	-0.25
	Day 29 to 56	47	-1.01	0.78	-3.1	-1.2	-0.9	-0.5	0.4	-0.78	-1.05	-0.50
	Day 57 to 84	47	-1.07	0.79	-3.2	-1.5	-0.9	-0.5	0.4	-0.76	-1.05	-0.48
	28 days prior to EoA	48	-1.06	0.77	-3.2	-1.4	-0.9	-0.5	0.4	-0.79	-1.06	-0.51
Placebo	Day 1 to 28	41	-0.08	0.48	-0.9	-0.4	-0.1	0.2	1.2	---	---	---
	Day 29 to 56	40	-0.23	0.43	-1.2	-0.5	-0.2	0.0	0.8	---	---	---
	Day 57 to 84	40	-0.30	0.49	-1.4	-0.6	-0.3	0.0	1.1	---	---	---
	28 days prior to EoA	41	-0.27	0.48	-1.2	-0.6	-0.3	0.0	1.1	---	---	---

EoA = End of Administration.
Run Date: 2024-09-13 11:18

Table 14.2.1-15 Proportion of Days without Symptoms (NRS Score of 0)

Parameter: Proportion of Days without Symptoms (NRS Score of 0) (%)

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
KLH-2109 200 mg	Baseline	68	59.41	29.68	0.0	44.2	67.9	85.2	93.1
	Day 1 to 28	68	68.99	30.44	0.0	62.5	78.2	90.9	100.0
	Day 29 to 56	66	76.89	34.61	0.0	62.5	100.0	100.0	100.0
	Day 57 to 84	64	80.25	34.22	0.0	72.2	100.0	100.0	100.0
	28 days prior to Week 12	68	79.53	33.66	0.0	69.8	100.0	100.0	100.0
	Day 85 to 112	64	83.33	33.16	0.0	85.4	100.0	100.0	100.0
	Day 113 to 140	64	82.27	33.29	0.0	83.1	100.0	100.0	100.0
	Day 141 to 168	63	84.90	33.12	0.0	95.0	100.0	100.0	100.0
	28 days prior to EoA	68	83.70	32.65	0.0	85.7	100.0	100.0	100.0
Leuprorelin	Baseline	69	65.38	22.70	0.0	46.7	70.4	84.0	94.1
	Day 1 to 28	69	76.80	24.37	0.0	68.0	85.2	92.9	100.0
	Day 29 to 56	68	87.65	23.34	3.6	88.6	100.0	100.0	100.0
	Day 57 to 84	68	92.15	19.41	0.0	96.1	100.0	100.0	100.0
	28 days prior to Week 12	69	90.81	22.23	0.0	96.0	100.0	100.0	100.0
	Day 85 to 112	67	92.32	19.50	7.4	96.4	100.0	100.0	100.0
	Day 113 to 140	66	93.11	18.46	0.0	96.4	100.0	100.0	100.0
	Day 141 to 168	64	93.69	18.68	4.5	100.0	100.0	100.0	100.0
	28 days prior to EoA	69	92.81	21.00	0.0	100.0	100.0	100.0	100.0

EoA = End of Administration.
The analysis was performed for subjects with pain symptoms (a maximum NRS score of >=4 and an NRS score of >=1 for at least 2 days) at baseline (the period of one menstrual cycle immediately before the start of the treatment period).
28 days prior to Week 12: Day 57 to Day 84 for subjects reaching Week 12 and 28 days prior to the end of administration for subjects discontinued prior to Week 12.
Run Date: 2024-11-07 11:36

Table 14.2.1-16 Change from Baseline in Proportion of Days without Symptoms (NRS Score of 0)

Parameter: Proportion of Days without Symptoms (NRS Score of 0) (%)

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Difference (vs Placebo)	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Two-sided 95% Confidence Interval Upper
KLH-2109 200 mg	Day 1 to 28	48	11.56	21.83	-60.8	0.4	11.1	19.9	69.3	8.41	0.89	15.94
	Day 29 to 56	47	22.38	25.74	-41.7	9.6	17.2	31.3	96.4	16.70	7.99	25.41
	Day 57 to 84	47	25.34	23.97	-24.7	13.9	20.8	31.6	96.4	18.06	9.65	26.46
	28 days prior to EoA	48	25.43	23.60	-24.7	14.1	20.6	31.2	96.4	18.28	9.99	26.56
Placebo	Day 1 to 28	41	3.15	11.38	-20.1	-2.2	1.8	9.5	26.4	---	---	---
	Day 29 to 56	40	5.68	11.09	-11.3	-2.5	3.6	11.3	34.5	---	---	---
	Day 57 to 84	40	7.28	12.80	-29.2	0.0	6.9	13.8	41.7	---	---	---
	28 days prior to EoA	41	7.16	13.43	-29.2	0.0	7.4	11.1	39.6	---	---	---

EoA = End of Administration.
Run Date: 2024-09-13 11:18

Table 14.2.1-27 Categorical Analysis of Hemoglobin

Parameter: Hemoglobin (g/dL)

			<12				12<=			
					Two-sided 95% Confidence Interval				Two-sided 95% Confidence Interval	
Group	Time (weeks)	N	n	%	Lower	Upper	n	%	Lower	Upper
KLH-2109 200 mg	Screening	143	57	39.9	31.8	48.4	86	60.1	51.6	68.2
	Run-in	143	72	50.3	41.9	58.8	71	49.7	41.2	58.1
	Baseline	143	67	46.9	38.5	55.4	76	53.1	44.6	61.5
	Week 4	140	37	26.4	19.3	34.5	103	73.6	65.5	80.7
	Week 8	137	26	19.0	12.8	26.6	111	81.0	73.4	87.2
	Week 12	135	25	18.5	12.4	26.1	110	81.5	73.9	87.6
	Week 16	135	14	10.4	5.8	16.8	121	89.6	83.2	94.2
	Week 20	131	12	9.2	4.8	15.5	119	90.8	84.5	95.2
	Week 24	132	9	6.8	3.2	12.5	123	93.2	87.5	96.8
	End of Treatment	142	11	7.7	3.9	13.4	131	92.3	86.6	96.1
	Follow-up Week 4	116	23	19.8	13.0	28.3	93	80.2	71.7	87.0
	End of Follow-up	142	29	20.4	14.1	28.0	113	79.6	72.0	85.9
Leuprorelin	Screening	144	56	38.9	30.9	47.4	88	61.1	52.6	69.1
	Run-in	144	64	44.4	36.2	52.9	80	55.6	47.1	63.8
	Baseline	144	60	41.7	33.5	50.2	84	58.3	49.8	66.5
	Week 4	140	35	25.0	18.1	33.0	105	75.0	67.0	81.9
	Week 8	140	26	18.6	12.5	26.0	114	81.4	74.0	87.5
	Week 12	137	18	13.1	8.0	20.0	119	86.9	80.0	92.0
	Week 16	136	12	8.8	4.6	14.9	124	91.2	85.1	95.4
	Week 20	133	10	7.5	3.7	13.4	123	92.5	86.6	96.3

Run Date: 2024-11-07 11:36

Table 14.2.1-27 Categorical Analysis of Hemoglobin

Parameter: Hemoglobin (g/dL)

			<12				12<=			
					Two-sided 95% Confidence Interval				Two-sided 95% Confidence Interval	
Group	Time (weeks)	N	n	%	Lower	Upper	n	%	Lower	Upper
	Week 24	131	11	8.4	4.3	14.5	120	91.6	85.5	95.7
	End of Treatment	144	15	10.4	5.9	16.6	129	89.6	83.4	94.1
	Follow-up Week 4	130	9	6.9	3.2	12.7	121	93.1	87.3	96.8
	End of Follow-up	144	10	6.9	3.4	12.4	134	93.1	87.6	96.6

Run Date: 2024-11-07 11:36

Table 14.2.1-27 Categorical Analysis of Hemoglobin

Parameter: Hemoglobin (g/dL)

			<12				12<=			
					Two-sided 95% Confidence Interval				Two-sided 95% Confidence Interval	
Group	Time	N	n	%	Lower	Upper	n	%	Lower	Upper
KLH-2109 200 mg	Screening	48	22	45.8	31.4	60.8	26	54.2	39.2	68.6
	Run-in	48	26	54.2	39.2	68.6	22	45.8	31.4	60.8
	Baseline	48	26	54.2	39.2	68.6	22	45.8	31.4	60.8
	Week 4	47	11	23.4	12.3	38.0	36	76.6	62.0	87.7
	Week 8	47	8	17.0	7.6	30.8	39	83.0	69.2	92.4
	Week 12	46	6	13.0	4.9	26.3	40	87.0	73.7	95.1
	End of Treatment	48	6	12.5	4.7	25.2	42	87.5	74.8	95.3
	Follow-up Week 4	48	17	35.4	22.2	50.5	31	64.6	49.5	77.8
	End of Follow-up	48	17	35.4	22.2	50.5	31	64.6	49.5	77.8
Placebo	Screening	41	10	24.4	12.4	40.3	31	75.6	59.7	87.6
	Run-in	41	17	41.5	26.3	57.9	24	58.5	42.1	73.7
	Baseline	41	18	43.9	28.5	60.3	23	56.1	39.7	71.5
	Week 4	40	13	32.5	18.6	49.1	27	67.5	50.9	81.4
	Week 8	39	11	28.2	15.0	44.9	28	71.8	55.1	85.0
	Week 12	40	14	35.0	20.6	51.7	26	65.0	48.3	79.4
	End of Treatment	41	14	34.1	20.1	50.6	27	65.9	49.4	79.9
	Follow-up Week 4	41	15	36.6	22.1	53.1	26	63.4	46.9	77.9
	End of Follow-up	41	15	36.6	22.1	53.1	26	63.4	46.9	77.9

Run Date: 2024-09-13 11:18

Table 14.2.1-21 Hematocrit

Parameter: Hematocrit (%)

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
KLH-2109 200 mg	Screening	143	38.69	3.75	30.3	36.0	39.1	41.5	47.2
	Run-in	143	37.78	3.56	28.1	35.3	38.1	40.1	48.1
	Baseline	143	38.11	3.57	28.9	35.9	38.4	40.7	45.5
	Week 4	140	40.25	3.22	28.5	38.3	40.5	42.5	50.8
	Week 8	137	40.99	2.85	34.7	39.0	41.2	42.9	49.4
	Week 12	135	40.88	2.80	34.8	38.9	41.1	42.8	48.1
	Week 16	135	41.05	2.44	35.2	39.5	41.2	42.7	46.0
	Week 20	131	41.10	2.60	33.6	39.8	41.3	42.8	47.2
	Week 24	132	41.07	2.58	31.2	39.4	41.1	42.8	49.7
	End of Treatment	142	40.89	2.86	28.5	39.4	41.1	42.8	49.7
	Follow-up Week 4	116	39.78	2.75	32.6	38.1	39.7	41.7	45.7
	End of Follow-up	142	39.90	2.78	32.6	38.1	40.1	42.0	47.9
Leuprorelin	Screening	143	38.67	3.65	29.3	36.1	39.3	41.6	46.1
	Run-in	144	37.65	3.80	27.8	34.8	38.2	40.6	46.8
	Baseline	144	37.81	3.77	26.2	35.7	38.1	40.8	44.9
	Week 4	140	40.17	3.16	29.4	38.2	40.3	42.6	48.7
	Week 8	140	41.23	3.02	32.2	39.5	41.4	43.3	48.4
	Week 12	137	41.22	2.77	34.3	39.4	41.3	43.1	47.2
	Week 16	136	41.54	2.60	34.7	40.0	41.7	43.2	47.4
	Week 20	133	41.47	2.50	34.0	39.9	41.6	43.0	47.8
	Week 24	131	41.53	2.49	35.5	39.7	41.8	43.2	47.4
	End of Treatment	144	41.29	2.84	27.5	39.5	41.6	43.2	47.4

Run Date: 2024-11-07 11:36

Table 14.2.1-21 Hematocrit

Parameter: Hematocrit (%)

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	Follow-up Week 4	130	41.77	2.64	33.2	39.8	41.6	43.8	48.3
	End of Follow-up	144	41.76	2.60	33.2	39.9	41.7	43.8	48.3

Table 14.2.1-23 Iron

Parameter: Iron (ug/dL)

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
KLH-2109 200 mg	Screening	143	78.4	70.7	12	29	62	97	422
	Run-in	143	61.1	50.0	9	30	54	75	374
	Baseline	143	62.2	43.8	9	29	53	84	229
	Week 4	140	87.5	52.5	11	46	78	114	303
	Week 8	137	90.7	47.3	17	58	86	119	280
	Week 12	136	89.3	42.7	13	56	84	120	210
	Week 16	135	91.8	40.0	11	62	90	117	202
	Week 20	131	90.7	37.8	13	70	85	112	197
	Week 24	132	92.0	39.5	10	63	91	117	215
	End of Treatment	142	93.7	43.5	6	63	94	120	303
	Follow-up Week 4	116	76.8	38.8	14	47	73	96	197
	End of Follow-up	142	78.3	38.5	14	49	75	98	197
Leuprorelin	Screening	144	73.6	51.1	7	34	64	94	343
	Run-in	144	56.3	36.0	7	27	50	78	195
	Baseline	144	58.5	39.4	8	31	52	76	292
	Week 4	140	77.8	50.8	14	43	69	99	369
	Week 8	140	85.5	38.0	15	55	86	114	187
	Week 12	137	87.4	40.3	20	61	80	118	214
	Week 16	136	92.7	38.1	21	64	91	117	212
	Week 20	133	92.4	37.1	25	67	90	116	220
	Week 24	131	93.7	34.3	20	71	92	120	184
	End of Treatment	144	92.3	37.8	18	68	90	118	223

Run Date: 2024-11-07 11:36

Table 14.2.1-23 Iron

Parameter: Iron (ug/dL)

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	Follow-up Week 4	130	95.0	35.5	29	69	96	118	244
	End of Follow-up	144	92.9	35.6	25	68	94	118	244

Run Date: 2024-11-07 11:36

Table 14.2.1-25 Ferritin

Parameter: Ferritin (ng/mL)

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
KLH-2109 200 mg	Screening	143	30.49	48.87	1.3	8.0	15.2	29.5	430.0
	Run-in	143	29.30	35.72	1.5	7.6	15.7	41.2	253.0
	Baseline	143	26.07	26.71	2.1	9.1	17.1	34.5	171.0
	Week 4	140	32.71	35.46	1.4	8.9	22.0	43.9	228.0
	Week 8	137	38.44	41.11	1.2	12.4	28.2	47.3	292.0
	Week 12	136	42.86	40.69	1.7	14.4	30.4	58.1	216.0
	Week 16	135	44.98	42.37	1.7	14.3	36.2	60.7	239.0
	Week 20	131	46.64	42.98	1.6	17.4	33.5	68.2	261.0
	Week 24	132	49.24	44.21	2.9	17.4	38.6	65.8	277.0
	End of Treatment	142	47.62	43.35	2.0	17.0	36.4	64.3	277.0
	Follow-up Week 4	116	36.26	32.49	2.3	14.6	26.1	50.0	198.0
	End of Follow-up	142	38.93	40.88	2.3	14.9	28.6	51.6	341.0
Leuprorelin	Screening	144	30.59	52.87	1.3	7.6	16.6	32.4	412.0
	Run-in	144	26.92	38.73	1.5	7.1	16.4	33.5	384.0
	Baseline	144	24.42	20.14	1.0	8.9	19.7	36.5	112.0
	Week 4	140	27.98	26.96	1.0	8.7	21.2	37.2	160.0
	Week 8	140	35.12	30.93	2.9	10.6	27.9	50.5	156.0
	Week 12	137	39.68	34.22	3.1	12.3	30.4	50.6	149.0
	Week 16	136	43.16	33.73	4.0	15.9	36.3	59.1	157.0
	Week 20	133	45.75	33.36	4.4	18.7	38.4	65.3	157.0
	Week 24	131	44.65	32.86	4.3	19.8	37.9	63.8	155.0
	End of Treatment	144	44.65	34.83	4.2	18.4	37.5	64.4	173.0

Run Date: 2024-11-07 11:36

Table 14.2.1-25 Ferritin

Parameter: Ferritin (ng/mL)

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	Follow-up Week 4	130	47.29	35.71	5.7	20.0	39.5	65.4	204.0
	End of Follow-up	144	46.02	35.38	4.1	19.4	39.0	63.9	204.0

Run Date: 2024-11-07 11:36

Table 14.2.1-21 Hematocrit

Parameter: Hematocrit (%)

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
KLH-2109 200 mg	Screening	48	38.04	3.76	29.4	35.1	39.3	41.0	44.0
	Run-in	48	37.32	3.83	27.6	35.2	36.8	39.9	44.1
	Baseline	48	37.83	3.39	31.4	34.9	37.2	40.0	44.6
	Week 4	47	40.01	2.83	33.2	38.6	39.7	42.3	46.3
	Week 8	47	40.34	2.82	33.6	38.5	40.3	42.4	46.3
	Week 12	46	40.59	2.78	35.0	38.6	40.3	42.8	46.3
	End of Treatment	48	40.66	2.75	35.0	38.7	40.4	42.9	46.3
	Follow-up Week 4	48	39.26	2.89	33.4	37.1	39.1	41.1	45.8
	End of Follow-up	48	39.26	2.89	33.4	37.1	39.1	41.1	45.8
Placebo	Screening	41	39.19	3.59	30.8	37.9	39.6	42.0	45.3
	Run-in	41	38.08	3.34	30.8	36.4	38.3	41.0	43.0
	Baseline	41	38.68	3.15	31.2	36.6	38.5	41.6	43.9
	Week 4	40	38.64	3.32	28.5	37.0	38.4	41.7	44.1
	Week 8	39	39.34	3.35	31.0	37.3	39.4	42.0	45.0
	Week 12	40	38.72	3.96	28.5	36.1	38.7	42.3	47.4
	End of Treatment	41	38.84	3.98	28.5	36.2	38.8	42.3	47.4
	Follow-up Week 4	41	38.96	3.33	30.4	36.4	39.1	41.3	44.6
	End of Follow-up	41	38.96	3.33	30.4	36.4	39.1	41.3	44.6

Run Date: 2024-09-13 11:18

Table 14.2.1-23 Iron

Parameter: Iron (ug/dL)

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
KLH-2109 200 mg	Screening	48	72.5	49.5	6	31	67	98	247
	Run-in	48	64.5	46.5	15	36	53	86	280
	Baseline	48	56.2	33.2	16	30	51	69	174
	Week 4	47	80.1	35.4	15	56	82	99	180
	Week 8	47	88.6	43.6	18	57	79	121	192
	Week 12	46	90.7	37.4	22	66	90	120	188
	End of Treatment	48	90.4	36.6	22	69	89	117	188
	Follow-up Week 4	48	83.3	52.8	13	42	63	118	192
	End of Follow-up	48	83.3	52.8	13	42	63	118	192
Placebo	Screening	41	76.4	46.4	9	45	66	110	189
	Run-in	41	60.5	33.9	12	34	65	83	154
	Baseline	41	72.5	48.0	13	40	63	91	274
	Week 4	40	70.5	40.7	11	36	68	103	154
	Week 8	39	87.6	64.3	13	35	77	114	323
	Week 12	40	83.6	46.5	13	49	84	114	241
	End of Treatment	41	82.6	46.3	13	49	83	112	241
	Follow-up Week 4	41	87.7	59.7	12	48	77	116	313
	End of Follow-up	41	87.7	59.7	12	48	77	116	313

Run Date: 2024-09-13 11:18

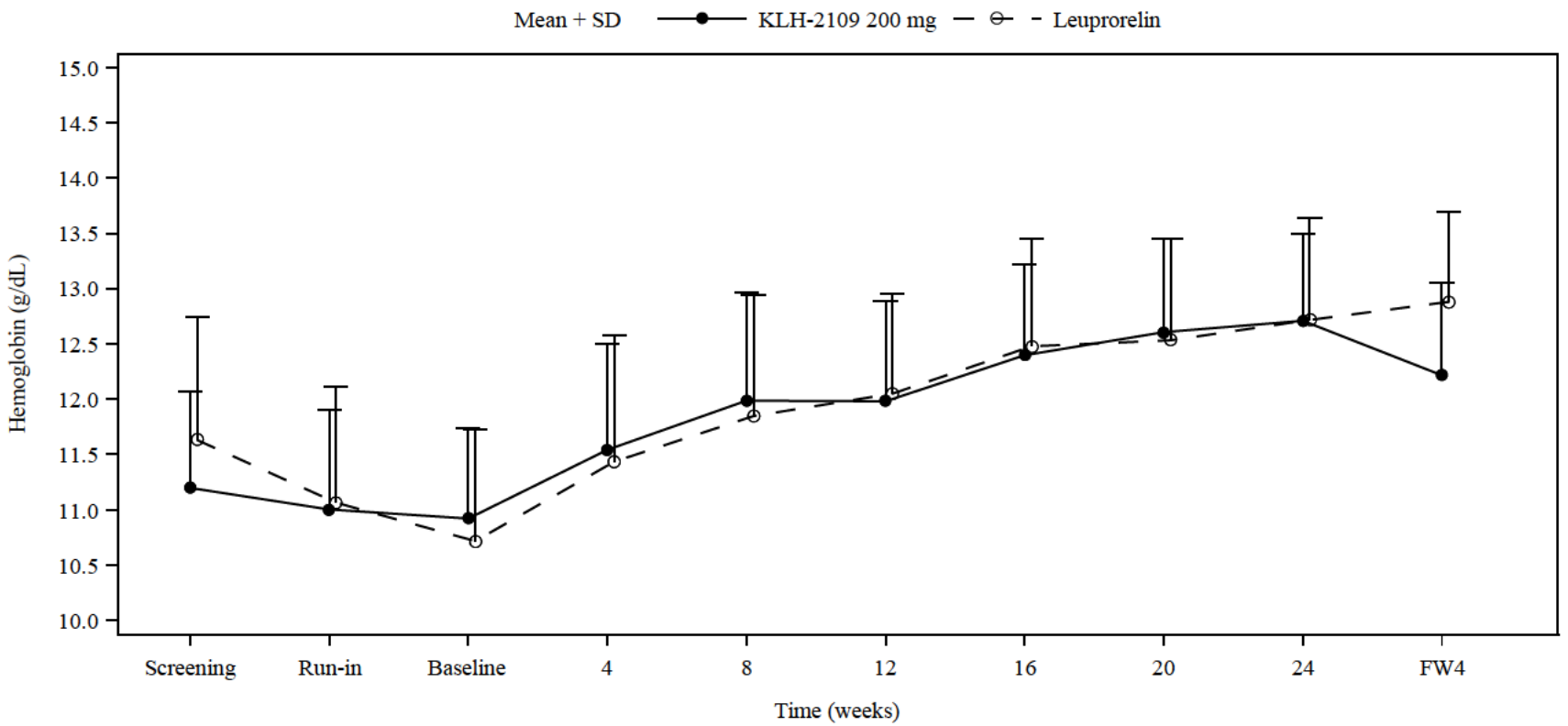
Table 14.2.1-25 Ferritin

Parameter: Ferritin (ng/mL)

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
KLH-2109 200 mg	Screening	48	23.19	19.90	1.0	7.3	15.5	39.2	98.4
	Run-in	48	24.96	18.83	1.0	8.0	20.6	41.0	72.7
	Baseline	48	25.04	19.13	4.2	8.0	18.6	36.5	78.9
	Week 4	47	31.96	24.31	4.5	10.9	27.0	47.3	95.0
	Week 8	47	40.43	31.86	4.5	10.6	38.6	52.4	137.0
	Week 12	46	41.22	27.10	5.1	15.7	45.4	59.4	93.5
	End of Treatment	48	41.02	26.54	5.1	17.0	44.5	59.2	93.5
	Follow-up Week 4	48	30.49	21.40	4.4	12.0	26.2	43.0	88.0
	End of Follow-up	48	30.49	21.40	4.4	12.0	26.2	43.0	88.0
Placebo	Screening	41	30.81	32.63	2.3	7.7	19.0	38.2	175.0
	Run-in	41	32.54	30.64	1.5	11.0	25.3	40.6	150.0
	Baseline	41	33.72	33.26	4.5	12.2	23.3	43.6	155.0
	Week 4	40	31.77	32.40	2.9	9.6	21.1	38.5	151.0
	Week 8	39	28.57	27.91	2.3	7.9	20.1	36.8	117.0
	Week 12	40	27.84	26.49	4.1	10.1	19.5	38.1	126.0
	End of Treatment	41	28.67	26.69	4.1	10.5	19.8	41.9	126.0
	Follow-up Week 4	41	26.94	29.79	3.2	9.2	18.8	30.9	163.0
	End of Follow-up	41	26.94	29.79	3.2	9.2	18.8	30.9	163.0

Run Date: 2024-09-13 11:18

Figure 14.2.1-38 Hemoglobin - Subgroup: Baseline Hemoglobin - <12 and Oral Iron - No

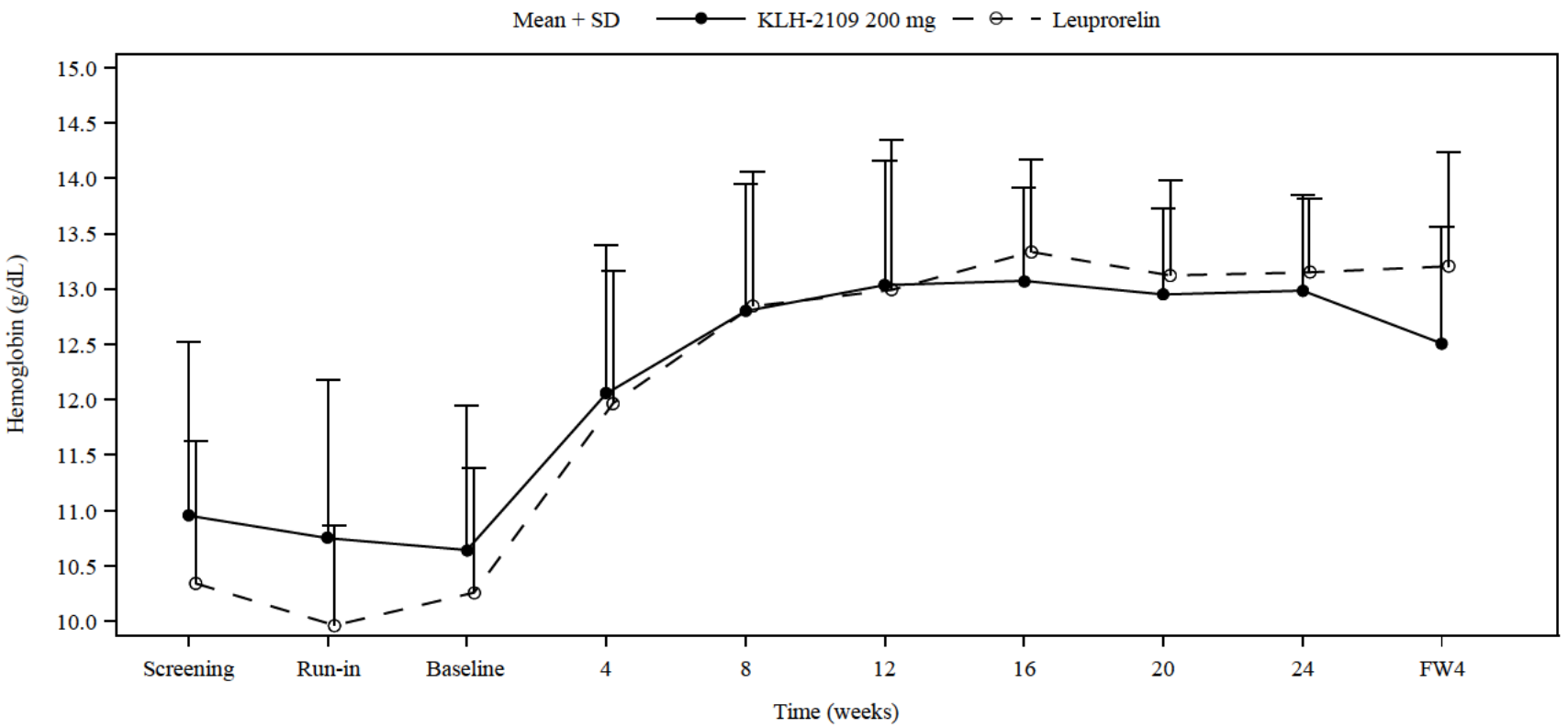


Number of Subjects

Time (weeks)	Screening	Run-in	Baseline	4	8	12	16	20	24	FW4
KLH-2109 200 mg	39	39	39	38	37	36	37	34	35	32
Leuprorelin	36	36	36	34	34	32	32	31	31	30

Run Date: 2024-11-07 11:36

Figure 14.2.1-40 Hemoglobin - Subgroup: Baseline Hemoglobin - <12 and Oral Iron - Yes

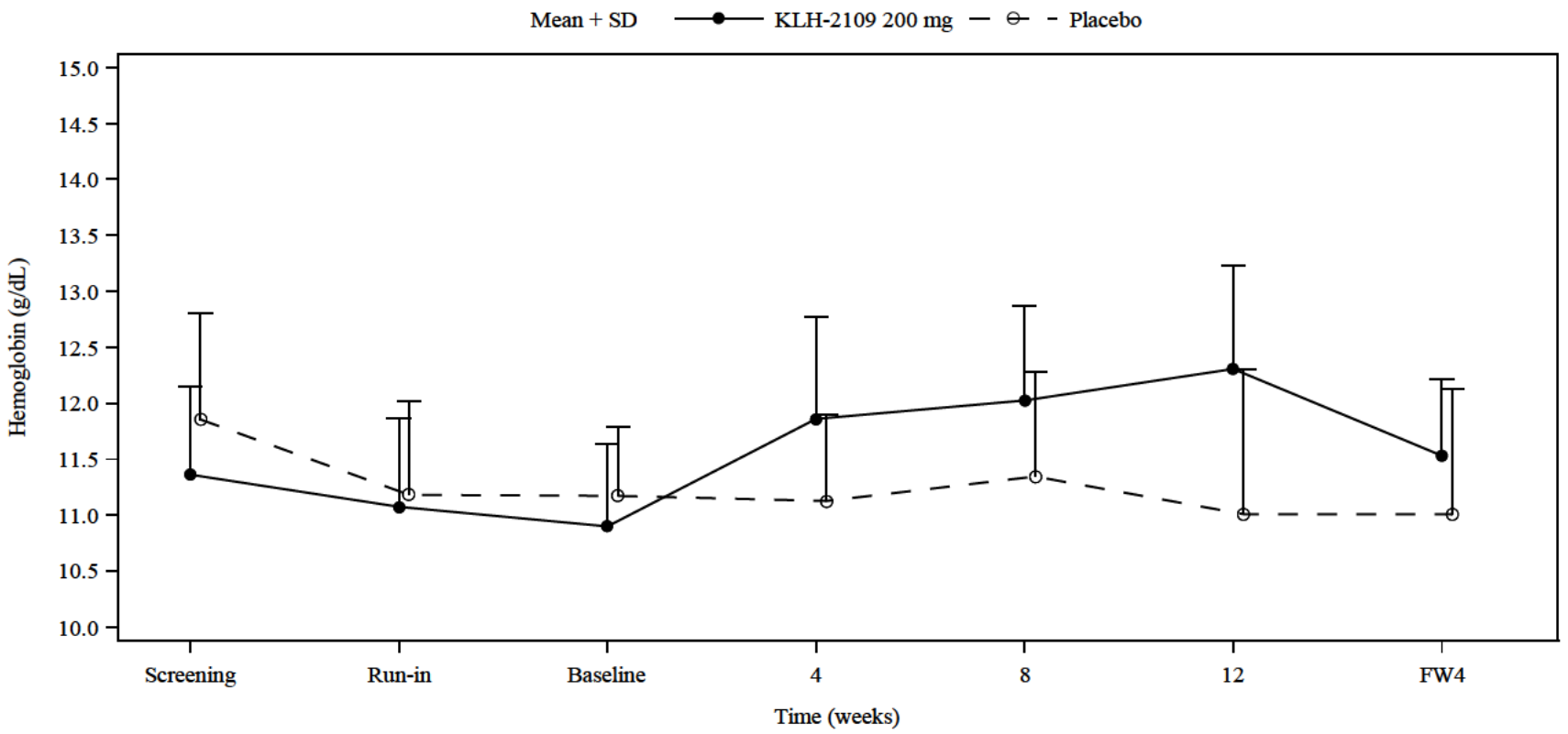


Number of Subjects

Time (weeks)	Screening	Run-in	Baseline	4	8	12	16	20	24	FW4
KLH-2109 200 mg	28	28	28	27	26	26	26	26	26	25
Leuprorelin	24	24	24	23	23	23	23	23	22	23

Run Date: 2024-11-07 11:36

Figure 14.2.1-38 Hemoglobin - Subgroup: Baseline Hemoglobin - <12 and Oral Iron - No

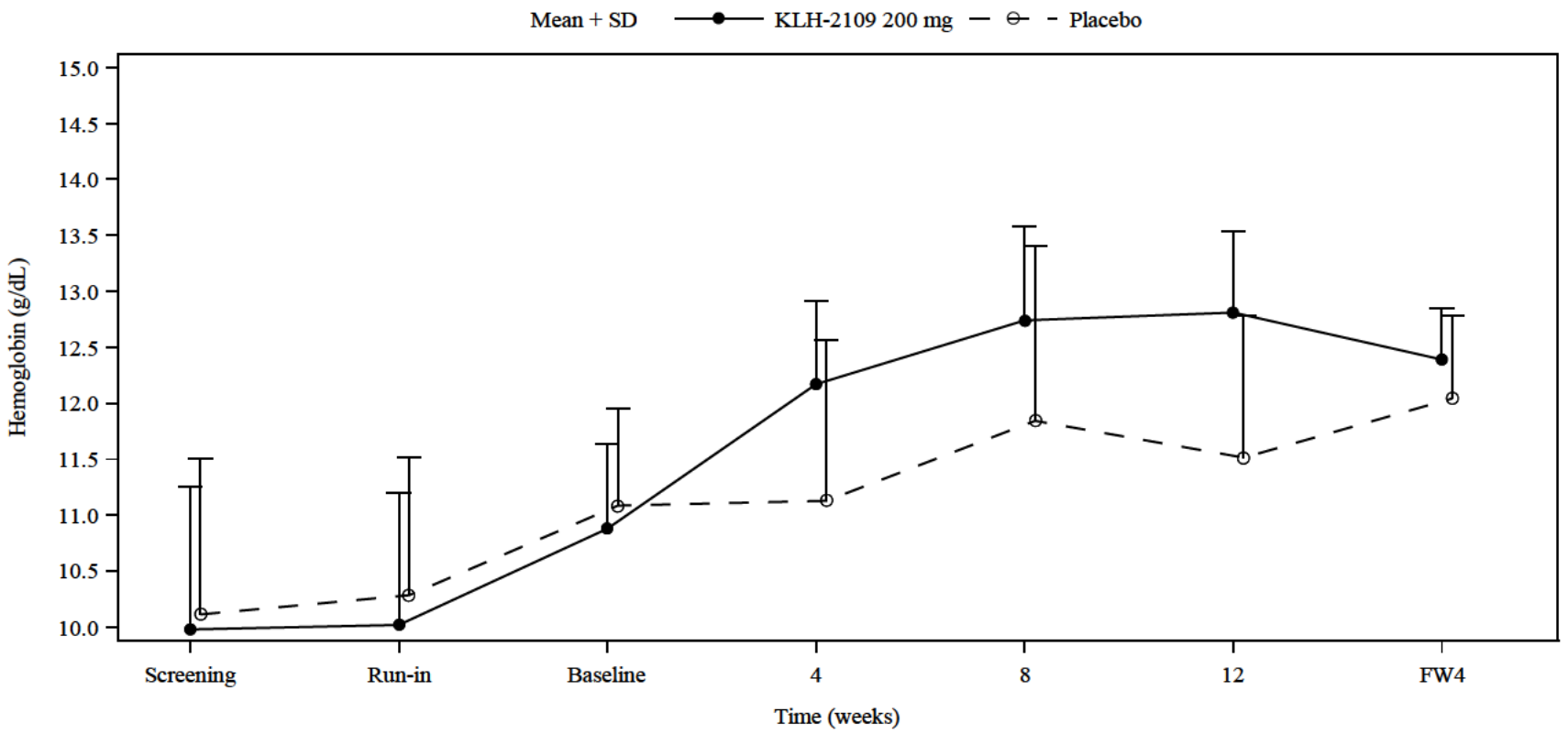


Number of Subjects

Time (weeks)	Screening	Run-in	Baseline	4	8	12	FW4
KLH-2109 200 mg	16	16	16	15	16	16	16
Placebo	11	11	11	11	11	11	11

Run Date: 2024-09-13 11:18

Figure 14.2.1-40 Hemoglobin - Subgroup: Baseline Hemoglobin - <12 and Oral Iron - Yes



Number of Subjects

Time (weeks)	Screening	Run-in	Baseline	4	8	12	FW4
KLH-2109 200 mg	10	10	10	10	10	10	10
Placebo	7	7	7	7	7	7	7

Run Date: 2024-09-13 11:18