目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 解析対象集団 10
2.7.4.1.1.2 安全性評価項目 10
2.7.4.1.1.3 統合解析 10
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 12
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 13
2.7.4.2 有害事象 21
2.7.4.2.1 有害事象の解析 21
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 24
2.7.4.2.1.2 死亡 32
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 33
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 37
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 45
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 60
2.7.4.3 臨床検査値の評価 61
2.7.4.3.1 肝機能検査値 61
2.7.4.3.2 脂質 66
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 67
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重 67
2.7.4.4.2 12 誘導心電図 67
2.7.4.4.3 骨密度 71
2.7.4.4.4 骨代謝マーカー 73
2.7.4.4.4.1 BAP 73
2.7.4.4.4.2 血清 NTx 及び TRACP-5b 74
2.7.4.4.5 治験薬最終投与から月経回復までの期間 75
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 75
2.7.4.5.1 内因性要因 75
2.7.4.5.1.1 部分集団解析 75
2.7.4.5.1.2 肝機能低下者 77
2.7.4.5.1.3 腎機能低下者 77
2.7.4.5.2 外因性要因 78
2.7.4.5.3 薬物相互作用 78
2.7.4.5.4 妊婦及び授乳時の使用 78
2.7.4.5.5 過量投与 79

2.7.4.5.6 薬物乱用 79
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 79
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 79
2.7.4.6 市販後データ 80
2.7.4.7 参考文献 81
2.7.4.8 付録 82

略号一覧

略号	略していない表現	内容
ABT	Add-Back Therapy	アドバック療法
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotranseferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the Concentration-time Curve	濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area Under the Concentration-time Curve from Time 0 to Infinity	0～無限大時間までの濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0-t/last}$	Area Under the Concentration-time Curve from Time 0 to the Time of the Last Quantifiable Concentration	投与後 0 時間から最終定量可能時間までの濃度–時間曲線下面積
BAP	Bone Specific Alkaline Phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
C_{max}	Maximum (maximal) Plasma Concentration	最大（最高）血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry	二重エネルギーX 線吸収測定法
E2	Estradiol	エストラジオール
γ-GTP	γ-glutamyl Transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NTx	Type I Collagen Cross-linked N-telopeptides	I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
PT	Preffered Term	基本語
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
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
TRACP-5b	Tartrate-Resistant Acid Phosphatase-5b	酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ
ULN	Upper Limit of Normal	基準値上限

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

KLH-2109（以下、本剤）の安全性を評価した試験の一覧を表 2.7.4.1.1-1、表 2.7.4.1.1-2 及び表 2.7.4.1.1-3 に示した。

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

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

表 2.7.4.1.1-1　　臨床的安全性試験の要約（評価資料）～患者対象試験

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	安全性解析対象集団/登録時の被験者数	投与期間	安全性評価項目
KLH2301 5.3.5.1.1	国内 38 施設	無作為化 二重盲検 並行群間 リュープロレリン酢酸塩対照	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	・有害事象 ・臨床検査 ・バイタルサイン、体重 ・12 誘導心電図 ・骨代謝マーカー ・骨密度 ・治験薬最終投与から月経回復までの期間
KLH2302 5.3.5.1.2	国内 21 施設	無作為化 二重盲検 並行群間 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 又はプラセボ 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	・有害事象 ・臨床検査 ・バイタルサイン、体重 ・12 誘導心電図 ・治験薬最終投与から月経回復までの期間

表 2.7.4.1.1-2　　臨床的安全性試験の要約（評価資料）～第 I 相臨床試験及び臨床薬理試験

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	安全性解析対象集団/登録時の被験者数	投与期間
KLH1101 5.3.3.1.1	海外 1 施設	二重盲検 プラセボ対照	健康閉経前・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 単回経口投与 反復投与パート： KLH-2109 100、200、400 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	単回投与パート： KLH-2109 12.5 mg 群　6/6 例 KLH-2109 25 mg 群　6/6 例 KLH-2109 50 mg 群　6/6 例 KLH-2109 100 mg 群　12/12 例 KLH-2109 200 mg 群　6/6 例 KLH-2109 400 mg 群　6/6 例 プラセボ群　7/7 例 反復投与パート： KLH-2109 100 mg 群　12/12 例 KLH-2109 200 mg 群　12/12 例 KLH-2109 400 mg 群　11/11 例 プラセボ群　10/10 例	単回投与パート： 単回投与 反復投与パート： 単回投与+7 日間
17-OBE2109-001 5.3.4.1.1	海外 1 施設	パート 1： 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 パート 2： 無作為化 二重盲検 モキシフロキサシン陽性対照 4 期クロスオーバー	健康閉経前女性	パート 1： KLH-2109 700 mg 又はプラセボ 単回経口投与 パート 2： KLH-2109 200、700 mg、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボ 単回経口投与	パート 1： KLH-2109 700 mg 群　6/6 例 プラセボ群　2/2 例 パート 2：　48/48 例	単回投与

表 2.7.4.1.1-3　　臨床的安全性試験の要約（参考資料）

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	安全性解析対象集団/登録時の被験者数	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 を含む 2 種類の製剤 単回経口投与	KLH-2109 200 mg 群　20/20 例	単回投与
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) 単回経口投与	[^{14}C]KLH-2109 液剤 70 ml 群　6/6 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 単回経口投与	KLH-2109 200 mg 群　24/24 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 単回経口投与	KLH-2109 200 mg 群　33/33 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 空腹時単回経口投与（Day1） KLH-2109 200 mg 食後単回経口投与（Day2） ステージ 2： KLH-2109 200 mg を空腹時反復経口投与（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　22/24 例	単回投与 +8 日間反復投与
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 I 期： KLH-2109 200 mg 単回経口投与 第 II 期： KLH-2109 200 mg 及びリファンピシリン 600 mg 単回経口投与	KLH-2109 200 mg 群　12/12 例	単回投与 (I 期と II 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 1 日 1 回反復経口投与（Day 3～8） レパグリニド 0.5 mg 単回経口投与（Day 1 及び 8）	KLH-2109 200 mg 群　18/18 例	6 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	安全性解析対象集団/登録時の被験者数	投与期間
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 単回経口投与（Day3） ベンジルペニシリン 600 mg 単回筋肉内投与（Day1 及び 3）	KLH-2109 200 mg 群　15/15 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 I 期： ピタバスタチン 1 mg 単回経口投与（Day1） 第 II 期： ピタバスタチン 1 mg と KLH-2109 200 mg 単回併用投与（Day1）	KLH-2109 200 mg 群　25/26 例	単回投与
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	KLH-2109 100 mg 群　100/114 例 KLH-2109 100 mg+ABT*群　109/116 例 KLH-2109 200 mg 群　106/115 例 KLH-2109 200 mg+ABT*群　107/115 例 プラセボ群　104/114 例	52 週間
16-OBE2109-009 5.3.5.1.4	海外 95 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	KLH-2109 100 mg 群　99/107 例 KLH-2109 100 mg+ABT*群　102/108 例 KLH-2109 200 mg 群　104/107 例 KLH-2109 200 mg+ABT*群　101/106 例 プラセボ群　105/107 例	52 週間
KLH1201 5.3.5.4.1	国内 8 施設	無作為化 非盲検	子宮内膜症患者	KLH-2109 50 又は 200 mg 1 日 1 回経口投与	KLH-2109 50 mg 群　12/12 例 KLH-2109 200 mg 群　12/13 例	8 週間
KLH1202 5.3.5.4.2	国内 20 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	子宮内膜症患者	KLH-2109 50、100、200 mg 又は プラセボ 1 日 1 回経口投与	KLH-2109 50 mg 群　29/29 例 KLH-2109 100 mg 群　26/26 例 KLH-2109 200 mg 群　28/29 例 プラセボ群　24/25 例	12 週間
KLH1203 5.3.5.4.3	国内 6 施設	無作為化 非盲検	子宮内膜症患者	KLH-2109 75 又は 150 mg 1 日 1 回経口投与	KLH-1209 75 mg 群　11/12 例 KLH-1209 150 mg 群　10/10 例	8 週間

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	安全性解析対象集団/登録時の被験者数	投与期間
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 78/78 例 KLH-2109 50 mg 群 86/86 例 KLH-2109 75 mg 群 77/76 例 KLH-2109 100 mg 群 85/85 例 プラセボ群 86/87 例 リュープロレリン酢酸塩群 43/43 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 49/49 例 KLH-2109 75 mg 群 114/115 例 KLH-2109 100 mg 群 52/53 例 KLH-2109 200 mg 群 57/57 例 プラセボ群 55/54 例	Part A： 12 週間 Part B： 12 週間 Extension Phase： 28 週間

*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

2.7.4.1.1.1 解析対象集団

国内第 III 相試験（KLH2301 及び KLH2302）の安全性を評価する解析対象集団は、各試験の安全性解析対象集団（SS）とした。SS は治療期用治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者による集団とした。

2.7.4.1.1.2 安全性評価項目

KLH2301 及び KLH2302 試験の安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図及び治験薬最終投与から月経回復までの期間とした。KLH2301 試験では、骨代謝マーカー及び骨密度も評価した。

有害事象とは、被験者に生じたあらゆる好ましくない、又は意図しない徴候、症状、合併症の悪化又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。有害事象は、症例報告書に記載された症状・項目名を「ICH 国際医薬用語集（MedDRA）」に準じて基本語へ読み替えた。各試験で使用した MedDRA のバージョンは、各試験の「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。統合解析では、統合する試験の有害事象を MedDRA Ver.25.1 で読み替えて集計した。有害事象と治験薬の因果関係は、「有」又は「無」のいずれかで評価した。有害事象の重症度は、「軽度（Mild）」、「中等度（Moderate）」又は「重度（Severe）」の 3 段階で評価した。

2.7.4.1.1.3 統合解析

統合解析の解析群の内訳を表 2.7.4.1.1.3-1 に示した。

より多くの被験者で安全性を評価するため、評価資料の 2 試験（KLH2301 及び KLH2302）に加え、参考資料の子宮筋腫患者を対象とした 2 試験（16-OBE2109-008 及び 16-OBE2109-009）及び子宮内膜症患者を対象とした 5 試験（KLH1201、KLH1202、KLH1203、KLH1204 及び 15-OBE2109-001）を統合して、「有害事象及び副作用」、「臨床検査（肝酵素）」及び「安全性に関する部分集団解析」の解析を行った。

子宮内膜症は子宮筋腫と同じ性ホルモン依存性の良性疾患であり、閉経前女性が対象であるなど患者背景が類似していることから、子宮内膜症患者を対象とした臨床試験も含めることとした。統合した臨床試験は、いずれも選択除外基準や有害事象の定義等がおおむね類似していることから、これらを統合して安全性を評価することは妥当と判断した。ただし、海外臨床試験の ABT 併用群は、ABT の副作用により安全性プロファイルが異なるため、解析対象に含めないこととした。また、海外臨床試験の投与期間は最長 52 週間だが、国内の子宮筋腫患者に対して本剤を 6 ヵ月以上投与することは想定していないため、24 週時までのデータを解析対象とした。

表 2.7.4.1.1.3-1　統合解析の解析群の内訳

解析群	対象疾患	試験名	投与量[*1]	投与期間	被験者数	合計被験者数
KLH-2109 200 mg 群	筋腫	KLH2301	200 mg	24 週間	143 例	498 例
		KLH2302		12 週間	48 例	
		16-OBE2109-008		24 週間	106 例	
		16-OBE2109-009		24 週間	104 例	
	内膜症	KLH1201		8 週間	12 例	
		KLH1202		12 週間	28 例	
		15-OBE2109-001		24 週間	57 例	
KLH-2109 全用量群	筋腫	KLH2301	200 mg	24 週間	143 例	1452 例
		KLH2302	200 mg	12 週間	48 例	
		16-OBE2109-008	100、200 mg	24 週間	206 例	
		16-OBE2109-009	100、200 mg	24 週間	203 例	
	内膜症	KLH1201	50、200 mg	8 週間	24 例	
		KLH1202	50、100、200 mg	12 週間	83 例	
		KLH1203	75、150 mg	8 週間	21 例	
		KLH1204[*2]	25、50、75、100 mg	12 又は 24 週間	407 例	
		15-OBE2109-001[*3]	50、75、100、200 mg	12 又は 24 週間	317 例	
プラセボ群	筋腫	KLH2302	プラセボ	12 週間	41 例	415 例
		16-OBE2109-008		24 週間	104 例	
		16-OBE2109-009		24 週間	105 例	
	内膜症	KLH1202		12 週間	24 例	
		KLH1204[*4]		12 週間	86 例	
		15-OBE2109-001[*5]		12 週間	55 例	
リュープロレリン酢酸塩群	筋腫	KLH2301	1.88、3.75 mg	24 週間	144 例	187 例
	内膜症	KLH1204		24 週間	43 例	

*1 ABT 併用群が設定されている試験（16-OBE2109-008 及び 16-OBE2109-009）の ABT 併用群は除く
*2 全期間の KLH-2109 投与例、第 I 期プラセボ投与から第 II 期 KLH-2109 投与への移行例（プラセボ投与期間を除く）
*3 Part A 及び Part B の KLH-2109 投与例（Part B の Titrated-dose 投与例を含む）、Part A プラセボ投与から Part B KLH-2109 100 mg 投与への移行例（プラセボ投与期間を除く）
*4 第 I 期のプラセボ投与例
*5 Part A のプラセボ投与例

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

表 2.7.4.1.1.3-2　注目すべき有害事象の定義

特に注目すべき有害事象	定義
骨密度の減少	SMQ「骨粗鬆症／骨減少症」broad（SMQ code 20000178）
更年期様症状	PT「うつ病」、「ほてり」、「リビドー減退」、「リビドー消失」、「易刺激性」、「萎縮性外陰腟炎」、「円形脱毛症」、「回転性めまい」、「外陰部湿疹」、「外陰腟そう痒症」、「外陰腟乾燥」、「外陰腟灼熱感」、「外陰腟痛」、「外陰腟不快感」、「感情不安定」、「関節腫脹」、「関節痛」、「関節不安定」、「気分の落ち込み」、「気分動揺」、「気分変化」、「筋緊張」、「筋骨格硬直」、「筋骨格痛」、「筋肉痛」、「筋痙縮」、「傾眠」、「頚部痛」、「倦怠感」、「錯感覚」、「四肢痛」、「耳鳴」、「手根管症候群」、「情動障害」、「食欲減退」、「寝汗」、「神経過敏」、「睡眠の質低下」、「睡眠障害」、「多汗症」、「体位性めまい」、「脱毛症」、「弾発指」、「中期不眠症」、「注意欠如・多動性障害」、「潮紅」、「頭痛」、「動悸」、「乳房圧痛」、「乳房痛」、「乳房不快感」、「熱感」、「疲労」、「不安」、「不安障害」、「不眠症」、「浮動性めまい」、「平衡障害」、「閉経期症状」、「片頭痛」、「無力症」、「霧視」、「抑うつ気分」、「抑うつ気分を伴う適応障害」、「抑うつ

特に注目すべき有害事象	定義
	症状」、「落ち着きのなさ」、「冷感」、「腱炎」、「腱鞘炎」
子宮出血関連事象	PT「異常子宮出血」、「過長過多不規則月経」、「希発月経」、「月経障害」、「月経遅延」、「月経中間期出血」、「子宮出血」、「重度月経出血」、「性器出血」、「頻発月経」、「不規則月経」、「腟出血」
肝酵素上昇	SMQ「薬剤に関連する肝障害」broad（SMQ code 20000006）
QTc 間隔の延長	SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長」broad（SMQ code 20000001）
代謝及び心血管系の変化	· SMQ「脂質異常症」narrow（SMQ code 20000026） · SMQ「塞栓および血栓」broad（SMQ code 20000081） · SMQ「中枢神経系血管障害」broad（SMQ code 20000060） · SMQ「心不全」broad（SMQ code 20000004） · SMQ「虚血性心疾患」broad（SMQ code 20000043） · SMQ「高血糖／糖尿病の発症」broad（SMQ code 20000041） · SMQ「高血圧」broad（SMQ code 20000147）
うつ	· SMQ「自殺／自傷」narrow（SMQ code 20000037） · SMQ「うつ病（自殺／自傷を除く）」broad（SMQ code 20000167）

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

国内第 III 相試験（KLH2301 及び KLH2302）及び統合解析での KLH-2109 又はプラセボの投与率を表 2.7.4.1.2-1 に、投与期間を表 2.7.4.1.2-2 及び表 2.7.4.1.2-3 に、リュープロレリン酢酸塩の投与回数を表 2.7.4.1.2-4 に示した。

KLH2301 試験では、KLH-2109 200 mg 群 143 例及びリュープロレリン酢酸塩群 144 例で安全性が評価された。KLH-2109 200 mg 群の投与率（平均値±標準偏差）は 99.29±2.10%であり、投与期間（平均値±標準偏差）は 158.9±31.2 日であった。リュープロレリン酢酸塩群の投与回数は 6 回の被験者が 91.7%（132/144 例）であった。いずれの群も服薬コンプライアンスは良好であった。

KLH2302 試験では、KLH-2109 200 mg 群 48 例及びプラセボ群 41 例で安全性が評価された。治験薬の投与率（平均値±標準偏差）は、KLH-2109 200 mg 群 99.43±2.01%及びプラセボ群 99.70±0.78%であり、いずれの群も服薬コンプライアンスは良好であった。投与期間（平均値±標準偏差）は、KLH-2109 200 mg 群 83.3±9.3 日及びプラセボ群 82.0±11.9 日であり、投与群間で差は認められなかった。

統合解析では、KLH-2109 200 mg 群 498 例、KLH-2109 全用量群 1452 例、プラセボ群 415 例及びリュープロレリン酢酸塩群 187 例で安全性が評価された。治験薬の投与率（平均値±標準偏差）は、KLH-2109 200 mg 群 97.77±8.29%、KLH-2109 全用量群 97.36±8.98%及びプラセボ群 98.21±7.53%であり、いずれの群も服薬コンプライアンスは良好であった。投与期間（平均値±標準偏差）は、KLH-2109 200 mg 群 138.1±49.7 日、KLH-2109 全用量群 138.5±49.3 日及びプラセボ群 116.0±47.3 日であった。リュープロレリン酢酸塩群の投与回数は 6 回の被験者が 92.5%（173/187 例）であった。

表 2.7.4.1.2-1　　KLH-2109 又はプラセボの投与率（KLH2301、KLH2302 試験及び統合解析）

Unit: %

Study	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
KLH2301	KLH-2109 200 mg	143	99.29	2.10	84.7	99.4	100.0	100.0	100.0
KLH2302	KLH-2109 200 mg	48	99.43	2.01	88.1	100.0	100.0	100.0	100.0
	Placebo	41	99.70	0.78	96.2	100.0	100.0	100.0	100.0
Overall Population	KLH-2109 200 mg	496	97.77	8.29	0.0	99.2	100.0	100.0	100.0
	KLH-2109 ALL	1447	97.36	8.98	0.0	98.8	100.0	100.0	117.9
	Placebo	414	98.21	7.53	10.9	99.4	100.0	100.0	100.0

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.2.1-1)

表 2.7.4.1.2-2　KLH-2109 又はプラセボの投与期間（KLH2301、KLH2302 試験及び統合解析）

Unit: days

Study	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
KLH2301	KLH-2109 200 mg	143	158.9	31.2	3	162	168	170	175
KLH2302	KLH-2109 200 mg	48	83.3	9.3	29	80	85	89	91
	Placebo	41	82.0	11.9	12	81	84	85	91
Overall Population	KLH-2109 200 mg	498	138.1	49.7	1	91	167	170	204
	KLH-2109 ALL	1452	138.5	49.3	1	90	168	171	204
	Placebo	415	116.0	47.3	2	84	93	168	203

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.2.2-1)

表 2.7.4.1.2-3　KLH-2109 又はプラセボの投与期間 - カテゴリカル解析（KLH2301、KLH2302 試験及び統合解析）

Study	KLH2301		KLH2302				Overall Population					
Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 200 mg		Placebo		KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo	
Category (days)	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
N	143	-	48	-	41	-	498	-	1452	-	415	-
1<= <=14	3	2.1	0	0	1	2.4	16	3.2	36	2.5	10	2.4
15<= <=42	1	0.7	1	2.1	0	0	17	3.4	46	3.2	10	2.4
43<= <=84	4	2.8	23	47.9	24	58.5	62	12.4	203	14.0	86	20.7
85<= <=168	89	62.2	24	50.0	16	39.0	198	39.8	531	36.6	210	50.6
169<=	46	32.2	0	0	0	0	205	41.2	636	43.8	99	23.9

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.2.2-2)

表 2.7.4.1.2-4　リュープロレリン酢酸塩の投与回数（KLH2301 試験及び統合解析）

Study	KLH2301		Overall Population	
Group	Leuprorelin		Leuprorelin	
Category	n	%	n	%
N	144	---	187	---
1	3	2.1	4	2.1
2	2	1.4	2	1.1
3	2	1.4	3	1.6
4	2	1.4	2	1.1
5	3	2.1	3	1.6
6	132	91.7	173	92.5

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.2.3-1)

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

国内第 III 相試験（KLH2301 及び KLH2302）の被験者背景を表 2.7.4.1.3-1 及び表 2.7.4.1.3-2 に、統合解析の被験者背景を表 2.7.4.1.3-3 及び表 2.7.4.1.3-4 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 であった。子宮筋腫の種類は、漿膜下筋腫 38.0%、筋層内筋腫 86.1%、粘膜下筋腫 19.9%及び子宮頸部筋腫 2.1%であり、筋腫核体積 117.84 cm^3（平均値、以下同様）、子宮体積 287.91 cm^3 であった。いずれの背景項目も投与群間で大きな違いは認められなかった。

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

統合解析の対象となった被験者の背景は、対象疾患は子宮筋腫 51.6%及び子宮内膜症 48.4%、地域は日本 51.0%及びその他 49.0%、年齢 38.8 歳（平均値、以下同様）、BMI 25.40 kg/m^2 であった。子宮筋腫患者を対象とした臨床試験では、子宮筋腫の種類は漿膜下筋腫 40.9%、筋層内

筋腫 74.7%、粘膜下筋腫 25.3%及び子宮頸部筋腫 0.7%であり、筋腫核体積 88.47 cm^3（平均値、以下同様）、子宮体積 310.22 cm^3 であった。投与群によって解析対象となる試験が異なることから、対象疾患及び地域にばらつきが認められた。

表 2.7.4.1.3-1　　被験者の人口統計学的特性 - 頻度集計（KLH2301 及び KLH2302 試験）

Study		KLH2301						KLH2302					
Group		KLH-2109 200 mg		Leuprorelin		Overall		KLH-2109 200 mg		Placebo		Overall	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Target Disease	N	143	---	144	---	287	---	48	---	41	---	89	---
	Uterine Fibroids Endometriosis	143	100.0	144	100.0	287	100.0	48	100.0	41	100.0	89	100.0
Region	N	143	---	144	---	287	---	48	---	41	---	89	---
	Japan Other	143	100.0	144	100.0	287	100.0	48	100.0	41	100.0	89	100.0
Age (years)	N	143	---	144	---	287	---	48	---	41	---	89	---
	<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)	N	143	---	144	---	287	---	48	---	41	---	89	---
	<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)	N	143	---	144	---	287	---	48	---	41	---	89	---
	<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
Birth Experience	N	143	---	144	---	287	---	48	---	41	---	89	---
	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
Type of Uterine Fibroids	N	143	---	144	---	287	---	48	---	41	---	89	---
	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	1	2.4	1	1.1
Any Medications for Uterine Fibroids	N	143	---	144	---	287	---	48	---	41	---	89	---
	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	N	143	---	144	---	287	---	48	---	41	---	89	---
	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	N	143	---	144	---	287	---	48	---	41	---	89	---
	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
Myoma Volume (cm^3)	N	143	---	144	---	287	---	48	---	41	---	89	---
	<=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

Study		KLH2301						KLH2302					
Group		KLH-2109 200 mg		Leuprorelin		Overall		KLH-2109 200 mg		Placebo		Overall	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Uterus Volume (cm^3)	N	143	---	144	---	287	---	48	---	41	---	89	---
	<=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
Hemoglobin (g/dL)	N	143	---	144	---	287	---	48	---	41	---	89	---
	<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
Total PBAC Score (points)	N	143	---	144	---	287	---	48	---	41	---	89	---
	<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	N	143	---	144	---	287	---	48	---	41	---	89	---
	<4	75	52.4	74	51.4	149	51.9	0	0	0	0	0	0
	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
Dose of Leuprorelin	N	---	---	144	---	144	---	---	---	---	---	---	---
	1.88 mg	---	---	117	81.3	117	81.3	---	---	---	---	---	---
	3.75 mg	---	---	27	18.8	27	18.8	---	---	---	---	---	---

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.1-1)

表 2.7.4.1.3-2　　被験者の人口統計学的特性 - 要約統計量（KLH2301 及び KLH2302 試験）

Item	Study	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
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
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
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

Item	Study	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
		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
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
Total PBAC Score (points)	KLH2301	KLH-2109 200 mg	143	271.8	154.2	123	183	223	302	1231
		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
		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
		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
		Placebo	41	6.2	1.3	4	5	6	7	9
		Overall	89	6.5	1.7	4	5	6	8	10

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.1-3)

表 2.7.4.1.3-3　　被験者の人口統計学的特性 - 頻度集計（統合解析）

Group		KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin		Overall	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Target Disease	N	498	---	1452	---	415	---	187	---	1928	---
	Uterine Fibroids	401	80.5	600	41.3	250	60.2	144	77.0	994	51.6
	Endometriosis	97	19.5	852	58.7	165	39.8	43	23.0	934	48.4
Region	N	498	---	1452	---	415	---	187	---	1928	---
	Japan	231	46.4	726	50.0	151	36.4	187	100.0	983	51.0
	Other	267	53.6	726	50.0	264	63.6	0	0	945	49.0
Age (years)	N	498	---	1452	---	415	---	187	---	1928	---
	<40	178	35.7	767	52.8	185	44.6	51	27.3	906	47.0
	40<=	320	64.3	685	47.2	230	55.4	136	72.7	1022	53.0
Weight (kg)	N	498	---	1452	---	415	---	187	---	1928	---
	<60	183	36.7	648	44.6	138	33.3	113	60.4	835	43.3
	60<=	315	63.3	804	55.4	277	66.7	74	39.6	1093	56.7
BMI (kg/m^2)	N	498	---	1452	---	415	---	187	---	1928	---
	<25	267	53.6	879	60.5	207	49.9	135	72.2	1135	58.9
	25<=	231	46.4	573	39.5	208	50.1	52	27.8	793	41.1
Birth Experience[a)]	N	231	---	726	---	151	---	187	---	983	---
	No	128	55.4	446	61.4	96	63.6	97	51.9	582	59.2
	Yes	103	44.6	280	38.6	55	36.4	90	48.1	401	40.8
Type of Uterine Fibroids[b)]	N	399	---	595	---	247	---	144	---	986	---
	Subserosal Fibroid	172	43.1	244	41.0	109	44.1	50	34.7	403	40.9
	Intramural Fibroid	315	78.9	459	77.1	156	63.2	122	84.7	737	74.7
	Submucosal Fibroid	86	21.6	144	24.2	72	29.1	33	22.9	249	25.3
	Cervical Fibroid	3	0.8	3	0.5	1	0.4	3	2.1	7	0.7
Any Medications for Uterine Fibroids[b)]	N	401	---	600	---	250	---	144	---	994	---
	No	303	75.6	471	78.5	205	82.0	93	64.6	769	77.4
	Yes	98	24.4	129	21.5	45	18.0	51	35.4	225	22.6
Type of Any Medications for Uterine Fibroids[c)]	N	191	---	191	---	41	---	144	---	376	---
	GnRH Agonist	20	10.5	20	10.5	3	7.3	20	13.9	43	11.4
	GnRH Antagonist	18	9.4	18	9.4	5	12.2	19	13.2	42	11.2
	Herbal Medicine	11	5.8	11	5.8	2	4.9	9	6.3	22	5.9
	Other Medicines	34	17.8	34	17.8	10	24.4	29	20.1	73	19.4
Any Surgeries for Uterine Fibroids[b)]	N	401	---	600	---	250	---	144	---	994	---
	No	355	88.5	533	88.8	227	90.8	124	86.1	884	88.9
	Yes	46	11.5	67	11.2	23	9.2	20	13.9	110	11.1
Myoma Volume (cm^3)[b)]	N	397	---	587	---	245	---	144	---	976	---
	<=170	340	85.6	504	85.9	211	86.1	119	82.6	834	85.5
	170<	57	14.4	83	14.1	34	13.9	25	17.4	142	14.5
Uterus Volume (cm^3)[b)]	N	401	---	594	---	248	---	144	---	986	---

Group		KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin		Overall	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	<=170	144	35.9	192	32.3	83	33.5	49	34.0	324	32.9
	170<	257	64.1	402	67.7	165	66.5	95	66.0	662	67.1
Hemoglobin (g/dL)[b)]	N	401	---	600	---	250	---	144	---	994	---
	<10	73	18.2	127	21.2	41	16.4	16	11.1	184	18.5
	10<= <12	154	38.4	232	38.7	106	42.4	44	30.6	382	38.4
	12<=	174	43.4	241	40.2	103	41.2	84	58.3	428	43.1
Total PBAC Score (points)[c)]	N	191	---	191	---	41	---	144	---	376	---
	<200	76	39.8	76	39.8	12	29.3	58	40.3	146	38.8
	200<=	115	60.2	115	60.2	29	70.7	86	59.7	230	61.2
Maximum NRS Score[c)]	N	191	---	191	---	41	---	144	---	376	---
	<4	75	39.3	75	39.3	0	0	74	51.4	149	39.6
	4<= <7	72	37.7	72	37.7	25	61.0	53	36.8	150	39.9
	7<=	44	23.0	44	23.0	16	39.0	17	11.8	77	20.5
Dose of Leuprorelin[d)]	N	---	---	---	---	---	---	187	---	187	---
	1.88 mg	---	---	---	---	---	---	129	69.0	129	69.0
	3.75 mg	---	---	---	---	---	---	58	31.0	58	31.0

a) KLH2301, KLH2302, KLH1201, KLH1202, KLH1203 and KLH1204 study were used for tabulation.
b) The studies in uterine fibroid patients were used for tabulation.
c) KLH2301 and KLH2302 study were used for tabulation.
d) KLH2301 and KLH1204 study were used for tabulation.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.1-2 改編)

表 2.7.4.1.3-4　　被験者の人口統計学的特性 - 要約統計量（統合解析）

Item	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Age (years)	KLH-2109 200 mg	498	40.7	7.0	19	37	42	46	56
	KLH-2109 ALL	1452	37.8	7.4	18	32	39	44	58
	Placebo	415	39.7	7.1	22	35	41	45	54
	Leuprorelin	187	42.1	6.0	23	39	43	46	53
	Overall	1928	38.8	7.3	18	33	40	45	58
Weight (kg)	KLH-2109 200 mg	498	68.98	17.97	40.9	55.6	64.2	80.0	142.0
	KLH-2109 ALL	1452	66.72	18.44	38.4	53.6	61.3	74.8	143.7
	Placebo	415	71.44	19.48	42.0	56.2	68.0	81.0	140.6
	Leuprorelin	187	59.41	10.48	40.8	52.0	58.3	63.7	96.4
	Overall	1928	67.22	18.39	38.4	54.0	62.0	75.9	143.7
BMI (kg/m^2)	KLH-2109 200 mg	498	26.09	6.14	17.4	21.7	24.2	29.5	50.5
	KLH-2109 ALL	1452	25.23	6.36	15.4	20.7	23.3	28.3	57.0
	Placebo	415	26.62	6.68	17.2	21.4	25.0	30.1	53.2
	Leuprorelin	187	23.31	3.90	16.7	20.5	22.5	25.3	37.3
	Overall	1928	25.40	6.32	15.4	20.9	23.6	28.6	57.0

Item	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Disease Duration (years)[a)]	KLH-2109 200 mg	399	6.03	6.56	0.0	1.2	4.0	8.6	38.4
	KLH-2109 ALL	596	5.71	6.37	0.0	1.2	3.7	8.0	47.6
	Placebo	246	5.23	5.69	0.0	1.1	3.2	7.7	39.4
	Leuprorelin	144	6.85	6.86	0.0	1.3	4.9	10.9	40.8
	Overall	986	5.76	6.30	0.0	1.2	3.7	8.3	47.6
Myoma Volume (cm^3)[a)]	KLH-2109 200 mg	397	88.28	120.54	0.1	18.1	45.3	106.0	892.7
	KLH-2109 ALL	587	86.08	113.64	0.1	18.1	44.6	105.1	892.7
	Placebo	245	79.31	110.31	0.2	18.2	38.2	94.7	1010.2
	Leuprorelin	144	113.76	140.48	7.6	25.3	66.7	143.0	817.8
	Overall	976	88.47	117.56	0.1	18.7	45.0	108.7	1010.2
Uterus Volume (cm^3)[a)]	KLH-2109 200 mg	401	296.35	247.57	36.1	139.7	223.8	374.8	2074.8
	KLH-2109 ALL	594	312.34	261.27	36.1	148.0	231.1	378.7	2074.8
	Placebo	248	319.94	295.19	61.2	144.2	226.9	350.4	1934.4
	Leuprorelin	144	284.70	205.23	31.2	142.0	216.5	403.4	1163.3
	Overall	986	310.22	263.03	31.2	146.5	227.0	379.9	2074.8
Hemoglobin (g/dL)[a)]	KLH-2109 200 mg	401	11.53	1.68	6.7	10.5	11.7	12.7	15.1
	KLH-2109 ALL	600	11.33	1.72	5.6	10.2	11.5	12.5	15.1
	Placebo	250	11.50	1.60	6.5	10.5	11.7	12.6	15.1
	Leuprorelin	144	11.90	1.45	7.7	11.1	12.2	12.9	14.8
	Overall	994	11.46	1.66	5.6	10.4	11.7	12.6	15.1
Total PBAC Score (points)[b)]	KLH-2109 200 mg	191	269.1	153.8	123	181	221	301	1231
	KLH-2109 ALL	191	269.1	153.8	123	181	221	301	1231
	Placebo	41	348.6	235.7	121	189	236	406	995
	Leuprorelin	144	297.5	187.2	121	169	235	359	1191
	Overall	376	288.6	178.6	121	178	224	326	1231
Maximum NRS Score[b)]	KLH-2109 200 mg	191	4.4	2.7	0	2	4	6	10
	KLH-2109 ALL	191	4.4	2.7	0	2	4	6	10
	Placebo	41	6.2	1.3	4	5	6	7	9
	Leuprorelin	144	3.8	2.4	0	2	3	5	10
	Overall	376	4.3	2.6	0	3	4	6	10

a) The studies in uterine fibroid patients were used for tabulation.
b) KLH2301 and KLH2302 study were used for tabulation.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.1-4 改編)

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

国内第 III 相試験（1）（KLH2301）

KLH2301 試験で認められた有害事象の要約を表 2.7.4.2.1-1 に示した。

有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 97.2%（139/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 96.5%（139/144 例）であった。死亡に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。他の重篤な有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 1.4%（2/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 1.4%（2/144 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 5.6%（8/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 4.9%（7/144 例）であった。休薬に至った有害事象は、KLH-2109 200 mg 群で 2.1%（3/143 例）に認められ、リュープロレリン酢酸塩群では認められなかった。

重症度別の有害事象の発現割合は、軽度が KLH-2109 200 mg 群 84.6%（121/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 79.2%（114/144 例）（以下同順）、中等度が 11.9%（17/143 例）及び 16.7%（24/144 例）、重度が 0.7%（1/143 例）及び 0.7%（1/144 例）であった。

表 2.7.4.2.1-1　　有害事象の要約（KLH2301 試験）

Group		KLH-2109 200 mg			Leuprorelin		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	143	---	---	144	---
Any AEs	---	622	139	97.2	660	139	96.5
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	2	2	1.4	2	2	1.4
Leading to Discontinuation	---	9	8	5.6	9	7	4.9
Leading to Interruption	---	5	3	2.1	0	0	0.0
Severity	Mild	599	121	84.6	620	114	79.2
	Moderate	22	17	11.9	39	24	16.7
	Severe	1	1	0.7	1	1	0.7

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.2-1 改編)

KLH2301 試験で認められた副作用の要約を表 2.7.4.2.1-2 に示した。

副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 83.9%（120/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 91.0%（131/144 例）であった。死亡に至った副作用はいずれの群でも認められなかった。他の重篤な副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 0.7%（1/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 0.7%（1/144 例）であった。投与中止に至った副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 5.6%（8/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 4.2%（6/144 例）であった。休薬に至った副作用は、KLH-2109 200 mg 群で 1.4%（2/143 例）に認められ、リュープロレリン酢酸塩群では認められなかった。

重症度別の副作用の発現割合は、軽度が KLH-2109 200 mg 群 81.1%（116/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 83.3%（120/144 例）（以下同順）、中等度が 2.1%（3/143 例）及び 7.6%（11/144 例）、重度が KLH-2109 200 mg 群 0.7%（1/143 例）であり、リュープロレリン酢酸塩群では認められなかった。

表 2.7.4.2.1-2　　副作用の要約（KLH2301 試験）

Group		KLH-2109 200 mg			Leuprorelin		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	143	---	---	144	---
Any AEs	---	393	120	83.9	426	131	91.0
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	1	1	0.7	1	1	0.7
Leading to Discontinuation	---	9	8	5.6	6	6	4.2
Leading to Interruption	---	3	2	1.4	0	0	0.0
Severity	Mild	387	116	81.1	409	120	83.3
	Moderate	5	3	2.1	17	11	7.6
	Severe	1	1	0.7	0	0	0.0

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.2-2 改編)

国内第 III 相試験（2）（KLH2302）

KLH2302 試験で認められた有害事象の要約を表 2.7.4.2.1-3 に示した。

有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 91.7%（44/48 例）及びプラセボ群 75.6%（31/41 例）であった。死亡に至った有害事象、他の重篤な有害事象及び休薬に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。投与中止に至った有害事象は、KLH-2109 200 mg 群で 2.1%（1/48 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

重症度別の有害事象の発現割合は、軽度が KLH-2109 200 mg 群 83.3%（40/48 例）及びプラセボ群 68.3%（28/41 例）（以下同順）、中等度が 8.3%（4/48 例）及び 7.3%（3/41 例）であった。重症度が重度の事象は、いずれの群でも認められなかった。

表 2.7.4.2.1-3　　有害事象の要約（KLH2302 試験）

Group		KLH-2109 200 mg			Placebo		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	48	---	---	41	---
Any AEs	---	118	44	91.7	77	31	75.6
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Discontinuation	---	1	1	2.1	0	0	0.0
Leading to Interruption	---	0	0	0.0	0	0	0.0
Severity	Mild	114	40	83.3	73	28	68.3
	Moderate	4	4	8.3	4	3	7.3
	Severe	0	0	0.0	0	0	0.0

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.2-1 改編)

KLH2302 試験で認められた副作用の要約を表 2.7.4.2.1-4 に示した。

副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 81.3%（39/48 例）及びプラセボ群 41.5%（17/41 例）であった。死亡に至った副作用、他の重篤な副作用及び休薬に至った副作用はいずれの群でも認められなかった。投与中止に至った副作用は、KLH-2109 200 mg 群で 2.1%（1/48 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

重症度別の副作用の発現割合は、軽度が KLH-2109 200 mg 群 81.3%（39/48 例）及びプラセボ群 39.0%（16/41 例）、中等度がプラセボ群 2.4%（1/41 例）であり、KLH-2109 200 mg 群では認められなかった。重症度が重度の事象は、いずれの群でも認められなかった。

表 2.7.4.2.1-4　　副作用の要約（KLH2302 試験）

Group		KLH-2109 200 mg			Placebo		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	48	---	---	41	---
Any AEs	---	79	39	81.3	33	17	41.5
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Discontinuation	---	1	1	2.1	0	0	0.0
Leading to Interruption	---	0	0	0.0	0	0	0.0
Severity	Mild	79	39	81.3	32	16	39.0
	Moderate	0	0	0.0	1	1	2.4
	Severe	0	0	0.0	0	0	0.0

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.2-2 改編)

統合解析

統合解析で認められた有害事象の要約を表 2.7.4.2.1-5 に示した。

有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 80.3%（400/498 例）、KLH-2109 全用量群 74.4%（1081/1452 例）、プラセボ群 54.0%（224/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 96.8%（181/187 例）であった。死亡に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。他の重篤な有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 0.8%（4/498 例）、KLH-2109 全用量群 1.4%（20/1452 例）、プラセボ群 1.4%（6/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 1.1%（2/187 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 8.2%（41/498 例）、KLH-2109 全用量群 6.2%（90/1452 例）、プラセボ群 4.8%（20/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 4.8%（9/187 例）であった。休薬に至った有害事象は、KLH-2109 200 mg 群 1.8%（9/498 例）、KLH-2109 全用量群 1.4%（21/1452 例）及びプラセボ群 1.2%（5/415 例）に認められ、リュープロレリン酢酸塩群では認められなかった。

重症度別の有害事象の発現割合は、軽度が KLH-2109 200 mg 群 56.0%（279/498 例）、KLH-2109 全用量群 51.2%（744/1452 例）、プラセボ群 36.6%（152/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 77.5%（145/187 例）（以下同順）、中等度が 19.7%（98/498 例）、18.9%（274/1452 例）、13.3%（55/415 例）及び 18.7%（35/187 例）、重度が 4.6%（23/498 例）、4.3%（62/1452 例）、4.1%（17/415 例）及び 0.5%（1/187 例）であった。

表 2.7.4.2.1-5　　有害事象の要約（統合解析）

Group		KLH-2109 200 mg			KLH-2109 ALL			Placebo			Leuprorelin		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	498	---	---	1452	---	---	415	---	---	187	---
Any AEs	---	1483	400	80.3	3602	1081	74.4	532	224	54.0	814	181	96.8
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	4	4	0.8	22	20	1.4	7	6	1.4	2	2	1.1
Leading to Discontinuation	---	72	41	8.2	157	90	6.2	31	20	4.8	13	9	4.8
Leading to Interruption	---	14	9	1.8	27	21	1.4	11	5	1.2	0	0	0.0
Severity	Mild	1238	279	56.0	2919	744	51.2	394	152	36.6	759	145	77.5
	Moderate	212	98	19.7	595	274	18.9	120	55	13.3	54	35	18.7
	Severe	33	23	4.6	85	62	4.3	18	17	4.1	1	1	0.5

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.2-1 改編)

統合解析で認められた副作用の要約を表 2.7.4.2.1-6 に示した。

副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 63.3%（315/498 例）、KLH-2109 全用量群 50.2%

（729/1452 例）、プラセボ群 21.7%（90/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 92.0%（172/187 例）であった。死亡に至った副作用はいずれの群でも認められなかった。他の重篤な副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 0.2%（1/498 例）、KLH-2109 全用量群 0.3%（4/1452 例）、プラセボ群 0.2%（1/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 0.5%（1/187 例）であった。投与中止に至った副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 6.6%（33/498 例）、KLH-2109 全用量群 4.5%（66/1452 例）、プラセボ群 3.1%（13/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 4.3%（8/187 例）であった。休薬に至った副作用は、KLH-2109 200 mg 群 1.2%（6/498 例）、KLH-2109 全用量群 0.8%（12/1452 例）及びプラセボ群 0.7%（3/415 例）に認められ、リュープロレリン酢酸塩群では認められなかった。

重症度別の副作用の発現割合は、軽度が KLH-2109 200 mg 群 50.8%（253/498 例）、KLH-2109 全用量群 40.2%（583/1452 例）、プラセボ群 15.4%（64/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 82.9%（155/187 例）（以下同順）、中等度が 9.4%（47/498 例）、7.9%（114/1452 例）、4.6%（19/415 例）及び 9.1%（17/187 例）、重度が 3.0%（15/498 例）、2.1%（31/1452 例）、1.7%（7/415 例）及び 0.0%（0/187 例）であった。

表 2.7.4.2.1-6　　副作用の要約（統合解析）

Group		KLH-2109 200 mg			KLH-2109 ALL			Placebo			Leuprorelin		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	498	---	---	1452	---	---	415	---	---	187	---
Any AEs	---	883	315	63.3	1942	729	50.2	169	90	21.7	535	172	92.0
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	1	1	0.2	4	4	0.3	1	1	0.2	1	1	0.5
Leading to Discontinuation	---	57	33	6.6	115	66	4.5	21	13	3.1	10	8	4.3
Leading to Interruption	---	7	6	1.2	13	12	0.8	7	3	0.7	0	0	0.0
Severity	Mild	768	253	50.8	1655	583	40.2	129	64	15.4	509	155	82.9
	Moderate	91	47	9.4	242	114	7.9	33	19	4.6	26	17	9.1
	Severe	24	15	3.0	43	31	2.1	7	7	1.7	0	0	0.0

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.2-2 改編)

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 国内第 III 相試験（1）（KLH2301）

比較的よく見られる有害事象

KLH2301 試験のいずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.1-1 及び表 2.7.4.8-2 に、いずれかの投与群で 2%以上に認められた副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.1-2 及び表 2.7.4.8-3 に示した。

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

いずれかの投与群で 10%以上に認められた副作用は、ほてり（KLH-2109 200 mg 群 53.8%及びリュープロレリン酢酸塩群 53.5%、以下同順）、月経中間期出血（37.1%及び 53.5%）及び多

汗症（13.3%及び11.8%）であった。リュープロレリン酢酸塩群と比較してKLH-2109 200 mg群で発現割合が10%以上高い副作用は認められなかった。KLH-2109 200 mg群と比較してリュープロレリン酢酸塩群で発現割合が10%以上高い副作用は、月経中間期出血であった。

表 2.7.4.2.1.1.1-1 いずれかの投与群で5%以上に認められた有害事象の発現状況（KLH2301試験）

Group	KLH-2109 200 mg		Leuprorelin	
PT	n	%	n	%
N	143	---	144	---
Any AEs	139	97.2	139	96.5
ほてり	77	53.8	77	53.5
月経中間期出血	57	39.9	80	55.6
上咽頭炎	33	23.1	29	20.1
多汗症	19	13.3	17	11.8
関節痛	18	12.6	14	9.7
頭痛	15	10.5	15	10.4
背部痛	13	9.1	7	4.9
倦怠感	11	7.7	9	6.3
筋骨格硬直	11	7.7	5	3.5
生化学的骨代謝マーカー上昇	10	7.0	6	4.2
骨密度減少	9	6.3	4	2.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	6.3	2	1.4
閉経期症状	8	5.6	4	2.8
COVID-19	7	4.9	11	7.6
酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ増加	7	4.9	9	6.3
異常子宮出血	6	4.2	12	8.3
コロナウイルス感染	2	1.4	8	5.6

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.4-1)

表 2.7.4.2.1.1.1-2 いずれかの投与群で2%以上に認められた副作用の発現状況（KLH2301試験）

Group	KLH-2109 200 mg		Leuprorelin	
PT	n	%	n	%
N	143	---	144	---
Any Treatment-Related AEs	120	83.9	131	91.0
ほてり	77	53.8	77	53.5
月経中間期出血	53	37.1	77	53.5
多汗症	19	13.3	17	11.8
関節痛	13	9.1	13	9.0
生化学的骨代謝マーカー上昇	10	7.0	6	4.2
筋骨格硬直	10	7.0	3	2.1
頭痛	9	6.3	10	6.9
倦怠感	8	5.6	8	5.6
閉経期症状	8	5.6	4	2.8
骨密度減少	8	5.6	4	2.8
酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ増加	7	4.9	9	6.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	4.9	2	1.4
動悸	7	4.9	2	1.4
異常子宮出血	6	4.2	12	8.3
子宮出血	6	4.2	6	4.2
重度月経出血	6	4.2	4	2.8
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	3.5	5	3.5
脂質異常症	5	3.5	1	0.7
血中コレステロール増加	4	2.8	4	2.8
浮動性めまい	4	2.8	3	2.1
脱毛症	4	2.8	1	0.7
肝機能異常	4	2.8	1	0.7

Group	KLH-2109 200 mg		Leuprorelin	
PT	n	%	n	%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	2.8	0	0.0
血中トリグリセリド増加	3	2.1	5	3.5
不眠症	3	2.1	5	3.5
浮腫	3	2.1	3	2.1
傾眠	3	2.1	2	1.4
不規則月経	3	2.1	1	0.7
低比重リポ蛋白増加	2	1.4	4	2.8
ざ瘡	0	0.0	4	2.8
注射部位硬結	0	0.0	3	2.1

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.4-2)

重症度別の有害事象

KLH2301 試験で認められた重症度別の有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.8-4 及び表 2.7.4.8-5 に示した。

重症度別の有害事象の発現割合は、軽度が KLH-2109 200 mg 群 84.6%（121/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 79.2%（114/144 例）（以下同順）、中等度が 11.9%（17/143 例）及び 16.7%（24/144 例）、重度が 0.7%（1/143 例）及び 0.7%（1/144 例）であった。重症度が重度の事象は、KLH-2109 200 mg 群のくも膜下出血（1 例）及びリュープロレリン酢酸塩群の前庭神経炎（1 例）であった。

重症度別の副作用の発現割合は、軽度が KLH-2109 200 mg 群 81.1%（116/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 83.3%（120/144 例）（以下同順）、中等度が 2.1%（3/143 例）及び 7.6%（11/144 例）、重度が KLH-2109 200 mg 群 0.7%（1/143 例）であり、リュープロレリン酢酸塩群では認められなかった。重症度が重度の事象は、KLH-2109 200 mg 群のくも膜下出血（1 例）であった。

発現時期別の有害事象

KLH2301 試験で認められた発現時期別の有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.1-3 及び表 2.7.4.8-6 に、発現時期別の副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.1-4 及び表 2.7.4.8-7 示した。

発現時期別の有害事象の発現割合は、投与 1～28 日目が KLH-2109 200 mg 群 70.6%及びリュープロレリン酢酸塩群 81.3%（以下同順）、投与 29～56 日目が 49.0%及び 54.2%、投与 57～84 日目が 43.9%及び 50.0%、投与 85～112 日目が 33.8%及び 42.1%、投与 113～140 日目が 33.1%及び 33.6%、投与 141～168 日目が 27.2%及び 25.9%、投与 169 日目以上が 24.2%及び 26.3%であった。

発現時期別の副作用の発現割合は、投与 1～28 日目が KLH-2109 200 mg 群 62.2%及びリュープロレリン酢酸塩群 73.6%（以下同順）、投与 29～56 日目が 41.3%及び 47.2%、投与 57～84 日目が 31.7%及び 30.3%、投与 85～112 日目が 18.7%及び 27.1%、投与 113～140 日目が 14.0%及び 14.6%、投与 141～168 日目が 11.0%及び 11.9%、投与 169 日目以上が 8.3%及び 7.5%であった。

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

200 mg 群 32.9%及びリュープロレリン酢酸塩群 51.4%、以下同順）であった。投与 1～28 日目で最も発現割合が高い副作用は、いずれの群でも月経中間期出血（31.5%及び 49.3%）であった。

表 2.7.4.2.1.1.1-3　発現時期別の有害事象の発現状況（KLH2301 試験）

Group	KLH-2109 200 mg			Leuprorelin		
Time to Onset (days)	N	n	%	N	n	%
Overall	143	139	97.2	144	139	96.5
1<= <=28	143	101	70.6	144	117	81.3
29<= <=56	143	70	49.0	144	78	54.2
57<= <=84	139	61	43.9	142	71	50.0
85<= <=112	139	47	33.8	140	59	42.1
113<= <=140	136	45	33.1	137	46	33.6
141<= <=168	136	37	27.2	135	35	25.9
169<=	132	32	24.2	133	35	26.3

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.6-1 改編)

表 2.7.4.2.1.1.1-4　発現時期別の副作用の発現状況（KLH2301 試験）

Group	KLH-2109 200 mg			Leuprorelin		
Time to Onset (days)	N	n	%	N	n	%
Overall	143	120	83.9	144	131	91.0
1<= <=28	143	89	62.2	144	106	73.6
29<= <=56	143	59	41.3	144	68	47.2
57<= <=84	139	44	31.7	142	43	30.3
85<= <=112	139	26	18.7	140	38	27.1
113<= <=140	136	19	14.0	137	20	14.6
141<= <=168	136	15	11.0	135	16	11.9
169<=	132	11	8.3	133	10	7.5

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.6-2 改編)

2.7.4.2.1.1.2 国内第 III 相試験（2）（KLH2302）

比較的よく見られる有害事象

KLH2302 試験のいずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.2-1 及び表 2.7.4.8-2 に、いずれかの投与群で 2%以上に認められた副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.2-2 及び表 2.7.4.8-3 に示した。

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

いずれかの投与群で 10%以上に認められた副作用は、ほてり（KLH-2109 200 mg 群 47.9%及びプラセボ群 0.0%、以下同順）、月経中間期出血（41.7%及び 31.7%）及び多汗症（12.5%及び 2.4%）であり、いずれの事象もプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で発現割合が 10%以上高かった。

表 2.7.4.2.1.1.2-1 いずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況（KLH2302 試験）

Group	KLH-2109 200 mg		Placebo	
PT	n	%	n	%
N	48	---	41	---
Any AEs	44	91.7	31	75.6
ほてり	23	47.9	0	0.0
月経中間期出血	20	41.7	13	31.7
多汗症	6	12.5	1	2.4
COVID-19	5	10.4	2	4.9
上咽頭炎	4	8.3	5	12.2
異常子宮出血	4	8.3	0	0.0
頭痛	3	6.3	1	2.4

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.4-3)

表 2.7.4.2.1.1.2-2 いずれかの投与群で 2%以上に認められた副作用の発現状況（KLH2302 試験）

Group	KLH-2109 200 mg		Placebo	
PT	n	%	n	%
N	48	---	41	---
Any Treatment-Related AEs	39	81.3	17	41.5
ほてり	23	47.9	0	0.0
月経中間期出血	20	41.7	13	31.7
多汗症	6	12.5	1	2.4
異常子宮出血	4	8.3	0	0.0
頭痛	3	6.3	0	0.0
血中コレステロール増加	2	4.2	0	0.0
浮動性めまい	2	4.2	0	0.0
低比重リポ蛋白増加	2	4.2	0	0.0
上腹部痛	1	2.1	0	0.0
便秘	1	2.1	0	0.0
熱感	1	2.1	0	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	2.1	0	0.0
肝機能異常	1	2.1	0	0.0
倦怠感	1	2.1	0	0.0
中期不眠症	1	2.1	0	0.0
悪心	1	2.1	0	0.0
傾眠	1	2.1	0	0.0
性器出血	1	2.1	0	0.0
食欲減退	1	2.1	0	0.0
不規則月経	0	0.0	2	4.9
回転性めまい	0	0.0	1	2.4

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.4-4)

重症度別の有害事象

KLH2302 試験で認められた重症度別の有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.8-4 及び表 2.7.4.8-5 に示した。

重症度別の有害事象の発現割合は、軽度が KLH-2109 200 mg 群 83.3%（40/48 例）及びプラセボ群 68.3%（28/41 例）（以下同順）、中等度が 8.3%（4/48 例）及び 7.3%（3/41 例）であった。重症度が重度の事象はいずれの群でも認められなかった。

重症度別の副作用の発現割合は、軽度が KLH-2109 200 mg 群 81.3%（39/48 例）及びプラセボ群 39.0%（16/41 例）、中等度がプラセボ群 2.4%（1/41 例）であり、KLH-2109 200 mg 群では認められなかった。重症度が重度の事象はいずれの群でも認められなかった。

発現時期別の有害事象

KLH2302 試験で認められた発現時期別の有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.2-3 及び表 2.7.4.8-6 に、発現時期別の副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.2-4 及び表 2.7.4.8-7 示した。

発現時期別の有害事象の発現割合は、投与 1～28 日目が KLH-2109 200 mg 群 72.9%及びプラセボ群 46.3%（以下同順）、投与 29～56 日目が 43.8%及び 39.0%、投与 57～84 日目が 16.7%及び 45.0%、投与 85～112 日目が 17.0%及び 12.5%であり、その後は認められなかった。

発現時期別の副作用の発現割合は、投与 1～28 日目が KLH-2109 200 mg 群 66.7%及びプラセボ群 22.0%（以下同順）、投与 29～56 日目が 37.5%及び 24.4%、投与 57～84 日目が 4.2%及び 27.5%、投与 85～112 日目が 0.0%及び 5.0%であり、その後は認められなかった。

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

表 2.7.4.2.1.1.2-3 発現時期別の有害事象の発現状況（KLH2302 試験）

Group	KLH-2109 200 mg			Placebo		
Time to Onset (days)	N	n	%	N	n	%
Overall	48	44	91.7	41	31	75.6
1<= <=28	48	35	72.9	41	19	46.3
29<= <=56	48	21	43.8	41	16	39.0
57<= <=84	48	8	16.7	40	18	45.0
85<= <=112	47	8	17.0	40	5	12.5
113<= <=140	27	0	0.0	17	0	0.0
141<= <=168	0	0	0.0	0	0	0.0
169<=	0	0	0.0	0	0	0.0

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.6-1 改編)

表 2.7.4.2.1.1.2-4 発現時期別の副作用の発現状況（KLH2302 試験）

Group	KLH-2109 200 mg			Placebo		
Time to Onset (days)	N	n	%	N	n	%
Overall	48	39	81.3	41	17	41.5
1<= <=28	48	32	66.7	41	9	22.0
29<= <=56	48	18	37.5	41	10	24.4
57<= <=84	48	2	4.2	40	11	27.5
85<= <=112	47	0	0.0	40	2	5.0
113<= <=140	27	0	0.0	17	0	0.0
141<= <=168	0	0	0.0	0	0	0.0
169<=	0	0	0.0	0	0	0.0

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.6-2 改編)

2.7.4.2.1.1.3 統合解析

比較的よく見られる有害事象

統合解析のいずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.3-1 及び表 2.7.4.8-2 に、いずれかの投与群で 2%以上に認められた副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.3-2 及び表 2.7.4.8-3 に示した。

いずれかの投与群で 10%以上に認められた有害事象は、ほてり（KLH-2109 200 mg 群 44.2%、KLH-2109 全用量群 25.1%、プラセボ群 5.1%及びリュープロレリン酢酸塩群 55.1%、以下同順）、月経中間期出血（19.9%、17.0%、6.0%及び 56.7%）、頭痛（13.5%、11.8%、7.2%及び 11.8%）、

上咽頭炎（10.4%、12.8%、8.4%及び 19.8%）及び多汗症（7.2%、3.3%、0.5%及び 11.8%）であった。プラセボ群と比較して発現割合が 10%以上高い有害事象は、KLH-2109 投与群ではほてり及び月経中間期出血、リュープロレリン酢酸塩群ではほてり、月経中間期出血、上咽頭炎及び多汗症であった。リュープロレリン酢酸塩群と比較して発現割合が 10%以上高い有害事象は、KLH-2109 投与群では認められなかった。KLH-2109 投与群と比較して発現割合が 10%以上高い有害事象は、リュープロレリン酢酸塩群ではほてり及び月経中間期出血であった。

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

表 2.7.4.2.1.1.3-1 いずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況（統合解析）

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	498	---	1452	---	415	---	187	---
Any AEs	400	80.3	1081	74.4	224	54.0	181	96.8
ほてり	220	44.2	365	25.1	21	5.1	103	55.1
月経中間期出血	99	19.9	247	17.0	25	6.0	106	56.7
上咽頭炎	52	10.4	186	12.8	35	8.4	37	19.8
頭痛	67	13.5	172	11.8	30	7.2	22	11.8
悪心	27	5.4	57	3.9	4	1.0	3	1.6
関節痛	33	6.6	52	3.6	9	2.2	16	8.6
多汗症	36	7.2	48	3.3	2	0.5	22	11.8
倦怠感	18	3.6	25	1.7	3	0.7	11	5.9
COVID-19	12	2.4	12	0.8	2	0.5	11	5.9
異常子宮出血	10	2.0	10	0.7	0	0.0	12	6.4

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.4-5)

表 2.7.4.2.1.1.3-2 いずれかの投与群で 2%以上に認められた副作用の発現状況（統合解析）

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	498	---	1452	---	415	---	187	---
Any Treatment-Related AEs	315	63.3	729	50.2	90	21.7	172	92.0
ほてり	214	43.0	356	24.5	17	4.1	102	54.5
月経中間期出血	95	19.1	240	16.5	25	6.0	103	55.1
頭痛	40	8.0	104	7.2	12	2.9	15	8.0
重度月経出血	12	2.4	58	4.0	5	1.2	9	4.8
多汗症	36	7.2	48	3.3	1	0.2	22	11.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18	3.6	46	3.2	2	0.5	2	1.1
悪心	20	4.0	40	2.8	1	0.2	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11	2.2	35	2.4	1	0.2	0	0.0
浮動性めまい	14	2.8	31	2.1	1	0.2	4	2.1
関節痛	19	3.8	27	1.9	0	0.0	15	8.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12	2.4	22	1.5	1	0.2	5	2.7
血中コレステロール増加	11	2.2	21	1.4	1	0.2	4	2.1
倦怠感	12	2.4	19	1.3	1	0.2	9	4.8
骨密度減少	12	2.4	19	1.3	1	0.2	4	2.1

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
筋骨格硬直	11	2.2	18	1.2	0	0.0	6	3.2
低比重リポ蛋白増加	9	1.8	14	1.0	1	0.2	4	2.1
閉経期症状	8	1.6	12	0.8	0	0.0	5	2.7
ざ瘡	2	0.4	11	0.8	2	0.5	4	2.1
異常子宮出血	10	2.0	10	0.7	0	0.0	12	6.4
生化学的骨代謝マーカー上昇	10	2.0	10	0.7	0	0.0	6	3.2
動悸	7	1.4	10	0.7	1	0.2	5	2.7
便秘	5	1.0	10	0.7	0	0.0	4	2.1
血中トリグリセリド増加	4	0.8	8	0.6	0	0.0	5	2.7
酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ増加	7	1.4	7	0.5	0	0.0	9	4.8
不眠症	6	1.2	7	0.5	2	0.5	6	3.2
子宮出血	6	1.2	7	0.5	0	0.0	6	3.2
浮腫	4	0.8	7	0.5	0	0.0	4	2.1

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.4-6)

重症度別の有害事象

統合解析で認められた重症度別の有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.8-4 及び表 2.7.4.8-5 に示した。

重症度別の有害事象の発現割合は、軽度が KLH-2109 200 mg 群 56.0%（279/498 例）、KLH-2109 全用量群 51.2%（744/1452 例）、プラセボ群 36.6%（152/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 77.5%（145/187 例）（以下同順）、中等度が 19.7%（98/498 例）、18.9%（274/1452 例）、13.3%（55/415 例）及び 18.7%（35/187 例）、重度が 4.6%（23/498 例）、4.3%（62/1452 例）、4.1%（17/415 例）及び 0.5%（1/187 例）であった。各群で 2 例以上に認められた重度の事象は、KLH-2109 200 mg 群のほてり（11 例）、頭痛（5 例）、不安（2 例）、KLH-2109 全用量群のほてり（15 例）、頭痛（13 例）、乳癌、不安、片頭痛、くも膜下出血、肺塞栓症、月経中間期出血、重度月経出血、子宮内膜症（各 2 例）及びプラセボ群の頭痛（2 例）であった。

重症度別の副作用の発現割合は、軽度が KLH-2109 200 mg 群 50.8%（253/498 例）、KLH-2109 全用量群 40.2%（583/1452 例）、プラセボ群 15.4%（64/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 82.9%（155/187 例）（以下同順）、中等度が 9.4%（47/498 例）、7.9%（114/1452 例）、4.6%（19/415 例）及び 9.1%（17/187 例）、重度が 3.0%（15/498 例）、2.1%（31/1452 例）、1.7%（7/415 例）及び 0.0%（0/187 例）であった。各群で 2 例以上に認められた重度の事象は、KLH-2109 200 mg 群のほてり（11 例）、頭痛（3 例）、不安（2 例）及び KLH-2109 全用量群のほてり（15 例）、頭痛（6 例）、不安、くも膜下出血、月経中間期出血、重度月経出血（各 2 例）であった。

発現時期別の有害事象

統合解析で認められた発現時期別の有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.3-3 及び表 2.7.4.8-6 に、発現時期別の副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.3-4 及び表 2.7.4.8-7 に示した。

発現時期別の有害事象の発現割合は、投与 1～28 日目が KLH-2109 200 mg 群 58.2%、KLH-2109 全用量群 46.5%、プラセボ群 28.4%及びリュープロレリン酢酸塩群 80.7%（以下同順）、投与 29～56 日目が 36.9%、32.1%、19.8%及び 53.3%、投与 57～84 日目が 29.5%、26.6%、23.9%及び 45.4%、投与 85～112 日目が 22.2%、20.9%、10.1%及び 41.8%、投与 113～140 日目が 15.8%、15.8%、3.7%及び 31.3%、投与 141～168 日目が 15.4%、17.2%、9.2%及び 23.9%、投

与 169 日目以上が 13.8%、13.2%、5.5%及び 24.1%であった。

発現時期別の副作用の発現割合は、投与 1～28 日目が KLH-2109 200 mg 群 48.8%、KLH-2109 全用量群 34.2%、プラセボ群 11.8%及びリュープロレリン酢酸塩群 74.9%（以下同順）、投与 29～56 日目が 26.3%、19.4%、6.7%及び 45.5%、投与 57～84 日目が 15.1%、13.7%、8.8%及び 28.1%、投与 85～112 日目が 10.4%、9.2%、2.5%及び 25.8%、投与 113～140 日目が 6.6%、6.0%、0.9%及び 14.0%、投与 141～168 日目が 5.3%、5.5%、0.6%及び 10.8%、投与 169 日目以上が 4.0%、3.8%、0.0%及び 7.5%であった。

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

表 2.7.4.2.1.1.3-3 発現時期別の有害事象の発現状況（統合解析）

Group	KLH-2109 200 mg			KLH-2109 ALL			Placebo			Leuprorelin		
Time to Onset (days)	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Overall	498	400	80.3	1452	1081	74.4	415	224	54.0	187	181	96.8
1<= <=28	498	290	58.2	1452	675	46.5	415	118	28.4	187	151	80.7
29<= <=56	483	178	36.9	1416	454	32.1	405	80	19.8	187	100	53.3
57<= <=84	471	139	29.5	1385	369	26.6	397	95	23.9	185	84	45.4
85<= <=112	460	102	22.2	1334	279	20.9	355	36	10.1	182	76	41.8
113<= <=140	411	65	15.8	1182	187	15.8	219	8	3.7	179	56	31.3
141<= <=168	357	55	15.4	1016	175	17.2	173	16	9.2	176	42	23.9
169<=	297	41	13.8	843	111	13.2	110	6	5.5	174	42	24.1

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.6-1 改編)

表 2.7.4.2.1.1.3-4 発現時期別の副作用の発現状況（統合解析）

Group	KLH-2109 200 mg			KLH-2109 ALL			Placebo			Leuprorelin		
Time to Onset (days)	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Overall	498	315	63.3	1452	729	50.2	415	90	21.7	187	172	92.0
1<= <=28	498	243	48.8	1452	496	34.2	415	49	11.8	187	140	74.9
29<= <=56	483	127	26.3	1416	275	19.4	405	27	6.7	187	85	45.5
57<= <=84	471	71	15.1	1385	190	13.7	397	35	8.8	185	52	28.1
85<= <=112	460	48	10.4	1334	123	9.2	355	9	2.5	182	47	25.8
113<= <=140	411	27	6.6	1182	71	6.0	219	2	0.9	179	25	14.0
141<= <=168	357	19	5.3	1016	56	5.5	173	1	0.6	176	19	10.8
169<=	297	12	4.0	843	32	3.8	110	0	0.0	174	13	7.5

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.6-2 改編)

2.7.4.2.1.2 死亡

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

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

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

16-OBE2109-008 試験の死亡例の詳細を表 2.7.4.2.1.2-1 に示した。

表 2.7.4.2.1.2-1　死亡一覧（16-OBE2109-008 試験）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	事象名（PT）	発現時期 発現時投与量	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰 転帰日	因果関係
[redacted]	200 mg/200 mg＋ABT	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 3[redacted]歳	交通事故	投与終了後 30 日目	重度	重篤	該当なし	死亡	無

(Source: 5.3.5.1.3 addendum 2 Listing 16.2.7.5 改編)

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

国内第 III 相試験（1）（KLH2301）

KLH2301 試験で認められた重篤な有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.2.1.3-1 及び表 2.7.4.2.1.3-2 に示した。また、死亡を除く重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.3-3 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 1.4%（2/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 1.4%（2/144 例）であった。重篤な有害事象は、KLH-2109 200 mg 群のくも膜下出血（1 例）、腹痛（1 例）及びリュープロレリン酢酸塩群の前庭神経炎（1 例）、異常子宮出血（1 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 0.7%（1/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 0.7%（1/144 例）であった。重篤な副作用は、KLH-2109 200 mg 群のくも膜下出血（1 例）及びリュープロレリン酢酸塩群の異常子宮出血（1 例）であった。

表 2.7.4.2.1.3-1　重篤な有害事象の発現状況（KLH2301 試験）

Group	KLH-2109 200 mg		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	143	---	144	---
Any Other Serious AEs	2	1.4	2	1.4
感染症および寄生虫症	0	0.0	1	0.7
前庭神経炎	0	0.0	1	0.7
神経系障害	1	0.7	0	0.0
くも膜下出血	1	0.7	0	0.0
胃腸障害	1	0.7	0	0.0
腹痛	1	0.7	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0.0	1	0.7
異常子宮出血	0	0.0	1	0.7

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.3-5 改編)

表 2.7.4.2.1.3-2　重篤な副作用の発現状況（KLH2301 試験）

Group	KLH-2109 200 mg		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	143	---	144	---
Any Other Serious Treatment-Related AEs	1	0.7	1	0.7
神経系障害	1	0.7	0	0.0
くも膜下出血	1	0.7	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0.0	1	0.7
異常子宮出血	0	0.0	1	0.7

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.3-6 改編)

表 2.7.4.2.1.3-3　死亡を除く重篤な有害事象一覧（KLH2301 試験）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	事象名（PT）	発現時期 発現時 投与量	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬の処置	転帰 転帰日	因果関係
[redacted]	Leuprorelin	日本人 女性 5[redacted]歳	前庭神経炎	Day 150 1.88 mg	重度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 211	無
[redacted]	200 mg	日本人 女性 4[redacted]歳	くも膜下出血	Day 37 200 mg	重度	重篤	中止	回復 Day 95	有
[redacted]	200 mg	日本人 女性 3[redacted]歳	腹痛	Day 128 200 mg	中等度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 141	無
[redacted]	Leuprorelin	日本人 女性 4[redacted]歳	異常子宮出血	Day 16 1.88 mg	中等度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 28	有

（Source : 5.3.5.1.1 Listing 14.3.2-1 改編）

KLH-2109 200 mg 群で認められた重篤な副作用の詳細を以下に示した。

- 被験者[redacted]（KLH-2109 200 mg 群）は 4[redacted]歳の女性で、投与 37 日目に頭痛と嘔気を主訴に救急を受診したところ、くも膜下出血と診断され入院し、治験を中止した。本被験者は、治療を受けて投与 63 日目に退院した。精密検査や臨床経過から出血源や原因の特定には至らなかった。治験担当医師は、曝露期間や作用機序から本事象と治験薬との関連性は低いと考えられるものの、本被験者は脳出血の一般的な原因となりうる基礎疾患や危険因子を有しておらず、交絡するリスク因子がないため、治験薬との因果関係はありと判断した。治験依頼者は、本被験者の合併症に高血圧や喫煙等のリスク要因はなく、直近での身体的な変化は治験薬の投与のみであること及び治験担当医師の判断を参考に、治験薬との因果関係はありと判断した。なお、非臨床試験では関連のある所見は確認されていないこと、GnRH アンタゴニストやより強力に E2 を低下させる GnRH アゴニストの添付文書では「くも膜下出血」についての注意喚起は行われていないこと、PMDA の副作用データにおけるくも膜下出血の報告は、GnRH アンタゴニストではなく、GnRH アゴニストであるリュープロレリン酢酸塩でも 2 年に 1 回程度と頻度は低いことから、エストロゲン低下による発現のリスクは考えにくい。そのため、GnRH アナログのクラスエフェクトとしての懸念はなく、偶発的なくも膜下出血である可能性も考えられた。

国内第 III 相試験（2）（KLH2302）

KLH2302 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

統合解析

統合解析で認められた重篤な有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.2.1.3-4 及び表 2.7.4.2.1.3-5 に示した。

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

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

表 2.7.4.2.1.3-4　重篤な有害事象の発現状況（統合解析）

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	498	---	1452	---	415	---	187	---
Any Other Serious AEs	4	0.8	20	1.4	6	1.4	2	1.1
感染症および寄生虫症	0	0.0	6	0.4	0	0.0	1	0.5
憩室炎	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腹膜炎	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺炎	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腎盂腎炎	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
急性腎盂腎炎	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
敗血症	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
扁桃炎	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
前庭神経炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.5
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
乳癌	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
神経系障害	1	0.2	2	0.1	1	0.2	0	0.0
くも膜下出血	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
眼振	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
耳および迷路障害	0	0.0	0	0.0	2	0.5	0	0.0
回転性めまい	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
頭位性回転性めまい	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
心臓障害	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
急性心筋梗塞	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
血管障害	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高血圧	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	1	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0
腹痛	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
下腹部痛	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腸炎	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
椎間板障害	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
異所性妊娠	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0.0	3	0.2	0	0.0	1	0.5
月経中間期出血	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
骨盤痛	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
重度月経出血	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
異常子宮出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.5
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	0.0	2	0.5	0	0.0
刺創	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
椎間板損傷	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.3-5 改編)

表 2.7.4.2.1.3-5　重篤な副作用の発現状況（統合解析）

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	498	---	1452	---	415	---	187	---
Any Other Serious Treatment-Related AEs	1	0.2	4	0.3	1	0.2	1	0.5
神経系障害	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
くも膜下出血	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
頭位性回転性めまい	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
血管障害	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高血圧	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0.0	1	0.1	0	0.0	1	0.5
重度月経出血	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
異常子宮出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.5

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.3-6 改編)

KLH-2109 投与群で認められた重篤な副作用の詳細を以下に示した（KLH2301 試験で認められた重篤な副作用は前述の通り）。

- 被験者[redacted]（16-OBE2109-009 試験、第 I 期：100 mg+Placebo ABT／第 II 期：100 mg+Placebo ABT 群）は 3[redacted] 歳女性で、投与 137 日目に高血圧が発現した。投与 137 日目に頭痛を伴う高血圧で医療機関を受診し、治療薬の投与により当日中に回復した。投与 148 日目まで治験薬の投与を継続したが、投与 164 日目に治験を中止した。治験担当医師は、慢性疾患の既往がなく、治験薬投与 12 週以降に頭痛が発現したことから、KLH-2109 及び ABT との因果関係はありと判断した。治験依頼者は、本事象は 1 日以内に回復し、発現後も治験薬の投与を継続できたことから、KLH-2109 との因果関係はなしと判断した。また、本被験者の BMI は 30.4 kg/m^2 であり、そのことが血圧の変動に影響を与えた可能性があると考えた。
- 被験者[redacted]（KLH1204 試験、第 I 期：25 mg 群）は 3[redacted] 歳女性で、投与 77 日目にくも膜下出血により入院し、治験を中止した。経過観察後の投与 92 日目に退院し、本事象は回復と判断された。治験担当医師は、突発性の可能性が高く KLH-2109 との因果関係をありとは考えにくいが、否定することは難しく、因果関係ありと判断した。治験依頼者は、KLH-2109 のみによる事象とは判断できないものの、他に明確な要因がないこと及び治験担当医師の見解に基づき、KLH-2109 との因果関係は否定できないと判断した。
- 被験者[redacted]（KLH1204 試験、第 I 期：25 mg／第 II 期：25 mg 群）は 4[redacted] 歳女性で、投与 139 日目に重度月経出血が発現した。投与 139 日目に多量の出血があり意識が消失し、入院した。同日に治験を中止した。ふらつきや倦怠感が消失したため投与 148 日目に退院したが、投与 149 日目に出血量が増加し、投与 150 日目に再入院した。投与 163 日目に退院し、投与 170 日目で貧血症状はなく本事象は回復と判断された。治験担当医師は、合併症である

子宮腺筋症の影響も考えられるが、治験薬投与開始前には本事象と同様の出血量は認められず貧血及び意識消失もなかったこと、第 II 期移行後に重度月経出血が認められ、他に要因がないことから、KLH-2109 との因果関係はありと判断した。治験依頼者は、低用量の KLH-2109 25 mg による不十分なエストロゲンの低下が子宮腺筋症による重度月経出血に影響した可能性を否定できないと考えた。

また、参考資料で統合解析の対象外の投与群（ABT 併用群）及び投与期間（24 週時以降）を含むすべての重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.8-1 に示した。

統合解析の対象外で KLH-2109 投与群に認められた重篤な副作用の詳細を以下に示した。

- 被験者[redacted]（16-OBE2109-009 試験、第 I 期：200 mg／第 II 期：200 mg+ABT 群）は 4[redacted] 歳女性で、投与 303 日目（治験薬の最終投与は投与 302 日目）に膣出血が発現し、子宮筋腫の手術のため入院した。治験担当医師は、治験薬投与後の発現であるため、KLH-2109 及び ABT との因果関係はありと判断した。治験依頼者は、合併症の子宮筋腫に関連した出血であり、KLH-2109 との因果関係はなしと判断した。一方で、膣出血は ABT の類薬で認められる一般的な有害事象であることから、ABT との因果関係はありと判断した。
- 被験者[redacted]（16-OBE2109-009 試験、第 I 期：Placebo+Placebo ABT／第 II 期：200 mg+ABT）は 5[redacted] 歳女性で、投与 276 日目に重度月経出血が発現し、手術のため投与 278 日目に入院した。投与 281 日目に退院し、本事象は回復と判断された。治験担当医師は、KLH-2109 及び ABT との因果関係はありと判断した。治験依頼者は、合併症の子宮筋腫に関連した出血であり、KLH-2109 との因果関係はなしと判断した。

国内第 III 相試験（2）（KLH2302）、第 I 相臨床試験（KLH1101）、QT/QTc 試験（17-OBE2109-001）、生物学的同等性試験（17-OBE2109-004）、マスバランス試験（KLH1103）、肝機能低下者試験（18-OBE2109-009）、腎機能低下者試験（18-OBE2109-010）、薬物相互作用試験（16-OBE2109-005、17-OBE2109-006、18-OBE2109-006、18-OBE2109-007、22-OBE2109-001）、海外第 III 相試験（PRIMROSE 1）（16-OBE2109-008）、国内子宮内膜症前期第 II 相試験（1）～（3）（KLH1201、KLH1202、KLH1203）及び海外子宮内膜症第 II 相試験（EDELWEISS）（15-OBE2109-001）では、KLH-2109 投与群に重篤な副作用は認められなかった。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

国内第 III 相試験（1）（KLH2301）

KLH2301 試験で認められた投与中止に至った有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.2.1.4.1-1 及び表 2.7.4.2.1.4.1-2 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 5.6%（8/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 4.9%（7/144 例）であった。リュープロレリン酢酸塩群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、閉経期症状（2 例）であった。KLH-2109 200 mg 群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。

投与中止に至った副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 5.6%（8/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 4.2%（6/144 例）であった。リュープロレリン酢酸塩群で 2 例以上に認めら

れた投与中止に至った副作用は、閉経期症状（2 例）であった。KLH-2109 200 mg 群で 2 例以上に認められた投与中止に至った副作用はなかった。

表 2.7.4.2.1.4.1-1　投与中止に至った有害事象の発現状況（KLH2301 試験）

Group	KLH-2109 200 mg		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	143	---	144	---
Any AEs Leading to Discontinuation	8	5.6	7	4.9
代謝および栄養障害	0	0.0	1	0.7
脱水	0	0.0	1	0.7
精神障害	1	0.7	2	1.4
うつ病	1	0.7	1	0.7
抑うつ気分	0	0.0	1	0.7
神経系障害	2	1.4	1	0.7
頭痛	1	0.7	0	0.0
浮動性めまい	0	0.0	1	0.7
くも膜下出血	1	0.7	0	0.0
血管障害	1	0.7	0	0.0
ほてり	1	0.7	0	0.0
肝胆道系障害	1	0.7	0	0.0
肝機能異常	1	0.7	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	1.4	2	1.4
脱毛症	1	0.7	1	0.7
蕁麻疹	0	0.0	1	0.7
多汗症	1	0.7	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	0.7	0	0.0
筋骨格硬直	1	0.7	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	0.7	2	1.4
閉経期症状	1	0.7	2	1.4
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	1	0.7
浮腫	0	0.0	1	0.7

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.3-7 改編)

表 2.7.4.2.1.4.1-2　投与中止に至った副作用の発現状況（KLH2301 試験）

Group	KLH-2109 200 mg		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	143	---	144	---
Any Treatment-Related AEs Leading to Discontinuation	8	5.6	6	4.2
精神障害	1	0.7	2	1.4
うつ病	1	0.7	1	0.7
抑うつ気分	0	0.0	1	0.7
神経系障害	2	1.4	1	0.7
頭痛	1	0.7	0	0.0
浮動性めまい	0	0.0	1	0.7
くも膜下出血	1	0.7	0	0.0
血管障害	1	0.7	0	0.0
ほてり	1	0.7	0	0.0
肝胆道系障害	1	0.7	0	0.0
肝機能異常	1	0.7	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	1.4	1	0.7
脱毛症	1	0.7	1	0.7
多汗症	1	0.7	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	0.7	0	0.0
筋骨格硬直	1	0.7	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	0.7	2	1.4
閉経期症状	1	0.7	2	1.4

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.3-8 改編)

国内第 III 相試験（2）（KLH2302）

投与中止に至った有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 2.1%（1/48 例）であり、プラセボ群では認められなかった。KLH-2109 200 mg 群で認められた投与中止に至った有害事象は、肝機能異常（1 例）であり、治験薬との因果関係はありと判断された。

統合解析

統合解析で認められた投与中止に至った有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.2.1.4.1-3 及び表 2.7.4.2.1.4.1-4 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 8.2%（41/498 例）、KLH-2109 全用量群 6.2%（90/1452 例）、プラセボ群 4.8%（20/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 4.8%（9/187 例）であった。各群で 1%以上に認められた投与中止に至った有害事象は、KLH-2109 200 mg 群のほてり（1.8%）、頭痛（1.2%）、悪心（1.0%）、プラセボ群の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.0%）及びリュープロレリン酢酸塩群のほてり、閉経期症状、浮腫（各 1.1%）であり、KLH-2109 全用量群では認められなかった。

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

表 2.7.4.2.1.4.1-3 投与中止に至った有害事象の発現状況（統合解析）

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	498	---	1452	---	415	---	187	---
Any AEs Leading to Discontinuation	41	8.2	90	6.2	20	4.8	9	4.8
感染症および寄生虫症	2	0.4	5	0.3	0	0.0	0	0.0
C型肝炎	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
カンジダ感染	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腹膜炎	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺炎	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腎盂腎炎	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
敗血症	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
乳癌	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝臓血管腫	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0.0	3	0.2	0	0.0	1	0.5
体液貯留	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
食欲亢進	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脂質異常症	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脱水	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.5
精神障害	6	1.2	8	0.6	1	0.2	2	1.1
不安	3	0.6	3	0.2	1	0.2	0	0.0
うつ病	2	0.4	2	0.1	1	0.2	1	0.5
気分動揺	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
不眠症	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
抑うつ気分	0	0.0	1	0.1	0	0.0	1	0.5
神経系障害	10	2.0	20	1.4	5	1.2	1	0.5
頭痛	6	1.2	12	0.8	3	0.7	0	0.0

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
浮動性めまい	1	0.2	4	0.3	0	0.0	1	0.5
片頭痛	2	0.4	3	0.2	2	0.5	0	0.0
くも膜下出血	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
構語障害	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
記憶障害	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
振戦	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼障害	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
霧視	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0.0	2	0.1	1	0.2	0	0.0
回転性めまい	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0
頭位性回転性めまい	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
心臓障害	1	0.2	3	0.2	2	0.5	0	0.0
頻脈	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
動悸	0	0.0	1	0.1	1	0.2	0	0.0
急性心筋梗塞	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
冠動脈疾患	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
虚血性心筋症	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
血管障害	9	1.8	15	1.0	2	0.5	2	1.1
ほてり	9	1.8	13	0.9	2	0.5	2	1.1
高血圧	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
胸水	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	6	1.2	15	1.0	1	0.2	0	0.0
悪心	5	1.0	7	0.5	0	0.0	0	0.0
嘔吐	2	0.4	4	0.3	0	0.0	0	0.0
腹痛	0	0.0	3	0.2	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
下痢	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	0	0.0	1	0.1	1	0.2	0	0.0
肝胆道系障害	3	0.6	4	0.3	0	0.0	0	0.0
肝機能異常	2	0.4	2	0.1	0	0.0	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脂肪肝	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	4	0.8	9	0.6	1	0.2	2	1.1
脱毛症	1	0.2	3	0.2	0	0.0	1	0.5
寝汗	2	0.4	2	0.1	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	0	0.0	2	0.1	0	0.0	1	0.5
多汗症	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
丘疹性皮疹	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	0.2	6	0.4	4	1.0	1	0.5
筋骨格硬直	1	0.2	1	0.1	0	0.0	1	0.5
関節痛	0	0.0	1	0.1	1	0.2	0	0.0
骨痛	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
骨粗鬆症	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋緊張	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
骨喪失	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
関節腫脹	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
四肢痛	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
骨減少症	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
異所性妊娠	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	5	1.0	10	0.7	0	0.0	2	1.1
腟出血	2	0.4	3	0.2	0	0.0	0	0.0
骨盤痛	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
重度月経出血	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
閉経期症状	1	0.2	1	0.1	0	0.0	2	1.1
外陰腟乾燥	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腟分泌物	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
外陰腟そう痒症	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
外陰腟痛	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	4	0.8	8	0.6	2	0.5	2	1.1
疲労	2	0.4	3	0.2	1	0.2	0	0.0
疼痛	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
悪寒	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
異常感	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
倦怠感	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.1
空腹	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
臨床検査	7	1.4	17	1.2	6	1.4	0	0.0
骨密度減少	3	0.6	6	0.4	1	0.2	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.2	4	0.3	4	1.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.2	3	0.2	2	0.5	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.2	3	0.2	1	0.2	0	0.0
血中ブドウ糖異常	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血圧上昇	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝機能検査値上昇	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール増加	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心電図ＱＴ延長	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
体重増加	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.3-7 改編)

表 2.7.4.2.1.4.1-4　投与中止に至った副作用の発現状況（統合解析）

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	498	---	1452	---	415	---	187	---
Any Treatment-Related AEs Leading to Discontinuation	33	6.6	66	4.5	13	3.1	8	4.3
感染症および寄生虫症	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
カンジダ感染	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0
食欲亢進	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脂質異常症	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
精神障害	6	1.2	7	0.5	1	0.2	2	1.1
不安	3	0.6	3	0.2	1	0.2	0	0.0
うつ病	2	0.4	2	0.1	1	0.2	1	0.5
不眠症	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
気分動揺	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
抑うつ気分	0	0.0	1	0.1	0	0.0	1	0.5
神経系障害	8	1.6	17	1.2	4	1.0	1	0.5
頭痛	5	1.0	11	0.8	2	0.5	0	0.0
浮動性めまい	0	0.0	3	0.2	0	0.0	1	0.5
片頭痛	2	0.4	2	0.1	2	0.5	0	0.0
くも膜下出血	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
振戦	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0.0	2	0.1	1	0.2	0	0.0
回転性めまい	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
頭位性回転性めまい	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
心臓障害	1	0.2	1	0.1	1	0.2	0	0.0
頻脈	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
動悸	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
血管障害	9	1.8	14	1.0	2	0.5	2	1.1
ほてり	9	1.8	13	0.9	2	0.5	2	1.1
高血圧	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	6	1.2	12	0.8	1	0.2	0	0.0
悪心	5	1.0	5	0.3	0	0.0	0	0.0
嘔吐	2	0.4	3	0.2	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
腹痛	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	0	0.0	1	0.1	1	0.2	0	0.0
下痢	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	3	0.6	4	0.3	0	0.0	0	0.0
肝機能異常	2	0.4	2	0.1	0	0.0	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脂肪肝	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	4	0.8	9	0.6	1	0.2	1	0.5
脱毛症	1	0.2	3	0.2	0	0.0	1	0.5
寝汗	2	0.4	2	0.1	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0
多汗症	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
丘疹性皮疹	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	0.2	5	0.3	2	0.5	1	0.5
筋骨格硬直	1	0.2	1	0.1	0	0.0	1	0.5
関節痛	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
骨痛	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋緊張	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
骨喪失	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
関節腫脹	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
骨減少症	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
生殖系および乳房障害	4	0.8	7	0.5	0	0.0	2	1.1
腟出血	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
重度月経出血	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
閉経期症状	1	0.2	1	0.1	0	0.0	2	1.1
骨盤痛	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
外陰腟乾燥	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腟分泌物	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
外陰腟そう痒症	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	0.6	6	0.4	2	0.5	1	0.5
疲労	1	0.2	1	0.1	1	0.2	0	0.0
疼痛	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
悪寒	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
異常感	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
倦怠感	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.5
空腹	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
臨床検査	5	1.0	11	0.8	3	0.7	0	0.0
骨密度減少	3	0.6	5	0.3	1	0.2	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	2	0.1	2	0.5	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	2	0.1	1	0.2	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝機能検査値上昇	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	1	0.1	1	0.2	0	0.0

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
血中ビリルビン増加	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール増加	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心電図ＱＴ延長	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
体重増加	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.3-8 改編)

2.7.4.2.1.4.2 休薬に至った有害事象

国内第 III 相試験（1）（KLH2301 試験）

KLH2301 試験で認められた休薬に至った有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.2.1.4.2-1 及び表 2.7.4.2.1.4.2-2 に示した。

休薬に至った有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 2.1%（3/143 例）であり、リュープロレリン酢酸塩群では認められなかった。KLH-2109 200 mg 群で 2 例以上に認められた休薬に至った有害事象は、そう痒症（2 例）であった。

休薬に至った副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 1.4%（2/143 例）であり、リュープロレリン酢酸塩群では認められなかった。2 例以上に認められた休薬に至った副作用はいずれの群でも認められなかった。

表 2.7.4.2.1.4.2-1 休薬に至った有害事象の発現状況（KLH2301 試験）

Group	KLH-2109 200 mg		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	143	---	144	---
Any AEs Leading to Interruption	3	2.1	0	0.0
肝胆道系障害	1	0.7	0	0.0
肝機能異常	1	0.7	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	1.4	0	0.0
そう痒症	2	1.4	0	0.0
蕁麻疹	1	0.7	0	0.0
発疹	1	0.7	0	0.0

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.3-9 改編)

表 2.7.4.2.1.4.2-2 休薬に至った副作用の発現状況（KLH2301 試験）

Group	KLH-2109 200 mg		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	143	---	144	---
Any Treatment-Related AEs Leading to Interruption	2	1.4	0	0.0
肝胆道系障害	1	0.7	0	0.0
肝機能異常	1	0.7	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	0.7	0	0.0
そう痒症	1	0.7	0	0.0
蕁麻疹	1	0.7	0	0.0

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.3-10 改編)

国内第 III 相試験（2）（KLH2302 試験）

KLH2302 試験では、休薬に至った有害事象は認められなかった。

統合解析

統合解析で認められた休薬に至った有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.2.1.4.2-3 及び表 2.7.4.2.1.4.2-4 に示した。

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

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

表 2.7.4.2.1.4.2-3 休薬に至った有害事象の発現状況（統合解析）

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	498	---	1452	---	415	---	187	---
Any AEs Leading to Interruption	9	1.8	21	1.4	5	1.2	0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0
憩室炎	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上気道感染	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
精神障害	2	0.4	3	0.2	0	0.0	0	0.0
不安	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
不眠症	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
薬物乱用	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
神経系障害	0	0.0	2	0.1	3	0.7	0	0.0
浮動性めまい	0	0.0	1	0.1	1	0.2	0	0.0
嗜眠	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
頭痛	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
感覚鈍麻	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
眼振	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
耳および迷路障害	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
回転性めまい	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
血管障害	2	0.4	4	0.3	0	0.0	0	0.0
ほてり	2	0.4	3	0.2	0	0.0	0	0.0
高血圧	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	2	0.4	3	0.2	0	0.0	0	0.0
腹痛	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
慢性胃炎	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
閉塞性膵炎	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	2	0.4	2	0.1	0	0.0	0	0.0
肝機能異常	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
非アルコール性脂肪肝	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胆嚢摘出術後症候群	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	0.4	3	0.2	0	0.0	0	0.0
そう痒症	2	0.4	2	0.1	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
発疹	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0.0	3	0.2	2	0.5	0	0.0
月経中間期出血	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0
骨盤痛	0	0.0	1	0.1	1	0.2	0	0.0
腟出血	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
顔面浮腫	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
臨床検査	0	0.0	1	0.1	1	0.2	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.3-9 改編)

表 2.7.4.2.1.4.2-4　休薬に至った副作用の発現状況（統合解析）

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	498	---	1452	---	415	---	187	---
Any Treatment-Related AEs Leading to Interruption	6	1.2	12	0.8	3	0.7	0	0.0
精神障害	2	0.4	2	0.1	0	0.0	0	0.0
不安	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
不眠症	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
神経系障害	0	0.0	1	0.1	1	0.2	0	0.0
浮動性めまい	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
頭痛	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
血管障害	2	0.4	4	0.3	0	0.0	0	0.0
ほてり	2	0.4	3	0.2	0	0.0	0	0.0
高血圧	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝機能異常	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
そう痒症	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0.0	2	0.1	2	0.5	0	0.0
月経中間期出血	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0
骨盤痛	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
腟出血	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
顔面浮腫	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
臨床検査	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.3-10 改編)

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 器官別の有害事象

統合解析で認められた SOC 別の有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.2.1.5.1-1 及び表 2.7.4.2.1.5.1-2 に示した。

いずれかの投与群で 30%以上の被験者に認められた有害事象の SOC は、血管障害（KLH-2109 200 mg 群 45.6%、KLH-2109 全用量群 26.3%、プラセボ群 6.3%及びリュープロレリン酢酸塩群 55.6%、以下同順）、生殖系および乳房障害（31.7%、26.1%、12.3%及び 74.9%）、感染症および寄生虫症（26.7%、27.5%、17.1%及び 46.0%）であり、いずれの SOC もプラセボ群と比較して KLH-2109 投与群（感染症及び寄生虫症は KLH-2109 全用量群のみ）及びリュープロレリン酢酸塩群で発現割合が 10%以上高かった。

いずれかの投与群で 20%以上の被験者に認められた副作用の SOC は、血管障害（KLH-2109 200 mg 群 43.2%、KLH-2109 全用量群 24.7%、プラセボ群 4.1%及びリュープロレリン酢酸塩群 54.5%、以下同順）、生殖系および乳房障害（28.3%、23.1%、8.9%及び 72.7%）であり、いずれの SOC もプラセボ群と比較して KLH-2109 投与群及びリュープロレリン酢酸塩群で発現割合が 10%以上高かった。

表 2.7.4.2.1.5.1-1 SOC 別の有害事象の発現状況（統合解析）

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC	n	%	n	%	n	%	n	%
N	498	---	1452	---	415	---	187	---
Any AEs	400	80.3	1081	74.4	224	54.0	181	96.8
感染症および寄生虫症	133	26.7	400	27.5	71	17.1	86	46.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	0.6	11	0.8	1	0.2	1	0.5
血液およびリンパ系障害	8	1.6	39	2.7	22	5.3	1	0.5
免疫系障害	2	0.4	11	0.8	3	0.7	7	3.7
内分泌障害	0	0.0	2	0.1	2	0.5	1	0.5
代謝および栄養障害	12	2.4	29	2.0	6	1.4	8	4.3
精神障害	41	8.2	82	5.6	12	2.9	19	10.2
神経系障害	94	18.9	247	17.0	46	11.1	37	19.8
眼障害	9	1.8	16	1.1	4	1.0	2	1.1
耳および迷路障害	7	1.4	19	1.3	4	1.0	7	3.7
心臓障害	11	2.2	26	1.8	3	0.7	9	4.8
血管障害	227	45.6	382	26.3	26	6.3	104	55.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29	5.8	59	4.1	9	2.2	8	4.3
胃腸障害	85	17.1	219	15.1	32	7.7	33	17.6
肝胆道系障害	8	1.6	11	0.8	1	0.2	1	0.5
皮膚および皮下組織障害	74	14.9	152	10.5	17	4.1	43	23.0
筋骨格系および結合組織障害	78	15.7	149	10.3	25	6.0	43	23.0
腎および尿路障害	8	1.6	16	1.1	5	1.2	0	0.0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	158	31.7	379	26.1	51	12.3	140	74.9
一般・全身障害および投与部位の状態	46	9.2	93	6.4	24	5.8	36	19.3
臨床検査	99	19.9	226	15.6	35	8.4	38	20.3
傷害、中毒および処置合併症	15	3.0	48	3.3	10	2.4	8	4.3
外科および内科処置	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.3-11 改編)

表 2.7.4.2.1.5.1-2 SOC 別の副作用の発現状況（統合解析）

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC	n	%	n	%	n	%	n	%
N	498	---	1452	---	415	---	187	---
Any Treatment-Related AEs	315	63.3	729	50.2	90	21.7	172	92.0
感染症および寄生虫症	3	0.6	8	0.6	1	0.2	2	1.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	0.0	5	0.3	1	0.2	0	0.0
代謝および栄養障害	8	1.6	17	1.2	2	0.5	4	2.1
精神障害	34	6.8	61	4.2	9	2.2	16	8.6
神経系障害	64	12.9	152	10.5	20	4.8	25	13.4
眼障害	2	0.4	2	0.1	0	0.0	1	0.5
耳および迷路障害	2	0.4	6	0.4	2	0.5	3	1.6
心臓障害	8	1.6	16	1.1	1	0.2	6	3.2
血管障害	215	43.2	359	24.7	17	4.1	102	54.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	0.8	6	0.4	0	0.0	1	0.5
胃腸障害	36	7.2	92	6.3	9	2.2	6	3.2

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC	n	%	n	%	n	%	n	%
肝胆道系障害	6	1.2	7	0.5	0	0.0	1	0.5
皮膚および皮下組織障害	49	9.8	87	6.0	7	1.7	31	16.6
筋骨格系および結合組織障害	33	6.6	54	3.7	4	1.0	30	16.0
腎および尿路障害	3	0.6	6	0.4	1	0.2	0	0.0
生殖系および乳房障害	141	28.3	336	23.1	37	8.9	136	72.7
一般・全身障害および投与部位の状態	25	5.0	52	3.6	8	1.9	23	12.3
臨床検査	69	13.9	145	10.0	9	2.2	33	17.6

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.3-12 改編)

2.7.4.2.1.5.2 注目すべき有害事象

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

国内第 III 相試験（KLH2301 及び KLH2302）及び統合解析で認められた注目すべき有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.4.8-8 及び表 2.7.4.8-9 に、注目すべき有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.8-10 及び表 2.7.4.8-11 に示した。

2.7.4.2.1.5.2.1 更年期様症状

更年期様症状は、本剤の作用機序から発現が予想され、本剤と同様にエストラジオール（E2）低下作用を有する GnRH アナログでも注意喚起されている事象である。

統合解析で認められた更年期様症状に関連する有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.4.2.1.5.2.1-1 及び表 2.7.4.2.1.5.2.1-2 に示した。

更年期様症状に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 58.6%（292/498 例）、KLH-2109 全用量群 40.9%（594/1452 例）、プラセボ群 20.2%（84/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 72.2%（135/187 例）であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 投与群及びリュープロレリン酢酸塩群で高く、リュープロレリン酢酸塩群で最も高かった。

更年期様症状に関連する副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 51.2%（255/498 例）、KLH-2109 全用量群 33.6%（488/1452 例）、プラセボ群 10.6%（44/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 67.4%（126/187 例）であった。

重篤な有害事象は、プラセボ群の回転性めまい（1 例）であった。ほとんどの有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬に対する処置を必要としなかった。

表 2.7.4.2.1.5.2.1-1　更年期様症状に関連する有害事象の要約（統合解析）

AESI: 更年期様症状

Group		KLH-2109 200 mg			KLH-2109 ALL			Placebo			Leuprorelin		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	498	---	---	1452	---	---	415	---	---	187	---
Any AEs	---	596	292	58.6	1161	594	40.9	145	84	20.2	266	135	72.2
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.2	0	0	0.0
Leading to Discontinuation	---	36	24	4.8	65	46	3.2	15	11	2.7	9	8	4.3
Leading to Interruption	---	4	4	0.8	6	6	0.4	3	2	0.5	0	0	0.0
Severity	Mild	474	227	45.6	886	445	30.6	89	49	11.8	242	120	64.2
	Moderate	98	48	9.6	227	117	8.1	49	29	7.0	24	15	8.0
	Severe	24	17	3.4	46	32	2.2	7	6	1.4	0	0	0.0

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-3 改編)

表 2.7.4.2.1.5.2.1-2　更年期様症状に関連する副作用の要約（統合解析）

AESI: 更年期様症状

Group		KLH-2109 200 mg			KLH-2109 ALL			Placebo			Leuprorelin		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	498	---	---	1452	---	---	415	---	---	187	---
Any Treatment-Related AEs	---	464	255	51.2	849	488	33.6	66	44	10.6	234	126	67.4
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Discontinuation	---	32	21	4.2	56	39	2.7	11	8	1.9	9	8	4.3
Leading to Interruption	---	4	4	0.8	6	6	0.4	1	1	0.2	0	0	0.0
Severity	Mild	379	204	41.0	676	378	26.0	43	28	6.7	212	112	59.9
	Moderate	64	37	7.4	140	86	5.9	19	12	2.9	22	14	7.5
	Severe	21	14	2.8	31	23	1.6	4	4	1.0	0	0	0.0

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-4 改編)

統合解析で認められた更年期様症状に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1.5.2.1-3 に示した。

いずれかの投与群で 10%以上に認められた更年期様症状に関連する有害事象は、ほてり（KLH-2109 200 mg 群 44.2%、KLH-2109 全用量群 25.1%、プラセボ群 5.1%及びリュープロレリン酢酸塩群 55.1%、以下同様）、頭痛（13.5%、11.8%、7.2%及び 11.8%）及び多汗症（7.2%、3.3%、0.5%及び 11.8%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.2.1-3　更年期様症状に関連する有害事象の発現状況（統合解析）

AESI: 更年期様症状

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	498	---	1452	---	415	---	187	---
Any AEs	292	58.6	594	40.9	84	20.2	135	72.2
代謝および栄養障害	4	0.8	6	0.4	1	0.2	2	1.1
食欲減退	4	0.8	6	0.4	1	0.2	2	1.1
精神障害	40	8.0	80	5.5	12	2.9	18	9.6
気分動揺	5	1.0	19	1.3	8	1.9	0	0.0
不眠症	9	1.8	14	1.0	3	0.7	8	4.3
リビドー減退	7	1.4	10	0.7	0	0.0	0	0.0
不安	6	1.2	10	0.7	2	0.5	0	0.0
感情不安定	3	0.6	9	0.6	0	0.0	2	1.1
うつ病	3	0.6	7	0.5	1	0.2	1	0.5
易刺激性	2	0.4	6	0.4	2	0.5	2	1.1
睡眠障害	3	0.6	4	0.3	1	0.2	1	0.5
中期不眠症	2	0.4	2	0.1	0	0.0	1	0.5

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
気分変化	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0
睡眠の質低下	1	0.2	1	0.1	1	0.2	0	0.0
神経過敏	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
抑うつ気分	0	0.0	1	0.1	0	0.0	2	1.1
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
リビドー消失	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注意欠如・多動性障害	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
抑うつ症状	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.5
気分の落ち込み	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.5
神経系障害	87	17.5	227	15.6	44	10.6	33	17.6
頭痛	67	13.5	172	11.8	30	7.2	22	11.8
浮動性めまい	15	3.0	43	3.0	5	1.2	6	3.2
片頭痛	5	1.0	17	1.2	5	1.2	1	0.5
傾眠	7	1.4	16	1.1	3	0.7	5	2.7
体位性めまい	0	0.0	3	0.2	1	0.2	1	0.5
錯感覚	1	0.2	1	0.1	1	0.2	0	0.0
手根管症候群	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.1
眼障害	2	0.4	2	0.1	0	0.0	0	0.0
霧視	2	0.4	2	0.1	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	3	0.6	13	0.9	2	0.5	5	2.7
回転性めまい	2	0.4	10	0.7	2	0.5	2	1.1
耳鳴	1	0.2	3	0.2	0	0.0	3	1.6
心臓障害	8	1.6	14	1.0	1	0.2	5	2.7
動悸	8	1.6	14	1.0	1	0.2	5	2.7
血管障害	221	44.4	366	25.2	21	5.1	103	55.1
ほてり	220	44.2	365	25.1	21	5.1	103	55.1
潮紅	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	46	9.2	70	4.8	5	1.2	25	13.4
多汗症	36	7.2	48	3.3	2	0.5	22	11.8
脱毛症	7	1.4	14	1.0	2	0.5	1	0.5
寝汗	4	0.8	8	0.6	1	0.2	2	1.1
円形脱毛症	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	56	11.2	94	6.5	16	3.9	29	15.5
関節痛	33	6.6	52	3.6	9	2.2	16	8.6
筋骨格硬直	15	3.0	22	1.5	0	0.0	9	4.8
四肢痛	6	1.2	10	0.7	2	0.5	0	0.0
筋肉痛	2	0.4	6	0.4	1	0.2	3	1.6
筋痙縮	2	0.4	5	0.3	3	0.7	1	0.5
腱鞘炎	2	0.4	3	0.2	0	0.0	1	0.5
頚部痛	0	0.0	2	0.1	1	0.2	0	0.0
筋骨格痛	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腱炎	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋緊張	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
弾発指	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.5
関節腫脹	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
関節不安定	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
生殖系および乳房障害	25	5.0	46	3.2	5	1.2	11	5.9
外陰腟乾燥	8	1.6	13	0.9	0	0.0	0	0.0
閉経期症状	8	1.6	12	0.8	0	0.0	5	2.7
乳房圧痛	4	0.8	6	0.4	2	0.5	0	0.0
外陰腟そう痒症	1	0.2	6	0.4	2	0.5	1	0.5
乳房不快感	2	0.4	3	0.2	0	0.0	3	1.6
外陰部湿疹	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
外陰腟灼熱感	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
萎縮性外陰腟炎	1	0.2	1	0.1	0	0.0	1	0.5
外陰腟不快感	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
外陰腟痛	0	0.0	1	0.1	0	0.0	1	0.5
乳房痛	0	0.0	1	0.1	1	0.2	0	0.0

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
一般・全身障害および投与部位の状態	28	5.6	45	3.1	8	1.9	14	7.5
倦怠感	18	3.6	25	1.7	3	0.7	11	5.9
疲労	8	1.6	14	1.0	4	1.0	1	0.5
無力症	1	0.2	4	0.3	0	0.0	0	0.0
熱感	1	0.2	2	0.1	1	0.2	0	0.0
冷感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.1

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-5 改編)

2.7.4.2.1.5.2.2 子宮出血関連事象

GnRH アナログによる治療を受けている子宮筋腫患者では、ホルモンバランスの変化に伴い子宮出血関連事象の発現が予想される。子宮出血関連事象は、本剤と同様に E2 低下作用を有する GnRH アナログでも注意喚起されている事象である。

統合解析で認められた子宮出血に関連する有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.4.2.1.5.2.2-1 及び表 2.7.4.2.1.5.2.2-2 に示した。

子宮出血に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 26.7%（133/498 例）、KLH-2109 全用量群 21.5%（312/1452 例）、プラセボ群 8.9%（37/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 72.7%（136/187 例）であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 投与群及びリュープロレリン酢酸塩群で高く、リュープロレリン酢酸塩群で最も高かった。

子宮出血に関連する副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 25.5%（127/498 例）、KLH-2109 全用量群 20.9%（303/1452 例）、プラセボ群 8.2%（34/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 71.1%（133/187 例）であった。

重篤な有害事象は、KLH-2109 全用量群の月経中間期出血（2 例）、重度月経出血（1 例）及びリュープロレリン酢酸塩群の異常子宮出血（1 例）であり、いずれの事象も処置により回復した。重篤な副作用は、KLH-2109 全用量群の重度月経出血（1 例）及びリュープロレリン酢酸塩群の異常子宮出血（1 例）であった。ほとんどの有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬に対する処置を必要としなかった。

表 2.7.4.2.1.5.2.2-1　子宮出血に関連する有害事象の要約（統合解析）

AESI: 子宮出血関連事象

Group		KLH-2109 200 mg			KLH-2109 ALL			Placebo			Leuprorelin		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	498	---	---	1452	---	---	415	---	---	187	---
Any AEs	---	201	133	26.7	574	312	21.5	61	37	8.9	198	136	72.7
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	0	0	0.0	3	2	0.1	0	0	0.0	1	1	0.5
Leading to Discontinuation	---	3	3	0.6	5	5	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Interruption	---	0	0	0.0	2	2	0.1	1	1	0.2	0	0	0.0
Severity	Mild	197	129	25.9	553	295	20.3	56	32	7.7	197	135	72.2
	Moderate	3	3	0.6	17	13	0.9	4	4	1.0	1	1	0.5
	Severe	1	1	0.2	4	4	0.3	1	1	0.2	0	0	0.0

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-3 改編)

表 2.7.4.2.1.5.2.2-2　子宮出血に関連する副作用の要約（統合解析）

AESI: 子宮出血関連事象

Group		KLH-2109 200 mg			KLH-2109 ALL			Placebo			Leuprorelin		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	498	---	---	1452	---	---	415	---	---	187	---
Any Treatment-Related AEs	---	191	127	25.5	556	303	20.9	58	34	8.2	194	133	71.1
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	0	0	0.0	1	1	0.1	0	0	0.0	1	1	0.5
Leading to Discontinuation	---	2	2	0.4	4	4	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Interruption	---	0	0	0.0	2	2	0.1	1	1	0.2	0	0	0.0
Severity	Mild	188	124	24.9	540	289	19.9	55	31	7.5	193	132	70.6
	Moderate	2	2	0.4	12	10	0.7	2	2	0.5	1	1	0.5
	Severe	1	1	0.2	4	4	0.3	1	1	0.2	0	0	0.0

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-4 改編)

統合解析で認められた子宮出血に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1.5.2.2-3 に示した。

いずれかの投与群で 10%以上に認められた子宮出血に関連する有害事象は、月経中間期出血（KLH-2109 200 mg 群 19.9%、KLH-2109 全用量群 17.0%、プラセボ群 6.0%及びリュープロレリン酢酸塩群 56.7%）であった。

発現時期別の月経中間期出血の発現割合は、投与 1～28 日目が KLH-2109 200 mg 群 17.5%及びリュープロレリン酢酸塩群 52.4%（以下同順）、投与 29～56 日目が 2.9%及び 8.6%、投与 57～84 日目が 1.7%及び 3.8%、投与 85～112 日目が 0.9%及び 3.8%、投与 113～140 日目が 1.5%及び 2.8%、投与 141～168 日目が 1.1%及び 2.3%、投与 169 日目以上が 1.3%及び 1.1%であり、多くの事象は投与早期に発現した。

表 2.7.4.2.1.5.2.2-3　子宮出血に関連する有害事象の発現状況（統合解析）

AESI: 子宮出血関連事象

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	498	---	1452	---	415	---	187	---
Any AEs	133	26.7	312	21.5	37	8.9	136	72.7
生殖系および乳房障害	133	26.7	312	21.5	37	8.9	136	72.7
月経中間期出血	99	19.9	247	17.0	25	6.0	106	56.7
重度月経出血	14	2.8	61	4.2	6	1.4	9	4.8
異常子宮出血	10	2.0	10	0.7	0	0.0	12	6.4
腟出血	6	1.2	9	0.6	4	1.0	2	1.1
子宮出血	6	1.2	7	0.5	0	0.0	6	3.2
性器出血	3	0.6	3	0.2	0	0.0	2	1.1
不規則月経	3	0.6	3	0.2	2	0.5	1	0.5
月経障害	0	0.0	2	0.1	0	0.0	1	0.5
月経遅延	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
過長過多不規則月経	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
希発月経	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-5 改編)

2.7.4.2.1.5.2.3 骨密度の減少

E2 を低下させる薬剤では、骨吸収の増加による骨密度の減少が用量及び投与期間依存的に認められる。骨密度の減少は、本剤と同様に E2 低下作用を有する GnRH アナログでも注意喚起されている事象である。

統合解析で認められた骨密度の減少に関連する有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表

2.7.4.2.1.5.2.3-1 及び表 2.7.4.2.1.5.2.3-2 に示した。

骨密度の減少に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 5.0%（25/498 例）、KLH-2109 全用量群 2.5%（37/1452 例）、プラセボ群 0.5%（2/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 6.4%（12/187 例）であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 投与群及びリュープロレリン酢酸塩群で高く、KLH-2109 200 mg 群とリュープロレリン酢酸塩群の発現割合は同程度であった。

骨密度の減少に関連する副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 4.8%（24/498 例）、KLH-2109 全用量群 2.2%（32/1452 例）、プラセボ群 0.5%（2/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 6.4%（12/187 例）であった。

重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。有害事象の重症度は重度であったプラセボ群の 1 例を除き、いずれも軽度又は中等度であり、ほとんどの有害事象は治験薬に対する処置を必要としなかった。

表 2.7.4.2.1.5.2.3-1　骨密度の減少に関連する有害事象の要約（統合解析）

AESI: 骨密度の減少

Group		KLH-2109 200 mg			KLH-2109 ALL			Placebo			Leuprorelin		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	498	---	---	1452	---	---	415	---	---	187	---
Any AEs	---	27	25	5.0	40	37	2.5	2	2	0.5	12	12	6.4
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Discontinuation	---	3	3	0.6	8	8	0.6	2	2	0.5	0	0	0.0
Leading to Interruption	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Severity	Mild	25	23	4.6	35	32	2.2	1	1	0.2	12	12	6.4
	Moderate	2	2	0.4	5	5	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
	Severe	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.2	0	0	0.0

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-3 改編)

表 2.7.4.2.1.5.2.3-2　骨密度の減少に関連する副作用の要約（統合解析）

AESI: 骨密度の減少

Group		KLH-2109 200 mg			KLH-2109 ALL			Placebo			Leuprorelin		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	498	---	---	1452	---	---	415	---	---	187	---
Any Treatment-Related AEs	---	25	24	4.8	33	32	2.2	2	2	0.5	12	12	6.4
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Discontinuation	---	3	3	0.6	6	6	0.4	2	2	0.5	0	0	0.0
Leading to Interruption	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Severity	Mild	23	22	4.4	30	29	2.0	1	1	0.2	12	12	6.4
	Moderate	2	2	0.4	3	3	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
	Severe	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.2	0	0	0.0

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-4 改編)

統合解析で認められた骨密度の減少に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1.5.2.3-3 に示した。

いずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象はなかった。

表 2.7.4.2.1.5.2.3-3　骨密度の減少に関連する有害事象の発現状況（統合解析）

AESI: 骨密度の減少

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	498	---	1452	---	415	---	187	---
Any AEs	25	5.0	37	2.5	2	0.5	12	6.4
筋骨格系および結合組織障害	3	0.6	5	0.3	1	0.2	2	1.1
骨吸収亢進	2	0.4	2	0.1	0	0.0	1	0.5
骨喪失	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
骨減少症	0	0.0	1	0.1	1	0.2	1	0.5
骨粗鬆症	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
臨床検査	22	4.4	31	2.1	1	0.2	10	5.3
骨密度減少	13	2.6	22	1.5	1	0.2	4	2.1
生化学的骨代謝マーカー上昇	10	2.0	10	0.7	0	0.0	6	3.2
傷害、中毒および処置合併症	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
肋骨骨折	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
橈骨骨折	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-5 改編)

また、国内第 III 相試験（1）（KLH2301）の骨密度の結果は 2.7.4.4.3、骨代謝マーカー（BAP、血清 NTx 及び TRACP-5b）の結果は 2.7.4.4.4 に示した。

2.7.4.2.1.5.2.4 肝酵素上昇

肝酵素の上昇は、本剤の作用機序から発現が予想され、他の GnRH アンタゴニストでも認められている事象である。

統合解析で認められた肝酵素上昇に関連する有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.4.2.1.5.2.4-1 及び表 2.7.4.2.1.5.2.4-2 に示した。

肝酵素上昇に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 10.2%（51/498 例）、KLH-2109 全用量群 7.8%（113/1452 例）、プラセボ群 4.1%（17/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 5.3%（10/187 例）であり、プラセボ群及びリュープロレリン酢酸塩群と比較して KLH-2109 投与群で高かった。

肝酵素上昇に関連する副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 7.8%（39/498 例）、KLH-2109 全用量群 5.4%（78/1452 例）、プラセボ群 1.2%（5/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 5.3%（10/187 例）であった。

重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。有害事象の重症度は重度であったプラセボ群の 1 例を除き、いずれも軽度又は中等度であり、ほとんどの有害事象は治験薬に対する処置を必要としなかった。

表 2.7.4.2.1.5.2.4-1　肝酵素上昇に関連する有害事象の要約（統合解析）

AESI: 肝酵素上昇

Group		KLH-2109 200 mg			KLH-2109 ALL			Placebo			Leuprorelin		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	498	---	---	1452	---	---	415	---	---	187	---
Any AEs	---	80	51	10.2	197	113	7.8	22	17	4.1	12	10	5.3
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Discontinuation	---	8	6	1.2	19	14	1.0	7	5	1.2	0	0	0.0
Leading to Interruption	---	2	2	0.4	2	2	0.1	3	1	0.2	0	0	0.0
Severity	Mild	71	46	9.2	175	98	6.7	15	13	3.1	12	10	5.3
	Moderate	9	5	1.0	22	15	1.0	6	3	0.7	0	0	0.0
	Severe	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.2	0	0	0.0

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-3 改編)

表 2.7.4.2.1.5.2.4-2　肝酵素上昇に関連する副作用の要約（統合解析）

AESI: 肝酵素上昇

Group		KLH-2109 200 mg			KLH-2109 ALL			Placebo			Leuprorelin		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	498	---	---	1452	---	---	415	---	---	187	---
Any Treatment-Related AEs	---	62	39	7.8	144	78	5.4	7	5	1.2	12	10	5.3
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Discontinuation	---	5	5	1.0	12	9	0.6	4	2	0.5	0	0	0.0
Leading to Interruption	---	1	1	0.2	1	1	0.1	3	1	0.2	0	0	0.0
Severity	Mild	57	36	7.2	132	70	4.8	3	3	0.7	12	10	5.3
	Moderate	5	3	0.6	12	8	0.6	3	1	0.2	0	0	0.0
	Severe	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.2	0	0	0.0

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-4 改編)

統合解析で認められた肝酵素上昇に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1.5.2.4-3 に示した。

いずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象はなかった。

表 2.7.4.2.1.5.2.4-3　肝酵素上昇に関連する有害事象の発現状況（統合解析）

AESI: 肝酵素上昇

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	498	---	1452	---	415	---	187	---
Any AEs	51	10.2	113	7.8	17	4.1	10	5.3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝臓血管腫	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	8	1.6	11	0.8	1	0.2	1	0.5
肝機能異常	6	1.2	6	0.4	0	0.0	1	0.5
脂肪肝	1	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0
非アルコール性脂肪肝	1	0.2	1	0.1	1	0.2	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝腫大	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
臨床検査	43	8.6	102	7.0	16	3.9	9	4.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24	4.8	59	4.1	4	1.0	2	1.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15	3.0	46	3.2	4	1.0	0	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	17	3.4	39	2.7	6	1.4	5	2.7
グアナーゼ増加	6	1.2	14	1.0	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	1	0.2	8	0.6	2	0.5	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	2	0.4	4	0.3	1	0.2	3	1.6
肝酵素上昇	2	0.4	4	0.3	1	0.2	0	0.0
肝機能検査値上昇	3	0.6	3	0.2	1	0.2	1	0.5
トランスアミナーゼ上昇	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
国際標準比増加	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
プロトロンビン時間延長	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-5 改編)

また、国内第 III 相試験（KLH2301 及び KLH2302）及び統合解析の肝機能検査値の結果は 2.7.4.3.1 に示した。

2.7.4.2.1.5.2.5 QTc 間隔の延長

QT/QTc 評価試験（17-OBE2109-001）では、KLH-2109 700 mg 及び 200 mg の投与 3 時間後における QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差の両側 90%信頼区間の上限は、いずれも 10 msec を超えていたことから、本剤は QT/QTc 間隔を延長する可能性が示唆された。一方で、カテゴリカル解析の結果、QTcF 間隔が 480 msec を超えた被験者及び QTcF 間隔の最大延長時間が 30 msec を超えた被験者は認められず、個々のデータからは臨床的に重大な QT/QTc 延長の懸念はないと考えられた。（2.7.2.2.2.1.3）。

統合解析で認められた QTc 間隔の延長に関連する有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.4.2.1.5.2.5-1 及び表 2.7.4.2.1.5.2.5-2 に示した。

QTc 間隔の延長に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 0.2%（1/498 例）、KLH-2109 全用量群 0.2%（3/1452 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 0.5%（1/187 例）であり、プラセボ群では認められなかった。QTc 間隔の延長に関連する有害事象の発現割合は、各群で同程度であった。

QTc 間隔の延長に関連する副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 0.2%（1/498 例）及び KLH-2109 全用量群 0.1%（2/1452 例）であり、プラセボ群及びリュープロレリン酢酸塩群では認められなかった。

重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。有害事象の重症度はいずれも軽度であった。KLH-2109 全用量群で投与中止に至った有害事象（心電図 QT 延長）が 1 例認められたが、治験薬の投与中止により回復した。その他の有害事象は治験薬に対する処置を必要としなかった。

表 2.7.4.2.1.5.2.5-1　QTc 間隔の延長に関連する有害事象の要約（統合解析）

AESI: QTc 間隔の延長

Group		KLH-2109 200 mg			KLH-2109 ALL			Placebo			Leuprorelin		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	498	---	---	1452	---	---	415	---	---	187	---
Any AEs	---	1	1	0.2	3	3	0.2	0	0	0.0	2	1	0.5
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Discontinuation	---	0	0	0.0	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Interruption	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Severity	Mild	1	1	0.2	3	3	0.2	0	0	0.0	2	1	0.5
	Moderate	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	Severe	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-3 改編)

表 2.7.4.2.1.5.2.5-2　QTc 間隔の延長に関連する副作用の要約（統合解析）

AESI: QTc 間隔の延長

Group		KLH-2109 200 mg			KLH-2109 ALL			Placebo			Leuprorelin		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	498	---	---	1452	---	---	415	---	---	187	---
Any Treatment-Related AEs	---	1	1	0.2	2	2	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Discontinuation	---	0	0	0.0	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Interruption	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Severity	Mild	1	1	0.2	2	2	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0
	Moderate	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	Severe	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-4 改編)

統合解析で認められた QTc 間隔の延長に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1.5.2.5-3 に示した。

表 2.7.4.2.1.5.2.5-3　QTc 間隔の延長に関連する有害事象の発現状況（統合解析）

AESI: QTc 間隔の延長

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	498	---	1452	---	415	---	187	---
Any AEs	1	0.2	3	0.2	0	0.0	1	0.5
神経系障害	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
失神	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
臨床検査	1	0.2	2	0.1	0	0.0	1	0.5
心電図 QT 延長	1	0.2	2	0.1	0	0.0	1	0.5

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-5 改編)

また、国内第 III 相試験（KLH2301 及び KLH2302）の 12 誘導心電図の結果は 2.7.4.4.2 に示した。

2.7.4.2.1.5.2.6 代謝及び心血管系の変化

エストロゲンは脂質代謝や糖代謝を改善することから、E2 が低下する閉経後の女性では心血管系疾患や糖尿病のリスクが増加する [1)]。本剤と同様に E2 低下作用を有する GnRH アナログでも重要なリスクとして特定されている事象である。

統合解析で認められた代謝及び心血管系の有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.4.2.1.5.2.6-1 及び表 2.7.4.2.1.5.2.6-2 に示した。

代謝及び心血管系に関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 12.0%（60/498 例）、KLH-2109 全用量群 9.9%（144/1452 例）、プラセボ群 6.0%（25/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 13.4%（25/187 例）であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 投与群及びリュープロレリン酢酸塩群で高く、両群の発現割合は同程度であった。

代謝及び心血管系に関連する副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 6.2%（31/498 例）、KLH-2109 全用量群 5.1%（74/1452 例）、プラセボ群 1.7%（7/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 11.2%（21/187 例）であった。

重篤な有害事象は、KLH-2109 200 mg 群の肺塞栓症、くも膜下出血（各 1 例）、KLH-2109 全用量群の肺塞栓症、くも膜下出血（各 2 例）、高血圧（1 例）及びプラセボ群の急性心筋梗塞（1 例）であり、いずれの事象も処置により回復した。重篤な副作用は、KLH-2109 200 mg 群のくも膜下出血（1 例）及び KLH-2109 全用量群のくも膜下出血（2 例）及び高血圧（1 例）であった。ほとんどの有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬に対する処置を必要としなかった。

表 2.7.4.2.1.5.2.6-1　代謝及び心血管系の有害事象の要約（統合解析）

AESI: 代謝及び心血管系の変化

Group		KLH-2109 200 mg			KLH-2109 ALL			Placebo			Leuprorelin		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	498	---	---	1452	---	---	415	---	---	187	---
Any AEs	---	78	60	12.0	192	144	9.9	31	25	6.0	32	25	13.4
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	2	2	0.4	5	5	0.3	1	1	0.2	0	0	0.0
Leading to Discontinuation	---	6	5	1.0	15	12	0.8	4	2	0.5	3	2	1.1
Leading to Interruption	---	0	0	0.0	2	2	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0
Severity	Mild	66	50	10.0	155	112	7.7	19	15	3.6	32	25	13.4
	Moderate	10	8	1.6	31	26	1.8	10	8	1.9	0	0	0.0
	Severe	2	2	0.4	5	5	0.3	2	2	0.5	0	0	0.0

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-3 改編)

表 2.7.4.2.1.5.2.6-2　代謝及び心血管系の副作用の要約（統合解析）

AESI: 代謝及び心血管系の変化

Group		KLH-2109 200 mg			KLH-2109 ALL			Placebo			Leuprorelin		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	498	---	---	1452	---	---	415	---	---	187	---
Any Treatment-Related AEs	---	43	31	6.2	103	74	5.1	10	7	1.7	26	21	11.2
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	1	1	0.2	3	3	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Discontinuation	---	2	2	0.4	9	7	0.5	1	1	0.2	1	1	0.5
Leading to Interruption	---	0	0	0.0	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0
Severity	Mild	42	30	6.0	89	63	4.3	8	5	1.2	26	21	11.2
	Moderate	0	0	0.0	11	8	0.6	2	2	0.5	0	0	0.0
	Severe	1	1	0.2	3	3	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-4 改編)

統合解析で認められた代謝及び心血管系の有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1.5.2.6-3 に示した。

いずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象はなかった。

表 2.7.4.2.1.5.2.6-3　代謝及び心血管系の有害事象の発現状況（統合解析）

AESI: 代謝及び心血管系の変化

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	498	---	1452	---	415	---	187	---
Any AEs	60	12.0	144	9.9	25	6.0	25	13.4
代謝および栄養障害	8	1.6	19	1.3	2	0.5	6	3.2
脂質異常症	5	1.0	10	0.7	0	0.0	3	1.6
食欲亢進	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
高脂血症	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
高コレステロール血症	0	0.0	2	0.1	1	0.2	0	0.0
２型糖尿病	1	0.2	1	0.1	0	0.0	1	0.5
過食	0	0.0	1	0.1	1	0.2	0	0.0
高トリグリセリド血症	0	0.0	1	0.1	1	0.2	0	0.0
肥満	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脱水	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.5
糖尿病	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.5
神経系障害	2	0.4	3	0.2	0	0.0	0	0.0
くも膜下出血	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
構語障害	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心臓障害	0	0.0	3	0.2	1	0.2	0	0.0
狭心症	0	0.0	3	0.2	0	0.0	0	0.0

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
急性心筋梗塞	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
冠動脈疾患	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
虚血性心筋症	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
血管障害	9	1.8	16	1.1	4	1.0	3	1.6
高血圧	9	1.8	15	1.0	4	1.0	3	1.6
高血圧切迫症	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	1	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
肺うっ血	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
糖尿	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	5	1.0	15	1.0	7	1.7	8	4.3
浮腫	4	0.8	7	0.5	0	0.0	5	2.7
末梢性浮腫	0	0.0	4	0.3	4	1.0	2	1.1
末梢腫脹	1	0.2	3	0.2	2	0.5	1	0.5
口渇	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
空腹	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
臨床検査	37	7.4	94	6.5	11	2.7	10	5.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9	1.8	31	2.1	5	1.2	0	0.0
血中コレステロール増加	12	2.4	23	1.6	1	0.2	4	2.1
低比重リポ蛋白増加	10	2.0	17	1.2	1	0.2	4	2.1
体重増加	3	0.6	14	1.0	1	0.2	1	0.5
血圧上昇	4	0.8	12	0.8	0	0.0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	5	1.0	10	0.7	2	0.5	6	3.2
体重減少	2	0.4	5	0.3	0	0.0	0	0.0
高比重リポ蛋白増加	1	0.2	4	0.3	0	0.0	0	0.0
尿中ケトン体陽性	1	0.2	3	0.2	2	0.5	0	0.0
脂質増加	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖異常	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心電図T波逆転	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	1	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心電図異常T波	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-5 改編)

また、国内第 III 相試験（KLH2301 及び KLH2302）にて、脂質パラメータ並びにバイタルサイン及び体重の結果は、それぞれ 2.7.4.3.2 及び 2.7.4.4.1 に示した。

2.7.4.2.1.5.2.7 うつ

うつは、本剤の作用機序から発現が予想され、本剤と同様に E2 低下作用を有する GnRH アナログでも注意喚起されている事象である。

統合解析で認められたうつに関連する有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.4.2.1.5.2.7-1 及び表 2.7.4.2.1.5.2.7-2 に示した。

うつに関連する有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 3.4%（17/498 例）、KLH-2109 全用量群 3.2%（46/1452 例）、プラセボ群 2.2%（9/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 4.3%（8/187 例）であり、各群で同程度であった。

うつに関連する副作用の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 2.6%（13/498 例）、KLH-2109 全用量群 2.3%（33/1452 例）、プラセボ群 1.7%（7/415 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 3.7%（7/187 例）であった。

重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、多くの有害事象は治験薬に対する処置を必要としなかった。

表 2.7.4.2.1.5.2.7-1　うつに関連する有害事象の要約（統合解析）

AESI: うつ

Group		KLH-2109 200 mg			KLH-2109 ALL			Placebo			Leuprorelin		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	498	---	---	1452	---	---	415	---	---	187	---
Any AEs	---	17	17	3.4	47	46	3.2	11	9	2.2	10	8	4.3
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Discontinuation	---	4	4	0.8	6	6	0.4	1	1	0.2	2	2	1.1
Leading to Interruption	---	0	0	0.0	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0
Severity	Mild	15	15	3.0	36	35	2.4	7	6	1.4	8	6	3.2
	Moderate	1	1	0.2	8	8	0.6	4	3	0.7	2	2	1.1
	Severe	1	1	0.2	3	3	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-3 改編)

表 2.7.4.2.1.5.2.7-2　うつに関連する副作用の要約（統合解析）

AESI: うつ

Group		KLH-2109 200 mg			KLH-2109 ALL			Placebo			Leuprorelin		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	---	498	---	---	1452	---	---	415	---	---	187	---
Any Treatment-Related AEs	---	13	13	2.6	33	33	2.3	9	7	1.7	9	7	3.7
Leading to Death	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Discontinuation	---	3	3	0.6	4	4	0.3	1	1	0.2	2	2	1.1
Leading to Interruption	---	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Severity	Mild	11	11	2.2	26	26	1.8	5	4	1.0	7	5	2.7
	Moderate	1	1	0.2	5	5	0.3	4	3	0.7	2	2	1.1
	Severe	1	1	0.2	2	2	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0

For the number of subjects with event by severity, a subject was counted only once based on the most severe event.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-4 改編)

統合解析で認められたうつに関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1.5.2.7-3 に示した。いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象はなかった。

表 2.7.4.2.1.5.2.7-3　うつに関連する有害事象の発現状況（統合解析）

AESI: うつ

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	498	---	1452	---	415	---	187	---
Any AEs	17	3.4	46	3.2	9	2.2	8	4.3
精神障害	14	2.8	43	3.0	9	2.2	8	4.3
気分動揺	5	1.0	19	1.3	8	1.9	0	0.0
感情不安定	3	0.6	9	0.6	0	0.0	2	1.1
うつ病	3	0.6	7	0.5	1	0.2	1	0.5
中期不眠症	2	0.4	2	0.1	0	0.0	1	0.5
気分変化	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0
睡眠の質低下	1	0.2	1	0.1	1	0.2	0	0.0
抑うつ気分	0	0.0	1	0.1	0	0.0	2	1.1
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
薬物乱用	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
抑うつ症状	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.5
気分の落ち込み	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.5
神経系障害	3	0.6	3	0.2	0	0.0	0	0.0
記憶障害	3	0.6	3	0.2	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
泣き	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0

(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.3.7-5 改編)

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象の詳細は、各添付資料（治験総括報告書）に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

国内第 III 相試験（1）（KLH2301）の臨床検査（定量値）の測定値及びベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.4.8-12 及び表 2.7.4.8-13 に、臨床検査（定性値）の測定値の例数及び割合を表 2.7.4.8-14 に示した。また、国内 III 相臨床試験（2）（KLH2302）の臨床検査（定量値）の測定値及びベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.4.8-23 及び表 2.7.4.8-24 に、臨床検査（定性値）の測定値の例数及び割合を表 2.7.4.8-25 に示した。

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

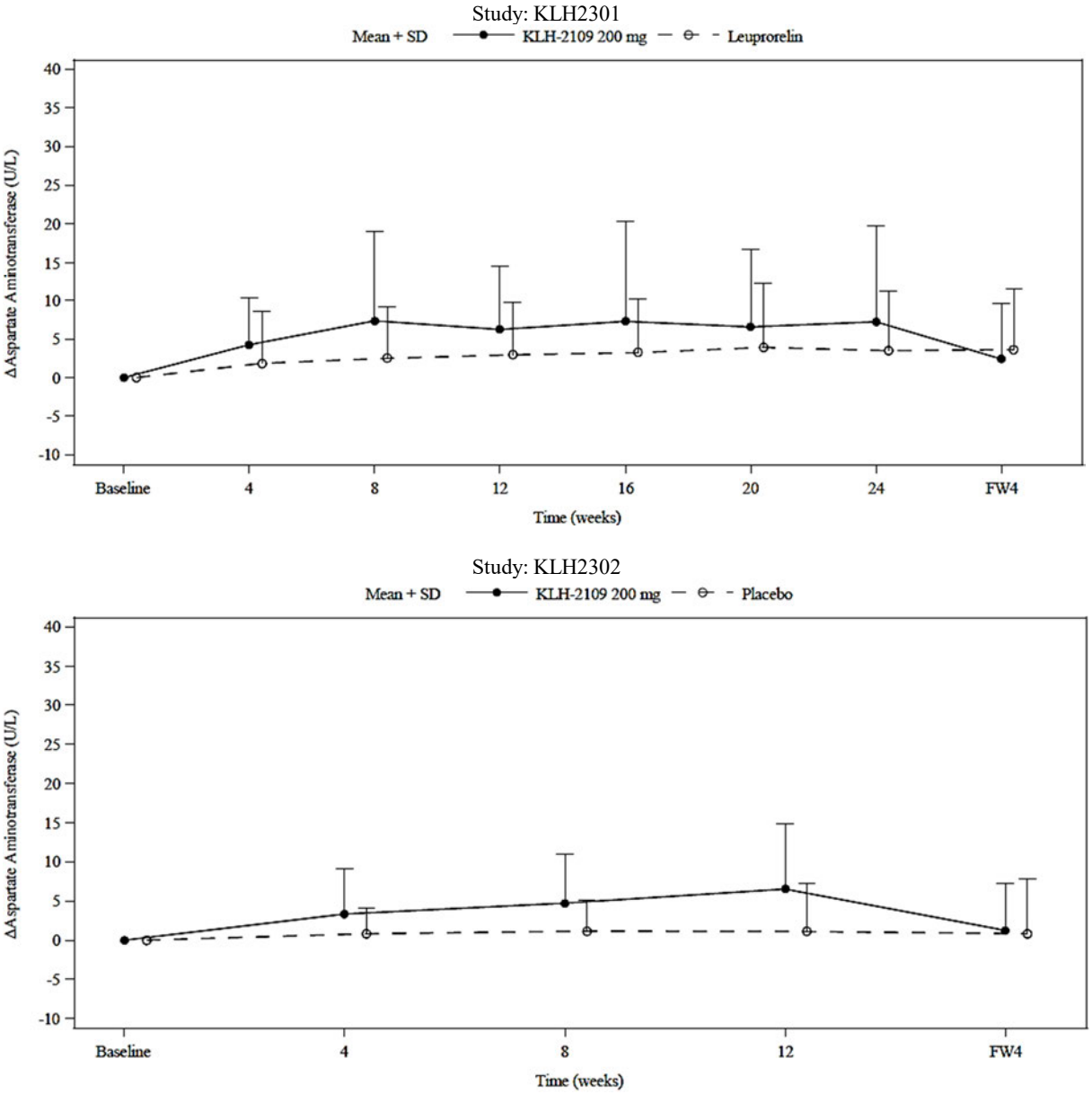
2.7.4.3.1 肝機能検査値

国内第 III 相試験（KLH2301 及び KLH2302）

KLH2301 及び KLH2302 試験の AST、ALT 及び γ-GTP のベースラインからの変化量をそれぞれ図 2.7.4.3.1-1、図 2.7.4.3.1-2 及び図 2.7.4.3.1-3 に示した。

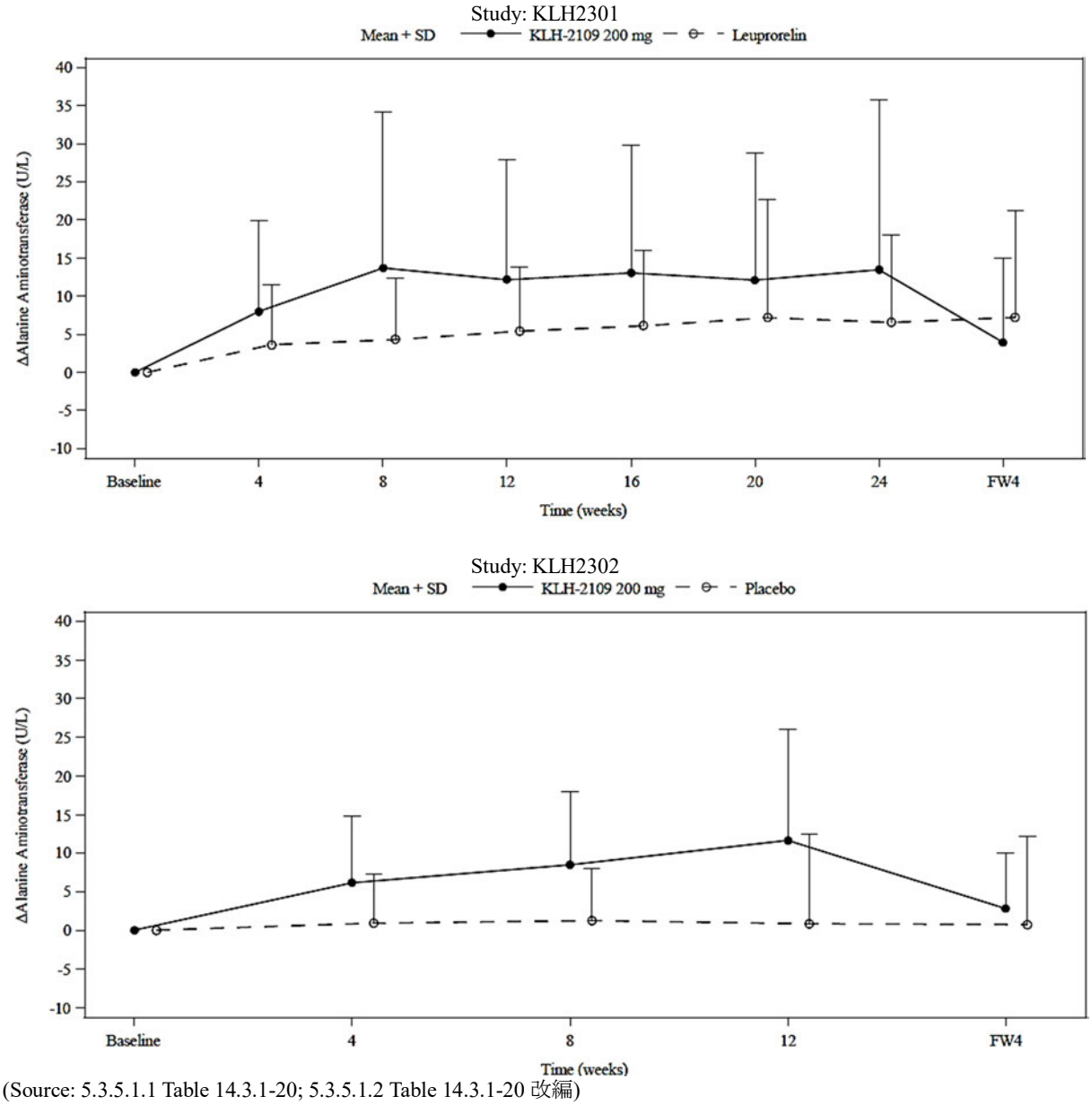
KLH2301 試験では、AST、ALT 及び γ-GTP は、KLH-2109 200 mg の投与開始後におおむね 8 週時まで上昇した後、投与終了時まで同程度で推移し、後観察期 4 週時にベースラインと同程度まで回復した。投与期間中のベースラインからの変化量（平均値）は、AST は KLH-2109 200 mg 群 4.3～7.3 U/L 及びリュープロレリン酢酸塩群 1.8～3.9 U/L（以下同順）、ALT は 8.0～13.7 U/L 及び 3.6～7.2 U/L、γ-GTP は 5.8～9.2 U/L 及び 2.4～8.2 U/L であった。

KLH2302 試験では、AST、ALT 及び γ-GTP は、KLH-2109 200 mg の投与開始後に上昇し、後観察期 4 週時にベースラインと同程度まで回復した。投与期間中のベースラインからの変化量（平均値）は、AST は KLH-2109 200 mg 群 3.3～6.5 U/L 及びプラセボ群 0.8～1.2 U/L（以下同順）、ALT は 6.1～11.6 U/L 及び 0.8～1.2 U/L、γ-GTP は 4.6～6.4 U/L 及び 2.3～3.4 U/L であった。



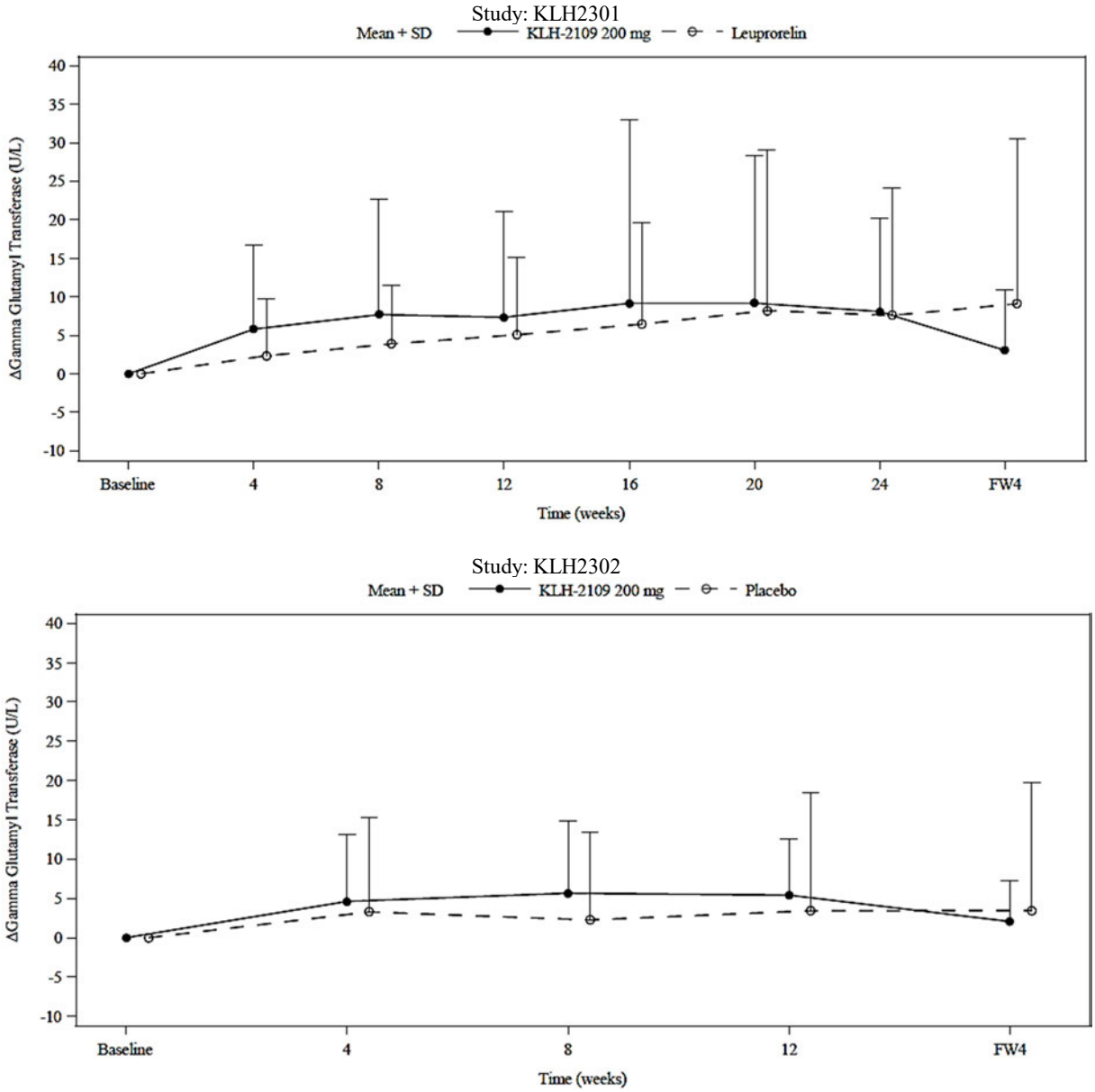
(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.3.1-20; 5.3.5.1.2 Table 14.3.1-20 改編)

図 2.7.4.3.1-1　　AST のベースラインからの変化量（KLH2301 及び KLH2302 試験）



(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.3.1-20; 5.3.5.1.2 Table 14.3.1-20 改編)

図 2.7.4.3.1-2　　ALT のベースラインからの変化量（KLH2301 及び KLH2302 試験）



(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.3.1-20; 5.3.5.1.2 Table 14.3.1-20 改編)

図 2.7.4.3.1-3　　γ-GTP のベースラインからの変化量（KLH2301 及び KLH2302 試験）

統合解析

統合解析の肝機能検査値のカテゴリカル解析の結果を表 2.7.4.3.1-1 に示した。

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

表 2.7.4.3.1-1　　肝機能検査値のカテゴリカル解析（統合解析）

Group	KLH-2109 200 mg		KLH-2109 ALL		Placebo		Leuprorelin	
Maximum Value after Administration	n	%	n	%	n	%	n	%
N	498	---	1452	---	415	---	187	---
ALT>3xULN	4	0.8	11	0.8	3	0.7	2	1.1
ALT>5xULN	1	0.2	2	0.1	1	0.2	0	0.0
ALT>8xULN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ALT>3xULN and Bilirubin>2xULN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
AST>3xULN	2	0.4	5	0.3	1	0.2	0	0.0
AST>5xULN	1	0.2	1	0.1	1	0.2	0	0.0
AST>8xULN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
AST>3xULN and Bilirubin>2xULN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ALT or AST>3xULN	6	1.2	13	0.9	3	0.7	2	1.1
ALT or AST>5xULN	2	0.4	3	0.2	1	0.2	0	0.0
ALT or AST>8xULN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ALT or AST>3xULN and Bilirubin>2xULN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ALT and AST>3xULN	0	0.0	3	0.2	1	0.2	0	0.0
ALT and AST>5xULN	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
ALT and AST>8xULN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ALT and AST>3xULN and Bilirubin>2xULN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ALP>3xULN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ALP>3xULN and ALT>3xULN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ALP>3xULN and AST>3xULN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
LDH>3xULN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
LDH>3xULN and ALT>3xULN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
LDH>3xULN and AST>3xULN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

ULN = Upper limit of normal.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.4-1 改編)

ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍を超えた被験者の要約を以下に示した。
いずれの被験者も、治験薬に対する処置なく肝機能検査値は基準値の範囲内に回復した。

- 被験者 [redacted]（16-OBE2109-008 試験、KLH-2109 200 mg 群）は、8 週時に AST が 96 U/L、LDH が 365 U/L に上昇し、1 週間後の規定外来院では AST が 256 U/L（>5×ULN）、LDH が 619 U/L とさらなる上昇を認めたが、処置なく 24 週時に基準値の範囲内に回復した。これらの急激な上昇は、激しい運動（週 3 回のウエイトリフティング）によるものと考えられた。
- 被験者 [redacted]（16-OBE2109-009 試験、KLH-2109 200 mg 群）は、4 週時に ALT が 121 U/L、AST が 54 U/L、γ-GTP が 71 U/L に上昇したが、12 日後の規定外来院では ALT 及び AST の低下傾向を認めた。8 週時に ALT が 246 U/L（>5×ULN）、AST が 70 U/L、γ-GTP が 132 U/L（>3×ULN）に再度上昇したが、処置なく 28 週時に基準値の範囲内に回復した。中等度の腹痛を伴いオメプラゾールを服用していたが、腹部超音波検査の結果、肝臓及び内蔵に異常は認められなかった。これらの事象は、いずれも治験薬との因果関係がある中等度の有害事象（ALT 増加、AST 増加、γ-GTP 増加）と判断された。
- 被験者 [redacted]（KLH1204 試験、KLH-2109 75 mg 群）は、8 週時に ALT が 163 U/L（>3×ULN）、AST が 79 U/L に上昇し、処置なく 12～16 週時に基準値の範囲内に回復した。24 週時に ALT が 232 U/L（>5×ULN）、AST が 129 U/L（>3×ULN）に再度上昇したが、13 日後の規定外来院では低下傾向を示し、14 週間後の規定外来院時に基準値の範囲内に回復した。これらの事象は、いずれも治験薬との因果関係がある軽度の有害事象（ALT 増加、AST 増加）と判断された。
- 被験者 [redacted]（KLH1204 試験、プラセボ群）は、4 週時に ALT が 278 U/L（>5×ULN）、AST が 299 U/L（>5×ULN）に上昇したが、処置なく 12 日後の規定外来院で基準値の範囲内

に回復した。これらの上昇は同時期に発現したウイルス性胃腸炎によるものと考えられ、いずれも治験薬との因果関係はない軽度の有害事象（ALT 増加、AST 増加）と判断された。

2.7.4.3.2 脂質

国内第 III 相試験（1）（KLH2301）では、脂質（HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、総コレステロール、トリグリセリド）は、いずれの群においても治験薬投与開始後に上昇し、KLH-2109 200 mg 群では後観察期 4 週時にベースラインと同程度まで回復した。投与期間中のベースラインからの変化量（平均値）は、HDL-コレステロールは KLH-2109 200 mg 群 3.6～5.6 mg/dL 及びリュープロレリン酢酸塩群 2.7～5.5 mg/dL（以下同順）、LDL-コレステロールは 16.3～18.9 mg/dL 及び 10.9～14.6 mg/dL、総コレステロールは 24.3～29.2 mg/dL 及び 17.4～22.7 mg/dL、トリグリセリドは 21.1～31.5 mg/dL 及び 4.0～24.2 mg/dL であった。

国内第 III 相試験（2）（KLH2302）では、脂質（HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、総コレステロール、トリグリセリド）は、KLH-2109 200 mg の投与開始後に上昇傾向を示したが、後観察期 4 週時にベースラインと同程度まで回復した。投与期間中のベースラインからの変化量（平均値）は、HDL-コレステロールは KLH-2109 200 mg 群 2.6～5.6 mg/dL 及びプラセボ群 1.7～2.5 mg/dL（以下同順）、LDL-コレステロールは 17.3～21.1 mg/dL 及び−0.7～2.8 mg/dL、総コレステロールは 25.0～29.7 mg/dL 及び 4.1～8.3 mg/dL、トリグリセリドは 18.5～28.2 mg/dL 及び 8.8～20.4 mg/dL であった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重

国内第 III 相試験（1）（KLH2301）のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）及び体重の要約統計量を表 2.7.4.8-15 に、ベースラインからの変化量を表 2.7.4.8-16 に示した。また、国内第 III 相試験（2）（KLH2302）のバイタルサイン及び体重の要約統計量を表 2.7.4.8-26 に、ベースラインからの変化量を表 2.7.4.8-27 に示した。

バイタルサインのいずれの項目も臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、体重に関しても同様に、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.7.4.4.2 12 誘導心電図

健康閉経前女性を対象とした QT/QTc 試験（17-OBE2109-001）では、KLH-2109 700 mg（臨床用量を大幅に超える用量）、KLH-2109 200 mg（臨床用量）又は KLH-2109 プラセボの単回経口投与が QTcF に及ぼす影響を評価した（2.7.2.2.2.1.3）。

投与後 24 時間までの QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値は、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）であり、両側 90%信頼区間の上限はいずれも投与後 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/QTc 間隔を延長する可能性が示唆された。一方で、カテゴリカル解析の結果、KLH-2109 700 及び 200 mg のいずれも、投与後の QTcF 間隔は 480 msec 以下であり、ベースラインからの変化量は 30 msec 以下であったことから、個々のデータからは臨床的に重大な QT/QTc 延長の懸念はないと考えられた。

子宮筋腫患者を対象として QT 延長及び催不整脈リスクを評価した国内第 III 相試験（KLH2301 及び KLH2302）の 12 誘導心電図の結果を以下に示した。

国内第 III 相試験（1）（KLH2301）

KLH2301 試験の心電図パラメータを表 2.7.4.8-17 に、QTcF 間隔のベースラインからの変化量を表 2.7.4.4.2-1 に示した。

Day 1 の治験薬投与 3 時間後における QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、KLH-2109 200 mg 群 8.2±10.1 msec 及びリュープロレリン酢酸塩群 1.0±10.7 msec であった。投与 2 週時以降の投与前では、両群で大きな変動は認められなかった。

表 2.7.4.4.2-1　　QTcF 間隔のベースラインからの変化量（KLH2301 試験）

Parameter: QTcF Interval (msec)

Group	Time	Measurement Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
KLH-2109 200 mg	Day 1	3 hours post-dose	143	8.2	10.1	-18	0	9	15	32
	Week 2	Pre-dose	139	0.6	12.1	-56	-5	2	7	31
	Week 4	Pre-dose	140	3.2	10.7	-28	-3	3	9	33
	Week 12	Pre-dose	136	0.3	12.1	-57	-7	2	8	27
	Week 24	---	132	-1.3	14.4	-86	-8	-1	6	31
	End of Treatment	---	143	-1.3	14.4	-86	-8	-1	7	31
	Follow-up Week 4	---	116	-6.3	12.3	-36	-15	-6	1	30
	End of Follow-up	---	142	-5.6	12.3	-36	-14	-6	3	30
Leuprorelin	Day 1	3 hours post-dose	144	1.0	10.7	-46	-6	1	8	31
	Week 2	Pre-dose	140	-0.1	12.0	-37	-7	0	8	40
	Week 4	Pre-dose	140	0.8	11.8	-27	-8	-1	9	36
	Week 12	Pre-dose	137	-0.8	12.2	-29	-9	-1	7	47
	Week 24	---	131	-2.0	12.8	-41	-10	-2	6	31
	End of Treatment	---	144	-1.7	12.8	-41	-10	-2	6	31
	Follow-up Week 4	---	130	-3.0	12.7	-37	-12	-2	4	33
	End of Follow-up	---	144	-2.7	12.7	-37	-12	-2	5	33

(Source: 5.3.5.1.1 表 39)

KLH2301 試験の QTcF 間隔の最大値を「450 msec 以下」、「450 msec 超 480 msec 以下」、「480 msec 超 500 msec 以下」、「500 msec 超」に分類し、それぞれの割合を表 2.7.4.4.2-2 に示した。

ベースライン時から治験薬投与後に QTcF 間隔の最大値が増加した被験者の割合は、「450 msec 以下」から「450 msec 超 480 msec 以下」が KLH-2109 200 mg 群 11.2%（16/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 11.1%（16/144 例）（以下同順）、「450 msec 超 480 msec 以下」から「480 msec 超 500 msec 以下」が 1.4%（2/143 例）及び 0.0%（0/144 例）であった。投与後の最大値が 480 msec を超えた被験者が KLH-2109 200 mg 群で 2 例認められたものの、当該被験者のベースライン及び投与後の最大値はそれぞれ 466.6 及び 484.4 msec、468.6 及び 483.1 msec であり、大きく変わらなかった。治験薬投与後に QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者は認められなかった。

表 2.7.4.4.2-2　　QTcF 間隔のカテゴリカル解析（KLH2301 試験）

Parameter: QTcF Interval (msec)

		Maximum value after administration			
Group	Baseline	<=450	450< <=480	480< <=500	500<
KLH-2109 200 mg (N=143)	<=450	115 (80.4%)	16 (11.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	450< <=480	0 (0.0%)	10 (7.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)
	480< <=500	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	500<	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Leuprorelin (N=144)	<=450	123 (85.4%)	16 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	450< <=480	1 (0.7%)	4 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	480< <=500	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	500<	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

(Source: 5.3.5.1.1 表 40)

KLH2301 試験の QTcF 間隔のベースラインからの変化量の最大値（最大延長時間）を「30 msec 以下」、「30 msec 超 60 msec 以下」、「60 msec 超」に分類し、それぞれの割合を表

2.7.4.4.2-3 に示した。

QTcF 間隔の最大延長時間の各カテゴリー（「30 msec 以下」、「30 msec 超 60 msec 以下」、「60 msec 超」、以降同順）の割合は、KLH-2109 200 mg 群でそれぞれ 95.8%（137/143 例）、4.2%（6/143 例）及び 0.0%（0/143 例）、リュープロレリン酢酸塩群でそれぞれ 96.5%（139/144 例）、3.5%（5/144 例）及び 0.0%（0/144 例）であった。治験薬投与後に QTcF 間隔の最大延長時間が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。

表 2.7.4.4.2-3　　QTcF 間隔の最大延長時間のカテゴリカル解析（KLH2301 試験）

Parameter: QTcF Interval (msec)

	KLH-2109 200 mg		Leuprorelin	
Maximum change after administration	n	%	n	%
N	143	---	144	---
<=30	137	95.8	139	96.5
30< <=60	6	4.2	5	3.5
60<	0	0.0	0	0.0

(Source: 5.3.5.1.1 表 41)

KLH2301 試験の血漿中薬物濃度と QT 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量を図 2.7.4.8-1～図 2.7.4.8-4 に示した。

血漿中薬物濃度と QT 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量にはばらつきが認められ、QT 間隔及び QTcF 間隔の明らかな延長は認められなかった。

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

国内第 III 相試験（2）（KLH2302 試験）

KLH2302 試験の心電図パラメータを表 2.7.4.8-28 に、QTcF 間隔のベースラインからの変化量を表 2.7.4.4.2-4 に示した。

Day 1 の治験薬投与 3 時間後における QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、KLH-2109 200 mg 群 10.1±9.7 msec 及びプラセボ群 2.5±8.8 msec であった。投与 4 週時以降の投与前は、両群で大きな変動は認められなかった。

表 2.7.4.4.2-4　　QTcF 間隔のベースラインからの変化量（KLH2302 試験）

Parameter: QTcF Interval (msec)

Group	Time	Measurement Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
KLH-2109 200 mg	Day 1	3 hours post-dose	48	10.1	9.7	-21	5	13	16	23
	Week 4	Pre-dose	47	1.4	13.6	-26	-8	0	11	33
	Week 8	Pre-dose	47	0.9	13.5	-32	-11	3	11	34
	Week 12	---	46	4.0	12.7	-24	-5	4	12	31
	End of Treatment	---	48	3.6	12.6	-24	-5	3	12	31
	Follow-up Week 4	---	48	-3.7	12.9	-34	-12	-4	6	20
	End of Follow-up	---	48	-3.7	12.9	-34	-12	-4	6	20
Placebo	Day 1	3 hours post-dose	41	2.5	8.8	-14	-5	4	9	21
	Week 4	Pre-dose	40	-0.7	9.3	-22	-5	0	4	19
	Week 8	Pre-dose	39	-0.3	11.6	-25	-10	1	8	23
	Week 12	---	40	-1.0	11.7	-22	-9	-1	3	25
	End of Treatment	---	41	-1.3	11.7	-22	-9	-1	3	25
	Follow-up Week 4	---	41	-1.3	13.1	-33	-10	-3	9	28
	End of Follow-up	---	41	-1.3	13.1	-33	-10	-3	9	28

(Source: 5.3.5.1.2 表 32)

KLH2302 試験の QTcF 間隔の最大値を「450 msec 以下」、「450 msec 超 480 msec 以下」、「480 msec 超 500 msec 以下」、「500 msec 超」に分類し、それぞれの割合を表 2.7.4.4.2-5 に示した。

ベースライン時から治験薬投与後に QTcF 間隔の最大値が増加した被験者は、いずれも「450 msec 以下」から「450 msec 超 480 msec 以下」への増加であった。その割合は、KLH-2109 200 mg 群 14.6%（7/48 例）及びプラセボ群 9.8%（4/41 例）であり、両群間で同程度であった。治験薬投与後に QTcF 間隔が 480 msec を超えた被験者は認められなかった。

表 2.7.4.4.2-5　　QTcF 間隔のカテゴリカル解析（KLH2302 試験）

Parameter: QTcF Interval (msec)

		Maximum value after administration			
Group	Baseline	<=450	450< <=480	480< <=500	500<
KLH-2109 200 mg (N=48)	<=450	40 (83.3%)	7 (14.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	450< <=480	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	480< <=500	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	500<	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Placebo (N=41)	<=450	35 (85.4%)	4 (9.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	450< <=480	0 (0.0%)	2 (4.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	480< <=500	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	500<	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

(Source: 5.3.5.1.2 表 33)

KLH2302 試験の QTcF 間隔のベースラインからの変化量の最大値（最大延長時間）を「30 msec 以下」、「30 msec 超 60 msec 以下」、「60 msec 超」に分類し、それぞれの割合を表 2.7.4.4.2-6 に示した。

QTcF 間隔の最大延長時間の各カテゴリー（「30 msec 以下」、「30 msec 超 60 msec 以下」、「60 msec 超」、以降同順）の割合は、KLH-2109 200 mg 群でそれぞれ 95.8%（46/48 例）、4.2%（2/48 例）、0.0%（0/48 例）、プラセボ群でそれぞれ 100%（41/41 例）、0.0%（0/41 例）、0.0%（0/41 例）であった。治験薬投与後に QTcF 間隔の最大延長時間が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。

表 2.7.4.4.2-6　　QTcF 間隔の最大延長時間のカテゴリカル解析（KLH2302 試験）

Parameter: QTcF Interval (msec)

Maximum change after administration	KLH-2109 200 mg		Placebo	
	n	%	n	%
N	48	---	41	---
<=30	46	95.8	41	100.0
30< <=60	2	4.2	0	0.0
60<	0	0.0	0	0.0

(Source: 5.3.5.1.2 表 34)

KLH2302 試験の血漿中薬物濃度と QT 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量を図 2.7.4.8-5～図 2.7.4.8-8 に示した。

血漿中薬物濃度と QT 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量にはばらつきが認められ、明らかな延長は認められなかった。

治験担当医師により、12 誘導心電図の所見が臨床的に重要である異常と判定されたもののうち、有害事象と判断された事象は認められなかった。

2.7.4.4.3 骨密度

国内第 III 相試験（1）（KLH2301）では、骨密度に対する本剤の影響を評価するため、DXA 法を用いて腰椎（L2～L4）の骨密度及び T スコア（若年齢の平均骨密度を 0 とし、標準偏差を 1SD として指標を規定した値）[2)]を測定した。

KLH2301 試験の骨密度を表 2.7.4.4.3-1 に、ベースラインからの変化率を表 2.7.4.8-20 及び図 2.7.4.4.3-1 に示した。

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

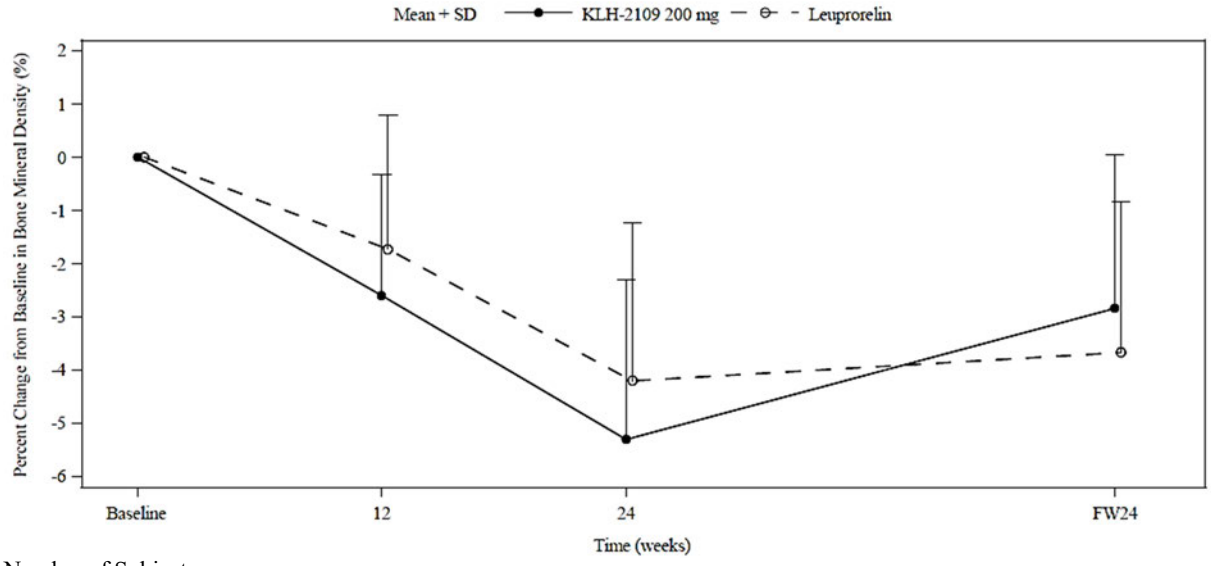
両群で投与開始後に経時的な骨密度の減少が認められた。後観察期 24 週時の骨密度は、リュープロレリン酢酸塩群では投与 24 週時と大きく変わらなかったが、KLH-2109 200 mg 群では回復傾向が認められた。

表 2.7.4.4.3-1　　骨密度の推移（KLH2301 試験）

Parameter: Bone Mineral Density (g/cm^2)

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
KLH-2109 200 mg	Baseline	143	1.1359	0.1721	0.727	1.002	1.114	1.245	1.754
	Week 12	137	1.1114	0.1733	0.720	0.978	1.099	1.233	1.725
	Week 24	129	1.0831	0.1758	0.673	0.937	1.075	1.182	1.747
	End of Treatment	141	1.0806	0.1726	0.673	0.936	1.075	1.182	1.747
	Follow-up Week 24	125	1.1109	0.1732	0.701	0.966	1.083	1.212	1.759
Leuprorelin	Baseline	144	1.1425	0.1587	0.824	1.025	1.130	1.261	1.519
	Week 12	138	1.1243	0.1633	0.791	1.003	1.110	1.241	1.527
	Week 24	132	1.0987	0.1571	0.731	0.978	1.095	1.211	1.483
	End of Treatment	143	1.0950	0.1567	0.731	0.973	1.087	1.208	1.483
	Follow-up Week 24	131	1.1065	0.1616	0.796	0.982	1.099	1.228	1.476

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.3.1-34)



Number of Subjects

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

(Source: 5.3.5.1.1 図 15)

図 2.7.4.4.3-1　　骨密度のベースラインからの変化率（KLH2301 試験）

KLH2301 試験の T スコアを表 2.7.4.8-21 に、T スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.4.8-22 に、T スコアのシフトテーブルを表 2.7.4.4.3-2 に示した。

ベースラインから投与後に T スコアが「−1 超」から「−2.5 超−1 以下」に減少した被験者は、投与 12 週時、24 週時及び後観察期 24 週時でそれぞれ KLH-2109 200 mg 群 4.4%（6/137 例）、9.3%（12/129 例）及び 3.2%（4/125 例）、リュープロレリン酢酸塩群 3.6%（5/138 例）、10.6%（14/132 例）及び 9.9%（13/131 例）であった。ベースラインから投与後に T スコアが「−2.5 超−1 以下」から骨粗鬆症の診断基準 [2)] となる「−2.5 以下」に減少した被験者は、投与 24 週時及び後観察期 24 週時で KLH-2109 200 mg 群に 1 例認められたものの、本被験者の T スコアはベースライン−2.4、投与 24 週時−2.8 及び後観察期 24 週時−2.6 であり、投与前後で大きく変わらず投与終了後に回復傾向が認められた。その他にベースラインから投与後に T スコアがカテゴリーを超えて減少した被験者は認められなかった。

表 2.7.4.4.3-2　　T スコアのシフトテーブル（KLH2301 試験）

Parameter: T-Score

Times (weeks)	Group	Baseline	After administration −1<	After administration −2.5<≤−1	After administration ≤−2.5
Week 12	KLH-2109 200 mg (N=137)	−1<	120 (87.6%)	6 (4.4%)	0 (0.0%)
		−2.5<≤−1	0 (0.0%)	11 (8.0%)	0 (0.0%)
		≤−2.5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Leuprorelin (N=138)	−1<	119 (86.2%)	5 (3.6%)	0 (0.0%)
		−2.5<≤−1	0 (0.0%)	14 (10.1%)	0 (0.0%)
		≤−2.5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 24	KLH-2109 200 mg (N=129)	−1<	106 (82.2%)	12 (9.3%)	0 (0.0%)
		−2.5<≤−1	0 (0.0%)	10 (7.8%)	1 (0.8%)
		≤−2.5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Leuprorelin (N=132)	−1<	105 (79.5%)	14 (10.6%)	0 (0.0%)
		−2.5<≤−1	0 (0.0%)	13 (9.8%)	0 (0.0%)
		≤−2.5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
End of Treatment	KLH-2109 200 mg (N=141)	−1<	118 (83.7%)	12 (8.5%)	0 (0.0%)
		−2.5<≤−1	0 (0.0%)	10 (7.1%)	1 (0.7%)
		≤−2.5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Leuprorelin (N=143)	−1<	115 (80.4%)	14 (9.8%)	0 (0.0%)
		−2.5<≤−1	0 (0.0%)	14 (9.8%)	0 (0.0%)
		≤−2.5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Follow-up Week 24	KLH-2109 200 mg (N=125)	−1<	111 (88.8%)	4 (3.2%)	0 (0.0%)
		−2.5<≤−1	0 (0.0%)	9 (7.2%)	1 (0.8%)
		≤−2.5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Leuprorelin (N=131)	−1<	105 (80.2%)	13 (9.9%)	0 (0.0%)
		−2.5<≤−1	0 (0.0%)	13 (9.9%)	0 (0.0%)
		≤−2.5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.3.1-38 改編)

2.7.4.4.4 骨代謝マーカー

国内第 III 相試験（1）（KLH2301）では、本剤の骨密度に対する影響を評価するため、骨形成マーカーである BAP 及び骨吸収マーカーである血清 NTx（又は TRACP-5b）を測定した。骨代謝マーカーの上昇は、骨折リスクの増加と関連している [3]。

骨代謝マーカーを表 2.7.4.8-18 に示した。

2.7.4.4.4.1 BAP

KLH2301 試験での BAP のベースラインからの変化率を表 2.7.4.4.4.1-1 に示した。

投与 12 週時、24 週時及び後観察期 24 週時の BAP のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、KLH-2109 200 mg 群 9.08±16.54%、31.25±29.07%及び 25.50±26.41%、リュープロレリン酢酸塩群 14.09±19.90%、37.86±27.89%及び 39.10±29.99%であった。

BAP は両群で投与開始後に経時的に上昇した。投与終了後、KLH-2109 200 mg 群では低下傾向が認められ、リュープロレリン酢酸塩群では上昇傾向を維持した。

表 2.7.4.4.4.1-1　　BAP のベースラインからの変化率（KLH2301 試験）

Parameter: Bone Specific Alkaline Phosphatase (ug/L)

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
KLH-2109 200 mg	Week 12	136	9.08	16.54	-60.0	0.4	6.3	19.3	74.6
	Week 24	132	31.25	29.07	-57.7	14.4	27.6	46.5	160.7
	End of Treatment	139	30.60	28.85	-57.7	12.7	27.0	46.2	160.7
	Follow-up Week 24	120	25.50	26.41	-65.4	8.3	26.3	42.4	74.6
Leuprorelin	Week 12	137	14.09	19.90	-27.8	2.1	12.5	27.7	66.2
	Week 24	131	37.86	27.89	-30.7	17.1	37.2	55.4	106.5
	End of Treatment	143	35.41	29.14	-63.8	15.7	35.7	53.5	106.5
	Follow-up Week 24	125	39.10	29.99	-21.7	22.2	38.0	56.6	138.4

(Source: 5.3.5.1.1 表 42)

2.7.4.4.4.2 血清 NTx 及び TRACP-5b

KLH2301 試験の実施中に血清 NTx の測定試薬の販売が中止になったことに伴い、血清 NTx の代替の骨代謝マーカーとして TRACP-5b を測定した。治験期間を通じて同一の骨代謝マーカー（血清 NTx 又は TRACP-5b のいずれか）を測定した被験者を集計対象とした。

血清 NTx

KLH2301 試験で治験期間を通じて血清 NTx を測定した被験者（KLH-2109 200 mg 群 16 例及びリュープロレリン酢酸塩群 17 例）における、血清 NTx を表 2.7.4.8-19 に、血清 NTx のベースラインからの変化率を表 2.7.4.4.4.2-1 に示した。

投与 12 週時、24 週時及び後観察期 24 週時の血清 NTx のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、KLH-2109 200 mg 群 65.96±29.49%、77.36±45.35%及び−23.25±20.30%、リュープロレリン酢酸塩群 68.99±40.93%、79.26±40.31%及び−15.54±28.64%であった。

血清 NTx は両群で投与開始後に経時的に上昇し、後観察期 24 週時に低下した。

表 2.7.4.4.4.2-1　血清 NTx のベースラインからの変化率（KLH2301 試験）

Parameter: Type I Collagen N-Telopeptides (nmol BCE/L)

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
KLH-2109 200 mg	Week 12	16	65.96	29.49	24.4	43.5	62.0	77.4	123.2
	Week 24	16	77.36	45.35	17.6	40.9	77.7	94.8	178.5
	End of Treatment	16	77.36	45.35	17.6	40.9	77.7	94.8	178.5
	Follow-up Week 24	16	-23.25	20.30	-50.9	-36.9	-29.1	-10.1	21.0
Leuprorelin	Week 12	17	68.99	40.93	-5.6	46.3	65.0	87.4	154.9
	Week 24	16	79.26	40.31	-16.8	50.6	77.8	111.0	136.6
	End of Treatment	17	76.34	40.85	-16.8	47.1	75.9	110.5	136.6
	Follow-up Week 24	17	-15.54	28.64	-59.8	-35.6	-10.5	0.0	36.4

(Source: 5.3.5.1.1 表 43)

TRACP-5b

KLH2301 試験で治験期間を通じて TRACP-5b を測定した被験者（KLH-2109 200 mg 群 19 例及びリュープロレリン酢酸塩群 17 例）における、TRACP-5b のベースラインからの変化率を表 2.7.4.4.4.2-2 に示した。

投与 12 週時、24 週時及び後観察期 24 週時の TRACP-5b のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、KLH-2109 200 mg 群 110.8±57.7%、117.9±62.7%及び 34.1±53.1%、リュープロレリン酢酸塩群 116.1±57.8%、160.6±106.1%及び 46.0±36.0%であった。

TRACP-5b は両群で投与開始後に経時的に上昇し、後観察期 24 週時に低下傾向が認められた。

表 2.7.4.4.4.2-2　TRACP-5b のベースラインからの変化率（KLH2301 試験）

Parameter: Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5b (mU/dL)

Group	Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
KLH-2109 200 mg	Week 12	19	110.8	57.7	26	76	92	137	278
	Week 24	18	117.9	62.7	33	70	124	157	220
	End of Treatment	19	129.7	79.7	33	70	132	189	342
	Follow-up Week 24	16	34.1	53.1	-31	-4	31	65	178
Leuprorelin	Week 12	16	116.1	57.8	38	80	112	153	270
	Week 24	16	160.6	106.1	34	70	151	206	419
	End of Treatment	17	152.3	108.3	19	70	144	191	419
	Follow-up Week 24	15	46.0	36.0	-12	18	40	74	107

(Source: 5.3.5.1.1 表 44)

2.7.4.4.5 治験薬最終投与から月経回復までの期間

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

国内第 III 相試験（1）（KLH2301）

KLH2301 試験の月経回復までの期間を表 2.7.4.4.5-1 に示した。

治験薬最終投与から月経回復までの期間の中央値（Q1, Q3）は、KLH-2109 200 mg 群 30（27, 32）日及びリュープロレリン酢酸塩群 89（79, 106）日であり、KLH-2109 200 mg 群ではリュープロレリン酢酸塩群の約 3 分の 1 であった。また、月経回復までの期間の最大値は、KLH-2109 200 mg 群 204 日及びリュープロレリン酢酸塩群 225 日であったが、当該被験者の年齢は 52 歳及び 49 歳であり、日本人の平均閉経年齢[4)]に近いことから、臨床的に大きな問題ではないと考えられた。治験薬の投与終了後に月経の回復が認められなかった被験者はリュープロレリン酢酸塩群の 9 例であり、その理由は子宮筋腫の手術（7 例）、ホルモン療法の開始及び閉経の可能性（各 1 例）であった。

表 2.7.4.4.5-1　　月経回復までの期間（KLH2301 試験）

Unit: days

Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
KLH-2109 200 mg	143	34.9	20.7	11	27	30	32	204
Leuprorelin	135	95.2	25.7	15	79	89	106	225

(Source: 5.3.5.1.1 表 46)

国内第 III 相試験（2）（KLH2302）

KLH2302 試験の月経回復までの期間を表 2.7.4.4.5-2 に示した。

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

表 2.7.4.4.5-2　　月経回復までの期間（KLH2302 試験）

Unit: Days

Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
KLH-2109 200 mg	47	30.0	3.9	22	28	29	32	42
Placebo	41	17.4	11.5	1	8	17	23	50

(Source: 5.3.5.1.2 表 35)

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 部分集団解析

統合解析の部分集団解析の集計項目及びカテゴリーを表 2.7.4.5.1.1-1 に示した。部分集団ごとの有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.5.1.1-2 及び表 2.7.4.5.1.1-3 に示した。

KLH-2109 投与群及びプラセボ群では、その他の地域（KLH-2109 200 mg 群 66.7%、KLH-2109 全用量群 66.5%及びプラセボ群 50.4%、以下同順）と比較して日本（96.1%、82.4%及び 60.3%）で有害事象の発現割合が高かった。この傾向は KLH-2109 投与群とプラセボ群で

類似しており、副作用の発現割合も同様であった。

その他の部分集団では、有害事象及び副作用の発現状況に一貫した傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5.1.1-1　部分集団解析の集計項目及びカテゴリー（統合解析）

項目	カテゴリー
ベースラインの年齢	40 歳未満／40 歳以上
BMI	25.0 kg/m^2 未満／25.0 kg/m^2 以上
出産経験	無／有
子宮筋腫の種類	漿膜下筋腫／筋層内筋腫／粘膜下筋腫／子宮頸部筋腫
子宮体積	170 cm^3 以下／170 cm^3 超
PBAC スコア	200 点未満／200 点以上
対象疾患	子宮筋腫／子宮内膜症
地域	日本／その他

表 2.7.4.5.1.1-2　部分集団ごとの有害事象の発現状況（統合解析）

	KLH-2109 200 mg (N=498)		KLH-2109 ALL (N=1452)		Placebo (N=415)		Leuprorelin (N=187)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Age (years)								
<40	141/178	79.2	575/767	75.0	102/185	55.1	49/51	96.1
40≤	259/320	80.9	506/685	73.9	122/230	53.0	132/136	97.1
BMI (kg/m^2)								
<25	232/267	86.9	679/879	77.2	112/207	54.1	132/135	97.8
25≤	168/231	72.7	402/573	70.2	112/208	53.8	49/52	94.2
Birth Experience[a)]								
No	124/128	96.9	369/446	82.7	56/96	58.3	94/97	96.9
Yes	98/103	95.1	229/280	81.8	35/55	63.6	87/90	96.7
Type of Uterine Fibroids[b)]								
Subserosal Fibroid	138/172	80.2	184/244	75.4	57/109	52.3	48/50	96.0
Intramural Fibroid	260/315	82.5	347/459	75.6	88/156	56.4	118/122	96.7
Submucosal Fibroid	55/86	64.0	89/144	61.8	34/72	47.2	32/33	97.0
Cervical Fibroid	3/3	100.0	3/3	100.0	0/1	0.0	3/3	100.0
Uterus Volume (cm^3)[b)]								
≤170	115/144	79.9	143/192	74.5	42/83	50.6	49/49	100.0
170<	201/257	78.2	285/402	70.9	91/165	55.2	90/95	94.7
Total PBAC Score (points)[c)]								
<200	72/76	94.7	72/76	94.7	8/12	66.7	57/58	98.3
200≤	111/115	96.5	111/115	96.5	23/29	79.3	82/86	95.3
Target Disease								
Uterine Fibroids	316/401	78.8	431/600	71.8	134/250	53.6	139/144	96.5
Endometriosis	84/97	86.6	650/852	76.3	90/165	54.5	42/43	97.7
Region								
Japan	222/231	96.1	598/726	82.4	91/151	60.3	181/187	96.8
Other	178/267	66.7	483/726	66.5	133/264	50.4	0/0	---

a) KLH2301, KLH2302, KLH1201, KLH1202, KLH1203 and KLH1204 study were used for tabulation of overall population.
b) The studies in uterine fibroid patients were used for tabulation of overall population.
c) KLH2301 and KLH2302 study were used for tabulation of overall population.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.5-1 改編)

表 2.7.4.5.1.1-3　部分集団ごとの副作用の発現状況（統合解析）

	KLH-2109 200 mg (N=498)		KLH-2109 ALL (N=1452)		Placebo (N=415)		Leuprorelin (N=187)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Age (years)								
<40	109/178	61.2	385/767	50.2	41/185	22.2	45/51	88.2
40≤	206/320	64.4	344/685	50.2	49/230	21.3	127/136	93.4
BMI (kg/m^2)								
<25	194/267	72.7	501/879	57.0	43/207	20.8	124/135	91.9
25≤	121/231	52.4	228/573	39.8	47/208	22.6	48/52	92.3
Birth Experience[a)]								

	KLH-2109 200 mg (N=498)		KLH-2109 ALL (N=1452)		Placebo (N=415)		Leuprorelin (N=187)	
No	110/128	85.9	285/446	63.9	24/96	25.0	87/97	89.7
Yes	84/103	81.6	173/280	61.8	19/55	34.5	85/90	94.4
Type of Uterine Fibroids[b)]								
Subserosal Fibroid	109/172	63.4	125/244	51.2	25/109	22.9	45/50	90.0
Intramural Fibroid	206/315	65.4	242/459	52.7	33/156	21.2	111/122	91.0
Submucosal Fibroid	40/86	46.5	54/144	37.5	9/72	12.5	32/33	97.0
Cervical Fibroid	2/3	66.7	2/3	66.7	0/1	0.0	3/3	100.0
Uterus Volume (cm^3)[b)]								
≤170	92/144	63.9	106/192	55.2	13/83	15.7	48/49	98.0
170<	155/257	60.3	189/402	47.0	34/165	20.6	83/95	87.4
Total PBAC Score (points)[c)]								
<200	63/76	82.9	63/76	82.9	2/12	16.7	53/58	91.4
200≤	96/115	83.5	96/115	83.5	15/29	51.7	78/86	90.7
Target Disease								
Uterine Fibroids	247/401	61.6	295/600	49.2	47/250	18.8	131/144	91.0
Endometriosis	68/97	70.1	434/852	50.9	43/165	26.1	41/43	95.3
Region								
Japan	194/231	84.0	458/726	63.1	43/151	28.5	172/187	92.0
Other	121/267	45.3	271/726	37.3	47/264	17.8	0/0	---

a) KLH2301, KLH2302, KLH1201, KLH1202, KLH1203 and KLH1204 study were used for tabulation of overall population.
b) The studies in uterine fibroid patients were used for tabulation of overall population.
c) KLH2301 and KLH2302 study were used for tabulation of overall population.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 8.5-2 改編)

2.7.4.5.1.2 肝機能低下者

肝機能低下者試験（18-OBE2109-009）では、肝機能が正常な女性被験者（健康被験者）及び肝機能低下者（軽度、中等度及び重度：Child-Pugh 分類 A~C）を対象に、本剤の薬物動態に及ぼす肝機能低下の影響を検討した（2.7.6.4）。

血漿中総 KLH-2109 の C_{max} 及び AUC は、健康被験者と肝機能低下者で同程度であった。血漿中の非結合形 KLH-2109 の C_{max} 及び AUC は、健康被験者と軽度又は中等度の肝機能低下者で同程度であった。重度の肝機能低下者では、健康被験者と比較して C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 2.22 倍、2.86 倍及び 2.88 倍であった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はいずれの被験者でも認められなかった。有害事象は、中等度肝機能低下者 3 例及び重度肝機能低下者 2 例で認められ、健康被験者及び軽度肝機能低下者では認められなかった。最も高頻度に認められた有害事象は頭痛であり、3 例に認められた。重症度が重度の有害事象は関節脱臼 1 件のみであり、治験薬との因果関係はなしと判定された。身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査値に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。肝機能低下者に KLH-2109 200 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.4.5.1.3 腎機能低下者

腎機能低下者試験（18-OBE2109-010）では、腎機能が正常な女性被験者（健康被験者）及び腎機能低下者（軽度、中等度、重度及び終末期）を対象に本剤の薬物動態に及ぼす腎機能低下の影響を検討した（2.7.6.5）。

血漿中総 KLH-2109 の C_{max} 及び AUC に腎機能障害は大きな影響を及ぼさなかった。血漿中の非結合形 KLH-2109 の C_{max} には、顕著な変化は認められなかった。血漿中の非結合形 KLH-2109 の AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は、健康被験者と比較して重度の腎機能低下者では 1.98 倍及び 2.03 倍、終末期の腎機能低下者では 1.89 倍及び 2.10 倍であった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はいずれの被験者でも認められなかった。

有害事象は、健康被験者 1 例、軽度腎機能低下者 2 例及び終末期腎機能低下者 2 例で認められ、中等度及び重度腎機能低下者では認められなかった。頭痛（終末期腎機能低下者）及び腹痛（健康被験者）の各 1 件は治験薬との因果関係はありと判定され、その他の 3 件の有害事象は治験薬との因果関係はなしと判定された。バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査値に、臨床的に問題となる所見は認められなかった。腎機能低下者に KLH-2109 200 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.4.5.2 外因性要因

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

2.7.4.5.3 薬物相互作用

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

2.7.4.5.4 妊婦及び授乳時の使用

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

妊婦及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。また、これまで実施した臨床試験では、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を除外基準として設定し、治験期間中は極力性交を避けること及び性交の際は適切な方法で避妊することを規定した。

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

臨床試験で認められた妊娠例の詳細を以下に示す。

- 国内第 III 相試験（1）（KLH2301）
  - KLH-2109 200 mg 群の 1 例（被験者[redacted]）で、治験薬投与終了後 98 日目に妊娠が判明した。判明時の妊娠週数は 6 週であり、被験者に挙児希望はなく、人工妊娠中絶術が実施された。
- 国内子宮内膜症前期第 II 相試験（2）（KLH1202）
  - KLH-2109 100 mg 群の 1 例（被験者[redacted]）で、治療期 12 週来院時に妊娠が判明した。被験者に挙児希望はなかったことから、判明 9 日後に人工妊娠中絶が実施され、その後被験者の安全性に特段の問題が発生していないことを確認した。
- 国内子宮内膜症後期第 II 相試験（KLH1204）

- KLH-2109 25 mg 群の 1 例（被験者[redacted]）で、第 II 期中に妊娠が判明した。被験者に挙児希望はなく、妊娠 8 週目に人工妊娠中絶術が実施された。母体や胎児への治験薬の影響と思われる明らかな異常は認められず、安全性に問題がないことを確認し追跡調査を終了した。
- KLH-2109 Placebo-100 mg 群の 1 例（被験者[redacted]）で、後観察期 4 週時の検査にて妊娠が判明した。被験者に挙児希望はなく、妊娠 9 週目に人工妊娠中絶術が実施された。中絶術中及び術後経過に問題はなく、摘出物にも異常所見は認められなかったことを確認した。

• 海外第 III 相試験（PRIMROSE 2）（16-OBE2109-009）
  - KLH-2109 100 mg 群の 1 例（被験者[redacted]）で、36 週目の来院時に妊娠が認められた。中止後の追跡調査中、妊娠 11～12 週目の超音波検査で、先天異常を伴う染色体異常のマーカーである襟腔の顕著な拡張、大腿骨の低形成、心室の欠如が発見され、「胎児奇形」の重篤な有害事象と判断された。その後人工妊娠中絶術が実施され、後遺症を伴って回復と判断された。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬との因果関係はないと判断された。
• 海外子宮内膜症第 II 相試験（EDELWEISS）（15-OBE2109-001）
  - 合計 11 例の被験者が試験期間中に妊娠した。妊娠期間中（妊娠判明から治療中止まで）の KLH-2109 の曝露期間は 0～49 日、妊娠した被験者の KLH-2109 の総曝露期間は 4～52 週間であった。治験薬と関連のあると判断された妊娠に伴う有害事象又は重篤な有害事象は認められなかった。妊娠が認められた 11 例のうち、6 例は満期正常分娩（ほとんどが帝王切開）で健康な新生児を出産し、1 例は体液膜破裂と臍帯脱出のため帝王切開により早産（32 週）で出産した。また、子宮外妊娠が 2 例、流産が 1 例であった。1 例の転帰は追跡不能となったため不明である。

2.7.4.5.5 過量投与

いずれの臨床試験でも、過量投与は報告されていない。

なお、健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験（KLH1101 及び 17-OBE2109-001）では、本剤を単回投与で最大 700 mg、反復投与で最大 400 mg 投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物依存性及び薬物乱用を評価した臨床試験は実施していない。また、臨床試験では薬物依存及び薬物乱用を示唆する有害事象は認められていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の臨床試験で、本剤投与後の離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施していない。また、離脱症状及び反跳現象を示唆する事象も報告されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の臨床試験で、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する評価は実施していない。また、これらを示唆する事象も報告されていない。

2.7.4.6 市販後データ

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

最新の Periodic Safety Update Report を 5.3.6.1 に添付した。報告期間は 2024 年 5 月 6 日～2024 年 11 月 5 日であり、本薬の出荷量から当該期間に投与された患者数は 339 人年と推定された。市販後の副作用として疑われた個別症例安全性報告は、重篤な事象が 1 件（膣出血）であった。

2.7.4.7 参考文献

1) 武谷雄二．エストロゲンと女性のヘルスケア．東京：メジカルビュー社；2015. p. 107-119.

2) 骨粗鬆症の治療と予防ガイドライン作成委員会編．骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版．東京：ライフサイエンス出版株式会社；2015.

3) Ivaska KK, Gerdhem P, Vaananen HK, et al. Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years. J Bone Miner Res. 2010;25:393-403.

4) 岡庭 豊．病気がみえる vol.9 婦人科・乳腺外科 第 2 版．東京：メディックメディア；2009. p. 98-99.

2.7.4.8 付録

表 2.7.4.8-1　　死亡を除く重篤な有害事象一覧（参考資料）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	事象名（PT） [MedDRA Ver.25.1]	発現時期 発現時投与量	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬の処置	転帰 転帰日	因果関係
海外第 III 相試験（PIMROSE 1）（16-OBE2109-008）									
[redacted]*	第 I 期：200 mg+ABT 第 II 期：200 mg+ABT	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 3[redacted] 歳	外傷性骨折	Day 34 200 mg+ABT	重度	重篤	中止	回復 Day 36	無
[redacted]*	第 I 期：100 mg+Placebo ABT 第 II 期：100 mg+Placebo ABT	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 4[redacted] 歳	ヘモグロビン減少	Day 230 100 mg+Placebo ABT	重度	重篤	中止	回復 Day 232	無
[redacted]*	第 I 期：100 mg+ABT 第 II 期：100 mg+ABT	白人 女性 4[redacted] 歳	気管支炎	Day 241 100 mg+ABT	重度	重篤	中止	回復 Day 256	無
[redacted]*	第 I 期：200 mg+ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 5[redacted] 歳	高血圧クリーゼ	Day 215 200 mg+ABT	重度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 216	無
[redacted]*	第 I 期：200 mg+Placebo ABT 第 II 期：200 mg+ABT	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 3[redacted] 歳	ウイルス性肺炎	Day 251 200 mg+ABT	中等度	重篤	中止	回復 Day 252	無
[redacted]*	第 I 期：200 mg+Placebo ABT 第 II 期：200 mg+ABT	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 3[redacted] 歳	重度月経出血	Day 266 200 mg+ABT	重度	重篤	中止	回復 Day 268	無
[redacted]*	第 I 期：100 mg+ABT 第 II 期：100 mg+ABT	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 4[redacted] 歳	感覚鈍麻	Day 200 100 mg+ABT	重度	重篤	中止	回復 Day 203	無
			甲状腺腫瘤	Day 201 100 mg+ABT	重度	重篤	中止	回復したが後遺症あり Day 203	無

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	事象名（PT） [MedDRA Ver.25.1]	発現時期 発現時投与量	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬の処置	転帰 転帰日	因果関係
[redacted]*	第 I 期：Placebo+Placebo ABT 第 II 期：200 mg+ABT	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 4[redacted] 歳	卵巣静脈血栓症	Day 175 フォローアップ期	中等度	重篤	中止	回復 Day 201	無
[redacted]	第 I 期：100 mg+Placebo ABT 第 II 期：100 mg+Placebo ABT	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 4[redacted] 歳	骨盤痛	Day 166 100 mg+Placebo ABT	軽度	重篤	休薬	回復 Day 167	無
[redacted]	第 I 期：100 mg+Placebo ABT 第 II 期：100 mg+Placebo ABT	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 4[redacted] 歳	肺塞栓症	Day 36 100 mg+Placebo ABT	重度	重篤	中止	回復 Day 38	無
[redacted]	第 I 期：100 mg+Placebo ABT 第 II 期：100 mg+Placebo ABT	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 4[redacted] 歳	腎盂腎炎	Day 7 100 mg+Placebo ABT	重度	重篤	中止	回復 Day 25	無
			敗血症	Day 7 100 mg+Placebo ABT	重度	重篤	中止	回復 Day 29	無
[redacted]*	第 I 期：Placebo+Placebo ABT 第 II 期：Placebo+Placebo ABT	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 4[redacted] 歳	急性心筋梗塞	Day 81 Placebo +Placebo ABT	重度	重篤	中止	回復 Day 82	無
[redacted]*	第 I 期：Placebo+Placebo ABT 第 II 期：200 mg+ABT	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 5[redacted] 歳	眼振	Day 25 Placebo +Placebo ABT	中等度	重篤	休薬	回復 Day 27	無
			回転性めまい	Day 25 Placebo +Placebo ABT	中等度	重篤	休薬	回復 Day 27	無
[redacted]*	第 I 期：200 mg+ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 3[redacted] 歳	貧血	Day 7 200 mg+ABT	重度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 32	無
			貧血	Day 374 フォローアップ期	重度	重篤	該当せず	回復 Day 375	無
[redacted]*	第 I 期：200 mg+Placebo ABT 第 II 期：200 mg+ABT	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 3[redacted] 歳	交通事故	Day 340 フォローアップ期	重度	重篤	該当せず	死亡	無

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	事象名（PT） [MedDRA Ver.25.1]	発現時期 発現時投与量	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬の処置	転帰 転帰日	因果関係
[redacted]*	第 I 期：100 mg+ABT 第 II 期：100 mg+ABT	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 4[redacted] 歳	貧血	Day 261 100 mg+ABT	重度	重篤	中止	回復 Day 263	無
[redacted]*	第 I 期：200 mg+ABT 第 II 期：200 mg+ABT	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 3[redacted] 歳	胸痛	Day 17 200 mg+ABT	中等度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 18	無
[redacted]*	第 I 期：200 mg+Placebo ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 4[redacted] 歳	大腿骨骨折	Day 209 200 mg+ABT	重度	重篤	休薬	軽快	無
			関節脱臼	Day 209 200 mg+ABT	中等度	重篤	休薬	軽快	無
海外第 III 相試験（PRIMROSE 2）（16-OBE2109-009）									
[redacted]*	第 I 期：200 mg+ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 4[redacted] 歳	過長過多不規則月経	Day 396 フォローアップ期	中等度	重篤	該当せず	回復 Day 405	無
[redacted]	第 I 期：Placebo+Placebo ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 3[redacted] 歳	椎間板損傷	Day 101 Placebo +Placebo ABT	軽度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 106	無
[redacted]	第 I 期：Placebo+Placebo ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 4[redacted] 歳	椎間板障害	Day 154 Placebo +Placebo ABT	軽度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 160	無
[redacted]*	第 I 期：200 mg+ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 4[redacted] 歳	卵巣上皮癌	Day 390 フォローアップ期	重度	重篤	該当せず	不明	無
[redacted]*	第 I 期：100 mg+Placebo ABT 第 II 期：100 mg+Placebo ABT	白人 女性 4[redacted] 歳	皮膚炎	Day 317 100 mg+Placebo ABT	重度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 323	無
[redacted]*	第 I 期：200 mg+Placebo ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 4[redacted] 歳	子宮出血	Day 426 フォローアップ期	中等度	重篤	該当せず	回復 Day 427	無
[redacted]*	第 I 期：Placebo+Placebo ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 4[redacted] 歳	乳癌	Day 303 200 mg+ABT	重度	重篤	中止	軽快	無

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	事象名（PT） [MedDRA Ver.25.1]	発現時期 発現時投与量	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬の 処置	転帰 転帰日	因果関係
[redacted]	第 I 期：200 mg+Placebo ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 5[redacted] 歳	乳癌	Day 141 200 mg+Placebo ABT	重度	重篤	中止	軽快	無
[redacted]*	第 I 期：200 mg+ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 4[redacted] 歳	尿失禁	Day 164 200 mg+ABT	軽度	重篤	投与量 変更せず	回復 Day 166	無
[redacted]*	第 I 期：200 mg+Placebo ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 3[redacted] 歳	腟出血	Day 303 200 mg+ABT	重度	重篤	中止	回復 Day 309	有
[redacted]	第 I 期：100 mg+Placebo ABT 第 II 期：100 mg+Placebo ABT	白人 女性 3[redacted] 歳	高血圧	Day 137 100 mg+Placebo ABT	中等度	重篤	休薬 中止	回復 Day 137	有
[redacted]*	第 I 期：200 mg+Placebo ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 4[redacted] 歳	結腸直腸腺癌	Day 430 フォローアップ期	重度	重篤	該当せず	軽快	無
[redacted]*	第 I 期：Placebo+Placebo ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 4[redacted] 歳	重度月経出血	Day 394 フォローアップ期	中等度	重篤	該当せず	回復 Day 399	無
[redacted]*	第 I 期：Placebo+Placebo ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 5[redacted] 歳	重度月経出血	Day 278 200 mg+ABT	重度	重篤	該当せず	回復 Day 281	有
[redacted]*	第 I 期：200 mg+Placebo ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 4[redacted] 歳	胆石症	Day 184 200 mg+ABT	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復 Day 190	無
[redacted]*	第 I 期：Placebo+Placebo ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 4[redacted] 歳	深部静脈血栓症	Day 282 200 mg+ABT	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復 Day 284	無
[redacted]*	第 I 期：100 mg+ABT 第 II 期：100 mg+ABT	白人 女性 4[redacted] 歳	真珠腫	Day 209 100 mg+ABT	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復 Day 218	無
[redacted]*	第 I 期：Placebo+Placebo ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 3[redacted] 歳	子宮出血	Day 396 フォローアップ期	重度	重篤	該当せず	回復 Day 400	無

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	事象名（PT） [MedDRA Ver.25.1]	発現時期 発現時投与量	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬の処置	転帰 転帰日	因果関係
[redacted]*	第 I 期：100 mg+ABT 第 II 期：100 mg+ABT	白人 女性 4[redacted] 歳	子宮内膜腺癌	Day 173 100 mg+ABT	中等度	重篤	中止	未回復	無
[redacted]*	第 I 期：200 mg+ABT 第 II 期：200 mg+ABT	白人 女性 4[redacted] 歳	肺気腫	Day 307 200 mg+ABT	中等度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 331	無
[redacted]*	第 I 期：100 mg+ABT 第 II 期：100 mg+ABT	白人 女性 3[redacted] 歳	子宮平滑筋腫	Day 165 100 mg+ABT	中等度	重篤	中止	回復 Day 176	無
[redacted]*	第 I 期：100 mg+Placebo ABT 第 II 期：100 mg+Placebo ABT	白人 女性 4[redacted] 歳	子宮出血	Day 385 フォローアップ期	中等度	重篤	該当せず	回復 Day 391	無
[redacted]*	第 I 期：100 mg+ABT 第 II 期：100 mg+ABT	白人 女性 4[redacted] 歳	子宮出血	Day 10 100 mg+ABT	中等度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 12	無
[redacted]*	第 I 期：100 mg+ABT 第 II 期：100 mg+ABT	白人 女性 3[redacted] 歳	子宮出血	Day 54 100 mg+ABT	重度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 62	無
[redacted]*	第 I 期：100 mg+Placebo ABT 第 II 期：100 mg+Placebo ABT	白人 女性 2[redacted] 歳	胎児奇形	Day 294 フォローアップ期	重度	重篤	該当せず	回復したが後遺症あり Day 295	無
[redacted]*	第 I 期：100 mg+ABT 第 II 期：100 mg+ABT	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 4[redacted] 歳	貧血	Day 24 100 mg+ABT	重度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 25	無
[redacted]*	第 I 期：100 mg+ABT 第 II 期：100 mg+ABT	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 5[redacted] 歳	貧血	Day 1 100 mg+ABT	重度	重篤	中止	回復 Day 40	無
国内子宮内膜症前期 II 相試験（1）（KLH1201）									
[redacted]	50 mg	日本人 女性 4[redacted] 歳	乳癌	Day 64 後観察期	重度	重篤	該当せず	軽快 Day 158	無

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	事象名（PT） [MedDRA Ver.25.1]	発現時期 発現時投与量	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬の処置	転帰 転帰日	因果関係
国内子宮内膜症前期 II 相試験（2）（KLH1202）									
[redacted]	100 mg	日本人 女性 3[redacted] 歳	肺炎	Day 35 100 mg	重度	重篤	中止	回復 Day 52	無
国内子宮内膜症後期第 II 相試験（KLH1204）									
[redacted]	第 I 期：25 mg	日本人 女性 3[redacted] 歳	くも膜下出血	Day 77 25 mg	重度	重篤	中止	回復 Day 92	有
[redacted]	第 I 期：Placebo	日本人 女性 4[redacted] 歳	頭位性回転性めまい	Day 35 Placebo	中等度	重篤	中止	回復 Day 85	有
[redacted]	第 I 期：50 mg 第 II 期：50 mg	日本人 女性 3[redacted] 歳	腹膜炎	Day 134 50 mg	重度	重篤	中止	回復 Day 145	無
[redacted]	第 I 期：Placebo 第 II 期：75 mg	日本人 女性 3[redacted] 歳	下腹部痛	Day 124 75 mg	中等度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 126	無
[redacted]	第 I 期：75 mg 第 II 期：75 mg	日本人 女性 3[redacted] 歳	憩室炎	Day 138 75 mg	重度	重篤	休薬	回復 Day 215	無
[redacted]	第 I 期：25 mg 第 II 期：25 mg	日本人 女性 4[redacted] 歳	重度月経出血	Day 139 25 mg	重度	重篤	中止	回復 Day 170	有
			月経中間期出血	Day 148 後観察期	中等度	重篤	該当せず	回復 Day 170	無
[redacted]	第 I 期：50 mg 第 II 期：50 mg	日本人 女性 2[redacted] 歳	扁桃炎	Day 126 50 mg	中等度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 144	無
海外子宮内膜症第 II 相試験（EDELWEISS）（15-OBE2109-001）									
[redacted]*	パート A：75 mg TD パート B：75 mg TD (100 mg) 延長パート：75 mg TD (100 mg)	白人 女性 3[redacted] 歳	卵巣嚢胞	Day 242 100 mg FD	中等度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 245	無
			自然流産	Day 341 フォローアップ期	中等度	重篤	該当せず	回復 Day 342	無
[redacted]*	パート A：200 mg FD パート B：200 mg FD 延長パート：100 mg FD	白人 女性 2[redacted] 歳	不安障害	Day 317 100 mg FD	中等度	重篤	中止	回復 Day 330	無

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	事象名（PT） [MedDRA Ver.25.1]	発現時期 発現時投与量	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬の処置	転帰 転帰日	因果関係
[redacted]*	パートA：50 mg FD パートB：50 mg FD	白人 女性 2[redacted]歳	境界悪性卵巣粘液性腫瘍	Day 274 フォローアップ期	重度	重篤	該当せず	回復 Day 338	無
[redacted]*	パートA：Placebo パートB：100 mg FD	白人 女性 3[redacted]歳	妊娠悪阻	Day 254 フォローアップ期	軽度	重篤	該当せず	回復 Day 254	無
[redacted]	パートA：200 mg FD	白人 女性 4[redacted]歳	肺塞栓症	Day 25 200 mg FD	重度	重篤	中止	回復 Day 61	無
[redacted]	パートA：50 mg FD パートB：50 mg FD 延長パート：50 mg FD	白人 女性 3[redacted]歳	急性腎盂腎炎	Day 55 50 mg FD	中等度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 61	無
[redacted]*	パートA：75 mg TD パートB：75 mg TD	白人 女性 3[redacted]歳	急性胆嚢炎	Day 197 フォローアップ期	中等度	重篤	該当せず	回復 Day 216	無
[redacted]	パートA：100 mg FD パートB：100 mg FD 延長パート：100 mg FD	白人 女性 2[redacted]歳	月経中間期出血	Day 138 100 mg FD	中等度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 143	無
[redacted]*	パートA：50 mg FD パートB：50 mg FD	白人 女性 3[redacted]歳	頭部損傷	Day 196 フォローアップ期	重度	重篤	該当せず	軽快	無
			多発骨折	Day 196 フォローアップ期	重度	重篤	該当せず	軽快	無
[redacted]*	パートA：75 mg TD パートB：75 mg TD 延長パート：75 mg TD	白人 女性 3[redacted]歳	肺炎	Day 269 75 mg TD	重度	重篤	投与量変更せず	未回復	無
[redacted]*	パートA：50 mg FD パートB：50 mg FD 延長パート：50 mg FD	白人 女性 2[redacted]歳	異所性妊娠破裂	Day 266 50 mg FD	重度	重篤	中止	回復 Day 267	無
[redacted]*	パートA：Placebo パートB：100 mg FD 延長パート：100 mg FD	白人 女性 3[redacted]歳	尿路性敗血症	Day 374 フォローアップ期	重度	重篤	該当せず	回復 Day 376	無
[redacted]	パートA：Placebo パートB：100 mg FD	白人 女性 3[redacted]歳	刺創	Day 4 Placebo	重度	重篤	不明	不明 Day 34	無

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	事象名（PT） [MedDRA Ver.25.1]	発現時期 発現時投与量	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬の処置	転帰 転帰日	因果関係
[redacted]*	パートA：200 mg FD パートB：200 mg FD	白人 女性 3[redacted]歳	刺創	Day 41 フォローアップ期	中等度	重篤	不明	軽快	無
[redacted]	パートA：100 mg FD パートB：100 mg FD	白人 女性 2[redacted]歳	異所性妊娠	Day 154 100 mg FD	重度	重篤	中止	回復 Day 156	無
[redacted]*	パートA：200 mg FD パートB：200 mg FD	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 2[redacted]歳	卵巣嚢胞破裂	Day 149 フォローアップ期	重度	重篤	中止	回復 Day 153	無
[redacted]*	パートA：50 mg FD パートB：50 mg FD	白人 女性 2[redacted]歳	骨盤痛	Day 351 フォローアップ期	重度	重篤	中止	回復 Day 353	無
[redacted]*	パートA：Placebo パートB：100 mg FD	白人 女性 2[redacted]歳	失神	Day 51 フォローアップ期	中等度	重篤	該当せず	回復 Day 52	無
[redacted]	パートA：100 mg FD パートB：100 mg FD 延長パート：100 mg FD	白人 女性 3[redacted]歳	腸炎	Day 59 100 mg FD	軽度	重篤	投与量変更せず	回復 Day 61	無

TD: titrated-dose, FD: fixed-dose
*統合解析の対象外の投与群又は投与期間に発現した事象
（Source : 5.3.5.1.3 addendum 2 Listing 16.2.7.3; 5.3.5.1.4 Listing 16.2.7.3; 5.3.5.4.1 表 14.3.2-1; 5.3.5.4.2 表 14.3.2-1; 5.3.5.4.4 Listing 14.3.2-1; 5.3.5.4.5 addendum 1 Listing 16.2.7.5, addendum 2 14.3.3, Listing 16.2.7.5, addendum 3 14.3.3 改編）