目次

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 生物学的同等性試験（17-OBE2109-004） 4

2.7.6.2 第I相臨床試験（KLH1101） 8

2.7.6.3 マスバランス試験（KLH1103） 31

2.7.6.4 肝機能低下者試験（18-OBE2109-009） 37

2.7.6.5 腎機能低下者試験（18-OBE2109-010） 49

2.7.6.6 薬物相互作用（CYP3A4基質）及び食事の影響試験（16-OBE2109-005） 68

2.7.6.7 薬物相互作用試験（OATP1B1/1B3阻害薬）（17-OBE2109-006） 77

2.7.6.8 薬物相互作用試験（CYP2C8基質）（18-OBE2109-006） 82

2.7.6.9 薬物相互作用試験（OAT3基質）（18-OBE2109-007） 86

2.7.6.10 薬物相互作用試験（OATP1B1基質）（22-OBE2109-001） 90

2.7.6.11 QT/QTc試験（17-OBE2109-001） 96

2.7.6.12 国内第III相試験（1）（KLH2301） 105

2.7.6.13 国内第 III 相試験（2）（KLH2302） 135

2.7.6.14 海外第III相試験（PRIMROSE 1）（16-OBE2109-008） 158

2.7.6.15 海外第III相試験（PRIMROSE 2）（16-OBE2109-009） 198

2.7.6.16 国内子宮内膜症前期第II相試験（1）（KLH1201） 229

2.7.6.17 国内子宮内膜症前期第II相試験（2）（KLH1202） 240

2.7.6.18 国内子宮内膜症前期第II相試験（3）（KLH1203） 261

2.7.6.19 国内子宮内膜症後期第II相試験（KLH1204） 273

2.7.6.20 海外子宮内膜症第II相試験（EDELWEISS）（15-OBE2109-001） 298

2.7.6.21 付録 309

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
A_e	Amount of unchanged drug excreted in the urine	尿中排泄量
ANOVA	Analysis of variance	共分散分析
AUC	Area under the curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf/\infty}$	Area under the curve from time 0 to infinity	0～無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t/last}$	Area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration	投与後 0 時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{extrap}	Extrapolated area under the curve from the last quantifiable concentration to infinity	最終定量時間から無限時間まで外挿によって得られた AUC の割合
AUC_u	Unbound area under the concentration-time curve from time zero to infinity	非結合形の無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
BAP	Bone specific alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
BLQ	Below the limit of quantification	定量限界未満
BMI	Body mass index	—
CA125	Cancer antigen 125	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
CL/F	Apparent total clearance of the drug from plasma after oral administration	経口クリアランス
C_{last}	Last quantifiable concentration	最終定量可能時間の血漿中濃度
CL_R	Renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	Maximum (maximal) plasma concentration	最大（最高）血漿中濃度
C_{maxu}	Unbound maximum (maximal) plasma concentration	非結合型の最大（最高）血漿中濃度
$C_{pre,N}$	Pre-dose concentration at steady state	定常状態での投与前濃度
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
C_t	Total concentration in plasma at time t	時刻 t における血漿中総濃度
C_{ut}	Unbound concentration in plasma at time t	時刻 t における血漿中非結合形濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
Cum	Cumulative amount	累積量
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
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過率
EHP-30	Endometriosis health profile-30	—
EQ-5D-5L	Euro quality of life-5Domains-5Levels	—
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
F_e	Fraction of unchanged drug excreted in urine	未変化体の尿中排泄率
FIGO	International federation of gynecology and obstetrics	国際産婦人科連合
$Frel_{AUC0\text{-}inf}$	Relative bioavailability of $AUC_{0\text{-}inf}$	$AUC_{0\text{-}inf}$ の相対バイオアベイラビリティ
$Frel_{Cmax}$	Relative bioavailability of C_{max}	C_{max} の相対バイオアベイラビリティ
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
F_u	Fraction unbound	非結合形分率
GM	Geometric mean	幾何平均
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフ法
HR	Heart rate	心拍数
HRQL	Health related quality of life	健康関連 QOL
ICH	The international conference on harmonisation	医薬品規制調和国際会議
Kel	The apparent terminal elimination phase rate constant	消失速度定数
KLH-2109	—	リンザゴリクスコリンの国内開発コード
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン

略号	略していない表現	内容
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
LI	Linearity index	線形指数
LSM	Least-squares means	最小二乗平均
MAD	Multiple ascending dose	反復漸増投与
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MIU	Million international units	百万国際単位
MR	Metabolite to parent molar ratio	代謝物比
$MRT_{0-\infty}$	Mean residence time from 0 to infinity	0～無限大時間までの平均体内滞留時間
NETA	Norethisterone acetate	酢酸ノルエチステロン
NILM	Negative for intraepithelial lesion or malignancy	—
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
NRS	Numerical rating scale	—
NTx	Type I collagen cross-linked N-telopeptides	I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OBE2109	—	リンザゴリクスコリンの海外開発コード
P4	Progesterone	プロゲステロン
PBAC	Pictorial blood loss assessment chart	—
PGIC	Patient global impression of change	—
PGI-I	Patient global impression of Improvement	—
PKS	Pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preffered term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT Interval corrected by Fridericia's method	Fridericia 補正法を用いて補正された QT 間隔
RA	Accumulation ratio	累積係数
SAD	Single ascending dose	単回漸増投与
SAS	Statistical analysis system	—
SD	Standard deviation	標準偏差
SEM	Standard error of the mean	標準誤差
SOC	System organ class	器官別大分類
SS	Safety set	安全性解析対象集団
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
t_{last}	Time of last quantifiable concentration	最終定量可能時間
t_{max}	Time of maximum drug concentration	最大血漿中濃度到達時間
TRACP-5b	Tartrate-resistant acid phosphatase-5b	酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ
UFS-QOL	Uterine fibroid symptom and quality of life	—
U_{max}	The time of the largest mean ΔΔQTcF	最大平均 ΔΔQTcF 到達時間
V_d/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
VRS	Verbal rating scale	—
V_z/F	Apparent volume of distribution during terminal phase after oral administration	経口投与時の終末相における見かけの分布容積
λ_z	Terminal disposition rate constant/terminal rate constant	終末相における消失速度定数

2.7.6.1 生物学的同等性試験（17-OBE2109-004）

添付資料 5.3.1.2.1（参考資料）

2.7.6.1.1 試験方法

治験の標題：
A Two-Way Crossover, Open-Label, Single-Dose, Study Investigating The Bioequivalence Of (Or Evaluating The Relative Bioavailability Of) OBE2109 Tablets In 2 Formulations In Healthy Female Participants

治験実施医療機関：
フランスの 1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	第 I 相

目的：

主要目的

健康女性を対象に KLH-2109 100 mg 製剤 A（標準製剤）2 錠及び KLH-2109 100 mg 製剤 B（試験製剤）2 錠を絶食下で単回経口投与したときの、生物学的同等性及び相対的バイオアベイラビリティを評価する。

副次目的

- 健康女性を対象に KLH-2109 100 mg 製剤 A（標準製剤）2 錠及び KLH-2109 100 mg 製剤 B（試験製剤）2 錠を単回投与したときの、KP017（代謝物）の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び相対的バイオアベイラビリティを比較する。
- 健康女性を対象に KLH-2109 100 mg 製剤 A（標準製剤）2 錠及び KLH-2109 100 mg 製剤 B（試験製剤）2 錠を単回投与したときの、KLH-2109 及び KP017 の上記以外の薬物動態パラメータを評価する。
- 被験者の安全性を確保するため、有害事象をモニタリングする。

治験方法：
本試験は、健康女性を対象とした第 I 相、単施設、無作為化、非盲検試験であった。2 期クロスオーバーデザインであり、KLH-2109 の 2 製剤を単回投与した。
8 時間以上の絶食後、朝に 240 mL の水（水道水又はミネラルウォーター）とともに被験薬を経口投与した。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：20 例（評価可能例数として 16 例を確保するため）
解析時：20 例

診断及び組入れ基準：
スクリーニング時の年齢が 18～55 歳、体重が 50～100 kg、BMI が 18.5～30 kg/m² の健康女性。外科的（卵管結紮術／卵巣又は子宮の閉塞又は摘出）に不妊でない被験者は、効果の高い避妊法を使用することとした。

治験薬：

治験薬名	製剤	用量	用法
KLH-2109	製剤 A（標準製剤、[redacted]）	100 mg を 2 錠	8 時間以上の絶食後、朝に 240 mL の水（水道水又はミネラルウォーター）とともに経口投与した。
KLH-2109	製剤 B（試験製剤、[redacted]）	100 mg を 2 錠	

各期の Day 1 の午前 8 時頃に投与した。被験者は、投与の少なくとも 8 時間前から投与約 4 時間後（正午頃）の昼食まで絶食した。投与約 11 時間後（午後 7 時頃）に夕食を提供した。投与 1 時間前から 1 時間後まで、水分の摂取を禁止した。

投与期間：
被験者は本試験に約 8 週間参加した。
1) スクリーニング評価：被験薬の初回投与前 4 週間以内
2) 第 1 期：2 泊 3 日（約 36 時間）の入院
3) 休薬期間：第 1 期 Day 1 及び第 2 期 Day 1 の間の 7 日間
4) 第 2 期：2 泊 3 日（約 36 時間）の入院
5) フォローアップ評価：最終投与から 14 日後

評価基準：

薬物動態

KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ：
試験製剤及び標準製剤の生物学的同等性（$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の平均値の比に対する 90% CI）、相対的バイオアベイラビリティ（$Frel_{Cmax}$（%）、$Frel_{AUC0\text{-}last}$（%）、$Frel_{AUC0\text{-}inf}$（%））、t_{max}、C_{last}、t_{last}、λ_z、$t_{1/2}$

KP017 の血漿中薬物動態パラメータ：
C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$Frel_{Cmax}$（%）、$Frel_{AUC0\text{-}last}$（%）、$Frel_{AUC0\text{-}inf}$（%）、t_{max}、C_{last}、t_{last}、λ_z、$t_{1/2}$

安全性 有害事象、身体検査、バイタルサイン、心電図、臨床検査
統計手法： 薬物動態 KLH-2109 及び KP017 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて要約統計量を算出した。 生物学的同等性の評価では、KLH-2109 と KP017 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の対数変換データを用いて、投与順、時期、治療を固定効果、同じ投与順の被験者を変量効果とした分散分析を行った。C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比と 90% CI を算出し、試験製剤と標準製剤を比較した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比の CI が 0.80～1.25 の範囲内であれば、試験製剤（KLH-2109 100 mg 2 錠）と標準製剤（KLH-2109 100 mg 2 錠）は生物学的に同等と結論付けた。生物学的同等性は KLH-2109 の結果に基づき判断した。 KLH-2109 と KP017 の t_{max} について、Wilcoxon の符号付順位和検定を用いて、試験製剤（KLH-2109 100 mg 2 錠）と標準製剤（KLH-2109 100 mg 2 錠）を比較した。Hodges-Lehmann 推定値及び 90% CI を算出した。 試験製剤（KLH-2109 100 mg 2 錠）と標準製剤（KLH-2109 100 mg 2 錠）の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の比として、相対的バイオアベイラビリティ（$Frel_{Cmax}$（%）、$Frel_{AUC0\text{-}last}$（%）及び $Frel_{AUC0\text{-}inf}$（%））を算出した。 安全性 要約統計量を算出した。

2.7.6.1.2 被験者背景

本試験には 20 例が組み入れられ、全例が試験を完了した。解析対象集団から除外された被験者はいなかった。被験者の平均年齢は 32.5 歳、平均 BMI は 23.1 kg/m^2 であった。すべての被験者に標準製剤（KLH-2109 100 mg 2 錠）及び試験製剤（KLH-2109 100 mg 2 錠）を第 1 期 Day 1 又は第 2 期 Day 1 に経口投与した。

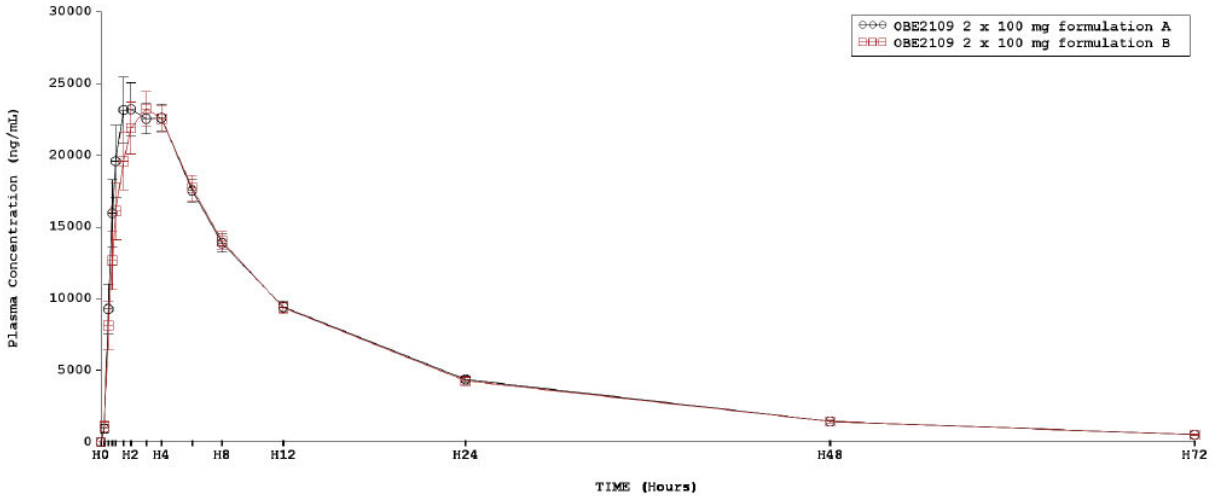
2.7.6.1.3 薬物動態

本試験の目的は、健康女性に標準製剤 A（KLH-2109 100 mg 2 錠、[redacted]により製造され、以前の臨床試験で使用された）と試験製剤 B（KLH-2109 100 mg 2 錠、[redacted]により製造された）を絶食条件下で投与したときの、生物学的同等性及び／又は相対的バイオアベイラビリティを評価することであった。KLH-2109 及び KP017 の主要な薬物動態パラメータを用いて 2 製剤を比較した。KLH-2109 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.1.3-1 に、血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.3-1 に、血漿中薬物動態パラメータの生物学的同等性を統計学的に比較した結果を表 2.7.6.1.3-2 に示した。

標準製剤 A を投与したときの KLH-2109 の C_{max} は 28525.0 ng/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 381658.8 ng•hr/mL、試験製剤 B を投与したときの C_{max} は 26090.0 ng/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 376564.9 ng•hr/mL であった。標準製剤 A を投与したときの KP017 の C_{max} は 1385.6 ng/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 19259.1 ng•hr/mL、試験製剤 B を投与したときの C_{max} は 1361.9 ng/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 19222.3 ng•hr/mL であった。KLH-2109 の t_{max} の中央値は、標準製剤 A で 1.75 時間、試験製剤 B で 2.00 時間であった。

KLH-2109 の試験製剤と標準製剤の相対的バイオアベイラビリティの平均値は、$Frel_{Cmax}$ が 92.68%、$Frel_{AUC0\text{-}last}$ が 98.74%、$Frel_{AUC0\text{-}inf}$ が 98.81%であった。KP017 の試験製剤と標準製剤の相対的バイオアベイラビリティの平均値は、$Frel_{Cmax}$ が 101.16%、$Frel_{AUC0\text{-}last}$ が 100.96%、$Frel_{AUC0\text{-}inf}$ が 101.00%であった。KP017 の t_{max} の中央値は両製剤とも 2.00 時間であった。

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



Note: BLQ (below the limit of quantification) data before the first measurable concentration are replaced with '0'. BLQ data after the first measurable concentration are set to missing.
（Source: 5.3.1.2.1, Figure 2）

図 2.7.6.1.3-1　　KLH-2109 の血漿中濃度推移（Mean±SEM）

表 2.7.6.1.3-1　　KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ

Parameter (unit)	OBE2109 2x100 mg formulation A tablets (Reference)	OBE2109 2x100 mg formulation B tablets (Test)
C_{max} (ng/mL)		
Mean* (±SD)	28525.0 ±5389.5	26090.0 ±4380.7
CV %	18.9	16.8
N	20	20
t_{max} (h)		
Median	1.750	2.000
Min	1.00	1.00
Max	4.00	6.00
N	20	20
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng.h/mL)		
Mean *(±SD)	370544.4 ±59768.0	365276.9 ±60691.1
CV %	16.1	16.6
N	20	20
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)		
Mean *(±SD)	381658.8 ±62940.8	376564.9 ±61614.3
CV %	16.5	17.0
N	20	20
$t_{1/2}$ (h)		
Mean *(±SD)	14.454 ±1.250	14.626 ±1.163
CV %	8.6	8.0
N	20	20
CL/F (L/h)		
Mean *(±SD)	0.5389 ±0.0966	0.5475 ±0.1030
CV %	17.9	18.8
N	20	20
Vd/F (L)		
Mean*(±SD)	11.2 ±1.7	11.4 ±1.9
CV %	14.9	16.7
N	20	20
Frel C_{max} (%)		
Mean*(±SD)	92.68 ±13.66	
CV %	14.7	
N	20	
Frel $AUC_{0\text{-}last}$ (%)		
Mean*(±SD)	98.74±7.50	
CV %	7.6	
N	20	

Parameter (unit)	OBE2109 2x100 mg formulation A tablets (Reference)	OBE2109 2x100 mg formulation B tablets (Test)
Frel $AUC_{0\text{-}inf}$ (%)		
Mean*(±SD)		98.81 ±7.47
CV %		7.6
N		20

*Arithmetic mean
（Source: 5.3.1.2.1, Table 8）

表 2.7.6.1.3-2　　KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（生物学的同等性）

Parameter	Reference* (OBE2109 Formulation A)	Test* (OBE2109 Formulation B)	Test / Reference **
C_{max} (ng/mL)	28024.9 (26081.9 ; 30112.6)	25699.5 (23917.8 ; 27614.0)	0.917 (0.872 ; 0.964)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng.h/mL)	365769.9 (342504.8 ; 390615.4)	360201.2 (337290.3 ; 384668.4)	0.985 (0.961 ; 1.010)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	376500.0 (351914.5 ; 402803.1)	371056.2 (346826.2 ; 396979.0)	0.986 (0.961 ; 1.011)

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

2.7.6.1.4 安全性

KLH-2109 100 mg 2 錠を単回経口投与したときの忍容性は、標準製剤及び試験製剤いずれも良好であった。

全体として有害事象が 22 件認められ、そのうち 19 件が TEAE であった。死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象は認められなかった。試験参加の中止に至った有害事象も認められなかった。

標準製剤（KLH-2109 100 mg 2 錠）の投与後、20 例中 4 例（20%）に 7 件の TEAE が認められ、試験製剤（KLH-2109 100 mg 2 錠）の投与後、20 例中 10 例（50%）に 12 件の TEAE が認められた。KLH-2109 の標準製剤と関連があると判断された TEAE は、4 例（20%）に 6 件（下痢 2 件、腹痛 1 件、鼓腸 1 件、悪心 1 件及び不正子宮出血 1 件）認められた。KLH-2109 の試験製剤と関連があると判断された TEAE は、7 例（35%）に 7 件（悪心 2 件、頭痛 2 件、不正子宮出血 2 件及びほてり 1 件）認められた。したがって、治療と関連があると判断された TEAE の発現状況に標準製剤と試験製剤で差はなかった。

重度の TEAE は認められなかった。治療と関連があると判断された頭痛 2 件は中等度であったが、その他の TEAE はすべて軽度であった。TEAE はいずれも後遺症なく回復した。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる異常は報告されなかった。身体検査はすべて正常であった。

2.7.6.1.5 結論

健康女性 20 例が参加し、試験を完了した。健康女性に KLH-2109 100 mg 2 錠を単回経口投与したとき、KLH-2109 及び KP017（代謝物）の C_{max} 及び AUC は、試験製剤と標準製剤で生物学的に同等であることが示された。健康女性に標準製剤又は試験製剤として KLH-2109 100 mg 2 錠を単回投与したとき、安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.2 第 I 相臨床試験（KLH1101）

添付資料 5.3.3.1.1

2.7.6.2.1 試験方法

治験の標題： A double-blind, randomised, placebo-controlled, first in human study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics of oral KLH-2109 and the effect of food in Caucasian and Japanese healthy female post- and pre-menopausal subjects after single and multiple ascending oral doses.	
治験実施医療機関： イギリスの 1 施設	
治験期間： 治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： <u>主要目的</u> ・単回及び反復漸増投与したときの KLH-2109 の安全性及び薬物動態を評価する。 <u>副次目的</u> ・KLH-2109 のゴナドトロピン（LH 及び FSH）及びエストラジオール（E2）分泌に対する抑制効果を評価する。 ・KLH-2109 の薬物動態及び薬力学に及ぼす食事の影響を評価する。	
治験方法： 本試験は用量漸増、ヒト初回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復投与試験である。本試験は閉経後及び閉経前の白人女性を対象とした単回漸増投与（SAD）、並びに閉経前の白人及び日本人女性を対象とした反復漸増投与（MAD）の 2 部構成で実施した。MAD パートは、SAD パートが終了するまで開始せず、SAD パートの結果に基づき投与量を決定した。食事の影響は、MAD パートで評価した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 1) 被験者数（計画時）：93 例（SAD パート 49 例（閉経後白人 42 例及び閉経前白人 7 例）、並びに MAD パート 44 例（閉経前白人 24 例及び閉経前日本人 20 例））。 2) 解析対象症例数：中止した被験者（被験者[redacted] 及び[redacted]）を除くすべての被験者について、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学について解析した。中止した被験者は、安全性のみ解析した。	
主な選択基準： 閉経後女性 白人のみ、50～64 歳、6 ヵ月以上の非喫煙者、BMI 18～32 kg/m^2 であり、既往歴、身体検査、臨床検査及び心電図から年齢相応に健康であると判断された被験者。 閉経前女性 白人又は日本人、20～40 歳、6 ヵ月以上の非喫煙者、BMI 18～28 kg/m^2、有効な非ホルモン性避妊法を使用している（又は禁欲している）被験者。規則的な月経周期（SAD パートでは 28±2 日、MAD パートでは 25～38 日であり変動が 6 日以内）であり、既往歴、身体検査、臨床検査及び心電図から健康であると判断された被験者。	
治験薬： SAD-閉経後の女性 フリー体として KLH-2109 12.5 mg、25 mg、50 mg、100 mg、200 mg 又は 400 mg を単回経口投与 SAD-閉経前の女性 フリー体として KLH-2109 100 mg を単回経口投与 MAD-閉経前の女性 フリー体として KLH-2109 100 mg、200 mg 又は 400 mg を Day 1（絶食下）に単回経口投与し、Day 3～8（標準的な朝食後）及び Day 9（絶食下）に 1 日 1 回反復経口投与する。	
投与期間： SAD Day 1 にコホートごとに治験薬を単回経口投与 MAD Day 1 にコホートごとに治験薬を単回経口投与し、その後 Day 3～9 は反復経口投与する。	
評価基準： 安全性： 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査及び尿検査）、バイタルサイン、身体検査、12 誘導心電図、テレメトリー、有害事象	

薬力学： LH、FSH 及び E2 薬物動態： ・KLH-2109 及び KP017（代謝物）の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ ・血漿中薬物動態パラメータ：C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{τ}、CL/F（KLH-2109 のみ）、V_z/F（KLH-2109 のみ）、$MRT_{0-\infty}$（KLH-2109 のみ）、$C_{pre,N}$（MAD パートのみ）、R_A（MAD パートのみ）、LI（MAD パートのみ） ・尿中薬物動態パラメータ：Ae、Fe（投与量に対する割合）、CL_R
統計手法： 安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学データは、記述的に要約し、表、一覧及び図を示した。薬物動態及び薬力学パラメータは、用量及び時点ごとに要約統計量を算出し比較した。各コホートのプラセボ群の被験者は統合して比較した。

2.7.6.2.2 安全性

1) SAD パート

本試験の結果、KLH-2109 のすべての投与量の忍容性が示された。本試験では重篤な有害事象は認められなかった。有害事象はいずれの用量でも報告された。多くの有害事象は、閉経後の被験者の 400 mg、閉経前の被験者の 100 mg で報告された。試験期間中、血液生化学的検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査値に、臨床的に問題となる変化は認められなかった。多くの被験者は、身体検査、バイタルサイン及び心電図が正常であった。

2) MAD パート

本試験の結果、KLH-2109 のすべての投与量の忍容性が示された。本試験では重篤な有害事象は認められなかった。有害事象はいずれの用量でも報告された。多くの有害事象は、閉経前の白人被験者の 200 mg で報告された。100、200 及び 400 mg では、日本人と比較して白人の被験者で、わずかに多くの有害事象が報告された。試験期間中、血液生化学的検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査値に臨床的に問題となる変化は認められなかった。多くの被験者は、身体検査、バイタルサイン及び心電図が正常であった。

2.7.6.2.3 薬物動態

1) SAD パート

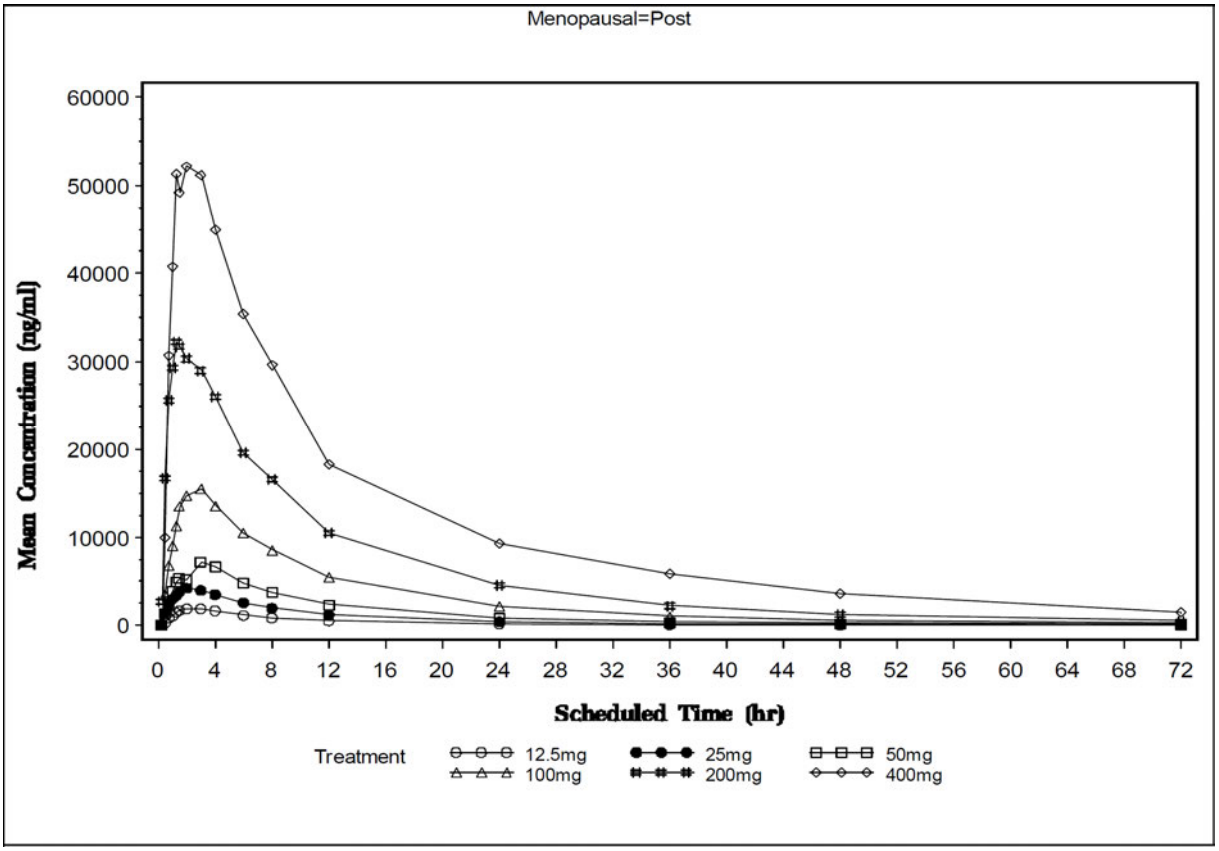
KLH-2109 の血漿中濃度推移（単回投与）を図 2.7.6.2.3-1、KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（単回投与）を表 2.7.6.2.3-1、KP017 の血漿中薬物動態パラメータ（単回投与）を表 2.7.6.2.3-2、KLH-2109 及び KP017 の用量比例性（単回投与）を表 2.7.6.2.3-3、KLH-2109 の尿中薬物動態パラメータ（単回投与）を表 2.7.6.2.3-4、KP017 の尿中薬物動態パラメータ（単回投与）を表 2.7.6.2.3-5 に示した。

閉経後の白人女性を対象に、絶食下で KLH-2109（12.5～400 mg）を単回投与したとき、KLH-2109 及び KP017 の投与後 72 時間の血漿中濃度（幾何平均値）は、KLH-2109 で 16.7～50177.9 ng/mL、KP017 で 5.1～2958.2 ng/mL であり、用量依存性が認められた。KLH-2109 及び KP017 の血漿中濃度の C_{max} 及び AUC（幾何平均値）は用量依存的に増加し、雌ザル 4 週間反復投与毒性試験における NOAEL に基づき事前に決定された曝露限界を超えなかった。閉経後女性における KP017 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（幾何平均値）はそれぞれ KLH-2109 の 4.3%～5.7%及び 4.7%～6.1%であった。閉経前女性における KP017 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（幾何平均値）は、それぞれ KLH-2109 の 4.0%及び 4.6%であった。これらの値は、ICH M3 ガイドラインで規定されているヒト代謝物の特徴づけに関する 10%の曝露を下回っている。Ae は KLH-2109 と KP017

のいずれでも用量依存的に増加した。12.5～400 mg の用量範囲で KLH-2109 及び KP017 の Fe は、それぞれ 13.60%～21.12%及び 8.01%～10.96%であった。

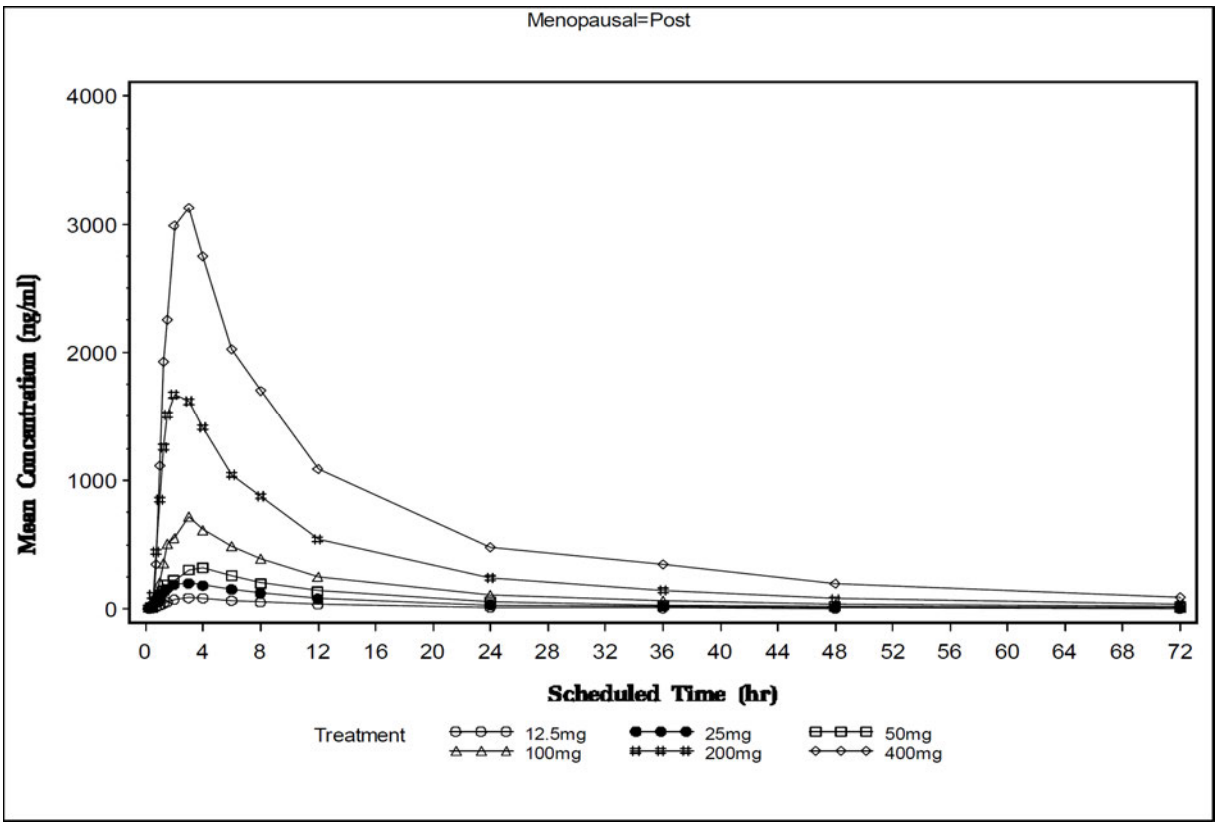
C_{max} 及び AUC についてパワーモデルを用いて解析した結果、KLH-2109 及び KP017 の曝露はおおむね用量比例性を示した。

KLH-2109 を 100 mg 投与したとき、閉経後女性と閉経前女性の薬物動態に大きな違いは認められなかった。



(Source: 5.3.3.1.1、Figure 1)

図 2.7.6.2.3-1　　KLH-2109 の血漿中濃度推移（単回投与）



(Source: 5.3.3.1.1、Figure 14.2.1-9)

図 2.7.6.2.3-2　　KP017 の血漿中濃度推移（単回投与）

表 2.7.6.2.3-1　　KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（単回投与）

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

[a] Geometric Mean (Geometric CV (%))
[b] Median (Min, Max)
(Source: 5.3.3.1.1、Table 7 及び Table 12 改編)

表 2.7.6.2.3-2　　KP017 の血漿中薬物動態パラメータ（単回投与）

Population	Treatment	n	C_{max}[a] (ng/mL)	t_{max}[b] (hr)	AUC_{0-t}[a] (ng.hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$[a] (ng.hr/mL)	$t_{1/2}$[a] (hr)
Post-menopausal Caucasian	12.5 mg	6	93.1 (11.8)	3.04 (2.00, 4.00)	1033.8 (22.4)	1138.8 (20.3)	10.923 (31.4)
	25 mg	6	217.5 (15.4)	2.50 (2.00, 3.58)	2697.6 (14.6)	2871.4 (13.3)	15.263 (11.4)
	50 mg	6	347.8 (20.2)	3.00 (2.00, 4.00)	4559.4 (25.4)	4815.0 (25.6)	20.543 (14.3)
	100 mg	6	732.4 (38.2)	3.00 (1.50, 3.02)	9025.1 (27.4)	9473.9 (27.9)	18.578 (12.1)
	200 mg	6	1737.3 (14.6)	2.00 (1.50, 3.05)	21058.0 (15.0)	21891.1 (15.2)	16.850 (5.9)
	400 mg	6	3121.5 (37.2)	2.51 (2.00, 4.00)	40596.9 (28.2)	43840.9 (28.2)	19.963 (7.6)
Pre-menopausal Caucasian	100 mg	6	697.6 (18.7)	2.00 (2.00, 3.00)	8592.1 (22.0)	8966.9 (23.2)	17.817 (18.1)

[a] Geometric Mean (Geometric CV (%))
[b] Median (Min, Max)
(Source: 5.3.3.1.1、Table 8 及び Table 13 改編)

表 2.7.6.2.3-3　　KLH-2109 及び KP017 の用量比例性（単回投与）

		Slopes and 90% CIs		
Analyte	Parameter	Estimate	Lower	Upper
KLH-2109	C_{max} [ng/mL]	0.949	0.896	1.001
	$AUC_{0-\infty}$ [ng.hr/mL]	1.063	1.019	1.107
KP017	C_{max} [ng/mL]	1.012	0.953	1.070
	$AUC_{0-\infty}$ [ng.hr/mL]	1.031	0.978	1.085

(Source: 5.3.3.1.1、Table 9)

表 2.7.6.2.3-4　　KLH-2109 の尿中薬物動態パラメータ（単回投与）

Population	Treatment	n	Ae_{0-72}[a] (μg)	Fe_{0-72}[a] (%)	CL_R[a] (L/hr)
Post-menopausal Caucasian	12.5 mg	6	1955.3 (14.5)	15.64 (14.5)	0.101 (18.9)
	25 mg	6	3399.4 (71.8)	13.60 (71.8)	0.074 (73.7)
	50 mg	6	8413.4 (39.2)	16.83 (39.2)	0.102 (42.8)
	100 mg	6	19966.2 (21.6)	19.97 (21.6)	0.103 (9.9)
	200 mg	6	42243.9 (26.0)	21.12 (26.0)	0.106 (18.2)
	400 mg	6	75503.0 (21.5)	18.88 (21.5)	0.102 (25.3)
Pre-menopausal	100 mg	6	21078.1 (26.3)	21.08 (26.3)	0.112 (48.3)

[a] Geometric Mean (Geometric CV (%))
(Source: 5.3.3.1.1、Table 10 及び Table 14 改編)

表 2.7.6.2.3-5　　KP017 の尿中薬物動態パラメータ（単回投与）

Population	Treatment	n	Ae_{0-72}[a] (μg)	Fe_{0-72}[a] (%)	CL_R[a] (L/hr)
Post-menopausal Caucasian	12.5 mg	6	1122.1 (11.7)	9.24 (11.7)	1.085 (17.4)
	25 mg	6	1945.9 (68.3)	8.01 (68.3)	0.721 (78.0)
	50 mg	6	4644.8 (30.5)	9.56 (30.5)	1.019 (34.2)
	100 mg	6	8832.1 (23.3)	9.09 (23.3)	0.979 (12.0)
	200 mg	6	21304.9 (17.0)	10.96 (17.0)	1.012 (17.7)
	400 mg	6	40712.1 (20.5)	10.47 (20.5)	1.003 (23.8)
Pre-menopausal	100 mg	6	10025.6 (29.7)	10.31 (29.7)	1.167 (36.8)

[a] Geometric Mean (Geometric CV (%))
(Source: 5.3.3.1.1、Table 11 及び Table 15 改編)

2)　MAD パート

KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（反復投与）を表 2.7.6.2.3-6、KP017 の血漿中薬物動態パラメータ（反復投与）を表 2.7.6.2.3-7、KLH-2109 及び KP017 の用量比例性（反復投与）を表 2.7.6.2.3-8、KLH-2109 及び KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（食事の影響）を表 2.7.6.2.3-9、KLH-2109 の尿中薬物動態パラメータ（反復投与）を表 2.7.6.2.3-10、KP017 の尿中薬物動態パラメータ（反復投与）を表 2.7.6.2.3-11、KLH-2109 の血漿中濃度推移（反復投与、白人）を図 2.7.6.2.3-3、KLH-2109 の血漿中濃度推移（反復投与、日本人）を図 2.7.6.2.3-4、KP017 の血漿中濃度推移（反復投与、白人）を図 2.7.6.2.3-5、KP017 の血漿中濃度推移（反復投与、日本人）を図 2.7.6.2.3-6 に示した。

閉経前の白人及び日本人女性に絶食下で KLH-2109（100～400 mg）を単回投与したとき、KLH-2109 及び KP017 の投与後 48 時間（Day 1～3）の血漿中濃度（幾何平均値）は用量依存的に増加した。KLH-2109 の血漿中濃度（幾何平均値）の最大値は、Day 1 に 15754.1～58460.0 ng/mL（白人）及び 17167.0～64389.8 ng/mL（日本人）であり、Day 3 に 13703.4～57362.9 ng/mL（白人）及び 15682.5～55223.4 ng/mL（日本人）であった。いずれの用量においても、Day 3 の平均血漿中濃度は Day 1 よりも低かった。KLH-2109 及び KP017 の血漿中濃度の C_{max} 及び AUC（幾何平均値）は用量依存的に増加し、雌ザル 4 週間反復投与毒性試験における NOAEL に基づき事前に決定された曝露限界を超えなかった。Day 1 及び 3 の KP017 の C_{max}（幾何平均値）は KLH-2109 の 4.1%～5.3%（白人）及び 4.6%～5.1%（日本人）であり、$AUC_{0-\infty}$（幾何平均値）は KLH-2109 の 4.0%～5.8%（白人）及び 4.2%～5.2%（日本人）であった。これらの値は、ICH M3 ガイドラインで規定されているヒト代謝物の特徴づけに関する 10%の曝露を下回っている。C_{max} 及び AUC についてパワーモデルを用いて解析した結果、KLH-2109 及び KP017 の曝露はおおむね用量比例性を示した。Ae は KLH-2109 と KP017 のいずれでも用量依存的に増加した。KLH-2109 の Fe は、100～400 mg において、Day 1 は 17.94%～24.78%（白人）及び 22.68%～26.63%（日本人）であり、Day 3 は 19.91%～26.85%（白人）及び 25.09%～28.31%（日本人）であった。KLH-2109 及び KP017 の曝露（C_{max}）は、食後投与に比べて空腹時投与でおおむね高かった。しかし、食後／空腹時の比及びその信頼区間から、意義のある食事の影響は認められなかった。

閉経前の白人及び日本人女性を対象に、絶食下で KLH-2109（100～400 mg）を反復投与したとき、投与後 192 時間（Day 1～9）にわたる KLH-2109 及び KP017 の血漿中濃度（幾何平均値）は、用量依存性を示した。KLH-2109 の血漿中濃度（幾何平均値）の最大値は、Day 1 に 15754.1～58460.0 ng/mL（白人）及び 17167.0～64389.8 ng/mL（日本人）であり、Day 9 に 16788.4～76431.5 ng/mL（白人）及び 17890.1～65448.9 ng/mL（日本人）であった。いずれの用量においても、Day 9 の平均血漿中濃度は 1 日目よりも高かった。KLH-2109 及び KP017 の血漿中濃度の C_{max} 及び AUC（幾何平均値）は用量依存的に増加し、雌ザル 4 週間反復投与毒性試験における NOAEL に基づき事前に決定された曝露限界を超えなかった。Day 9 の KP017 の C_{max}（幾何平均値）は KLH-2109 の 4.6%～4.9%（白人）及び 4.7%～5.2%（日本人）であり、$AUC_{0-\infty}$（幾何平均値）は KLH-2109 の 4.2%～4.9%（白人）及び 3.9%～5.2%（日本人）であった。100～400 mg のすべての用量において明らかな蓄積性は認められず、C_{max} と AUC の蓄積率（R_A）及び線形指数（LI）は 1 に近かった。Ae は KLH-2109 と KP017 のいずれでも用量依存的に増加した。KLH-2109 の Fe は、100～400 mg において、Day 1 に 17.94%～24.78%（白人）、22.68%～26.63%（日本人）であり、Day 9 に 21.52%～33.44%（白人）及び 29.56%～34.99%（日本人）であった。

白人被験者と比較して日本人被験者では曝露がやや高値を示したものの、明らかな民族差は認められなかった。KLH-2109 の血漿中濃度（幾何平均値）の最大値は、投与後 48 時間（Day 1～3）にわたり 13703.4～58460.0 ng/mL（白人）及び 15682.5～64389.8 ng/mL（日本人）であり、投与後 192 時間（Day 1～9）にわたり 15754.1～76431.5 ng/mL（白人）及び 17167.0～65448.9 ng/mL（日本人）であった。

表 2.7.6.2.3-6　　KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（反復投与）

Population	Treatment		C_{max}[a] (ng/mL)	t_{max}[b] (hr)	AUC_{τ}[a] (ng.hr/mL)	AUC_{0-t}[a] (ng.hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$[a] (ng.hr/mL)	$t_{1/2}$[a] (hr)
Pre-menopausal Caucasian	KLH-2109 100 mg	n	6	6	6	6	6	6
		Day 1	17263.4 (29.0)	1.50 (1.00, 3.00)	153819.5 (21.0)	179904.0 (22.3)	187884.2 (23.5)	10.242 (13.6)
		n	6	6	6	6	5	6
		Day 3	14339.6 (19.7)	4.00 (1.50, 6.00)	149886.4 (22.4)	149886.4 (22.4)	167108.0 (20.9)	8.437 (14.4)
		n	6	6	6	6	6	6
		Day 9	19324.5 (19.9)	1.38 (1.00, 4.00)	191395.3 (20.1)	237192.8 (22.0)	261605.1 (22.5)	14.682 (5.7)
	KLH-2109 200 mg	n	6	6	6	6	6	6
		Day 1	32630.3 (7.3)	1.63 (1.00, 3.00)	306302.8 (10.8)	362262.0 (13.3)	380056.6 (14.5)	10.670 (9.1)
		n	6	6	6	6	5	6
		Day 3	28140.6 (7.1)	3.50 (1.25, 4.00)	294782.1 (9.7)	294782.1 (9.7)	343234.2 (7.6)	8.755 (9.3)
		n	6	6	6	6	6	6
		Day 9	38287.9 (13.2)	1.75 (1.00, 4.00)	401138.4 (15.2)	516972.2 (17.9)	580732.4 (19.9)	15.540 (6.6)
	KLH-2109 400 mg	n	5	5	5	5	5	5
		Day 1	64118.8 (9.3)	2.00 (1.25, 3.00)	578753.9 (19.0)	752580.2 (8.7)	805529.7 (9.4)	12.137 (6.8)
		n	5	5	5	5	2	5
		Day 3	60294.6 (6.5)	4.00 (1.25, 4.00)	573400.3 (13.8)	573400.3 (13.8)	748162.5 (7.0)	9.362 (27.6)
		n	5	5	5	5	5	5
		Day 9	81243.8 (6.6)	2.00 (0.75, 3.00)	854738.7 (3.8)	1101274.4 (4.1)	1261556.6 (5.3)	16.917 (9.1)
Pre-menopausal Japanese	KLH-2109 100 mg	n	6	6	6	6	6	6
		Day 1	19481.4 (17.1)	2.00 (1.25, 4.05)	163053.6 (9.4)	187253.2 (9.1)	193697.6 (9.1)	9.566 (6.1)
		n	6	6	6	6	6	6
		Day 3	17608.0 (30.7)	4.00 (2.00, 4.00)	157197.0 (10.2)	157197.0 (10.2)	181563.3 (10.2)	7.422 (7.1)
		n	6	6	6	6	6	6
		Day 9	21004.8 (16.2)	2.00 (1.25, 6.00)	206075.5 (7.9)	252979.8 (9.8)	275519.3 (11.5)	13.841 (9.5)
	KLH-2109 200 mg	n	5	5	5	5	5	5
		Day 1	35415.7 (14.5)	2.00 (1.25, 6.05)	323309.7 (12.6)	378312.5 (15.2)	398692.2 (17.0)	11.438 (22.1)
		n	5	5	5	5	4	5
		Day 3	29144.5 (8.1)	4.00 (2.00, 4.00)	295787.2 (9.3)	295787.2 (9.3)	331487.0 (9.8)	7.756 (12.9)
		n	5	5	5	5	5	5
		Day 9	41880.5 (11.6)	2.00 (1.25, 6.00)	412144.6 (12.1)	513978.7 (15.7)	565987.2 (17.9)	14.473 (7.2)
	KLH-2109 400 mg	n	5	5	5	5	5	5
		Day 1	70374.6 (9.7)	1.25 (1.00, 2.00)	613149.9 (12.8)	736142.5 (15.5)	788683.8 (17.1)	12.717 (10.6)
		n	5	5	5	5	3	5
		Day 3	58624.1 (8.7)	3.00 (2.00, 4.00)	616336.2 (17.1)	616336.2 (17.1)	704458.3 (18.2)	9.228 (9.6)
		n	5	5	5	5	5	5
		Day 9	78384.2 (7.0)	1.25 (1.00, 4.00)	873119.2 (15.3)	1136514.5 (19.6)	1309409.3 (22.2)	17.142 (8.6)

[a] Geometric Mean (Geometric CV (%))
[b] Median (Min, Max)
(Source: 5.3.3.1.1、Table 16、Table 22、Table 26、Table 32 及び Table 14.2.1-12 改編)

表 2.7.6.2.3-7　　KP017 の血漿中薬物動態パラメータ（反復投与）

Population	Treatment		C_{max}[a] (ng/mL)	t_{max}[b] (hr)	AUC_{τ}[a] (ng.hr/mL)	AUC_{0-t}[a] (ng.hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$[a] (ng.hr/mL)	$t_{1/2}$[a] (hr)
Pre-menopausal Caucasian	KLH-2109 100 mg	n	6	6	6	6	6	6
		Day 1	701.5 (37.5)	2.00 (1.28, 3.00)	6534.5 (32.9)	7943.3 (32.7)	8530.1 (33.3)	12.233 (11.9)
		n	6	6	6	6	2	6
		Day 3	568.9 (33.6)	4.00 (3.00, 6.00)	6129.7 (35.5)	6129.7 (35.5)	8245.0 (2.0)	9.896 (13.1)
		n	6	6	6	6	6	6
		Day 9	885.9 (42.3)	2.02 (1.25, 4.00)	8812.9 (30.2)	11278.9 (29.7)	12923.4 (27.0)	17.043 (12.9)
	KLH-2109 200 mg	n	6	6	6	6	6	6
		Day 1	1550.1 (22.6)	2.00 (2.00, 3.00)	13196.4 (24.3)	16100.3 (23.2)	17263.0 (22.5)	12.096 (11.1)
		n	6	6	6	6	2	6
		Day 3	1248.8 (35.4)	4.00 (2.00, 4.00)	12149.8 (25.6)	12149.8 (25.6)	17077.4 (11.6)	10.839 (19.5)
		n	6	6	6	6	6	6
		Day 9	1884.5 (25.7)	2.52 (2.00, 6.00)	18685.3 (22.4)	24470.2 (23.4)	27962.8 (24.3)	16.608 (9.2)
	KLH-2109 400 mg	n	5	5	5	5	5	5
		Day 1	3388.1 (19.6)	3.00 (2.00, 4.00)	25844.9 (28.6)	33382.6 (21.4)	35916.5 (22.1)	12.645 (6.5)
		n	5	5	5	5	1	3
		Day 3	2948.4 (24.4)	4.00 (3.00, 6.00)	24332.2 (6.6)	24332.2 (6.6)	28436.6 (--)	9.890 (10.6)
		n	5	5	5	5	5	5
		Day 9	3787.3 (14.8)	2.00 (2.00, 3.08)	35568.3 (15.9)	45729.8 (16.6)	52548.8 (18.2)	17.380 (8.9)
Pre-menopausal Japanese	KLH-2109 100 mg	n	6	6	6	6	6	6
		Day 1	889.4 (11.1)	2.50 (2.00, 4.05)	7493.8 (11.6)	8933.1 (12.8)	9439.9 (13.1)	10.845 (10.0)
		n	6	6	6	6	3	6
		Day 3	805.0 (21.3)	4.00 (2.00, 6.00)	7215.2 (12.7)	7215.2 (12.7)	8607.5 (19.4)	8.922 (11.8)
		n	6	6	6	6	6	6
		Day 9	1039.2 (22.4)	2.50 (2.00, 6.00)	10287.6 (19.1)	12989.4 (20.0)	14390.3 (20.9)	14.949 (10.4)
	KLH-2109 200 mg	n	5	5	5	5	5	5
		Day 1	1798.1 (35.5)	3.00 (1.83, 6.05)	15342.4 (19.2)	18518.0 (18.8)	19991.1 (19.7)	12.989 (26.8)
		n	5	5	5	5	2	5
		Day 3	1422.9 (17.6)	4.00 (4.00, 6.00)	13878.3 (13.0)	13878.3 (13.0)	15877.3 (14.6)	8.938 (13.1)
		n	5	5	5	5	5	5
		Day 9	2159.0 (19.1)	2.00 (2.00, 6.00)	19676.1 (17.9)	25184.3 (18.1)	28533.6 (18.4)	16.320 (11.8)
	KLH-2109 400 mg	n	5	5	5	5	5	5
		Day 1	3371.4 (17.4)	2.00 (1.25, 2.00)	25162.3 (4.9)	30310.3 (6.2)	33207.3 (8.3)	14.717 (12.6)
		n	5	5	5	5	3	5
		Day 3	2830.3 (12.5)	3.00 (3.00, 4.00)	25314.4 (5.4)	25314.4 (5.4)	30688.6 (8.0)	9.463 (9.4)
		n	5	5	5	5	5	5
		Day 9	3663.8 (17.0)	1.50 (1.50, 6.00)	33569.1 (8.1)	43230.7 (9.7)	50590.9 (11.5)	18.878 (9.4)

[a] Geometric Mean (Geometric CV (%))
[b] Median (Min, Max)
(Source: 5.3.3.1.1、Table 17、Table 23、Table 27、Table 33 及び Table 14.2.1-16 改編)

表 2.7.6.2.3-8　　KLH-2109 及び KP017 の用量比例性（反復投与）

		Slopes and 90% CIs		
Analyte	Parameter	Estimate	Lower	Upper
Caucasian				
KLH-2109	C_{max} [ng/mL]	1.005	0.923	1.086
	$AUC_{0-\infty}$ [ng.hr/mL]	1.114	0.991	1.236
KP017	C_{max} [ng/mL]	1.124	0.990	1.257
	$AUC_{0-\infty}$ [ng.hr/mL]	1.023	0.869	1.178
Japanese				
KLH-2109	C_{max} [ng/mL]	0.913	0.834	0.993
	$AUC_{0-\infty}$ [ng.hr/mL]	1.063	0.946	1.180
KP017	C_{max} [ng/mL]	0.927	0.831	1.023
	$AUC_{0-\infty}$ [ng.hr/mL]	0.905	0.780	1.031

(Source: 5.3.3.1.1、Table 18 及び Table 28 改編)

表 2.7.6.2.3-9　　KLH-2109 及び KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（食事の影響）

Analyte			Ratio (Fed/Fasted) (90%CI)		
Caucasians					
	Dose	PK parameter	LSM Ratio	Lower	Upper
KLH-2109	100 mg	C_{max} [ng/mL]	0.8306	0.7510	0.9187
		AUC_{τ} [ng.hr/mL]	0.9744	0.9365	1.0139
	200 mg	C_{max} [ng/mL]	0.8624	0.8000	0.9297
		AUC_{τ} [ng.hr/mL]	0.9624	0.9288	0.9972
	400 mg	C_{max} [ng/mL]	0.9404	0.8735	1.0123
		AUC_{τ} [ng.hr/mL]	0.9907	0.8162	1.2026
KP017	100 mg	C_{max} [ng/mL]	0.8110	0.7443	0.8837
		AUC_{τ} [ng.hr/mL]	0.9381	0.9181	0.9584
	200 mg	C_{max} [ng/mL]	0.8056	0.7071	0.9179
		AUC_{τ} [ng.hr/mL]	0.9207	0.8815	0.9616
	400 mg	C_{max} [ng/mL]	0.8702	0.7029	1.0774
		AUC_{τ} [ng.hr/mL]	0.9415	0.7560	1.1725
Japanese					
	Dose	PK parameter	LSM Ratio	Lower	Upper
KLH-2109	100 mg	C_{max} [ng/mL]	0.9038	0.7745	1.0548
		AUC_{τ} [ng.hr/mL]	0.9641	0.9430	0.9856
	200 mg	C_{max} [ng/mL]	0.8229	0.7635	0.8869
		AUC_{τ} [ng.hr/mL]	0.9149	0.8512	0.9833
	400 mg	C_{max} [ng/mL]	0.8330	0.7476	0.9283
		AUC_{τ} [ng.hr/mL]	1.0052	0.9231	1.0945
KP017	100 mg	C_{max} [ng/mL]	0.9051	0.7729	1.0599
		AUC_{τ} [ng.hr/mL]	0.9628	0.9239	1.0034
	200 mg	C_{max}[ng/mL]	0.7913	0.6549	0.9562
		AUC_{τ} [ng.hr/mL]	0.9046	0.8351	0.9798
	400 mg	C_{max} [ng/mL]	0.8395	0.7198	0.9791
		AUC_{τ} [ng.hr/mL]	1.0060	0.9470	1.0687

(Source: 5.3.3.1.1、Table 19 及び Table 29 改編)

表 2.7.6.2.3-10　KLH-2109 の尿中薬物動態パラメータ（反復投与）

Population	Treatment	Day	n	Ae_{0-24}[a] (μg)	Fe_{0-24}[a] (%)	CL_R[a] (L/hr)
Pre-menopausal Caucasian	KLH-2109 100 mg	1	6	17941.9 (12.3)	17.94 (12.3)	0.11 (12.5)
		3	6	19908.3 (12.5)	19.91 (12.5)	0.13 (16.2)
	KLH-2109 200 mg	1	6	43041.2 (6.0)	21.52 (6.0)	0.13 (15.4)
		3	6	49494.3 (7.5)	24.75 (7.5)	0.17 (9.2)
	KLH-2109 400 mg	1	5	99102.9 (4.0)	24.78 (4.0)	0.15 (6.6)
		3	5	107386.2 (5.3)	26.85 (5.3)	0.19 (17.0)
Pre-menopausal Caucasian	KLH-2109 100 mg	1	6	17941.9 (12.3)	17.94 (12.3)	0.11 (12.5)
		9	6	21522.3 (11.9)	21.52 (11.9)	0.11 (28.2)
	KLH-2109 200 mg	1	6	43041.2 (6.0)	21.52 (6.0)	0.13 (15.4)
		9	6	57346.0 (9.3)	28.67 (9.3)	0.14 (21.2)
	KLH-2109 400 mg	1	5	99102.9 (4.0)	24.78 (4.0)	0.15 (6.6)
		9	5	133740.7 (8.2)	33.44 (8.2)	0.16 (9.4)
Pre-menopausal Japanese	KLH-2109 100 mg	1	6	22680.1 (16.0)	22.68 (16.0)	0.13 (18.2)
		3	6	25089.3 (18.1)	25.09 (18.1)	0.16 (15.0)
	KLH-2109 200 mg	1	5	46282.6 (16.4)	23.14 (16.4)	0.13 (25.2)
		3	5	50562.8 (16.9)	25.28 (16.9)	0.17 (23.4)
	KLH-2109 400 mg	1	5	106539.1 (9.2)	26.63 (9.2)	0.16 (12.1)
		3	5	113229.2 (10.4)	28.31 (10.4)	0.18 (13.9)
Pre-menopausal Japanese	KLH-2109 100 mg	1	6	22680.1 (16.0)	22.68 (16.0)	0.13 (18.2)
		9	6	29556.2 (15.6)	29.56 (15.6)	0.14 (12.0)
	KLH-2109 200 mg	1	5	46282.6 (16.4)	23.14 (16.4)	0.13 (25.2)
		9	5	66730.6 (10.6)	33.37 (10.6)	0.16 (14.5)
	KLH-2109 400 mg	1	5	106539.1 (9.2)	26.63 (9.2)	0.16 (12.1)
		9	5	139945.0 (13.6)	34.99 (13.6)	0.16 (17.8)

[a] Geometric Mean (Geometric CV (%))

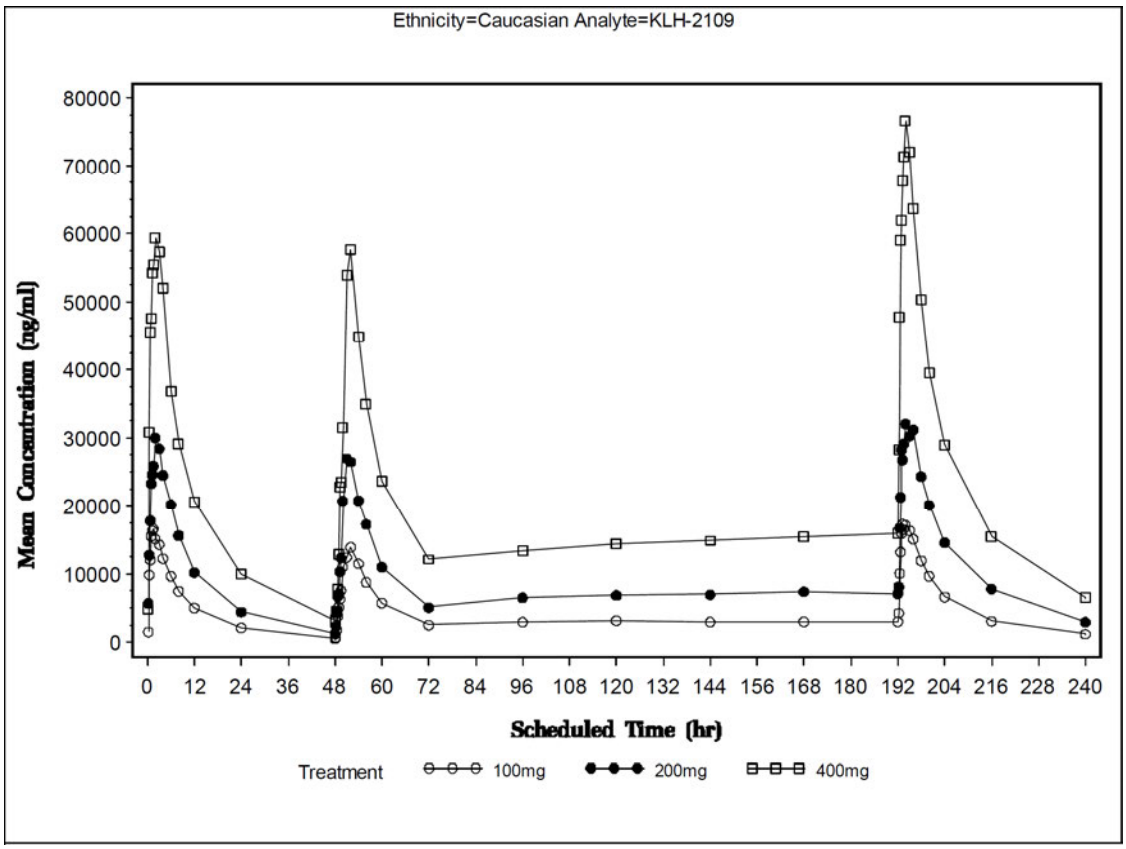
(Source: 5.3.3.1.1、Table 20、Table 24、Table 30 及び Table 34 改編)

表 2.7.6.2.3-11　　KP017 の尿中薬物動態パラメータ（反復投与）

Population	Treatment	Day	n	Ae_{0-24}[a] (μg)	Fe_{0-24}[a] (%)	CL_R[a] (L/hr)
Pre-menopausal Caucasian	KLH-2109 100 mg	1	6	7446.0 (31.1)	7.66 (31.1)	1.15 (18.9)
		3	6	7897.9 (33.2)	8.13 (33.2)	1.29 (23.0)
	KLH-2109 200 mg	1	6	17103.5 (27.9)	8.80 (27.9)	1.27 (25.4)
		3	6	18599.3 (29.7)	9.57 (29.7)	1.53 (11.1)
	KLH-2109 400 mg	1	5	41065.5 (10.6)	10.56 (10.6)	1.45 (10.7)
		3	5	40664.9 (18.1)	10.46 (18.1)	1.67 (12.1)
Pre-menopausal Caucasian	KLH-2109 100 mg	1	6	7446.0 (31.1)	7.66 (31.1)	1.15 (18.9)
		9	6	9997.9 (46.2)	10.29 (46.2)	1.13 (38.8)
	KLH-2109 200 mg	1	6	17103.5 (27.9)	8.80 (27.9)	1.27 (25.4)
		9	6	25620.0 (29.8)	13.18 (29.8)	1.37 (21.0)
	KLH-2109 400 mg	1	5	41065.5 (10.6)	10.56 (10.6)	1.45 (10.7)
		9	5	56766.2 (17.4)	14.60 (17.4)	1.60 (9.7)
Pre-menopausal Japanese	KLH-2109 100 mg	1	6	9365.6 (9.2)	9.64 (9.2)	1.26 (21.7)
		3	6	10265.3 (8.7)	10.56 (8.7)	1.42 (9.1)
	KLH-2109 200 mg	1	5	19700.2 (18.3)	10.13 (18.3)	1.28 (20.0)
		3	5	20499.2 (23.2)	10.54 (23.2)	1.48 (29.0)
	KLH-2109 400 mg	1	5	44556.8 (14.8)	11.46 (14.8)	1.73 (15.6)
		3	5	46004.7 (12.6)	11.83 (12.6)	1.82 (17.3)
Pre-menopausal Japanese	KLH-2109 100 mg	1	6	9365.6 (9.2)	9.64 (9.2)	1.26 (21.7)
		9	6	14008.5 (13.3)	14.41 (13.3)	1.36 (15.7)
	KLH-2109 200 mg	1	5	19700.2 (18.3)	10.13 (18.3)	1.28 (20.0)
		9	5	28831.0 (9.1)	14.83 (9.1)	1.47 (21.2)
	KLH-2109 400 mg	1	5	44556.8 (14.8)	11.46 (14.8)	1.73 (15.6)
		9	5	59347.8 (12.7)	15.26 (12.7)	1.77 (18.7)

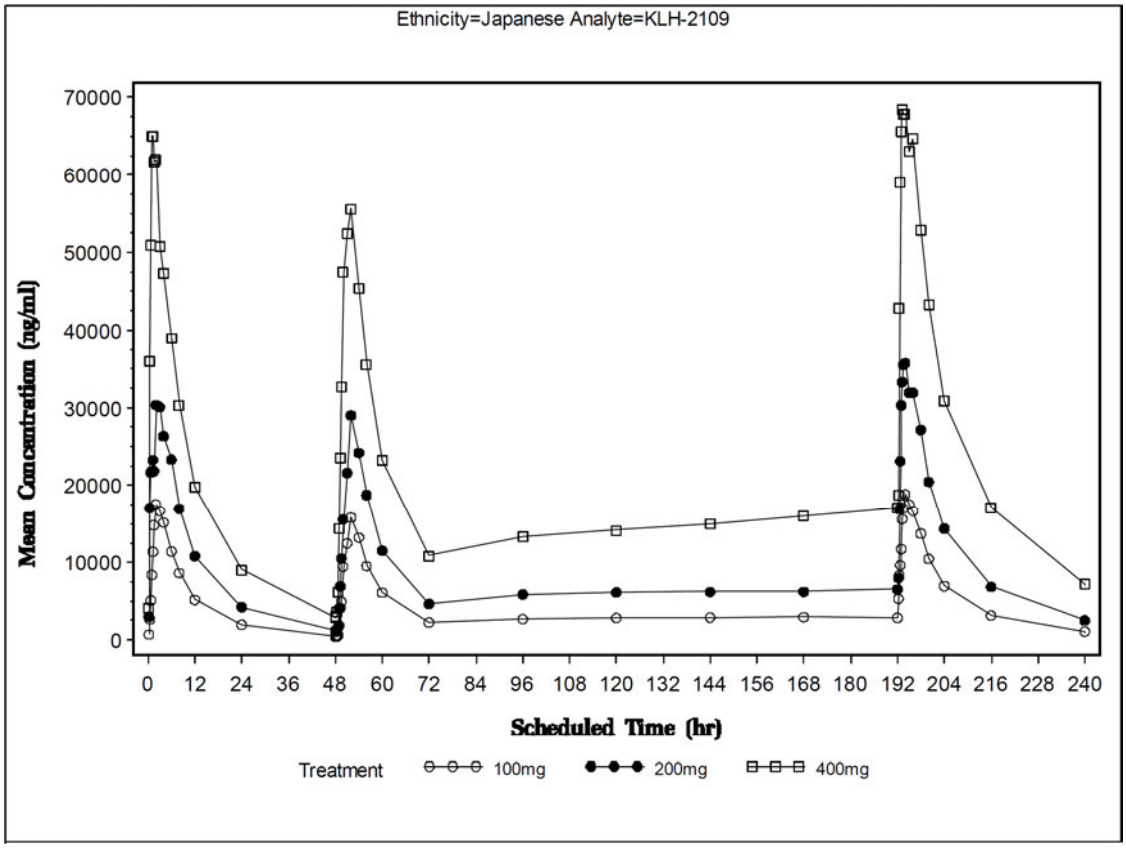
[a] Geometric Mean (Geometric CV (%))

(Source: 5.3.3.1.1、Table 21、Table 25、Table 31 及び Table 35 改編)



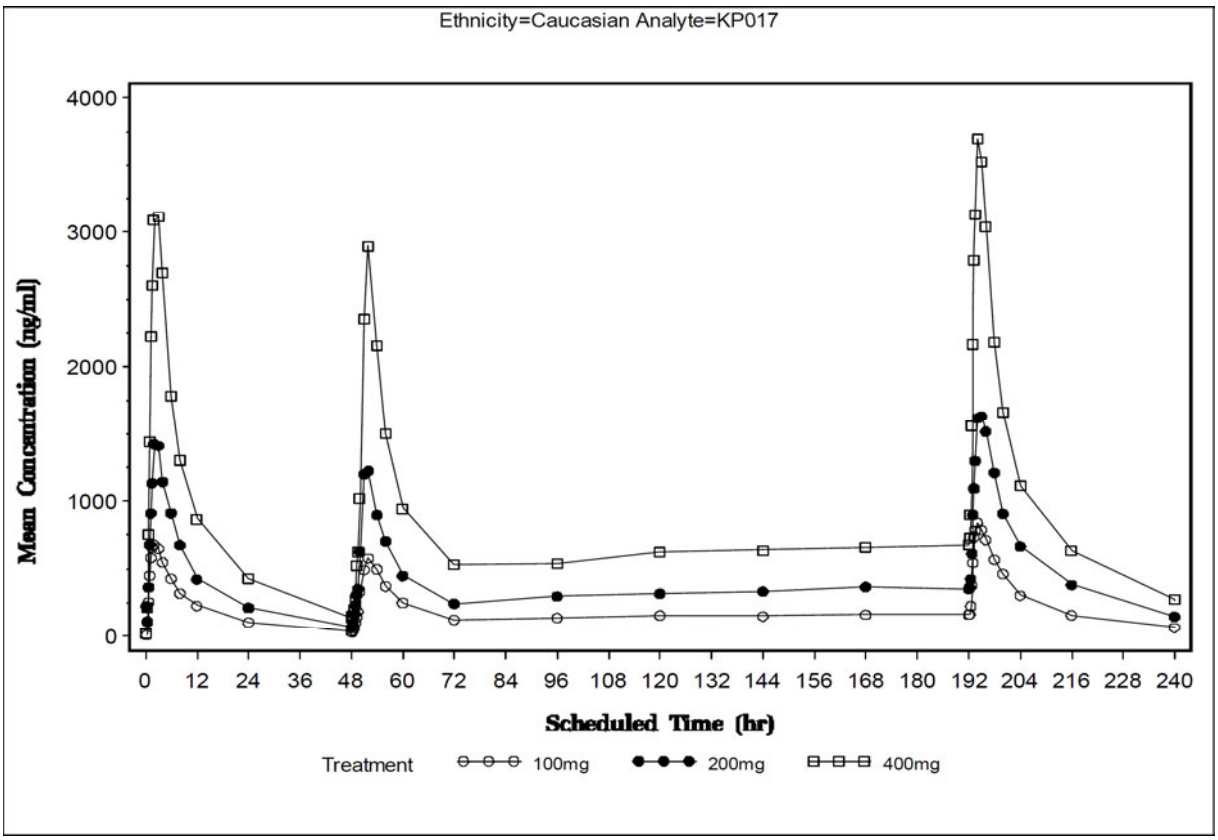
(Source: 5.3.3.1.1、Figure 5)

図 2.7.6.2.3-3　　KLH-2109 の血漿中濃度推移（反復投与、白人）



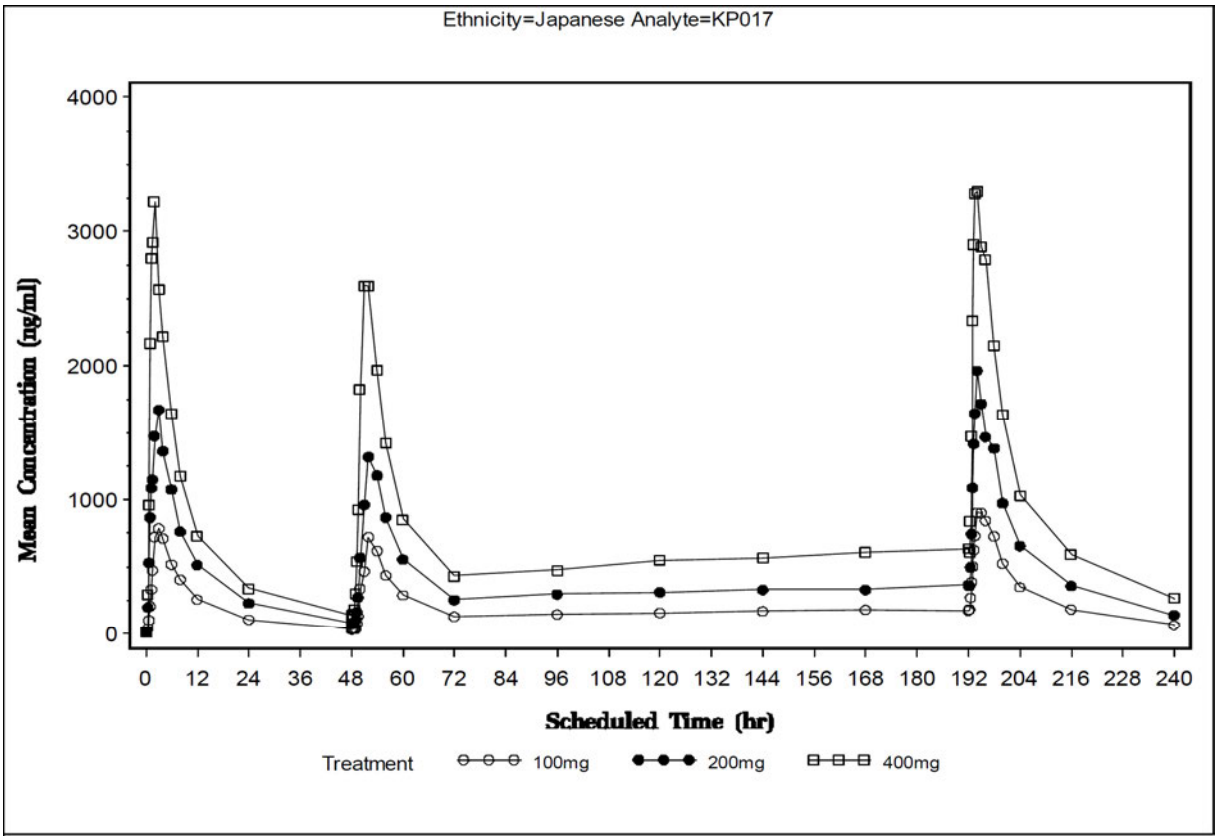
(Source: 5.3.3.1.1、Figure 8)

図 2.7.6.2.3-4　　KLH-2109 の血漿中濃度推移（反復投与、日本人）



(Source: 5.3.3.1.1、Figure 14.2.1-27)

図 2.7.6.2.3-5　　KP017 の血漿中濃度推移（反復投与、白人）



(Source: 5.3.3.1.1、Figure 14.2.1-27)

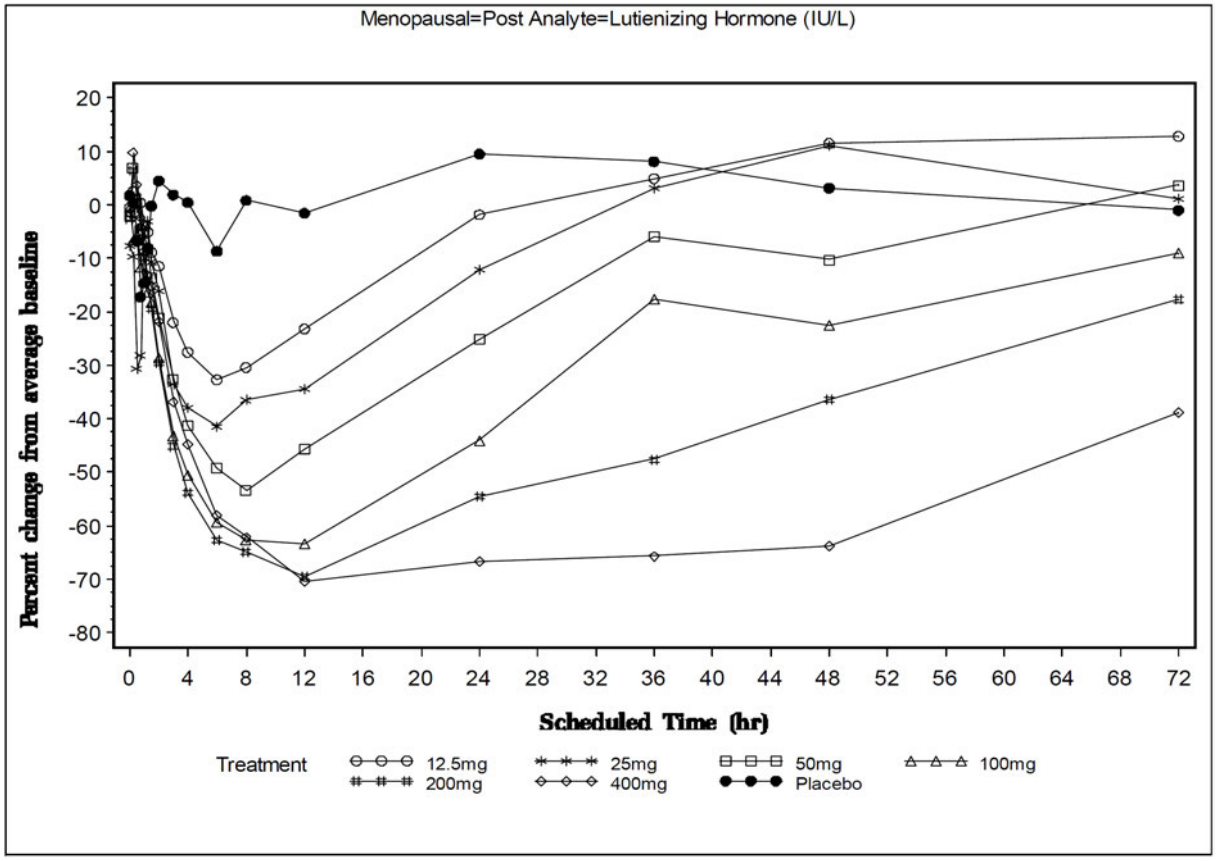
図 2.7.6.2.3-6　　KP017 の血漿中濃度推移（反復投与、日本人）

2.7.6.2.4 薬力学

1) SAD パート

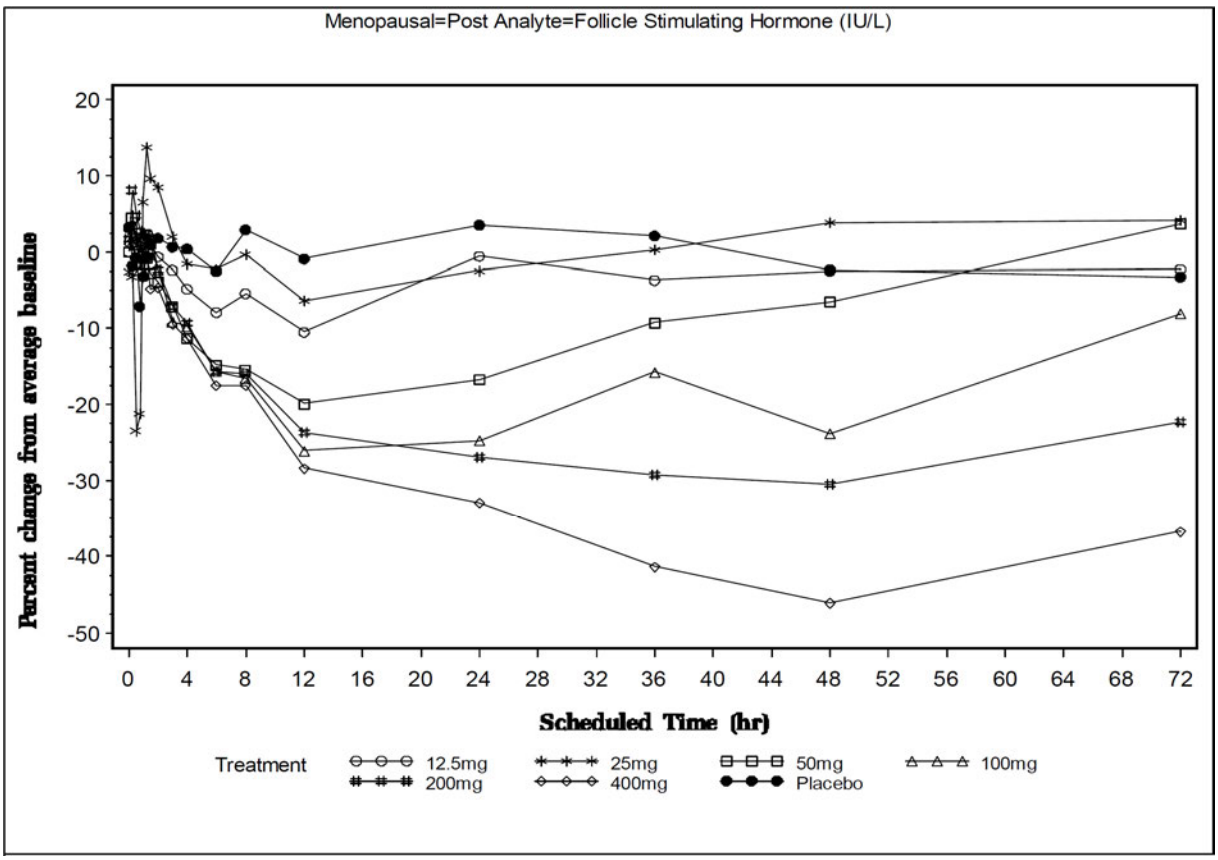
LH のベースラインからの変化率（単回投与）を図 2.7.6.2.4-1、FSH のベースラインからの変化率（単回投与）を図 2.7.6.2.4-2 に示した。

閉経後の被験者に KLH-2109 を単回投与した結果、LH は用量依存的に低下し、KLH-2109 の LH の抑制効果が示された。高用量（100、200 及び 400 mg）、特に 400 mg で、より大幅な低下及びより長時間の持続した低下が認められた。FSH は投与後 12 時間まで低下が認められた。閉経後の被験者では、投与後 48 時間まで 200 mg 及び 400 mg で、さらなる低下が認められた。閉経後と閉経前の女性で明確な差は認められなかった。閉経前の被験者において、E2 濃度は投与後 8 時間まで低下し、投与後 48 時間まで維持した。



(Source: 5.3.3.1.1、Figure 9)

図 2.7.6.2.4-1　　LH のベースラインからの変化率（単回投与）



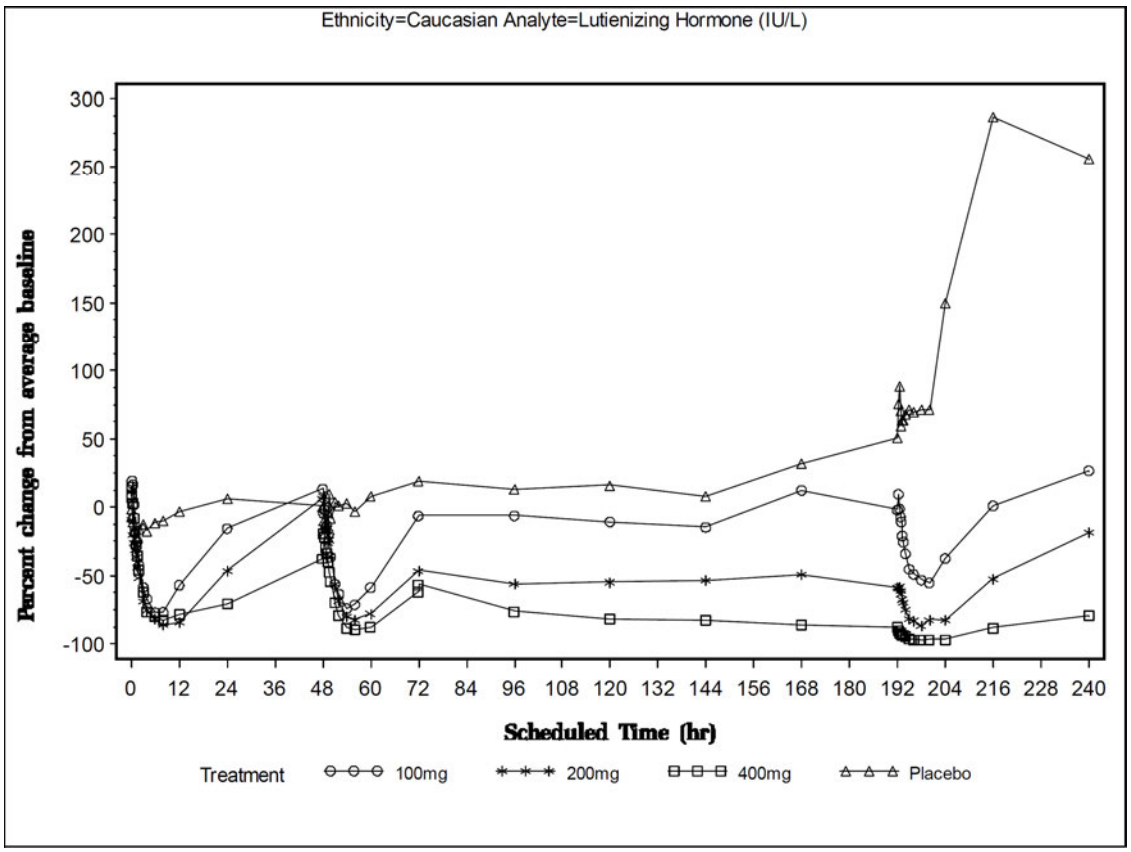
(Source: 5.3.3.1.1、Figure 10)

図 2.7.6.2.4-2　　FSH のベースラインからの変化率（単回投与）

2)　MAD パート

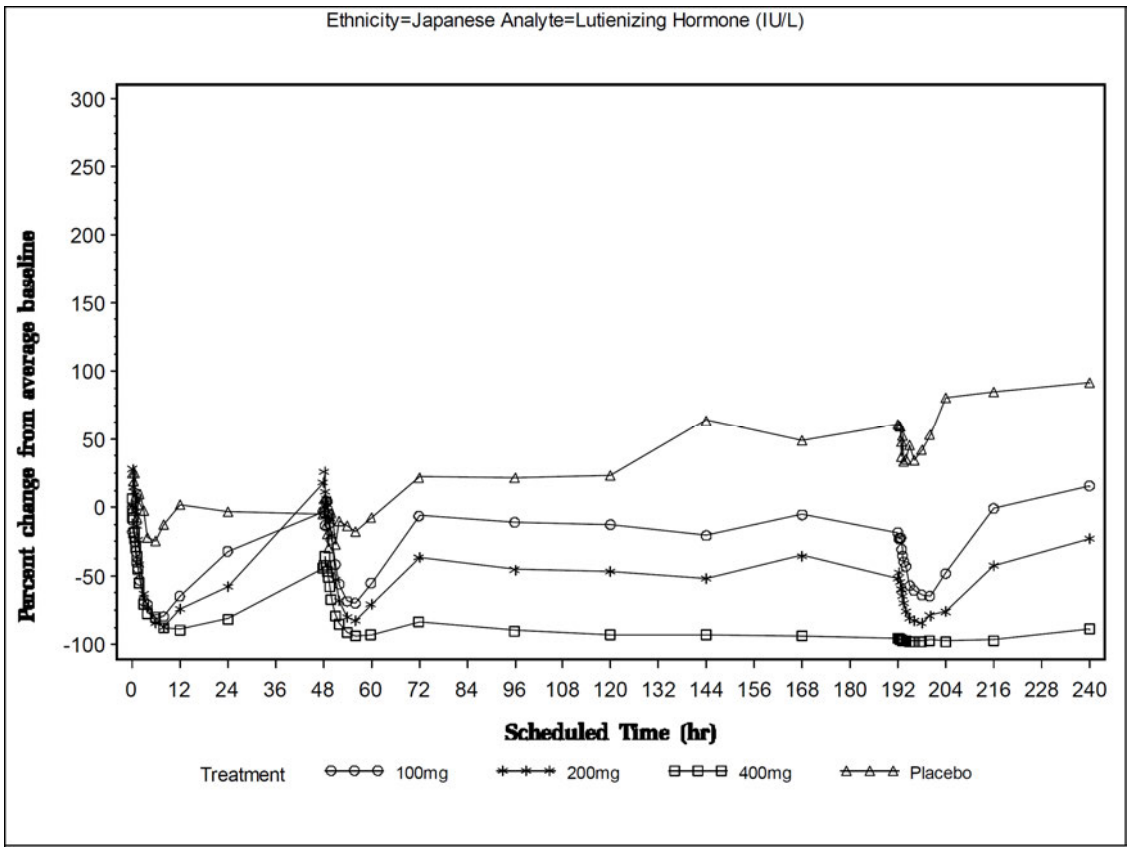
LH のベースラインからの変化率（反復投与、白人）を図 2.7.6.2.4-3、LH のベースラインからの変化率（反復投与、日本人）を図 2.7.6.2.4-4、FSH のベースラインからの変化率（反復投与、白人）を図 2.7.6.2.4-5、FSH のベースラインからの変化率（反復投与、日本人）を図 2.7.6.2.4-6、E2 のベースラインからの変化率（反復投与、白人）を図 2.7.6.2.4-7、E2 のベースラインからの変化率（反復投与、日本人）を図 2.7.6.2.4-8、E2 の濃度推移（反復投与、白人）を図 2.7.6.2.4-9、E2 の濃度推移（反復投与、日本人）を図 2.7.6.2.4-10 に示した。

閉経前の白人及び日本人被験者に KLH-2109 を反復投与した結果、LH はいずれも用量依存的に低下し、KLH-2109 の LH 抑制効果が示された。高用量ほど高い抑制効果が得られ、その効果はより長く持続する傾向が認められた。FSH はベースライン付近で変動し、Day 9 に最大の抑制効果が認められた。400 mg では、反復投与期間中の Day 9 まで持続的な抑制効果が得られた。E2 濃度の低下が認められ、投与後 12 時間頃に最も低くなり、反復投与期間中の Day 9 まで維持された。薬力学パラメータに対する抑制効果に明らかな民族差は認められなかった。Day 3 の LH、FSH 及び E2 の低下は、100 mg で Day 1 と同様であり、明らかかつ意義のある食事の影響はないことが示唆された。



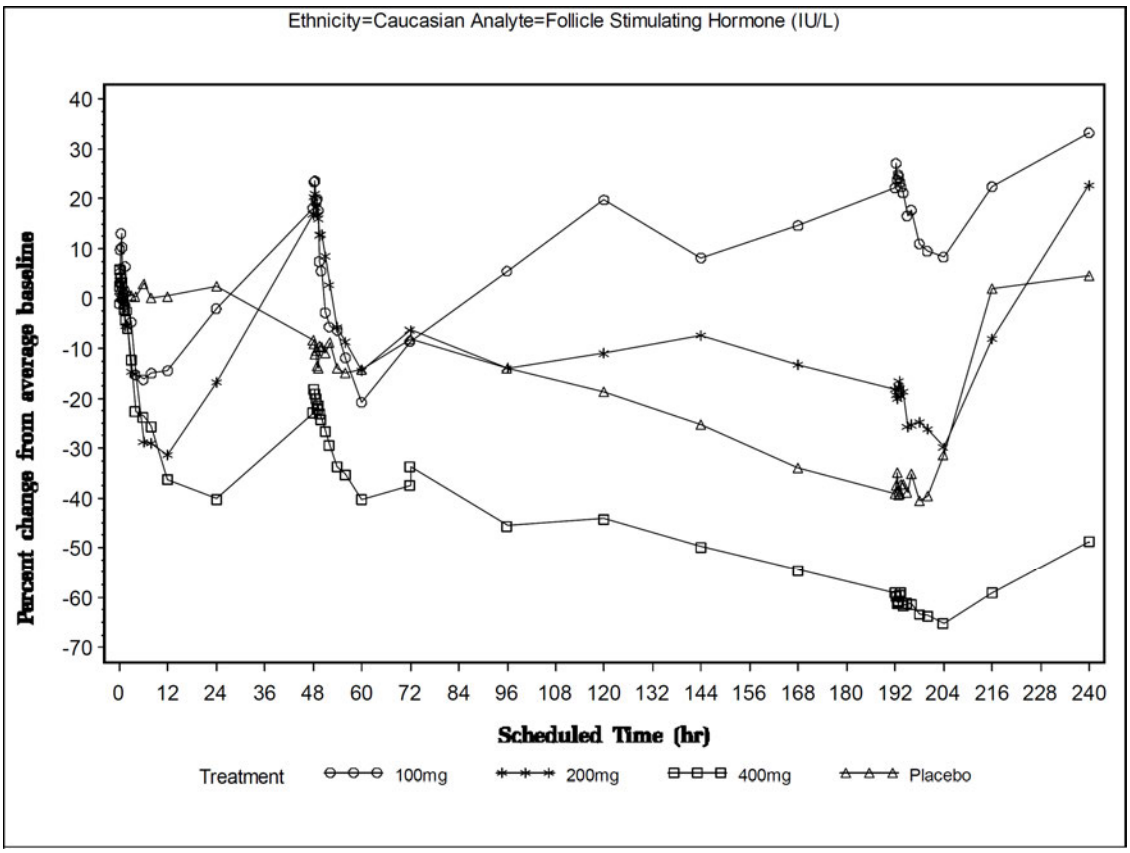
(Source: 5.3.3.1.1、Figure 14)

図 2.7.6.2.4-3　　LH のベースラインからの変化率（反復投与、白人）



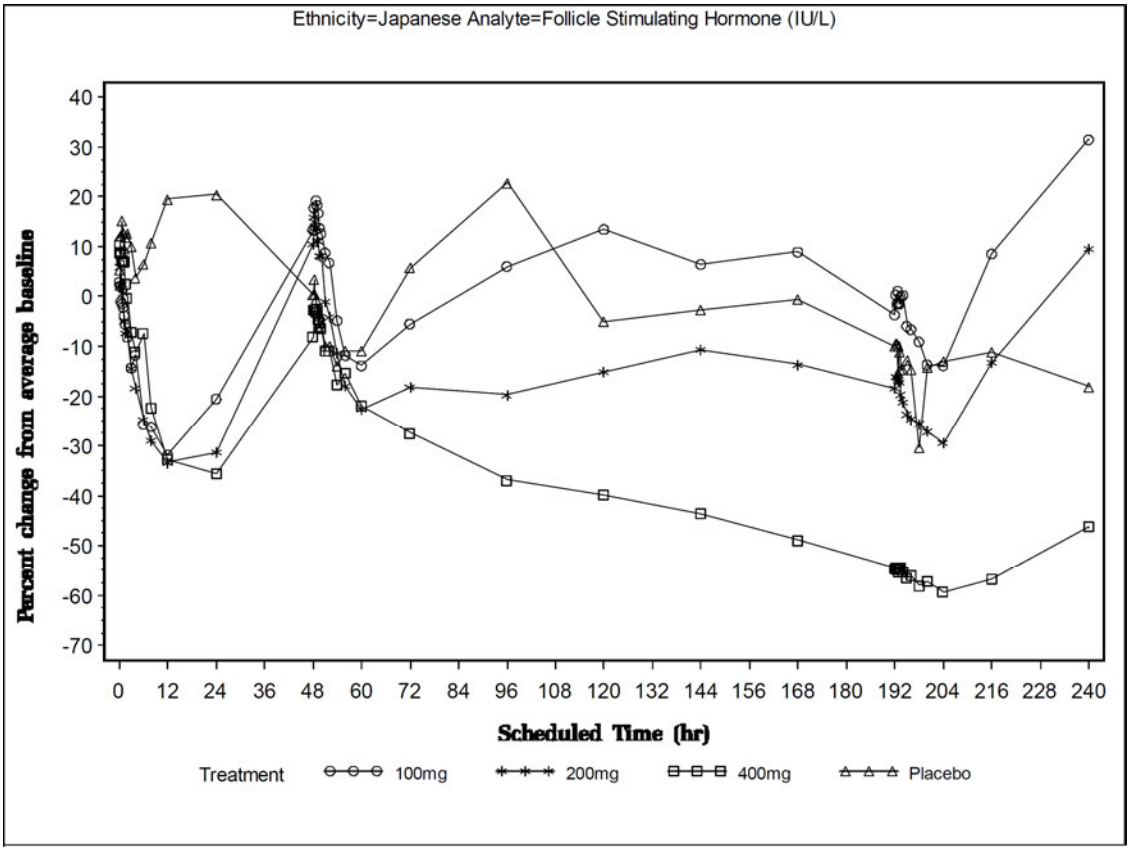
(Source: 5.3.3.1.1、Figure 20)

図 2.7.6.2.4-4　　LH のベースラインからの変化率（反復投与、日本人）



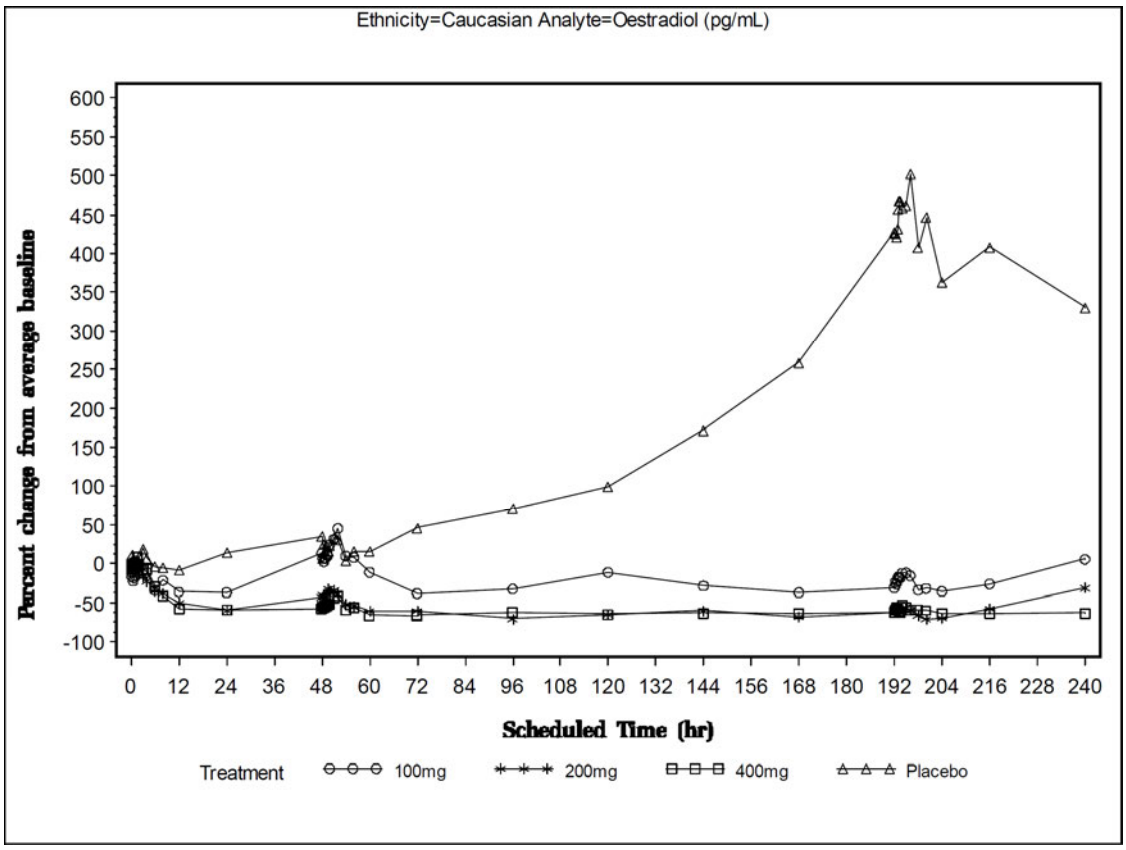
(Source: 5.3.3.1.1、Figure 15)

図 2.7.6.2.4-5　　FSH のベースラインからの変化率（反復投与、白人）



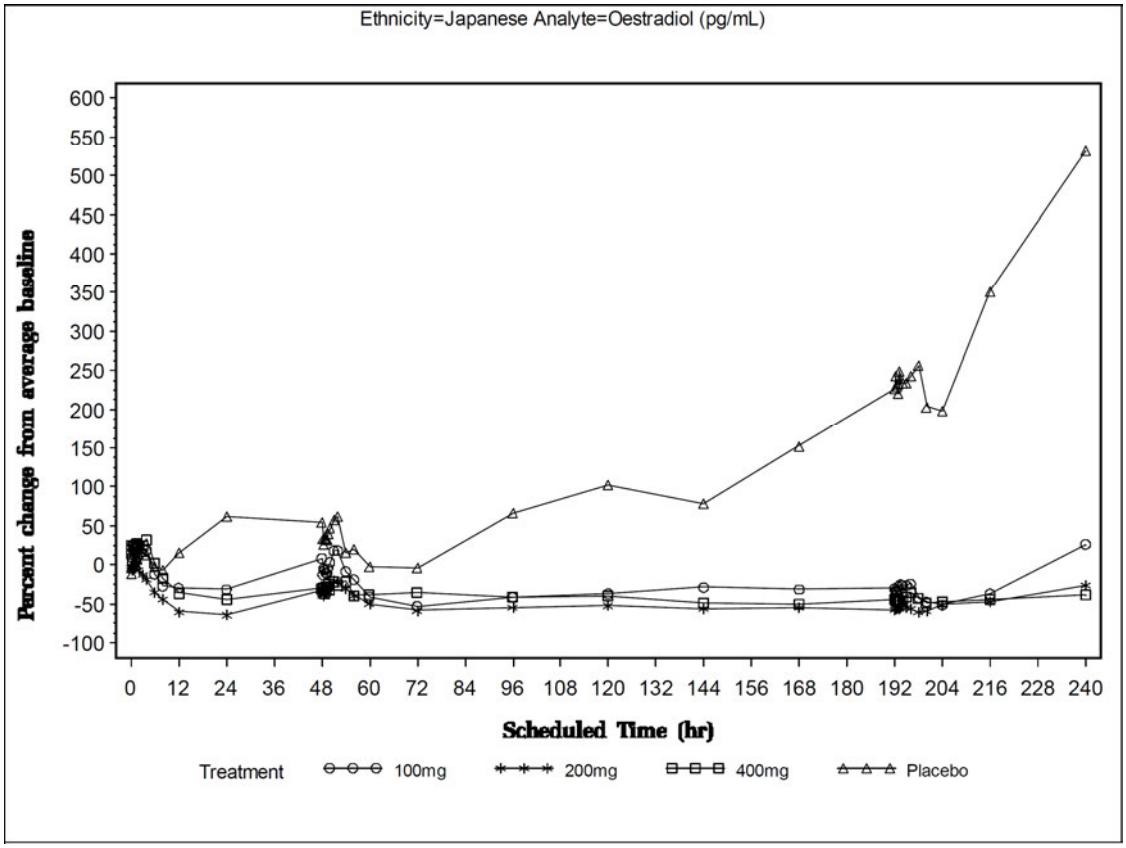
(Source: 5.3.3.1.1、Figure 21)

図 2.7.6.2.4-6　　FSH のベースラインからの変化率（反復投与、日本人）



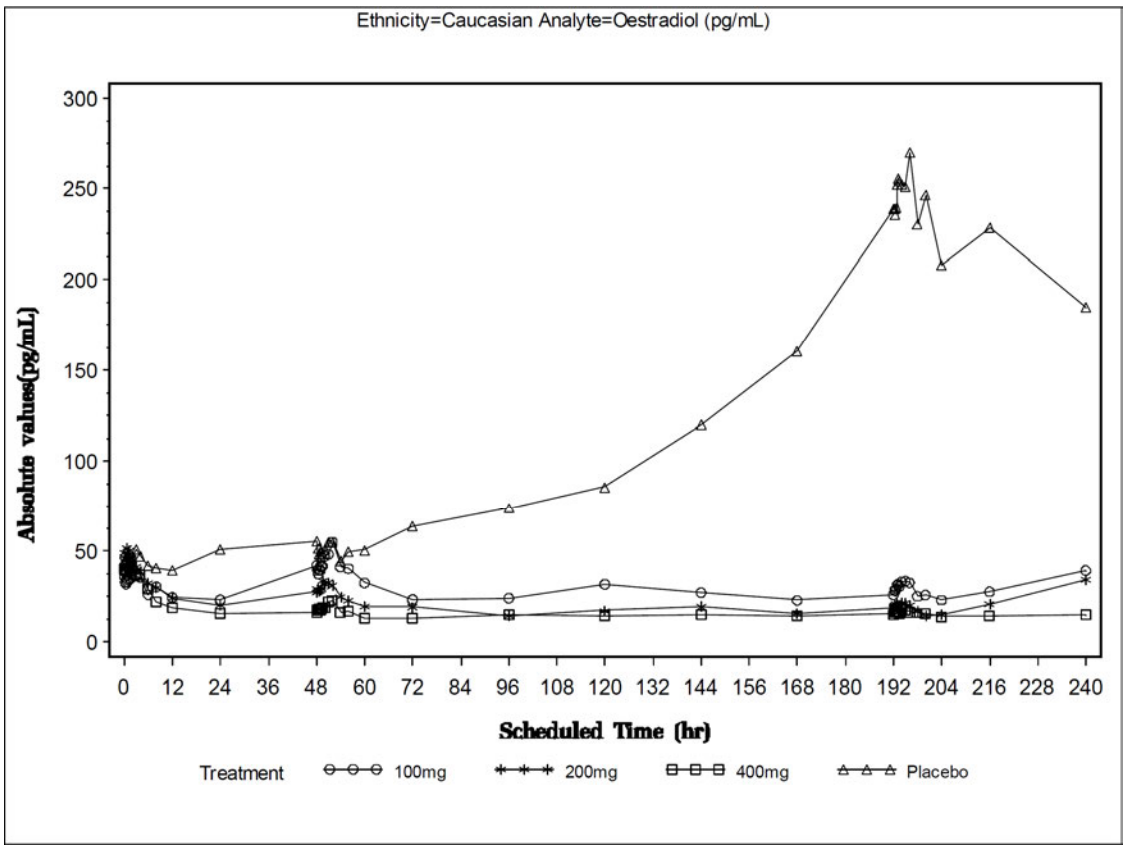
(Source: 5.3.3.1.1、Figure 16)

図 2.7.6.2.4-7　　E2 のベースラインからの変化率（反復投与、白人）



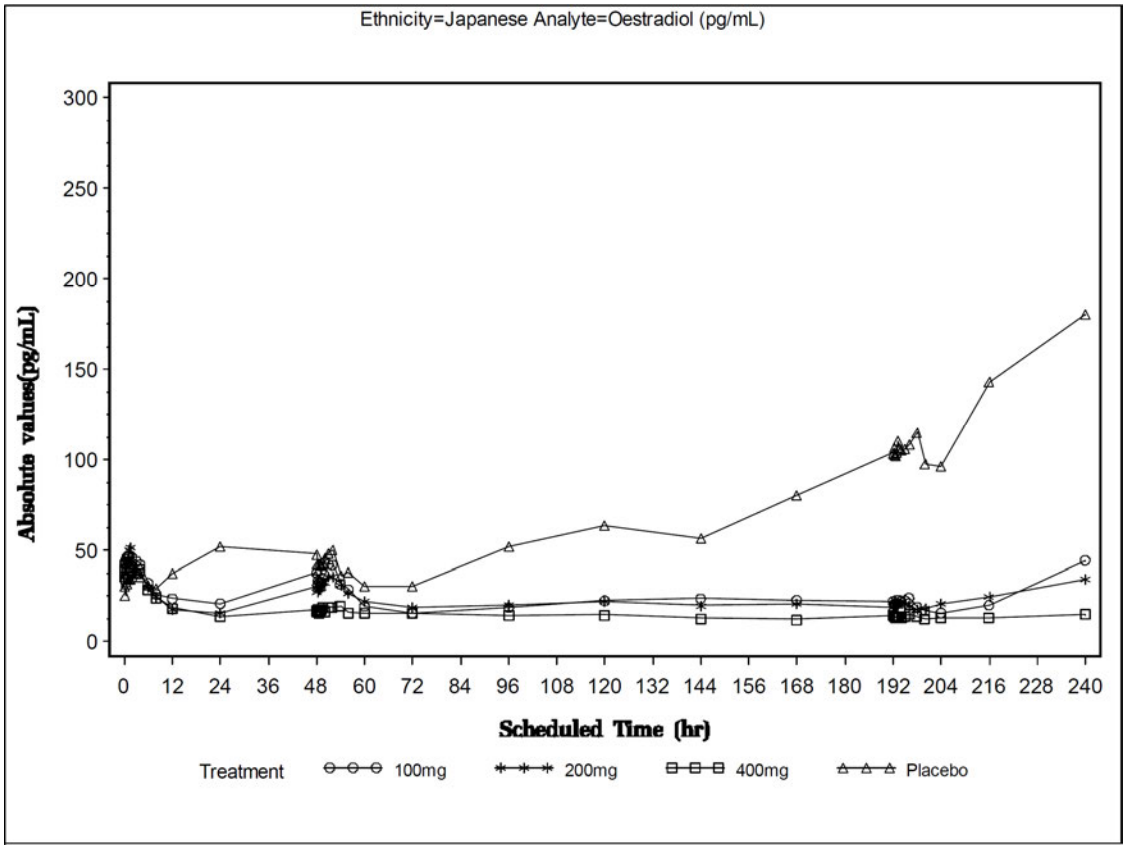
(Source: 5.3.3.1.1、Figure 22)

図 2.7.6.2.4-8　　E2 のベースラインからの変化率（反復投与、日本人）



(Source: 5.3.3.1.1、Figure 19)

図 2.7.6.2.4-9　　E2 の濃度推移（反復投与、白人）



(Source: 5.3.3.1.1、Figure 25)

図 2.7.6.2.4-10　　E2 の濃度推移（反復投与、日本人）

2.7.6.2.5 結論

1) SAD パート

- 閉経後の白人被験者に KLH-2109 を 400 mg まで投与したとき、安全性及び忍容性は良好であった。
- 本試験では重篤な有害事象は認められず、報告された多くの有害事象は軽度であった。
- 有害事象はいずれの用量でも報告された。多くの有害事象は、閉経後の被験者では 400 mg で、閉経前の被験者では 100 mg で報告された。
- 試験期間中、血液生化学的検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査値に臨床的に問題となる変化は認められなかった。
- 多くの被験者は、身体検査、バイタルサイン及び心電図が正常であった。
- 閉経後の白人女性を対象に絶食下で KLH-2109（12.5～400 mg）を単回投与したとき、KLH-2109 及び KP017 の投与後 72 時間の血漿中濃度（幾何平均値）は、KLH-2109 で 16.7～50177.9 ng/mL、KP017 で 5.1～2958.2 ng/mL であり、用量依存性が認められた。
- KLH-2109 及び KP017 の血漿中濃度の C_{max} 及び AUC（幾何平均値）は用量依存的に増加し、雌ザル 4 週間反復投与毒性試験における NOAEL に基づき事前に決定された曝露限界を超えなかった。
- Ae は KLH-2109 と KP017 のいずれにおいても用量依存的に増加し、Fe はいずれの用量においても同様であった。
- KLH-2109 及び KP017 の曝露（C_{max} 及び AUC）はおおむね用量比例性を示した。
- KLH-2109 を 100 mg 投与したとき、閉経後女性と閉経前女性の薬物動態に大きな違いは認められなかった。
- 閉経後の被験者に KLH-2109 を投与した結果、LH は用量依存的に低下し、KLH-2109 の LH 抑制効果が示された。高用量（100、200 及び 400 mg）、特に 400 mg で、より大幅な低下及びより長時間の低下の持続が認められた。
- FSH は投与後 12 時間まで低下が認められた。閉経後の被験者では、投与後 48 時間まで 200 mg 及び 400 mg で、さらなる低下が認められた。閉経後及び閉経前女性で明確な差は認められなかった。
- 閉経前の被験者において、E2 濃度は投与後 8 時間まで低下し、投与後 48 時間まで維持した。

2) MAD パート

- 閉経前の白人及び日本人被験者に KLH-2109 を 400 mg まで反復投与したとき、安全性及び忍容性は良好であった。
- 本試験では重篤な有害事象は認められず、報告された多くの有害事象は軽度であった。
- 有害事象はいずれの用量でも報告された。閉経前の白人被験者では、200 mg で有害事象が多く報告された。100、200 及び 400 mg では、日本人と比較して白人の被験者で、わずかに多くの有害事象が報告された。
- 試験期間中、血液生化学的検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査値に、臨床的に問題となる変化は認められなかった。
- 多くの被験者は、身体検査、バイタルサイン及び心電図が正常であった。

- 閉経前の白人及び日本人女性において、絶食下で KLH-2109（100～400 mg）を単回投与したとき、KLH-2109 及び KP017 の血漿中濃度（幾何平均値）は、用量依存的に増加した。
- KLH-2109 の血漿中濃度（幾何平均値）の最大値は、Day 1 に 15754.1～58460.0 ng/mL（白人）及び 17167.0～64389.8 ng/mL（日本人）であり、Day 3 に 13703.4～57362.9 ng/mL（白人）及び 15682.5～55223.4 ng/mL（日本人）であった。
- 全体的に、各時点の血漿中濃度は Day 9 が最も高く、KLH-2109 の血漿中濃度（幾何平均値）の最大値は 16788.4～76431.5 ng/mL（白人）及び 17890.1～65448.9 ng/mL（日本人）であった。
- 100～400 mg のすべての用量において明らかな蓄積性は認められず、C_{max} と AUC の蓄積率（R_A）及び線形指数（LI）は 1 に近かった。
- KLH-2109 及び KP017 の血漿中濃度の C_{max} 及び AUC（幾何平均値）は用量依存的に増加し、雌ザル 4 週間反復投与毒性試験における NOAEL に基づき事前に決定された曝露限界を超えなかった。
- Ae は KLH-2109 及び KP017 のいずれにおいても用量依存的に増加し、Fe はすべての用量で同様であった。
- KLH-2109 及び KP017 の曝露（C_{max} 及び AUC）はおおむね用量比例性を示した。
- 白人被験者と比較して日本人被験者では曝露がやや高値を示したものの、明らかな民族差は認められなかった。
- KLH-2109 及び KP017 の曝露（C_{max}）は、食後投与に比べて空腹時投与でおおむね高かった。しかし、食後／空腹時の比及びその信頼区間は、意義のある食事の影響を示さなかった。
- 閉経前の白人及び日本人の両被験者において、LH はいずれも用量依存的に低下し、KLH-2109 の LH 抑制効果が示された。高用量ほど高い抑制効果及び長時間持続する傾向が認められた。
- FSH はベースライン付近で変動し、Day 9 に最大の抑制効果が認められた。400 mg では、反復投与期間中の Day 9 まで持続的な抑制効果が得られた。
- E2 濃度の低下が認められ、投与後 12 時間頃に最も低下した。この変化は、反復投与期間中の Day 9 まで維持された。
- 薬力学パラメータに対する抑制効果に、明らかな民族差は認められなかった。
- Day 3 の LH、FSH 及び E2 の低下は、100 mg で Day 1 と同様であり、明らかかつ意義のある食事の影響はないことが示唆された。

2.7.6.3 マスバランス試験（KLH1103）

添付資料 5.3.3.1.2（参考資料）

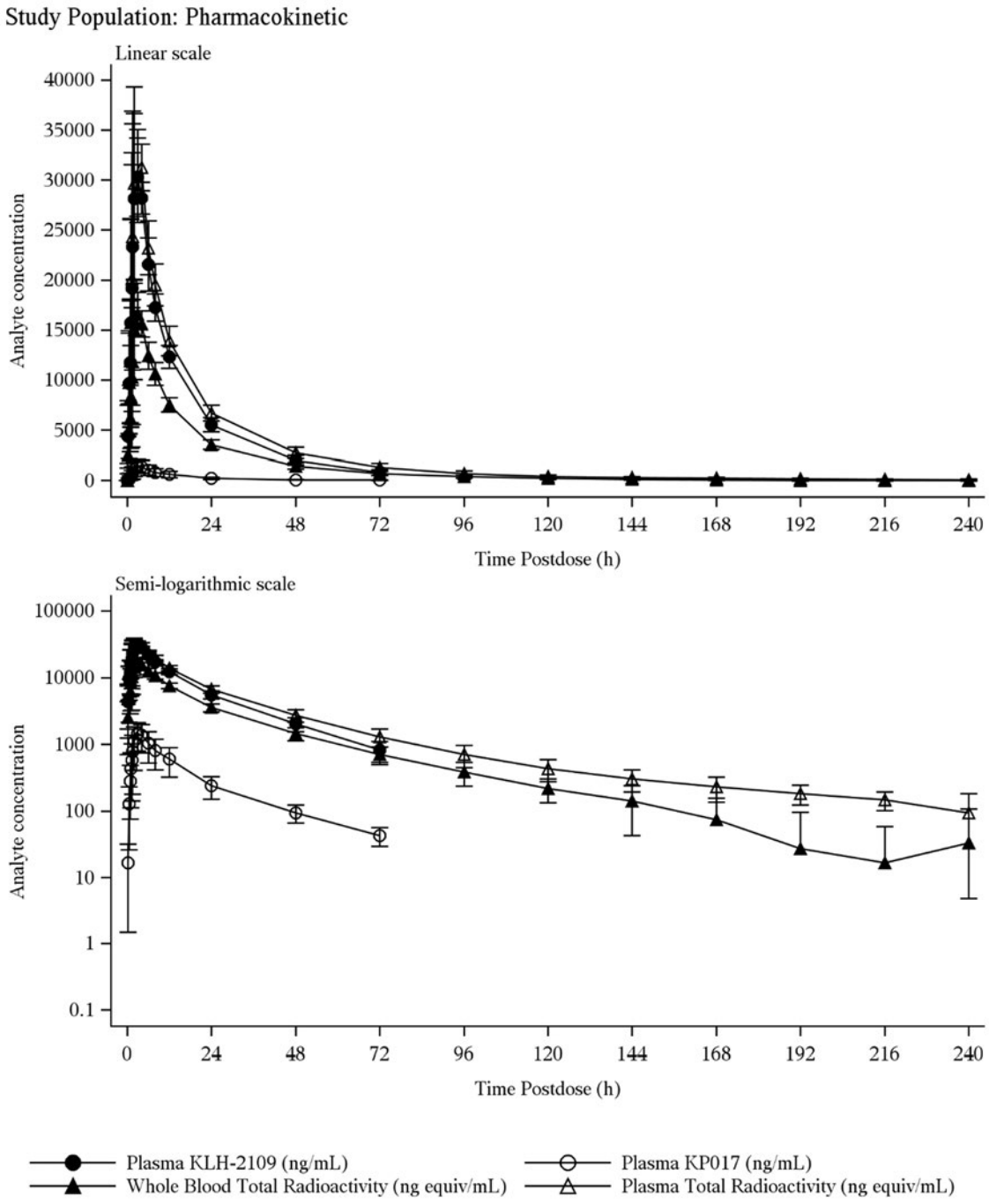
2.7.6.3.1 試験方法

治験の標題： [^{14}C]KLH-2109 A Phase I, Open-Label Study of Absorption, Metabolism, and Excretion Following a Single Oral Dose to Healthy Subjects	
治験実施医療機関： イギリスの 1 施設	
治験期間： 治験開始日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 治験終了日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： <u>主要目的</u> ・妊娠する可能性のない健康女性を対象に、[^{14}C]KLH-2109 を単回経口投与したときの総放射能、KLH-2109（未変化体）及び KP017（主要代謝物）の薬物動態を評価する。 ・尿中及び糞中への放射能排泄量を定量し、[^{14}C]KLH-2109 を経口投与したときの物質収支を評価する。 ・血漿、尿及び糞中の代謝物を同定する。 <u>副次目的</u> ・妊娠する可能性のない健康女性を対象に、[^{14}C]KLH-2109 を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は、妊娠する可能性のない健康女性を対象に実施した非盲検単回経口投与試験であった。6 例の被験者が参加し、単一群として試験された。 すべての被験者は Day 1 の投与前 28 日以内にスクリーニング来院を完了し、本試験への参加の適格性を評価された。適格となった被験者は、Day −1 から少なくとも Day 11（投与後 240 時間）まで、検体採取のために治験実施医療機関に入院した。被験者は Day 11 以降、以下のいずれかの基準を満たした場合に治験実施医療機関を退院した。 ・投与した放射能の 90%以上（実際の投与量に基づく）が回収された ・尿及び糞中の 24 時間の合計放射能が、2 回連続して投与した総放射能の 1.0%未満であった Day 15（投与後 336 時間）以降も退院基準を満たさなかった場合、尿及び糞中排泄量の外挿が可能となるよう、被験者は 24 時間分の排泄物検体を非入院下で 2 回まで追加採取された。必要に応じて、Day 21（±3 日）及び Day 28（±3 日）に 24 時間分の排泄物検体を非入院下で 2 回まで追加採取可能とした。	
被験者数（計画時及び解析時）： 1 群計 6 例の計画とした。6 例が組み入れられ、試験を完了した。本試験に組み入れられた全被験者のデータを薬物動態及び安全性解析対象とした。	
診断及び組入れ基準： 20～65 歳、BMI 18.5～32.0 kg/m^2 の健康女性	
治験薬： [^{14}C]KLH-2109 液剤 70 mL（[^{14}C]KLH-2109 200 mg を含む）を絶食下で単回経口投与した。	
投与期間： 単回経口投与	
評価基準： <u>薬物動態</u> KLH-2109 及び KP017： －血漿中：$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$\%AUC_{extrap}$、C_{max}、t_{max}、t_{last}、$t_{1/2}$、$MR_{AUC0\text{-}t}$（KP017 のみ）、$MR_{AUC0\text{-}\infty}$（KP017 のみ）、MR_{Cmax}（KP017 のみ）、CL/F（KLH-2109 のみ）、V_z/F（KLH-2109 のみ）、$MRT_{(0\text{-}\infty)}$ －尿中：Ae、Fe、CL_R 放射能： －全血及び血漿中：$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$\%AUC_{extrap}$、C_{max}、t_{max}、t_{last}、$t_{1/2}$ －尿及び糞中：Fe 薬物濃度の比（血漿中総放射能に対する KLH-2109 濃度、血漿中総放射能に対する KP017 濃度、血漿中総放射能に対する全血中濃度）を算出した。 代謝物プロファイリング： 血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイリングは別途報告書を作成する。	

安全性 有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査値、身体検査
統計手法： 薬物動態パラメータの要約統計量を必要に応じて示し、正式な統計解析は実施しなかった。

2.7.6.3.2 薬物動態

[^{14}C]KLH-2109 200 mg を含む液剤を単回経口投与したときの、KLH-2109 の血漿中、KP017 の血漿中、総放射能の血漿中及び全血中薬物動態プロファイルを図 2.7.6.3.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.2-1 に示した。



(Source: 5.3.3.1.2, Figure 1)

図 2.7.6.3.2-1　KLH-2109 の血漿中、KP017 の血漿中、総放射能の血漿中及び全血中の薬物動態推移（Mean±SD）

表 2.7.6.3.2-1　KLH-2109 の血漿中、KP017 の血漿中、総放射能の血漿中及び全血中薬物動態パラメータ

	KLH-2109	KP017	Total Radioactivity	
	Plasma	Plasma	Plasma	Whole Blood
Parameter	(N=6)	(N=6)	(N=6)	(N=6)
AUC_{0-t}[b] (ng.h/mL)	450000 (12.3)	18300 (69.1)	585000 (14.1)	304000 (15.7)
$AUC_{0-\infty}$[b] (ng.h/mL)	471000 (13.1)	19500 (66.5)	598000 (14.5)	311000 (16.3)
C_{max}[b] (ng/mL)	31700 (14.0)	1280 (86.8)	33400 (14.6)	16800 (15.0)
T_{max}[a] (h)	2.50 (1.25-4.00)	3.00 (2.02-4.00)	3.50 (2.00-4.12)	2.50 (2.00-3.00)
T_{last}[a] (h)	72.00 (72.00-72.07)	72.00 (72.00-72.07)	240.00 (216.00-240.35)	156.09 (120.10-240.00)
$t_{1/2}$ (h)	17.1 (12.4)	19.8 (10.7)	69.4 (33.3)	32.8 (36.8)
$MRT_{0-\infty}$ (h)	20.4 (13.1)	23.1 (15.7)	NA	NA
CL/F (L/h)	0.425 (13.1)	NA	NA	NA
V_z/F (L)	10.5 (12.4)	NA	NA	NA
$MR_{AUC0-\infty}$	NA	0.0427 (73.2)	NA	NA
MR_{AUC0-t}	NA	0.0418 (73.8)	NA	NA
MR_{Cmax}	NA	0.0414 (82.4)	NA	NA

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration time curve from time 0 extrapolated to infinity; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation;
$MR_{AUC0-\infty}$ = metabolic ratio of metabolite to parent based upon $AUC_{0-\infty}$; MR_{AUC0-t} = metabolic ratio of metabolite to parent based upon AUC_{0-t}; MR_{Cmax} = metabolic ratio of metabolite to parent based upon C_{max}; $MRT_{0-\infty}$ = mean residence time; N = number of subjects; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half life; T_{last} = time of last observed concentration; T_{max} = time of maximum observed concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal elimination phase.
Note: Geometric mean (CV%) data are presented;
[a] Median (min-max);
[b] Units for total radioactivity: ng equiv.h/mL for AUCs and ng equiv/mL for C_{max}.
（Source: 5.3.3.1.2, Table 6）

健康被験者に[^{14}C]KLH-2109 200 mg を単回経口投与したとき、KLH-2109 は安定して吸収され、t_{max} の中央値（範囲）は 2.50 時間（1.25～4.00 時間）であった。C_{max} に到達後、血漿中濃度は二相性に低下し、投与後 24 時間から見かけの消失相が始まった。$t_{1/2}$ の幾何平均値（範囲）は 17.1 時間（14.8～20.2 時間）であった。検体の最終採取時点である投与後 72 時間まで全被験者で血漿中 KLH-2109 濃度が検出可能であり、血漿中濃度の幾何平均値は 778 ng/mL であった。

KP017（代謝物）の t_{max} の中央値（範囲）は 3.00 時間（2.02～4.00 時間）であり、KP017 は安定して血漿中に存在した。C_{max} に到達後、血漿中濃度は二相性に低下し、投与後 24 時間から見かけの消失相が始まった。$t_{1/2}$ の幾何平均値（範囲）は 19.8 時間（16.7～22.6 時間）であった。検体の最終採取時点である投与 72 時間後までの血漿中 KP017 濃度を全被験者で測定でき、血漿中濃度の幾何平均値は 40.6 ng/mL であった。KP017 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は未変化体の約 4%であり、KP017 の全身曝露及び最高血漿中濃度は未変化体よりも低かった。

血漿中総放射能の t_{max} の中央値（範囲）は 3.50 時間（2.00～4.12 時間）であり、KLH-2109 と同程度の時間で最高濃度に達した。C_{max} に到達後、血漿中放射能濃度は多相性に低下し、投与後 72～168 時間で見かけの消失相が始まった。$t_{1/2}$ の幾何平均値（範囲）は 69.4 時間（46.2～121 時間）であった。総放射能の血漿中濃度は、投与 240 時間後（検体の最終採取時点）に 6 例中 4 例で検出可能であった。

全血中総放射能の t_{max} の中央値（範囲）は 2.50 時間（2.00～3.00 時間）であり、KLH-2109 と同様の時間で最高濃度に達した。C_{max} に到達後、全血中放射能濃度は多相性に低下し、投与後 24～72 時間で見かけの消失相が始まった。$t_{1/2}$ の幾何平均値（範囲）は 32.8 時間（21.8～53.1 時間）であった。全血中濃度は投与後 120 時間まで全被験者で定量でき、以降は 144 時間まで 1 例、168 時間まで 2 例、192 時間まで 1 例、216 時間まで 1 例で定量できた。1 例で投与 240 時

間後に異常値を示した可能性が認められた。

KLH-2109、KP017 及び総放射能の尿中排泄パラメータ、総放射能の糞中排泄パラメータを表 2.7.6.3.2-2 に示した。

表 2.7.6.3.2-2　KLH-2109、KP017 及び総放射能の尿中排泄パラメータ、総放射能の糞中排泄パラメータ

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

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

総放射能の尿中排泄率の幾何平均値は 51.5%であり、投与した放射能の約半分が投与後 240 時間までに排泄された。投与後 120 時間までの尿中排泄率の幾何平均値は 50.4%であり、尿中に排泄された放射能標識物質のほとんどが投与後 120 時間までに回収された。

総放射能の糞中排泄率の幾何平均値は 38.4%であり、投与後 240 時間までに排泄された。投与後 120 時間までの糞中排泄率の幾何平均値は 34.4%であり、糞中に排泄された放射能標識物質のほとんどが投与後 120 時間までに回収された。

尿及び糞中の総排泄率は、投与後 240 時間で 90.0%であった。6 例中 5 例で投与量の 90%超が回収され、その範囲は 90.1%～96.7%であった。他の 1 例の総排泄率は 75.9%であり、十分な排泄が得られなかった。

KLH-2109 の尿中排泄率は投与量の 25.3%であり、尿中に排泄された KLH-2109 の大部分は投与後 96 時間までに回収された。CL_R の幾何平均値（範囲）は 0.107 L/h（0.0985～0.128 L/h）であった。

KP017（代謝物）の尿中排泄率は投与量の 10.9%であり、尿中に排泄された KP017 の大部分は投与後 96 時間までに回収された。KP017 の CL_R の幾何平均値（範囲）は 1.09 L/h（1.01～1.22 L/h）であった。

健康女性に[^{14}C]KLH-2109 200 mg を単回投与したときに血漿、尿及び糞中に同定された代謝物の要約を表 2.7.6.3.2-3 に示した。

表 2.7.6.3.2-3　　血漿、尿及び糞中の代謝物

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

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

HPLC 及び LC-MS/MS により、血漿、尿及び糞中に 7 種類の代謝物が同定された。ヒトの血漿中には主に未変化体の KLH-2109 として存在した。血漿中の代謝物は、いずれも総曝露量の 10%未満であった。血漿中代謝物として KP018、KP017 及び KP143 が最も多く認められた。その他の代謝物はいずれも総曝露量の 1%未満であった。尿中からは主に未変化体の KLH-2109 として排泄された。最も多く認められた代謝物は、KP017、KP143、KP018 及び KP050 であった。その他の尿中の代謝物は総投与量の 2%未満であった。糞中からは主に未変化体の KLH-2109、代謝物の KP018 及び KP017 として排泄された。糞中には、代謝物の KP046 及び HM1（脱メチル化した KP018）がわずかに認められた。糞中で検出された他の代謝物はいずれも総投与量の 2%未満であった。

2.7.6.3.3 安全性

健康女性に[^{14}C]KLH-2109 の液剤 70 mL を単回経口投与した結果、安全性及び忍容性は良好であった。有害事象はいずれも軽度であり、一過性であった。重度の有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体検査の所見から、安全性に問題は認められなかった。

2.7.6.3.4 結論

- [^{14}C]KLH-2109 200 mg の液剤を単回経口投与したとき、KLH-2109 の t_{max} の中央値は 2.50 時間であり、KLH-2109 は安定して吸収された。KLH-2109 の $t_{1/2}$ の幾何平均値は約 17 時間であった。
- KP017（代謝物）の t_{max} の中央値は 3.00 時間であり、KP017 は安定して血漿中に存在した。血漿中の KP017 の $t_{1/2}$ の幾何平均値は約 20 時間であった。KP017 の全身曝露（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）は、未変化体の約 4%であった。
- 血漿中総放射能に対する血漿中 KLH-2109 の全身曝露（$AUC_{0-\infty}$）の幾何平均値の比は約 79%であることから、血漿中には未変化体の KLH-2109 と KP017 などの代謝物として存在している。このことは KLH-2109 と血漿中総放射能の比が経時的に減少することからも証明される。
- 総放射能濃度は血漿と比較して全血で約 50%低く、赤血球への薬物関連物質の分布が限られ

ていることが示された。

- 尿及び糞中に排泄された総放射能の幾何平均値は投与量の 90.0%であり、6 例中 5 例で 90%を超える排泄がみられた。投与 240 時間後までに投与した放射能の約 52%が尿中に、38.4%が糞中に排泄されたことから、KLH-2109 及び代謝物の排泄には尿及び糞中いずれの排泄経路も重要であった。KLH-2109 及び KP017 の尿中排泄率は、それぞれ総投与量の約 25%及び約 11%であった。
- 健康被験者で KLH-2109 は代謝され、HPLC により血漿、尿及び糞中に 7 種類の代謝物が同定された。
- ヒトの体内では主に未変化体の KLH-2109 として存在していた。一方、血漿中（KP018、KP017 及び KP143）、尿中（KP017、KP143、KP018 及び KP050）及び糞中（KP018 及び KP017）に認められた 4 種類の代謝物が、主な代謝物と考えられた。糞中には代謝物として KP046 及び HM1 がわずかに認められた。その他の代謝物は血漿中、尿中及び糞中でそれぞれ、1%、2%及び 2%未満であった。
- 健康被験者に[^{14}C]KLH-2109 200 mg を単回投与した結果、安全性及び忍容性は良好であった。臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体検査の所見から、安全性に問題は認められなかった。

2.7.6.4 肝機能低下者試験（18-OBE2109-009）

添付資料 5.3.3.3.1（参考資料）

2.7.6.4.1 試験方法

治験の標題：
Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of a Single Dose of Linzagolix in Female Subjects with Normal and Impaired Hepatic Function

治験実施医療機関：
米国の計 2 施設

治験期間：
治験開始日：2019 年 5 月 15 日
治験終了日：2019 年 11 月 1 日

開発のフェーズ：
第 I 相

目的：
主要目的
軽度、中等度及び重度の肝機能低下者における KLH-2109 の薬物動態を肝機能正常者と比較して評価する。

副次目的
・軽度、中等度及び重度の肝機能低下者における KP017（主要代謝物）の薬物動態を肝機能正常者と比較して評価する。
・軽度、中等度及び重度の肝機能低下者を対象に、KLH-2109 を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的
軽度、中等度及び重度の肝機能低下者における非結合形の KLH-2109 及び KP017 の薬物動態を肝機能正常者と比較して評価する。

治験方法：
本試験は、第 I 相、非無作為化、非盲検、単回投与試験であり、様々な重症度の肝機能障害（軽度、中等度及び重度）が KLH-2109 及び KP017 の薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価した。
被験者のスクリーニングは治験薬投与前 28 日以内に行われた。
Day 1 に KLH-2109 200 mg を単回経口投与し、薬物動態の測定のため投与 120 時間後まで血液検体を採取した。血液検体は、KLH-2109 及び KP017 の血漿中蛋白結合の測定にも使用した。重度肝機能低下者に対する投与は、治験担当医師と治験依頼者が軽度及び中等度肝機能低下者各 2 例以上の安全性及び忍容性のデータを検討し、重度肝機能低下者への投与が可能と判断したうえで行った。
治験薬が投与された全被験者（治験を早期に中止した被験者を含む）は、フォローアップ Visit のため治験薬投与からおおよそ 14 日後に来院し、最終来院以降の有害事象の有無を確認した。
被験者の安全性は、臨床的な評価及び臨床検査により試験期間を通じてモニタリングされた。被験者が中止した場合、治験依頼者の判断で被験者の交代を可能とした。

被験者数（計画時及び解析時）：
最大 28 例の成人女性を登録する計画とした。最終的に 24 例が登録され、23 例が試験を完了した。薬物動態及び安全性の解析対象は 24 例（各コホート 6 例）であった。

診断及び組入れ基準：
本試験に組み入れられた対照群の被験者はいずれも、治験担当医師によりすべての選択基準を満たし除外基準に抵触しない正常な健康被験者であると判断された。肝機能低下者はいずれも、治験担当医師によりすべての選択基準を満たし除外基準に抵触しない被験者であると判断された。

治験薬：
被験薬である KLH-2109 は 100 mg 錠として供給した。被験者は一晩の絶食後、Day 1 の朝（Hour 0）に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を約 240 mL の水とともに単回経口投与された。

投与期間：
被験者の総参加期間（スクリーニング期及びフォローアップ期を含む）は、各コホートいずれも約 42 日間であった。治療期は約 6 日間であり、休薬期は設けなかった。

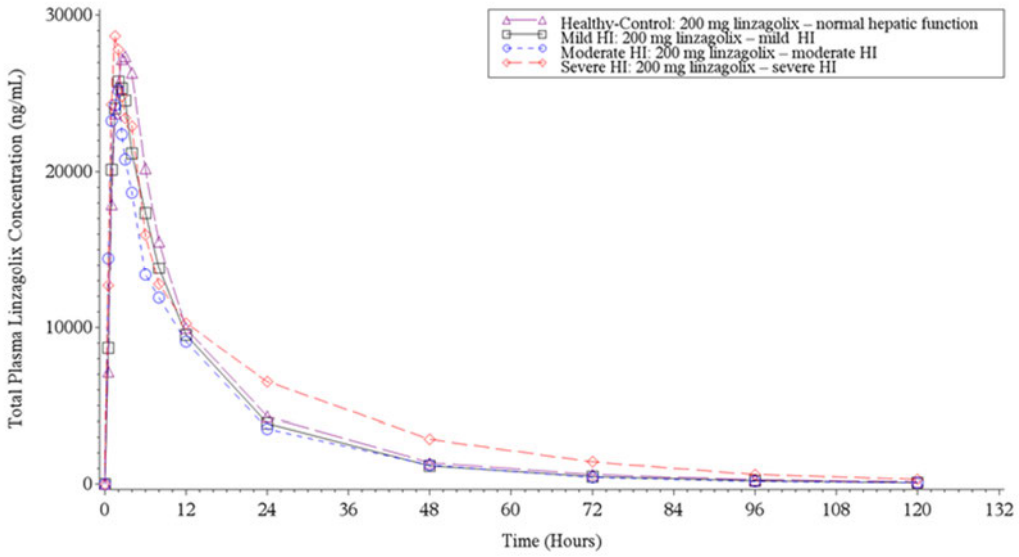
評価基準：
薬物動態
総 KLH-2109 及び KP017 を測定するため、投与前、投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72、96 及び 120 時間後に被験者から採血し、薬物動態を解析した。
非結合形 KLH-2109 及び KP017 を測定するため、投与 2、8 及び 24 時間後に採血した。F_u は、各被験者の投与 2、8 及び 24 時間後の総濃度に対する非結合形濃度の比の平均に基づき、以下の計算式に従い算出した。
計算式：$F_u = （C_{u2\,hrs} / C_{2\,hrs} + C_{u8\,hrs} / C_{8\,hrs} + C_{u24\,hrs} / C_{24\,hrs}）÷3$
C_{ut} = 時刻 t における血漿中非結合形濃度、C_t = 時刻 t における血漿中総濃度
非結合形濃度は、F_u 及び総濃度のデータから以下の計算式に従い算出した。

計算式：$C_{ut} = C_t \times F_u$ 血漿中の総 KLH-2109 及び KP017 について、薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、T_{max}、Kel、$t_{1/2}$、$MRT_{0\text{-}inf}$（KLH-2109 のみ）、CL/F（KLH-2109 のみ）及び V_z/F（KLH-2109 のみ））を算出した。 非結合形濃度の薬物動態パラメータ（C_{maxu}、$AUC_{u0\text{-}24}$、$AUC_{u0\text{-}t}$、$AUC_{u0\text{-}inf}$、F_u、CL_u/F（KLH-2109 のみ）及び V_{zu}/F（KLH-2109 のみ））も算出した。 安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体検査
統計手法： 薬物動態 すべての薬物動態のデータは要約統計量を用いて要約した。自然対数変換した総 KLH-2109 及び KP017、非結合形 KLH-2109 及び KP017 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について、SAS®の PROC MIXED を用いて分散分析（ANOVA）を行った。ANOVA では、肝機能障害の重症度（コホート）を固定効果とした。統計学的比較には ANOVA で算出された幾何最小二乗平均（LSM）を指数変換した値を用いた。幾何平均比は、ANOVA で算出されたコホート間の LSM の差を指数変換して計算した。幾何平均比は、対照コホート（健康被験者）に対するパーセンテージとして示した。幾何平均比の 90%信頼区間は、コホート間の LSM の差の信頼区間を指数変換して算出した。信頼区間は対照コホート（健康被験者）に対するパーセンテージとして示した。 安全性 本試験中に発現したすべての有害事象は、MedDRA® Version 22.0 を用いてコード化した。TEAE を SOC 及び PT 別に集計した。集計表には、有害事象を認めた被験者数及び発現割合をコホート別に示した。有害事象の発現件数も集計した。臨床検査、12 誘導心電図、バイタルサインの各パラメータについて、評価時点及びコホートごとの要約統計量を示した。これらの安全性パラメータのベースラインからの変化量も要約した。試験期間中に記録されたすべての併用薬は、WHO Dictionary（2019 年 3 月 B3 Global）を用いてコード化し、一覧に示した。安全性のデータはすべて被験者ごとに一覧に示した。安全性データについて、統計学的検定は実施しなかった。

2.7.6.4.2 薬物動態

2.7.6.4.2.1 血漿中総 KLH-2109

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する女性被験者、並びに肝機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、総 KLH-2109 の血漿中濃度の平均値の推移を図 2.7.6.4.2.1-1 に示した。



（Source: 5.3.3.3.1, Figure 11-1）

図 2.7.6.4.2.1-1　　総 KLH-2109 の血漿中濃度推移（肝機能低下者）

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する女性被験者、並びに肝機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.2.1-1 に示した。

表 2.7.6.4.2.1-1　総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（肝機能低下者）

Pharmacokinetic Parameters	Healthy-Control	Mild HI	Moderate HI	Severe HI
C_{max} (ng/mL)	31670 (18.5) [n=6]	26840 (21.4) [n=6]	26850 (18.5) [n=6]	29450 (22.8) [n=6]
T_{max} (hr)	2.500 (1.00, 4.00) [n=6]	2.000 (1.50, 3.00) [n=6]	1.500 (1.00, 2.00) [n=6]	1.500 (1.00, 2.50) [n=6]
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	301200 (12.5) [n=6]	272400 (23.5) [n=6]	250000 (20.6) [n=6]	297400 (20.7) [n=6]
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	407700 (16.0) [n=6]	365000 (23.4) [n=6]	335900 (22.3) [n=6]	488600 (27.7) [n=6]
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	413400 (16.2) [n=6]	368800 (23.6) [n=6]	339500 (22.2) [n=6]	498700 (27.8) [n=6]
$AUC_{\%extrap}$	1.376 ± 0.79055 [n=6]	1.026 ± 0.52242 [n=6]	1.082 ± 0.52890 [n=6]	2.024 ± 1.2519 [n=6]
Kel (1/hr)	0.02946 ± 0.0047400 [n=6]	0.03071 ± 0.0028650 [n=6]	0.03214 ± 0.0044079 [n=6]	0.03232 ± 0.0056998 [n=6]
$t_{1/2}$ (hr)	24.057 ± 3.9426 [n=6]	22.728 ± 2.0735 [n=6]	21.890 ± 2.8925 [n=6]	22.057 ± 4.1612 [n=6]
MRT_{0-inf} (hr)	19.47 ± 3.7887 [n=6]	18.30 ± 4.4593 [n=6]	18.42 ± 2.2077 [n=6]	26.35 ± 6.0132 [n=6]
CL/F (L/hr)	0.4887 ± 0.071254 [n=6]	0.5560 ± 0.15092 [n=6]	0.5997 ± 0.11133 [n=6]	0.4138 ± 0.11449 [n=6]
V_z/F (L)	16.95 ± 3.5527 [n=6]	17.98 ± 3.5439 [n=6]	18.94 ± 4.4231 [n=6]	13.26 ± 4.7300 [n=6]

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

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する女性被験者、並びに肝機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）を統計学的に比較した結果を表 2.7.6.4.2.1-2～表 2.7.6.4.2.1-4 に示した。

表 2.7.6.4.2.1-2　総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（軽度肝機能低下者）

	Mild HI (Test)		Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{max} (ng/mL)	26840	6	31670	6	84.74	69.59 - 103.18	21.38	18.47
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	365000	6	407700	6	89.53	73.49 - 109.07	23.37	16.04
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	368800	6	413400	6	89.21	73.09 - 108.88	23.61	16.18

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

表 2.7.6.4.2.1-3　総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（中等度肝機能低下者）

	Moderate HI (Test)		Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{max} (ng/mL)	26850	6	31670	6	84.76	70.63 - 101.72	18.48	18.47
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	335900	6	407700	6	82.38	68.01 - 99.78	22.33	16.04
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	339500	6	413400	6	82.13	67.82 - 99.46	22.20	16.18

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

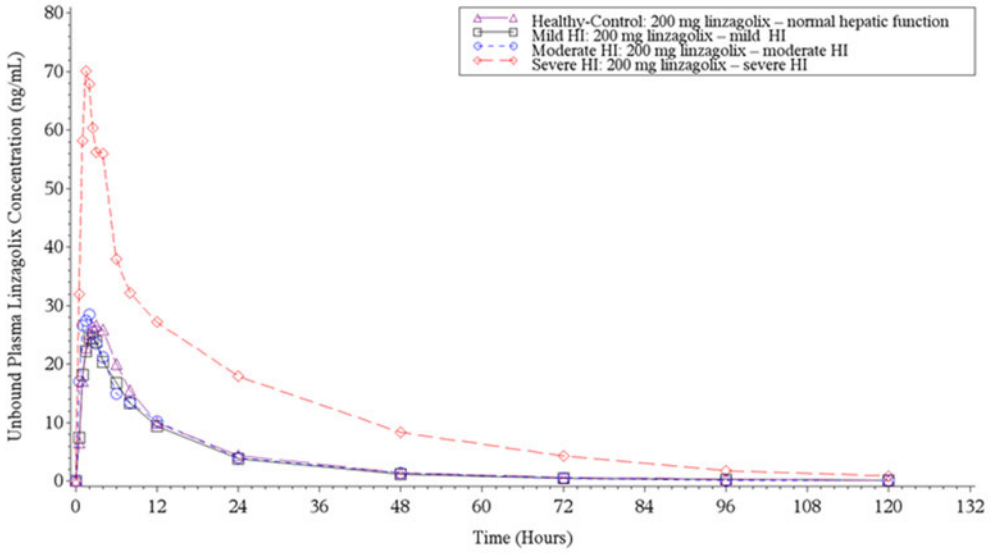
表 2.7.6.4.2.1-4　総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（重度肝機能低下者）

	Severe HI (Test)		Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{max} (ng/mL)	29450	6	31670	6	93.00	75.80 - 114.09	22.83	18.47
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	488600	6	407700	6	119.84	95.99 - 149.60	27.69	16.04
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	498700	6	413400	6	120.63	96.54 - 150.74	27.77	16.18

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

2.7.6.4.2.2 血漿中非結合形 KLH-2109

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する女性被験者、並びに肝機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、非結合形 KLH-2109 の血漿中濃度の平均値の推移を図 2.7.6.4.2.2-1 に示した。



（Source: 5.3.3.3.1, Figure 11-2）

図 2.7.6.4.2.2-1　非結合形 KLH-2109 の血漿中濃度推移（肝機能低下者）

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する女性被験者、並びに肝機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、非結合形 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.2.2-1 に示した。

表 2.7.6.4.2.2-1　非結合形 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（肝機能低下者）

Pharmacokinetic Parameters	Healthy-Control	Mild HI	Moderate HI	Severe HI
C_{maxu} (ng/mL)	30.64 (17.8) [n=6]	25.37 (27.0) [n=6]	29.88 (32.2) [n=6]	68.02 (37.6) [n=6]
AUC_{u0-24} (ng*hr/mL)	291.4 (28.1) [n=6]	257.5 (33.6) [n=6]	278.3 (30.3) [n=6]	686.8 (51.3) [n=6]
AUC_{u0-t} (ng*hr/mL)	394.4 (35.2) [n=6]	345.1 (36.9) [n=6]	373.8 (31.3) [n=6]	1128 (66.5) [n=6]
AUC_{u0-inf} (ng*hr/mL)	399.9 (35.7) [n=6]	348.7 (37.3) [n=6]	377.9 (30.9) [n=6]	1152 (66.9) [n=6]
F_u	0.0009891 ± 0.00022424 [n=6]	0.0009672 ± 0.00023222 [n=6]	0.001130 ± 0.00021057 [n=6]	0.002497 ± 0.0012030 [n=6]
CL_u/F (L/hr)	524.6 ± 170.39 [n=6]	605.6 ± 220.74 [n=6]	550.3 ± 174.45 [n=6]	198.5 ± 103.74 [n=6]
V_{zu}/F (L)	18150 ± 6518.6 [n=6]	19540 ± 5923.6 [n=6]	17420 ± 6071.3 [n=6]	6269 ± 2949.2 [n=6]

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

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する女性被験者、並びに肝機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、非結合形 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（C_{maxu}、AUC_{u0-t} 及び AUC_{u0-inf}）を統計学的に比較した結果を表 2.7.6.4.2.2-2～表 2.7.6.4.2.2-4 に示した。

表 2.7.6.4.2.2-2　非結合型 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（軽度肝機能低下者）

	Mild HI (Test)		Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{maxu} (ng/mL)	25.37	6	30.64	6	82.81	66.15 - 103.67	27.02	17.84
AUC_{u0-t} (ng*hr/mL)	345.1	6	394.4	6	87.49	61.77 - 123.94	36.90	35.21
AUC_{u0-inf} (ng*hr/mL)	348.7	6	399.9	6	87.18	61.30 - 123.99	37.29	35.70

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

表 2.7.6.4.2.2-3　非結合型 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（中等度肝機能低下者）

	Moderate HI (Test)		Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{maxu} (ng/mL)	29.88	6	30.64	6	97.52	75.64 - 125.72	32.23	17.84
AUC_{u0-t} (ng*hr/mL)	373.8	6	394.4	6	94.78	68.63 - 130.88	31.25	35.21
AUC_{u0-inf} (ng*hr/mL)	377.9	6	399.9	6	94.49	68.37 - 130.61	30.92	35.70

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

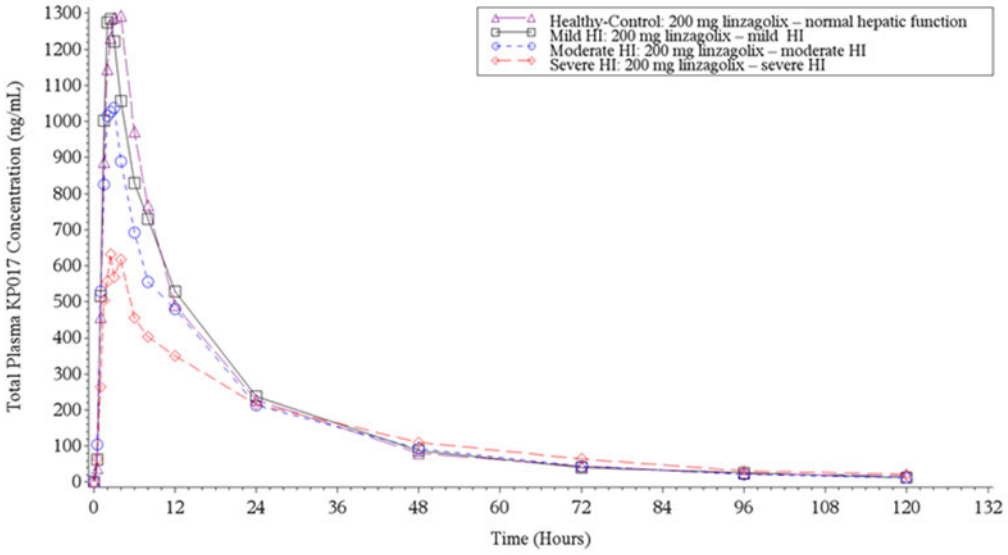
表 2.7.6.4.2.2-4　非結合型 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（重度肝機能低下者）

	Severe HI (Test)		Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{maxu} (ng/mL)	68.02	6	30.64	6	221.99	166.95 - 295.17	37.63	17.84
AUC_{u0-t} (ng*hr/mL)	1128	6	394.4	6	286.06	175.34 - 466.69	66.52	35.21
AUC_{u0-inf} (ng*hr/mL)	1152	6	399.9	6	287.96	175.88 - 471.47	66.95	35.70

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

2.7.6.4.2.3 血漿中総 KP017

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する女性被験者、並びに肝機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、総 KP017 の血漿中濃度の平均値の推移を図 2.7.6.4.2.3-1 に示した。



（Source: 5.3.3.3.1, Figure 11-3）

図 2.7.6.4.2.3-1　　総 KP017 の血漿中濃度推移（肝機能低下者）

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する女性被験者、並びに肝機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、総 KP017 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.2.3-1 に示した。

表 2.7.6.4.2.3-1　　総 KP017 の血漿中薬物動態パラメータ（肝機能低下者）

Pharmacokinetic Parameters	Healthy-Control	Mild HI	Moderate HI	Severe HI
C_{max} (ng/mL)	1413 (35.0) [n=6]	1352 (33.6) [n=6]	1036 (45.9) [n=6]	619.5 (45.6) [n=6]
T_{max} (hr)	3.500 (2.00, 4.00) [n=6]	2.750 (2.00, 4.00) [n=6]	3.000 (2.00, 4.00) [n=6]	2.500 (2.00, 4.00) [n=6]
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	14110 (19.4) [n=6]	13490 (34.7) [n=6]	11220 (41.9) [n=6]	8190 (35.0) [n=6]
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	20520 (18.7) [n=6]	20020 (32.2) [n=6]	16930 (46.0) [n=6]	15680 (31.7) [n=6]
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	21310 (19.7) [n=6]	20450 (32.5) [n=6]	17370 (45.6) [n=6]	16500 (30.1) [n=6]
$AUC_{\%extrap}$	3.690 ± 2.4221 [n=6]	2.129 ± 1.5241 [n=6]	2.537 ± 0.94729 [n=6]	4.941 ± 2.2339 [n=6]
Kel (1/hr)	0.02356 ± 0.0065096 [n=6]	0.02879 ± 0.0047577 [n=6]	0.02766 ± 0.0056821 [n=6]	0.02688 ± 0.0073221 [n=6]
$t_{1/2}$ (hr)	31.236 ± 8.0800 [n=6]	24.680 ± 4.3738 [n=6]	26.045 ± 5.8642 [n=6]	27.294 ± 6.8261 [n=6]
MR C_{max}	0.04661 ± 0.0093592 [n=6]	0.05248 ± 0.0094417 [n=6]	0.04301 ± 0.017285 [n=6]	0.02213 ± 0.0051895 [n=6]
MR AUC_{0-24}	0.04876 ± 0.0083357 [n=6]	0.05129 ± 0.0064384 [n=6]	0.04769 ± 0.012579 [n=6]	0.02944 ± 0.0098538 [n=6]
MR AUC_{0-t}	0.05236 ± 0.0087988 [n=6]	0.05674 ± 0.0067776 [n=6]	0.05355 ± 0.014286 [n=6]	0.03405 ± 0.0099347 [n=6]
MR AUC_{0-inf}	0.05365 ± 0.0091688 [n=6]	0.05736 ± 0.0066675 [n=6]	0.05432 ± 0.014366 [n=6]	0.03503 ± 0.0098221 [n=6]

Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects with Normal Hepatic Function
Mild HI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects with Mild Hepatic Impairment
Moderate HI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects with Moderate Hepatic

Impairment
Severe HI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects with Severe Hepatic Impairment
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} are presented as Median (Minimum, Maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
MR: metabolite to parent molar ratio of the specified PK parameters
（Source: 5.3.3.3.1, Table 11-10）

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する女性被験者、並びに肝機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、総 KP017 の血漿中薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）を統計学的に比較した結果を表 2.7.6.4.2.3-2～表 2.7.6.4.2.3-4 に示した。

表 2.7.6.4.2.3-2　総 KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（軽度肝機能低下者）

	Mild HI (Test)		Healthy-Control (Reference)					
Parameter	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric LSM**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Interval**	**Inter-subject CV% (test)**	**Inter-subject CV% (reference)**
C_{max} (ng/mL)	1352	6	1413	6	95.70	68.63 - 133.42	33.65	35.00
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	20020	6	20520	6	97.56	75.48 - 126.09	32.17	18.69
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	20450	6	21310	6	95.98	73.88 - 124.70	32.45	19.69

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

表 2.7.6.4.2.3-3　総 KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（中等度肝機能低下者）

	Moderate HI (Test)		Healthy-Control (Reference)					
Parameter	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric LSM**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Interval**	**Inter-subject CV% (test)**	**Inter-subject CV% (reference)**
C_{max} (ng/mL)	1036	6	1413	6	73.31	49.64 - 108.28	45.90	35.00
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	16930	6	20520	6	82.51	59.04 - 115.33	45.97	18.69
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	17370	6	21310	6	81.52	58.28 - 114.02	45.62	19.69

Moderate HI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects with Moderate Hepatic Impairment (test)
Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects with Normal Hepatic Function (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.1, Table 11-12）

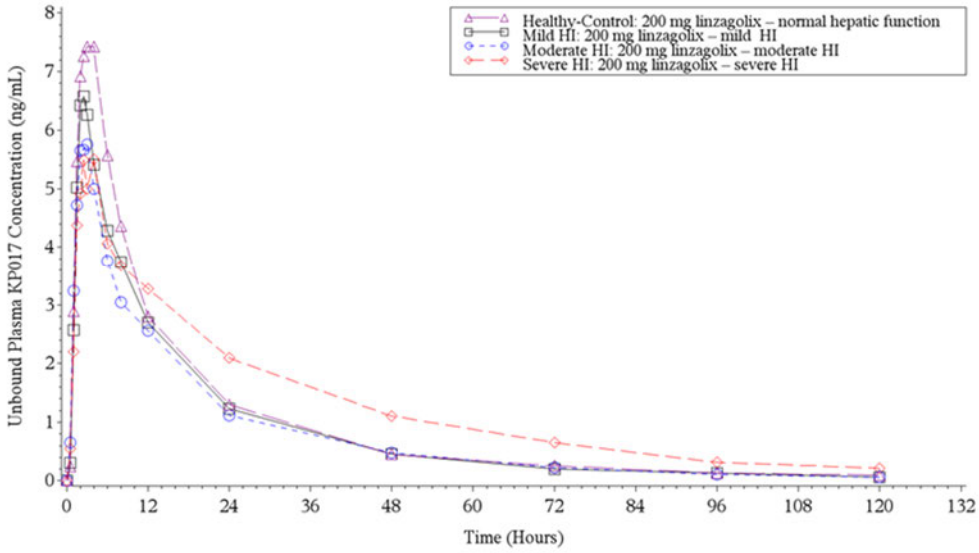
表 2.7.6.4.2.3-4　総 KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（重度肝機能低下者）

	Severe HI (Test)		Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{max} (ng/mL)	619.5	6	1413	6	43.84	29.73 - 64.66	45.60	35.00
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	15680	6	20520	6	76.44	59.30 - 98.55	31.71	18.69
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	16500	6	21310	6	77.45	60.38 - 99.34	30.15	19.69

Severe HI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects with Severe Hepatic Impairment (test)
Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects with Normal Hepatic Function (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.1, Table 11-13）

2.7.6.4.2.4 血漿中非結合形 KP017

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する女性被験者、並びに肝機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、非結合形 KP017 の血漿中濃度の平均値の推移を図 2.7.6.4.2.4-1 に示した。



（Source: 5.3.3.3.1, Figure 11-4）

図 2.7.6.4.2.4-1　非結合形 KP017 の血漿中濃度推移（肝機能低下者）

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する女性被験者、並びに肝機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、非結合形 KP017 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.2.4-1 に示した。

表 2.7.6.4.2.4-1　非結合形 KP017 の血漿中薬物動態パラメータ（肝機能低下者）

Pharmacokinetic Parameters	Healthy-Control	Mild HI	Moderate HI	Severe HI
C_{maxu} (ng/mL)	8.045 (43.4) [n=6]	7.006 (24.2) [n=6]	5.943 (33.3) [n=6]	5.638 (38.6) [n=6]
AUC_{u0-24} (ng*hr/mL)	80.33 (26.2) [n=6]	69.91 (28.0) [n=6]	64.36 (22.5) [n=6]	74.54 (36.1) [n=6]
AUC_{u0-t} (ng*hr/mL)	116.8 (24.1) [n=6]	103.7 (27.7) [n=6]	97.13 (22.4) [n=6]	142.8 (43.8) [n=6]
AUC_{u0-inf} (ng*hr/mL)	121.3 (25.2) [n=6]	106.0 (28.4) [n=6]	99.66 (21.9) [n=6]	150.2 (43.1) [n=6]
F_u	0.005759 ± 0.00095369 [n=6]	0.005239 ± 0.00080471 [n=6]	0.005888 ± 0.0013832 [n=6]	0.009355 ± 0.0024910 [n=6]
MR C_{maxu}	0.2904 ± 0.12162 [n=6]	0.2981 ± 0.093253 [n=6]	0.2303 ± 0.13155 [n=6]	0.08939 ± 0.030914 [n=6]
MR AUC_{u0-24}	0.3017 ± 0.11370 [n=6]	0.2873 ± 0.072000 [n=6]	0.2518 ± 0.099803 [n=6]	0.1181 ± 0.048271 [n=6]
MR AUC_{u0-t}	0.3228 ± 0.11620 [n=6]	0.3165 ± 0.074692 [n=6]	0.2797 ± 0.097709 [n=6]	0.1363 ± 0.049797 [n=6]

Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects with Normal Hepatic Function
Mild HI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects with Mild Hepatic Impairment
Moderate HI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects with Moderate Hepatic Impairment
Severe HI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects with Severe Hepatic Impairment
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} are presented as Median (Minimum, Maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
MR: metabolite to parent molar ratio of the specified PK parameters
（Source: 5.3.3.3.1, Table 11-14）

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する女性被験者、並びに肝機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、非結合形 KP017 の血漿中薬物動態パラメータ（C_{maxu}、AUC_{u0-t} 及び AUC_{u0-inf}）を統計学的に比較した結果を表 2.7.6.4.2.4-2～表 2.7.6.4.2.4-4 に示した。

表 2.7.6.4.2.4-2　非結合型 KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（軽度肝機能低下者）

	Mild HI (Test)		Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{maxu} (ng/mL)	7.006	6	8.045	6	87.09	62.17 - 122.00	24.20	43.36
AUC_{u0-t} (ng*hr/mL)	103.7	6	116.8	6	88.78	68.84 - 114.51	27.74	24.10
AUC_{u0-inf} (ng*hr/mL)	106.0	6	121.3	6	87.35	67.18 - 113.59	28.36	25.24

Mild HI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects with Mild Hepatic Impairment (test)
Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects with Normal Hepatic Function (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.1, Table 11-15）

表 2.7.6.4.2.4-3　非結合型 KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（中等度肝機能低下者）

	Moderate HI (Test)		Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{maxu} (ng/mL)	5.943	6	8.045	6	73.87	50.99 - 107.02	33.25	43.36
AUC_{u0-t} (ng*hr/mL)	97.13	6	116.8	6	83.14	66.15 - 104.50	22.41	24.10
AUC_{u0-inf} (ng*hr/mL)	99.66	6	121.3	6	82.14	65.14 - 103.57	21.86	25.24

Moderate HI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects with Moderate Hepatic Impairment (test)
Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects with Normal Hepatic Function (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.1, Table 11-16）

表 2.7.6.4.2.4-4　非結合型 KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（重度肝機能低下者）

	Severe HI (Test)		Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{maxu} (ng/mL)	5.638	6	8.045	6	70.08	47.33 - 103.78	38.56	43.36
AUC_{u0-t} (ng*hr/mL)	142.8	6	116.8	6	122.20	87.05 - 171.53	43.80	24.10
AUC_{u0-inf} (ng*hr/mL)	150.2	6	121.3	6	123.80	88.18 - 173.81	43.11	25.24

Severe HI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects with Severe Hepatic Impairment (test)
Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects with Normal Hepatic Function (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.1, Table 11-17）

2.7.6.4.3 安全性

本試験では、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象は中等度肝機能低下者 3 例、重度肝機能低下者 2 例の計 5 例（28%）に 9 件報告された。健康被験者及び軽度肝機能低下者では有害事象は認められなかった。最も高頻度に報告された有害事象は頭痛であり、3 例に認められた。重度の有害事象は関節脱臼の 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。本試験では、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査のデータに、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

健康被験者と比較して重度肝機能低下者では非結合形 KLH-2109 の C_{max} 及び AUC が 2～3 倍高かったが、すべてのコホートで KLH-2109 200 mg の忍容性は良好であった。

2.7.6.4.4 結論

- KLH-2109 200 mg を投与したときの血漿中総 KLH-2109 の薬物動態に肝機能障害（軽度、中等度及び重度）は影響を及ぼさなかった。
  - 血漿中総 KLH-2109 の C_{max} 及び AUC は、肝機能障害を有する女性被験者と肝機能が正常

な女性被験者で同程度であった。曝露は、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者ではわずかに低く、重度の肝機能障害を有する被験者ではわずかに高かった。

– 血漿中総 KLH-2109 の C_{max} 及び AUC のばらつきは、すべての肝機能障害のコホートで大きかった。

- KLH-2109 の非結合形分率は軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者、並びに健康被験者でそれぞれ、0.097、0.110 及び 0.099 であり、軽度及び中等度の肝機能障害の影響は認められなかった。重度の肝機能障害を有する被験者の非結合形分率は 0.250 であり、健康被験者と比べて 2.5 倍高かったことから、非結合形 KLH-2109 の薬物動態に重度の肝機能障害は顕著な影響を及ぼした。
  – 重度の肝機能障害を有する被験者に KLH-2109 200 mg を投与したときの C_{maxu} 及び AUC_u は、対照群の健康被験者と比較して 2～3 倍高かった。
- KLH-2109 200 mg を投与したときの血漿中の総及び非結合形 KP017 の薬物動態に、肝機能障害（軽度、中等度及び重度）は影響を及ぼさなかった。
  – 血漿中の総及び非結合 KP017 の C_{max} 及び AUC は、健康女性被験者と比較して肝機能障害を有する女性被験者でおおむね低く、重度の肝機能障害を有する被験者で最も顕著な変化が認められた。一方、血漿中 KP017 の AUC_u は、健康女性被験者と比較して重度の肝機能障害を有する女性被験者で約 20%高かった。
  – KP017 の曝露は肝機能障害の重症度と相関しており、肝機能障害の重症度によって説明可能であったことから、本試験に登録された被験者の肝機能障害の分類が妥当であったことが示された。
- 健康成人女性被験者、並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する女性被験者に KLH-2109 200 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.5 腎機能低下者試験（18-OBE2109-010）

添付資料 5.3.3.3.2（参考資料）

2.7.6.5.1 試験方法

治験の標題： Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of a Single Dose of Linzagolix in Female Subjects with Normal and Impaired Renal Function	
治験実施医療機関： 米国の計 2 施設	
治験期間： 治験開始日：2019 年 5 月 15 日 治験終了日：2020 年 1 月 31 日	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： 主要目的 軽度、中等度、重度及び終末期腎機能低下者における KLH-2109 の薬物動態を腎機能正常者と比較して評価する。 副次目的 ・軽度、中等度、重度及び終末期腎機能低下者における KP017（主要代謝物）の薬物動態を腎機能正常者と比較して評価する。 ・軽度、中等度、重度及び終末期腎機能低下者を対象に、KLH-2109 を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 探索的目的 軽度、中等度、重度及び終末期腎機能低下者における非結合形の KLH-2109 及び KP017 の薬物動態を腎機能正常者と比較して評価する。	
治験方法： 本試験は、第 I 相、非無作為化、非盲検、単回投与試験であり、様々な重症度の腎機能障害（軽度、中等度、重度及び終末期腎機能障害）が KLH-2109 及び KP017 の薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価した。 被験者のスクリーニングは治験薬投与前 28 日以内に行われた。 Day 1 に KLH-2109 200 mg を単回経口投与し、薬物動態の測定のため投与 120 時間後まで血液及び尿検体を採取した。透析治療中の終末期腎機能低下者には血液透析終了後に治験薬を投与し、次の血液透析治療前まで 72 時間の血液検体を採取した。血液検体は、KLH-2109 及び KP017 の血漿中蛋白結合の測定にも使用した。 重度腎機能低下者及び終末期腎機能低下者に対する投与は、治験責任医師と治験依頼者が軽度及び中等度腎機能低下者各 2 例以上の安全性及び忍容性のデータを検討し、重度腎機能低下者及び終末期腎機能低下者への投与が可能と判断したうえで行った。 被験者の安全性は、臨床的な評価及び臨床検査により試験期間を通じてモニタリングされた。被験者が中止した場合、治験依頼者の判断で被験者の交代を可能とした。 被験者は Day −1 に治験実施医療機関の指示に従い入院した。その後、120 時間後（軽度、中等度及び重度腎機能低下者、健康被験者）又は 72 時間後（終末期腎機能低下者）の採血及び/又は試験手順が完了するまで滞在した。 治験薬が投与された全被験者（治験を早期に中止した被験者を含む）は、フォローアップ Visit のため治験薬投与からおおよそ 14 日後に来院し、最終来院以降の有害事象の有無を確認した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 最大 40 例の成人女性を登録する計画とした。最終的に 33 例（腎機能低下者 22 例、健康被験者 11 例）が登録され、全例が試験を完了した。腎機能低下者 22 例の内訳は、軽度腎機能低下者 6 例、中等度腎機能低下者 6 例、重度腎機能低下者 4 例、終末期腎機能低下者 6 例であった。 薬物動態の解析対象は 32 例、安全性の解析対象は 33 例であった。健康被験者 1 例が選択基準違反（eGFR の平均値が 90 mL/min/1.73 m^2 未満）のため薬物動態の解析対象から除外された。この健康被験者にマッチさせた腎機能低下者はいなかった。	
診断及び組入れ基準： 本試験に組み入れられた対照群の被験者はいずれも、治験担当医師により投与時点ですべての選択基準を満たし除外基準に抵触しない正常な健康被験者であると判断された。腎機能低下者はいずれも、治験責任医師により選択基準をすべて満たし除外基準に抵触しない被験者であると判断された。	
治験薬： 被験薬である KLH-2109 は 100 mg 錠として供給した。被験者は一晩の絶食後、Day 1 の朝（Hour 0）に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を約 240 mL の水とともに単回経口投与された。	

投与期間：
被験者の総参加期間（スクリーニング期及びフォローアップ期を含む）は、健康被験者、軽度、中等度及び重度腎機能低下者では約 42 日間、終末期腎機能低下者では約 40 日間であった。治療期は、健康被験者、軽度、中等度及び重度腎機能低下者では約 6 日間であり、終末期腎機能低下者では約 4 日間であった。

評価基準：
薬物動態
1. 血漿中
血漿中の総 KLH-2109 及び KP017 を測定するため、投与前、投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72、96 及び 120 時間後に被験者から採血し、薬物動態を解析した。終末期腎機能低下者では投与前の採血を血液透析完了後に行い、その後 72 時間までの採血を行った。
非結合形 KLH-2109 及び KP017 を測定するため、投与 2、8 及び 24 時間後に採血した。F_u は、各被験者の投与 2、8 及び 24 時間後の総濃度に対する非結合形濃度の比の平均に基づき、以下の計算式に従い算出した。
計算式：$F_u = （C_{u2\,hrs} / C_{2\,hrs} + C_{u8\,hrs} / C_{8\,hrs} + C_{u24\,hrs} / C_{24\,hrs}）÷3$
C_{ut} = 時刻 t における血漿中非結合形濃度、C_t = 時刻 t における血漿中総濃度
非結合形濃度は、F_u 及び総濃度のデータから以下の計算式に従い算出した。
計算式：$C_{ut} = C_t \times F_u$
血漿中の総 KLH-2109 及び KP017 について、薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、T_{max}、Kel、$t_{1/2}$、$MRT_{0\text{-}inf}$（KLH-2109 のみ）、CL/F（KLH-2109 のみ）及び V_z/F（KLH-2109 のみ））を算出した。
非結合形濃度の薬物動態パラメータ（C_{maxu}、$AUC_{u0\text{-}24}$、$AUC_{u0\text{-}t}$、$AUC_{u0\text{-}inf}$、F_u、CL_u/F（KLH-2109 のみ）及び V_{zu}/F（KLH-2109 のみ））も算出した。

2. 尿中
尿中の KLH-2109 及び KP017 を測定するため、投与前、投与後 0～4、4～8、8～12、12～24、24～48 及び 48～72 時間に採尿した。軽度、中等度及び重度腎機能低下者、健康被験者については、投与後 72～96 及び 96～120 時間にも採尿した。腎機能低下者の被験者は、各区間で尿を産生できない可能性があるため、可能な限り採尿した。無尿の被験者は採尿しなかった。
尿中の KLH-2109 及び KP017 について、薬物動態パラメータ（Ae、CumAe、%Dose（KLH-2109 のみ）、Cum%Dose（KLH-2109 のみ）及び CLr）を算出した。

安全性
有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体検査

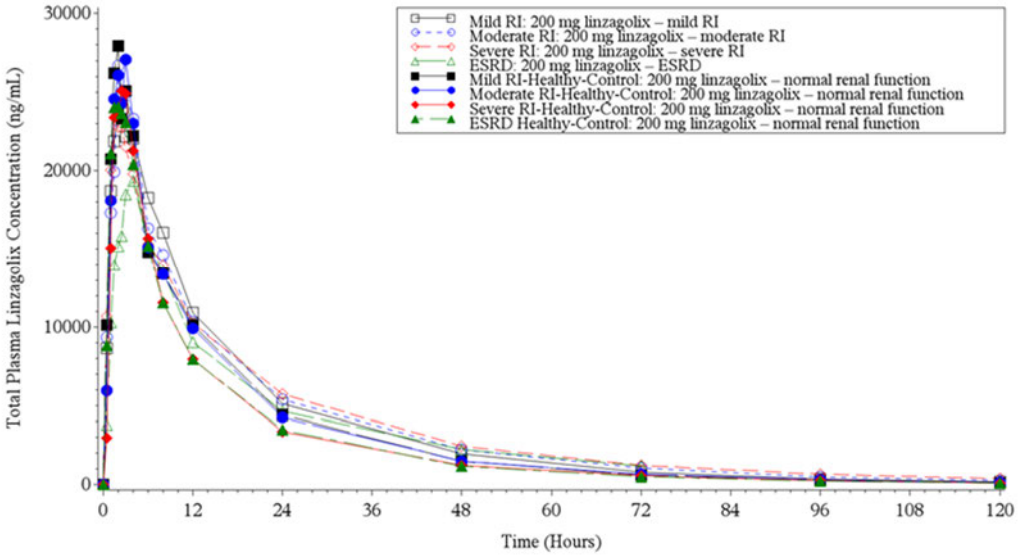
統計手法：
薬物動態
すべての薬物動態のデータは要約統計量を用いて要約した。自然対数変換した KLH-2109 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について、SAS®の PROC MIXED を用いて分散分析（ANOVA）を行った。ANOVA では、腎機能障害の重症度（コホート）を固定効果とした。統計学的比較には ANOVA で算出された幾何最小二乗平均（LSM）を指数変換した値を用いた。幾何平均比は、ANOVA で算出されたコホート間の LSM の差を指数変換して計算した。幾何平均比は、対照コホート（健康被験者）に対するパーセンテージとして示した。幾何平均比の 90%信頼区間は、コホート間の LSM の差の信頼区間を指数変換して算出した。信頼区間は対照コホート（健康被験者）に対するパーセンテージとして示した。また、ANOVA の共変量として年齢を含めた解析も実施した。

安全性
本試験中に発現したすべての有害事象は、MedDRA® Version 22.0 を用いてコード化した。TEAE を SOC 及び PT 別に集計した。集計表には、有害事象を認めた被験者数及び発現割合をコホート別に示した。有害事象の発現件数も集計し、また重症度及び治験薬との因果関係別にも要約した。臨床検査、12 誘導心電図、バイタルサインの各パラメータについて、評価時点及びコホートごとの要約統計量を示した。これらの安全性パラメータのベースラインからの変化量も要約した。試験期間中に記録されたすべての併用薬は、WHO Dictionary（2019 年 3 月 B3 Global）を用いてコード化し、一覧に示した。安全性のデータはすべて被験者ごとに一覧に示した。安全性データについて、統計学的検定は実施しなかった。

2.7.6.5.2 薬物動態

2.7.6.5.2.1 血漿中総 KLH-2109

軽度、中等度、重度及び終末期の腎機能障害を有する女性被験者、並びに腎機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、総 KLH-2109 の血漿中濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5.2.1-1 に示した。



（Source: 5.3.3.3.2, Figure 11-1）

図 2.7.6.5.2.1-1　　総 KLH-2109 の血漿中濃度推移（腎機能低下者）

軽度、中等度、重度及び終末期の腎機能障害を有する女性被験者、並びに腎機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.2.1-1 に示した。

表 2.7.6.5.2.1-1　　総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（腎機能低下者）

Pharmacokinetic Parameters	Mild RI	Mild RI-Healthy-Control	Moderate RI	Moderate RI-Healthy-Control	Severe RI	Severe RI-Healthy-Control	ESRD	ESRD Healthy-Control
C_{max} (ng/mL)	29260 (12.3) [n=6]	28440 (14.0) [n=6]	28030 (9.9) [n=6]	27020 (30.1) [n=6]	25590 (15.7) [n=4]	25570 (35.4) [n=4]	21120 (18.5) [n=6]	25590 (28.6) [n=6]
T_{max} (hr)	1.750 (1.00, 6.00) [n=6]	2.000 (1.50, 3.00) [n=6]	2.000 (1.00, 3.00) [n=6]	2.750 (2.00, 3.00) [n=6]	1.500 (1.17, 2.50) [n=4]	2.750 (1.50, 3.00) [n=4]	3.000 (2.00, 4.00) [n=6]	2.000 (1.50, 3.00) [n=6]
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng*hr/mL)	294800 (21.7) [n=6]	280700 (15.3) [n=6]	291200 (18.1) [n=6]	268800 (32.4) [n=6]	279500 (21.9) [n=4]	235000 (35.0) [n=4]	240500 (18.5) [n=6]	241200 (27.4) [n=6]
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	424800 (28.9) [n=6]	388000 (20.1) [n=6]	441200 (27.4) [n=6]	375600 (34.5) [n=6]	456600 (18.8) [n=4]	320100 (37.8) [n=4]	361400 (20.8) [n=6]	326900 (29.2) [n=6]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	430600 (29.0) [n=6]	391100 (20.2) [n=6]	450600 (28.4) [n=6]	379500 (34.6) [n=6]	471900 (18.5) [n=4]	323400 (38.2) [n=4]	402900 (22.2) [n=6]	329800 (29.5) [n=6]
$AUC_{\%extrap}$	1.355 ± 0.30428 [n=6]	0.8028 ± 0.28387 [n=6]	2.094 ± 1.1478 [n=6]	1.019 ± 0.40220 [n=6]	3.254 ± 0.42849 [n=4]	1.012 ± 0.52071 [n=4]	10.18 ± 4.7891 [n=6]	0.8968 ± 0.45383 [n=6]
Kel (1/hr)	0.03100 ± 0.0046171 [n=6]	0.03566 ± 0.0035881 [n=6]	0.02927 ± 0.0038106 [n=6]	0.03420 ± 0.0042036 [n=6]	0.02553 ± 0.0018962 [n=4]	0.03447 ± 0.0042427 [n=4]	0.03038 ± 0.0055311 [n=6]	0.03500 ± 0.0033772 [n=6]
$t_{1/2}$ (hr)	22.831 ± 3.8537 [n=6]	19.588 ± 1.8237 [n=6]	24.065 ± 3.5501 [n=6]	20.496 ± 2.2376 [n=6]	27.271 ± 2.0737 [n=4]	20.331 ± 2.4029 [n=4]	23.506 ± 4.5752 [n=6]	19.961 ± 1.9412 [n=6]
$MRT_{0\text{-}inf}$ (hr)	21.39 ± 2.9596 [n=6]	18.95 ± 2.6879 [n=6]	24.42 ± 4.8499 [n=6]	20.08 ± 2.2162 [n=6]	28.95 ± 2.4000 [n=4]	19.23 ± 3.7493 [n=4]	28.47 ± 6.4809 [n=6]	18.59 ± 3.1617 [n=6]

Pharmacokinetic Parameters	Mild RI	Mild RI-Healthy-Control	Moderate RI	Moderate RI-Healthy-Control	Severe RI	Severe RI-Healthy-Control	ESRD	ESRD Healthy-Control
CL/F (L/hr)	0.4801 ± 0.13299 [n=6]	0.5198 ± 0.10172 [n=6]	0.4583 ± 0.12633 [n=6]	0.5539 ± 0.20228 [n=6]	0.4291 ± 0.077598 [n=4]	0.6490 ± 0.22145 [n=4]	0.5063 ± 0.10789 [n=6]	0.6272 ± 0.17569 [n=6]
V_z/F (L)	16.10 ± 6.2883 [n=6]	14.76 ± 3.3707 [n=6]	15.60 ± 3.3477 [n=6]	16.38 ± 6.0613 [n=6]	16.86 ± 3.0526 [n=4]	18.72 ± 5.9265 [n=4]	17.05 ± 4.2154 [n=6]	17.86 ± 4.7352 [n=6]

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

軽度、中等度、重度及び終末期の腎機能障害を有する女性被験者、並びに腎機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}）を統計学的に比較した結果を表 2.7.6.5.2.1-2～表 2.7.6.5.2.1-5 に示した。

表 2.7.6.5.2.1-2　総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（軽度腎機能低下者）

	Mild RI (Test)		Mild RI-Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{max} (ng/mL)	29260	6	28440	6	102.90	89.71 - 118.03	12.32	13.96
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	424800	6	388000	6	109.48	84.76 - 141.41	28.87	20.09
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	430600	6	391100	6	110.09	85.16 - 142.32	28.97	20.16

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

表 2.7.6.5.2.1-3　総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（中等度腎機能低下者）

	Moderate RI (Test)		Moderate RI-Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{max} (ng/mL)	28030	6	27020	6	103.74	82.40 - 130.60	9.95	30.15
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	441200	6	375600	6	117.46	85.45 - 161.47	27.38	34.53
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	450600	6	379500	6	118.76	85.96 - 164.06	28.42	34.61

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

表 2.7.6.5.2.1-4　総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（重度腎機能低下者）

	Severe RI (Test)		Severe RI-Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{max} (ng/mL)	25590	4	25570	4	100.07	69.34 - 144.41	15.69	35.42
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	456600	4	320100	4	142.63	95.75 - 212.47	18.82	37.78
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	471900	4	323400	4	145.94	97.82 - 217.72	18.45	38.17

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

表 2.7.6.5.2.1-5　総 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（終末期腎機能低下者）

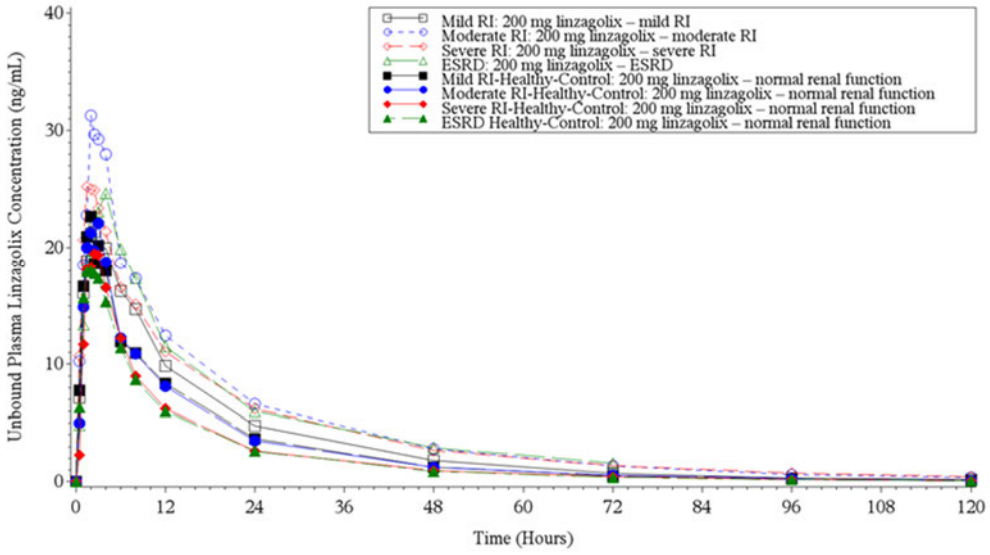
	ESRD (Test)		ESRD Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{max} (ng/mL)	21120	6	25590	6	82.54	64.40 - 105.80	18.51	28.65
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	361400	6	326900	6	110.57	85.19 - 143.50	20.80	29.20
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	402900	6	329800	6	122.14	93.38 - 159.76	22.24	29.48

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

血漿中の総 KLH-2109 の薬物動態パラメータに及ぼす腎機能障害の影響は、年齢を共変量とした解析でも大きな違いはなかった。

2.7.6.5.2.2 血漿中非結合形 KLH-2109

軽度、中等度、重度及び終末期の腎機能障害を有する女性被験者、並びに腎機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、非結合形 KLH-2109 の血漿中濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5.2.2-1 に示した。



（Source: 5.3.3.3.2, Figure 11-2）

図 2.7.6.5.2.2-1　非結合形 KLH-2109 の血漿中濃度推移（腎機能低下者）

軽度、中等度、重度及び終末期の腎機能障害を有する女性被験者、並びに腎機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、非結合形 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.2.2-1 に示した。

表 2.7.6.5.2.2-1　非結合形 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（腎機能低下者）

Pharmacokinetic Parameters	Mild RI	Mild RI-Healthy-Control	Moderate RI	Moderate RI-Healthy-Control	Severe RI	Severe RI-Healthy-Control	ESRD	ESRD Healthy-Control
C_{maxu} (ng/mL)	25.75 (23.6) [n=6]	22.72 (24.0) [n=6]	31.11 (41.5) [n=6]	21.93 (32.3) [n=6]	27.77 (17.1) [n=4]	19.95 (34.4) [n=4]	27.04 (11.6) [n=6]	19.19 (29.1) [n=6]
AUC_{u0-24} (ng*hr/mL)	259.4 (34.0) [n=6]	224.3 (28.0) [n=6]	323.2 (46.4) [n=6]	218.2 (35.1) [n=6]	303.2 (18.2) [n=4]	183.4 (34.1) [n=4]	307.8 (17.7) [n=6]	180.9 (27.7) [n=6]
AUC_{u0-t} (ng*hr/mL)	373.8 (42.7) [n=6]	309.9 (34.1) [n=6]	489.6 (56.5) [n=6]	304.8 (37.3) [n=6]	495.4 (18.9) [n=4]	249.8 (36.9) [n=4]	462.6 (23.4) [n=6]	245.1 (30.1) [n=6]
AUC_{u0-inf} (ng*hr/mL)	378.9 (42.8) [n=6]	312.4 (34.2) [n=6]	500.1 (57.3) [n=6]	307.9 (37.3) [n=6]	512.1 (18.8) [n=4]	252.4 (37.3) [n=4]	519.7 (28.3) [n=6]	247.4 (30.4) [n=6]
F_u	0.0008901 ± 0.00014941 [n=6]	0.0008063 ± 0.00012063 [n=6]	0.001159 ± 0.00037357 [n=6]	0.0008124 ± 0.000041650 [n=6]	0.001107 ± 0.00025888 [n=4]	0.0007803 ± 0.0000079474 [n=4]	0.001309 ± 0.00030926 [n=6]	0.0007520 ± 0.000060270 [n=6]

Pharmacokinetic Parameters	Mild RI	Mild RI-Healthy-Control	Moderate RI	Moderate RI-Healthy-Control	Severe RI	Severe RI-Healthy-Control	ESRD	ESRD Healthy-Control
CL_u/F (L/hr)	565.3 ± 222.99 [n=6]	670.3 ± 219.69 [n=6]	450.2 ± 243.40 [n=6]	687.5 ± 266.94 [n=6]	395.7 ± 72.958 [n=4]	829.9 ± 275.43 [n=4]	397.5 ± 111.26 [n=6]	836.9 ± 228.01 [n=6]
V_{zu}/F (L)	19200 ± 9650.0 [n=6]	18770 ± 6642.9 [n=6]	15010 ± 6788.7 [n=6]	20510 ± 8742.5 [n=6]	15710 ± 3971.1 [n=4]	24390 ± 8155.7 [n=4]	13590 ± 2406.7 [n=6]	24100 ± 6610.1 [n=6]

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

軽度、中等度、重度及び終末期の腎機能障害を有する女性被験者、並びに腎機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、非結合形 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（C_{maxu}、$AUC_{u0\text{-}t}$ 及び $AUC_{u0\text{-}inf}$）を統計学的に比較した結果を表 2.7.6.5.2.2-2～表 2.7.6.5.2.2-5 に示した。

表 2.7.6.5.2.2-2　非結合型 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（軽度腎機能低下者）

	Mild RI (Test)		Mild RI-Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{maxu} (ng/mL)	25.75	6	22.72	6	113.36	88.64 - 144.96	23.62	24.03
$AUC_{u0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	373.8	6	309.9	6	120.61	81.69 - 178.08	42.67	34.11
$AUC_{u0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	378.9	6	312.4	6	121.32	82.07 - 179.34	42.81	34.23

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

表 2.7.6.5.2.2-3　非結合型 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（中等度腎機能低下者）

	Moderate RI (Test)		Moderate RI-Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{maxu} (ng/mL)	31.11	6	21.93	6	141.87	97.42 - 206.61	41.48	32.32
AUC_{u0-t} (ng*hr/mL)	489.6	6	304.8	6	160.64	100.20 - 257.55	56.48	37.28
AUC_{u0-inf} (ng*hr/mL)	500.1	6	307.9	6	162.40	100.90 - 261.39	57.26	37.29

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

表 2.7.6.5.2.2-4　非結合型 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（重度腎機能低下者）

	Severe RI (Test)		Severe RI-Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{maxu} (ng/mL)	27.77	4	19.95	4	139.17	96.68 - 200.33	17.08	34.39
AUC_{u0-t} (ng*hr/mL)	495.4	4	249.8	4	198.36	133.98 - 293.66	18.90	36.95
AUC_{u0-inf} (ng*hr/mL)	512.1	4	252.4	4	202.93	136.71 - 301.22	18.83	37.33

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

表 2.7.6.5.2.2-5　非結合型 KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（終末期腎機能低下者）

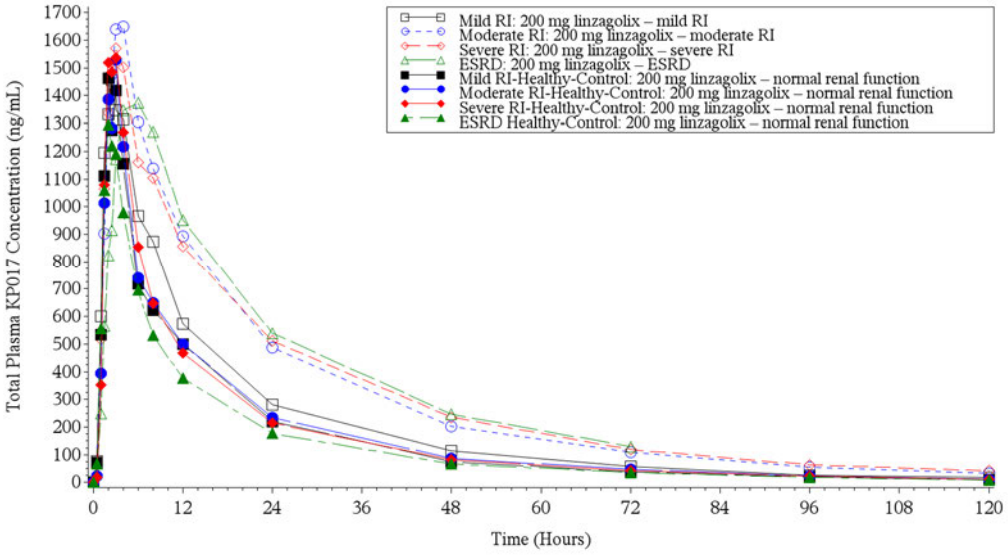
	ESRD (Test)		ESRD Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{maxu} (ng/mL)	27.04	6	19.19	6	140.89	112.17 - 176.97	11.63	29.14
AUC_{u0-t} (ng*hr/mL)	462.6	6	245.1	6	188.72	143.09 - 248.90	23.38	30.09
AUC_{u0-inf} (ng*hr/mL)	519.7	6	247.4	6	210.07	155.47 - 283.85	28.30	30.41

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

血漿中の非結合形 KLH-2109 の薬物動態パラメータに及ぼす腎機能障害の影響は、年齢を共変量とした解析でも大きな違いはなかった。

2.7.6.5.2.3 血漿中総 KP017

軽度、中等度、重度及び終末期の腎機能障害を有する女性被験者、並びに腎機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、総 KP017 の血漿中濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5.2.3-1 に示した。



（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-6）

図 2.7.6.5.2.3-1　総 KP017 の血漿中濃度推移（腎機能低下者）

軽度、中等度、重度及び終末期の腎機能障害を有する女性被験者、並びに腎機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、総 KP017 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.2.3-1 に示した。

表 2.7.6.5.2.3-1　総 KP017 の血漿中薬物動態パラメータ（腎機能低下者）

Pharmacokinetic Parameters	Mild RI	Mild RI-Healthy-Control	Moderate RI	Moderate RI-Healthy-Control	Severe RI	Severe RI-Healthy-Control	ESRD	ESRD Healthy-Control
C_{max} (ng/mL)	1606 (45.7) [n=6]	1495 (33.5) [n=6]	1679 (30.3) [n=6]	1389 (56.6) [n=6]	1527 (33.8) [n=4]	1571 (55.3) [n=4]	1548 (10.2) [n=6]	1289 (50.5) [n=6]
T_{max} (hr)	2.250 (1.50, 6.00) [n=6]	2.500 (1.50, 3.00) [n=6]	3.000 (2.00, 4.00) [n=6]	3.000 (2.00, 4.00) [n=6]	3.000 (2.50, 3.02) [n=4]	3.000 (2.00, 4.00) [n=4]	4.000 (3.00, 8.00) [n=6]	2.000 (1.50, 4.00) [n=6]
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng*hr/mL)	15050 (44.0) [n=6]	13230 (27.6) [n=6]	21360 (27.4) [n=6]	12900 (44.9) [n=6]	20380 (35.0) [n=4]	13310 (39.0) [n=4]	21390 (15.1) [n=6]	10930 (36.2) [n=6]
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	22680 (46.2) [n=6]	18920 (30.0) [n=6]	35970 (28.8) [n=6]	19200 (44.6) [n=6]	36240 (36.9) [n=4]	19210 (38.8) [n=4]	34880 (21.1) [n=6]	15630 (38.1) [n=6]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	23220 (46.1) [n=6]	19350 (29.4) [n=6]	37270 (28.8) [n=6]	19610 (44.5) [n=6]	37880 (36.2) [n=4]	19580 (39.0) [n=4]	39020 (25.3) [n=6]	15970 (38.0) [n=6]
$AUC_{\%extrap}$	2.294 ± 1.3721 [n=6]	2.205 ± 0.93396 [n=6]	3.496 ± 1.5126 [n=6]	2.109 ± 0.58904 [n=6]	4.337 ± 1.7004 [n=4]	1.869 ± 0.78342 [n=4]	10.52 ± 4.6933 [n=6]	2.118 ± 0.94909 [n=6]

Pharmacokinetic Parameters	Mild RI	Mild RI-Healthy-Control	Moderate RI	Moderate RI-Healthy-Control	Severe RI	Severe RI-Healthy-Control	ESRD	ESRD Healthy-Control
Kel (1/hr)	0.03109 ± 0.0048927 [n=6]	0.02781 ± 0.0032548 [n=6]	0.02580 ± 0.0040347 [n=6]	0.02801 ± 0.0028787 [n=6]	0.02603 ± 0.0025376 [n=4]	0.02886 ± 0.0031258 [n=4]	0.03126 ± 0.0050011 [n=6]	0.02841 ± 0.0029458 [n=6]
$t_{1/2}$ (hr)	22.829 ± 4.0939 [n=6]	25.199 ± 2.8116 [n=6]	27.428 ± 4.3460 [n=6]	24.946 ± 2.3761 [n=6]	26.809 ± 2.5231 [n=4]	24.228 ± 2.5944 [n=4]	22.755 ± 4.4234 [n=6]	24.617 ± 2.5668 [n=6]
MR C_{max}	0.05932 ± 0.019758 [n=6]	0.05548 ± 0.014004 [n=6]	0.06501 ± 0.022446 [n=6]	0.05516 ± 0.016540 [n=6]	0.06212 ± 0.010744 [n=4]	0.06415 ± 0.012804 [n=4]	0.07592 ± 0.010166 [n=6]	0.05394 ± 0.016275 [n=6]
MR AUC_{0-t}	0.05746 ± 0.017838 [n=6]	0.05099 ± 0.010141 [n=6]	0.08712 ± 0.027120 [n=6]	0.05376 ± 0.011483 [n=6]	0.08346 ± 0.019497 [n=4]	0.06185 ± 0.0044706 [n=4]	0.1004 ± 0.015990 [n=6]	0.05063 ± 0.012820 [n=6]
MR AUC_{0-inf}	0.05791 ± 0.017558 [n=6]	0.05166 ± 0.0099369 [n=6]	0.08819 ± 0.026658 [n=6]	0.05434 ± 0.011516 [n=6]	0.08449 ± 0.020238 [n=4]	0.06238 ± 0.0043045 [n=4]	0.1007 ± 0.016003 [n=6]	0.05121 ± 0.012692 [n=6]

Mild RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects With Mild Renal Impairment
Mild RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects With Normal Renal Function Matched to Mild Renal Impaired Subjects
Moderate RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Moderate Renal Impairment
Moderate RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Normal Renal Function Matched to Moderate Renal Impaired Subjects
Severe RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Severe Renal Impairment
Severe RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Normal Renal Function Matched to Severe Renal Impaired Subjects
ESRD: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With End-Stage Renal Disease Requiring Hemodialysis
ESRD Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Normal Renal Function Matched to ESRD Requiring Hemodialysis
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} are presented as Median (Minimum, Maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
MR: metabolite to parent molar ratio of the specified PK parameters
（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-12）

軽度、中等度、重度及び終末期の腎機能障害を有する女性被験者、並びに腎機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、総 KP017 の血漿中薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）を統計学的に比較した結果を表 2.7.6.5.2.3-2～表 2.7.6.5.2.3-5 に示した。

表 2.7.6.5.2.3-2　総 KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（軽度腎機能低下者）

	Mild RI (Test)		Mild RI-Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{max} (ng/mL)	1606	6	1495	6	107.44	71.82 - 160.71	45.68	33.55
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	22680	6	18920	6	119.89	81.04 - 177.36	46.25	30.02
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	23220	6	19350	6	120.01	81.36 - 177.00	46.11	29.43

Mild RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Mild Renal Impairment (test)
Mild RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Normal Renal Function matched to Mild Renal Impaired Subjects (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-13）

表 2.7.6.5.2.3-3 総 KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（中等度腎機能低下者）

	Moderate RI (Test)		Moderate RI-Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{max} (ng/mL)	1679	6	1389	6	120.89	77.26 - 189.15	30.30	56.64
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	35970	6	19200	6	187.36	128.36 - 273.48	28.79	44.62
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	37270	6	19610	6	190.07	130.32 - 277.21	28.76	44.50

Moderate RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Moderate Renal Impairment (test)
Moderate RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Normal Renal Function matched to Moderate Renal Impaired Subjects (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-14）

表 2.7.6.5.2.3-4 総 KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（重度腎機能低下者）

	Severe RI (Test)		Severe RI-Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{max} (ng/mL)	1527	4	1571	4	97.21	53.63 - 176.21	33.78	55.29
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	36240	4	19210	4	188.59	114.05 - 311.86	36.88	38.83
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	37880	4	19580	4	193.48	117.38 - 318.89	36.20	38.97

Severe RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Severe Renal Impairment (test)
Severe RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Normal Renal Function matched to Severe Renal Impaired Subjects (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-15）

表 2.7.6.5.2.3-5 総 KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（終末期腎機能低下者）

	ESRD (Test)		ESRD Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{max} (ng/mL)	1548	6	1289	6	120.10	83.76 - 172.20	10.18	50.46
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	34880	6	15630	6	223.09	163.10 - 305.15	21.06	38.14
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	39020	6	15970	6	244.33	175.92 - 339.35	25.32	38.01

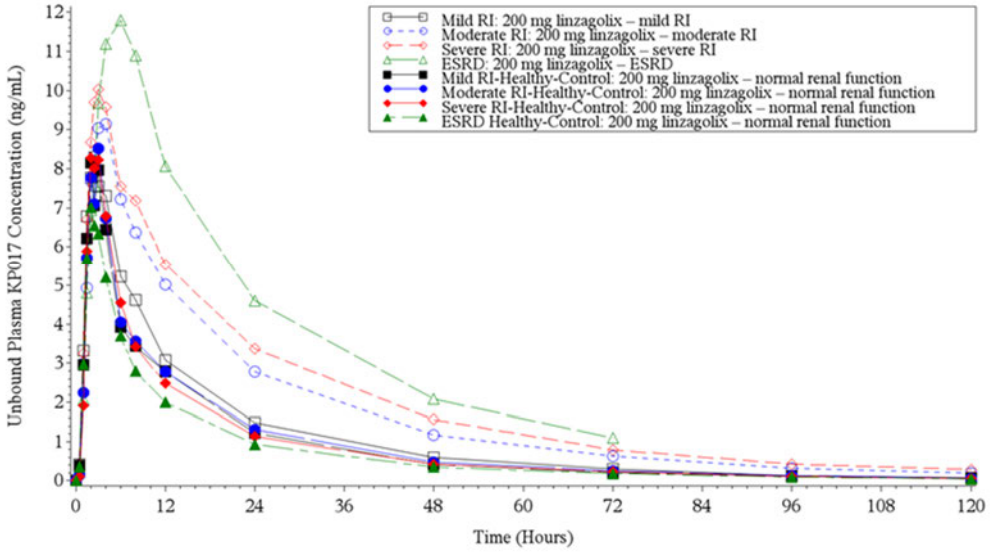
ESRD: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with End-Stage Renal Disease Requiring Hemodialysis (test)
ESRD Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Normal Renal Function matched to ESRD Requiring Hemodialysis (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-16）

血漿中の総 KP017 の薬物動態パラメータに及ぼす腎機能障害の影響は、年齢を共変量とした

解析でも大きな違いはなかった。

2.7.6.5.2.4 血漿中非結合形 KP017

軽度、中等度、重度及び終末期の腎機能障害を有する女性被験者、並びに腎機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、非結合形 KP017 の血漿中濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5.2.4-1 に示した。



（Source: 5.3.3.3.2, Figure 11-4）

図 2.7.6.5.2.4-1　非結合形 KP017 の血漿中濃度推移（腎機能低下者）

軽度、中等度、重度及び終末期の腎機能障害を有する女性被験者、並びに腎機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、非結合形 KP017 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.2.4-1 に示した。

表 2.7.6.5.2.4-1　非結合形 KP017 の血漿中薬物動態パラメータ（腎機能低下者）

Pharmacokinetic Parameters	Mild RI	Mild RI-Healthy-Control	Moderate RI	Moderate RI-Healthy-Control	Severe RI	Severe RI-Healthy-Control	ESRD	ESRD Healthy-Control
C_{maxu} (ng/mL)	8.697 (56.2) [n=6]	8.134 (41.5) [n=6]	9.347 (28.0) [n=6]	7.548 (63.5) [n=6]	9.910 (25.2) [n=4]	8.286 (64.0) [n=4]	12.87 (24.5) [n=6]	6.799 (55.5) [n=6]
AUC_{u0-24} (ng*hr/mL)	81.49 (43.4) [n=6]	71.98 (35.0) [n=6]	118.9 (30.2) [n=6]	70.08 (51.5) [n=6]	132.3 (32.3) [n=4]	70.21 (44.9) [n=4]	177.8 (29.6) [n=6]	57.65 (39.2) [n=6]
AUC_{u0-t} (ng*hr/mL)	122.8 (40.2) [n=6]	102.9 (36.9) [n=6]	200.2 (35.7) [n=6]	104.3 (50.6) [n=6]	235.2 (38.8) [n=4]	101.4 (42.6) [n=4]	289.9 (34.2) [n=6]	82.45 (39.7) [n=6]
AUC_{u0-inf} (ng*hr/mL)	125.7 (39.6) [n=6]	105.3 (36.4) [n=6]	207.4 (36.0) [n=6]	106.5 (50.5) [n=6]	246.5 (39.6) [n=4]	103.3 (42.5) [n=4]	323.9 (37.0) [n=6]	84.22 (39.5) [n=6]
F_u	0.005547 ± 0.0013504 [n=6]	0.005459 ± 0.00049042 [n=6]	0.005588 ± 0.00054533 [n=6]	0.005452 ± 0.00050952 [n=6]	0.006599 ± 0.0012807 [n=4]	0.005292 ± 0.00047657 [n=4]	0.008507 ± 0.0019103 [n=6]	0.005287 ± 0.00040343 [n=6]
MR C_{maxu}	0.3861 ± 0.18212 [n=6]	0.3859 ± 0.11923 [n=6]	0.3621 ± 0.21245 [n=6]	0.3716 ± 0.12216 [n=6]	0.3716 ± 0.068325 [n=4]	0.4413 ± 0.12861 [n=4]	0.4938 ± 0.069680 [n=6]	0.3844 ± 0.13506 [n=6]

Pharmacokinetic Parameters	Mild RI	Mild RI-Healthy-Control	Moderate RI	Moderate RI-Healthy-Control	Severe RI	Severe RI-Healthy-Control	ESRD	ESRD Healthy-Control
MR AUC_{u0-t}	0.3711 ± 0.16762 [n=6]	0.3505 ± 0.083543 [n=6]	0.4814 ± 0.27200 [n=6]	0.3603 ± 0.080318 [n=6]	0.4955 ± 0.10165 [n=4]	0.4216 ± 0.068793 [n=4]	0.6540 ± 0.11767 [n=6]	0.3568 ± 0.095748 [n=6]

Mild RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects With Mild Renal Impairment
Mild RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects With Normal Renal Function Matched to Mild Renal Impaired Subjects
Moderate RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Moderate Renal Impairment
Moderate RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Normal Renal Function Matched to Moderate Renal Impaired Subjects
Severe RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Severe Renal Impairment
Severe RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Normal Renal Function Matched to Severe Renal Impaired Subjects
ESRD: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With End-Stage Renal Disease Requiring Hemodialysis
ESRD Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Normal Renal Function Matched to ESRD Requiring Hemodialysis
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
MR: metabolite to parent molar ratio of the specified PK parameters
（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-17）

軽度、中等度、重度及び終末期の腎機能障害を有する女性被験者、並びに腎機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、非結合形 KP017 の血漿中薬物動態パラメータ（C_{maxu}、AUC_{u0-t} 及び AUC_{u0-inf}）を統計学的に比較した結果を表 2.7.6.5.2.4-2～表 2.7.6.5.2.4-5 に示した。

表 2.7.6.5.2.4-2　非結合型 KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（軽度腎機能低下者）

	Mild RI (Test)		Mild RI-Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{maxu} (ng/mL)	8.697	6	8.134	6	106.92	65.71 - 173.98	56.17	41.48
AUC_{u0-t} (ng*hr/mL)	122.8	6	102.9	6	119.32	80.81 - 176.18	40.16	36.93
AUC_{u0-inf} (ng*hr/mL)	125.7	6	105.3	6	119.39	81.28 - 175.36	39.58	36.39

Mild RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Mild Renal Impairment (test)
Mild RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Normal Renal Function matched to Mild Renal Impaired Subjects (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-18）

表 2.7.6.5.2.4-3　非結合型 KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（中等度腎機能低下者）

	Moderate RI (Test)		Moderate RI-Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{maxu} (ng/mL)	9.347	6	7.548	6	123.84	76.94 - 199.32	27.96	63.47
AUC_{u0-t} (ng*hr/mL)	200.2	6	104.3	6	191.94	124.01 - 297.07	35.74	50.64
AUC_{u0-inf} (ng*hr/mL)	207.4	6	106.5	6	194.66	125.75 - 301.34	36.00	50.46

Moderate RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Moderate Renal Impairment (test)
Moderate RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Normal Renal Function matched to Moderate Renal Impaired Subjects (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-19）

表 2.7.6.5.2.4-4　非結合型 KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（重度腎機能低下者）

	Severe RI (Test)		Severe RI-Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{maxu} (ng/mL)	9.910	4	8.286	4	119.60	64.47 - 221.85	25.16	63.97
AUC_{u0-t} (ng*hr/mL)	235.2	4	101.4	4	232.02	135.43 - 397.49	38.81	42.59
AUC_{u0-inf} (ng*hr/mL)	246.5	4	103.3	4	238.66	138.72 - 410.61	39.59	42.54

Severe RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Severe Renal Impairment (test)
Severe RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Normal Renal Function matched to Severe Renal Impaired Subjects (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-20）

表 2.7.6.5.2.4-5　非結合型 KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（終末期腎機能低下者）

	ESRD (Test)		ESRD Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
C_{maxu} (ng/mL)	12.87	6	6.799	6	189.27	123.98 - 288.96	24.53	55.50
AUC_{u0-t} (ng*hr/mL)	289.9	6	82.45	6	351.60	241.59 - 511.70	34.24	39.69
AUC_{u0-inf} (ng*hr/mL)	323.9	6	84.22	6	384.61	261.29 - 566.14	36.96	39.50

ESRD: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with End-Stage Renal Disease Requiring Hemodialysis (test)
ESRD Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Normal Renal Function matched to ESRD Requiring Hemodialysis (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-21）

血漿中の非結合形 KP017 の薬物動態パラメータに及ぼす腎機能障害の影響は、年齢を共変量とした解析でも大きな違いはなかった。

2.7.6.5.2.5 尿中 KLH-2109

軽度、中等度、重度及び終末期の腎機能障害を有する女性被験者、並びに腎機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、KLH-2109 の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.2.5-1 に示した。

表 2.7.6.5.2.5-1　KLH-2109 の尿中薬物動態パラメータ（腎機能低下者）

Pharmacokinetic Parameters	Mild RI	Mild RI-Healthy-Control	Moderate RI	Moderate RI-Healthy-Control	Severe RI	Severe RI-Healthy-Control	ESRD	ESRD Healthy-Control
CumAe (mg)	40.46 (29.3) [n=6]	34.65 (26.8) [n=6]	19.02 (31.6) [n=6]	32.31 (20.0) [n=6]	5.444 (87.1) [n=4]	32.14 (10.8) [n=4]	0.1068 (98.1) [n=2]	33.42 (10.6) [n=6]
Cum%Dose (%)	20.95 ± 6.1864 [n=6]	17.84 ± 4.8277 [n=6]	9.907 ± 3.2407 [n=6]	16.41 ± 3.0315 [n=6]	3.320 ± 2.2059 [n=4]	16.14 ± 1.7322 [n=4]	0.06264 ± 0.046338 [n=2]	16.79 ± 1.7336 [n=6]
CLr (mL/hr)	100.0 ± 34.306 [n=6]	93.14 ± 25.660 [n=6]	45.67 ± 18.959 [n=6]	90.66 ± 29.792 [n=6]	14.99 ± 10.889 [n=4]	102.9 ± 24.847 [n=4]	0.3992 ± 0.37095 [n=2]	104.0 ± 19.647 [n=6]

Mild RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects With Mild Renal Impairment
Mild RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects With Normal Renal Function Matched to Mild Renal Impaired Subjects
Moderate RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Moderate Renal Impairment
Moderate RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Normal Renal Function Matched to Moderate Renal Impaired Subjects
Severe RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Severe Renal Impairment
Severe RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Normal Renal Function Matched to Severe Renal Impaired Subjects
ESRD: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With End-Stage Renal Disease Requiring Hemodialysis
ESRD Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Normal Renal Function Matched to ESRD Requiring Hemodialysis
CumAe are presented as geometric mean and geometric CV%
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-22）

軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する女性被験者、並びに腎機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、KLH-2109 の尿中薬物動態パラメータを統計学的に比較した結果を表 2.7.6.5.2.5-2～表 2.7.6.5.2.5-4 に示した。

表 2.7.6.5.2.5-2　KLH-2109 の尿中薬物動態パラメータの統計学的比較（軽度腎機能低下者）

	Mild RI (Test)		Mild RI-Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
CumAe (mg)	40.46	6	34.65	6	116.77	87.53 - 155.79	29.31	26.81

Mild RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Mild Renal Impairment (test)
Mild RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Normal Renal Function matched to Mild Renal Impaired Subjects (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-23）

表 2.7.6.5.2.5-3 KLH-2109 の尿中薬物動態パラメータの統計学的比較（中等度腎機能低下者）

	Moderate RI (Test)		Moderate RI-Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
CumAe (mg)	19.02	6	32.31	6	58.86	44.87 - 77.21	31.64	19.99

Moderate RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Moderate Renal Impairment (test)
Moderate RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Normal Renal Function matched to Moderate Renal Impaired Subjects (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-24）

表 2.7.6.5.2.5-4　KLH-2109 の尿中薬物動態パラメータの統計学的比較（重度腎機能低下者）

	Severe RI (Test)		Severe RI-Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
CumAe (mg)	5.444	4	32.14	4	16.94	8.10 - 35.41	87.09	10.84

Severe RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Severe Renal Impairment (test)
Severe RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Normal Renal Function matched to Severe Renal Impaired Subjects (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-25）

年齢を共変量とした追加解析では、尿中 KLH-2109 の CumAe に対する腎機能低下の影響は認められなかった。

2.7.6.5.2.6 尿中 KP017

軽度、中等度、重度及び終末期の腎機能障害を有する女性被験者、並びに腎機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、KP017 の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.2.6-1 に示した。

表 2.7.6.5.2.6-1　KP017 の尿中薬物動態パラメータ（腎機能低下者）

Pharmacokinetic Parameters	Mild RI	Mild RI-Healthy-Control	Moderate RI	Moderate RI-Healthy-Control	Severe RI	Severe RI-Healthy-Control	ESRD	ESRD Healthy-Control
CumAe (mg)	20.42 (20.9) [n=6]	17.44 (17.7) [n=6]	14.18 (21.6) [n=6]	17.91 (25.1) [n=6]	3.445 (89.2) [n=4]	19.41 (24.3) [n=4]	0.1284 (11.6) [n=2]	16.15 (27.0) [n=6]
CLr (mL/hr)	931.5 ± 287.19 [n=6]	933.9 ± 161.46 [n=6]	414.5 ± 152.91 [n=6]	954.6 ± 208.80 [n=6]	107.9 ± 58.929 [n=4]	1018 ± 140.57 [n=4]	3.320 ± 1.2558 [n=2]	1037 ± 122.99 [n=6]

Mild RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects With Mild Renal Impairment
Mild RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects With Normal Renal Function Matched to Mild Renal Impaired Subjects
Moderate RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Moderate Renal Impairment
Moderate RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Normal Renal Function Matched to Moderate Renal Impaired Subjects
Severe RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Severe Renal Impairment
Severe RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Normal Renal Function Matched to Severe Renal Impaired Subjects
ESRD: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With End-Stage Renal Disease Requiring Hemodialysis
ESRD Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) – Female Subjects With Normal Renal Function Matched to ESRD Requiring Hemodialysis
CumAe are presented as geometric mean and geometric CV%
CLr are presented as arithmetic mean ± SD
（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-26）

軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する女性被験者、並びに腎機能が正常な健康女性被験者（対照群）を対象に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの、KP017 の尿中薬物動態パラメータを統計学的に比較した結果を表 2.7.6.5.2.6-2～表 2.7.6.5.2.6-4 に示した。

表 2.7.6.5.2.6-2　KP017 の尿中薬物動態パラメータの統計学的比較（軽度腎機能低下者）

	Mild RI (Test)		Mild RI-Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
CumAe (mg)	20.42	6	17.44	6	117.05	95.77 - 143.06	20.90	17.69

Mild RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Mild Renal Impairment (test)
Mild RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Normal Renal Function matched to Mild Renal Impaired Subjects (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-27）

表 2.7.6.5.2.6-3　KP017 の尿中薬物動態パラメータの統計学的比較（中等度腎機能低下者）

	Moderate RI (Test)		Moderate RI-Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
CumAe (mg)	14.18	6	17.91	6	79.15	62.16 - 100.79	21.60	25.09

Moderate RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Moderate Renal Impairment (test)
Moderate RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Normal Renal Function matched to Moderate Renal Impaired Subjects (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-28）

表 2.7.6.5.2.6-4　KP017 の尿中薬物動態パラメータの統計学的比較（重度腎機能低下者）

	Severe RI (Test)		Severe RI-Healthy-Control (Reference)					
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV% (test)	Inter-subject CV% (reference)
CumAe (mg)	3.445	4	19.41	4	17.75	8.15 - 38.66	89.17	24.27

Severe RI: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Severe Renal Impairment (test)
Severe RI-Healthy-Control: a Single Oral Dose of 200 mg Linzagolix (2 x 100 mg tablets) - Female Subjects with Normal Renal Function matched to Severe Renal Impaired Subjects (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Cohort specific residual variance from ANOVA.
（Source: 5.3.3.3.2, Table 11-29）

年齢を共変量とした追加解析では、尿中 KP017 の CumAe に対する腎機能低下の影響は認められなかった。

2.7.6.5.3 安全性

本試験では、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。腎機能低下者では軽度の有害事象が 4 例（18%）に 4 件、健康被験者では軽度の有害事象が 1 例（9%）に 1 件認められた。治験責任医師により頭痛（終末期腎機能低下者）及び腹痛（健康被験者）の 2 件は治験薬との因果関係ありと判定され、その他の 3 件は治験薬との因果関係なしと判定された。いずれの事象も回復した。本試験では、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図のデータに、臨床的に問題となる所見は認められなかった。腎機能低下者では治験薬投与後に基準値外の臨床検査値が認められたが、治験薬投与前にも認められていた。全コホートを通じて一部の被験者で、QTcF 値が 450 msec 超及び/又はベースラインからの変化量が 30 msec 超であった（軽度 2 例、中等度 4 例、重度 1 例、終末期 4 例、健康被験者 2 例）。QTcF の異常値は、時間又は腎機能障害の重症度と関連する傾向は認められなかった。

2.7.6.5.4 結論

- KLH-2109 200 mg を投与したときの血漿中総 KLH-2109 の薬物動態に腎機能障害は大きな影響を及ぼさなかった。
  - 血漿中の総 KLH-2109 の曝露（AUC）は、健康被験者と比較して、軽度、中等度、重度及び終末期腎機能低下者でそれぞれ 10%、19%、46%及び 22%増加した。90%信頼区間の上限は 142%～218%であり、終末期腎機能低下者では 160%であった。C_{max} は、健康被験者と比較して、軽度、中等度、重度及び終末期腎機能低下者でそれぞれ 3%、4%、0%及び −17%変動した。
- 腎機能障害により非結合形 KLH-2109 のバイオアベイラビリティは増加し、重度及び終末期の腎機能低下者では平均曝露が約 2 倍に増加した。
  - 血漿中の非結合形 KLH-2109 の曝露（AUC_u）は、健康被験者と比較して、軽度、中等度、重度及び終末期腎機能低下者でそれぞれ 21%、62%、103%及び 110%増加した（以下同順）。90%信頼区間の上限はそれぞれ 179%、261%、301%及び 284%であった。C_{maxu} はそれぞれ 13%、42%、39%及び 41%増加したが、顕著な変動は認められなかった。
  - F_u はそれぞれ約 10%、43%、41%及び 74%増加した。
- 腎機能障害は KLH-2109 200 mg 投与後の血漿中総 KP017 濃度の C_{max} に大きな影響を及ぼさなかったが、中等度、重度及び終末期腎機能低下者の総 KP017 の AUC を増加させた。
  - 血漿中総 KP017 の曝露（AUC）は、健康被験者と比較して、軽度、中等度、重度及び終末期腎機能低下者でそれぞれ 20%、90%、93%及び 144%増加した（以下同順）。C_{max} はそれぞれ 7%、21%、−3%及び 20%変動し、顕著な変化は認められなかった。
- 腎機能障害により非結合形 KP017 の曝露は増加し、重度及び終末期腎機能低下者では平均曝露が顕著に増加した。
  - 血漿中の非結合形 KP017 の曝露（AUC_u）は、健康被験者と比較して、軽度、中等度、重度及び終末期腎機能低下者でそれぞれ 19%、95%、139%及び 285%増加した（以下同順）。C_{maxu} はそれぞれ 7%、24%、20%及び 89%増加した。
  - F_u はそれぞれ約 2%、2%、25%及び 61%増加し、軽度及び中等度腎機能低下者では変化せず、重度及び終末期腎機能低下者で増加した。
- 健康被験者と比較して、軽度腎機能障害は KLH-2109 及び KP017 の尿中排泄量に大きな影響を及ぼさなかった。KLH-2109 の尿中排泄量は、健康被験者と比較して、中等度、重度及び終末期腎機能低下者でそれぞれ約 41%、83%及び 99%超減少した。同様に、KP017 の尿中排泄量は、健康被験者と比較して、中等度、重度及び終末期腎機能低下者でそれぞれ約 21%、82%及び 99%超減少した。
- 腎機能障害を有する女性被験者及び健康女性被験者に KLH-2109 200 mg（2×100 mg 錠）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

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

添付資料 5.3.3.4.1（参考資料）

2.7.6.6.1 試験方法

治験の標題：
An open-label single sequence, cross-over drug-drug interaction study, investigating the effect of OBE2109 on the pharmacokinetics of CYP3A4 substrate[midazolam] and the effect of food on the pharmacokinetics of OBE2109

治験実施医療機関：
イギリスの 1 施設

治験期間：
治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発のフェーズ：
第 I 相

目的：
主要目的
1.ミダゾラム（単回投与）及び主要代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態に及ぼす KLH-2109（反復投与）の影響を評価する。
2. KLH-2109 の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する。

副次目的
1. ミダゾラム及び KLH-2109 を併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
2. 食後又は空腹時に KLH-2109 を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：
本試験は、妊娠可能な健康女性を対象とした、非盲検、single-sequence、クロスオーバー試験であり、CYP3A4 の基質であるミダゾラムの単回経口投与時の薬物動態に及ぼす KLH-2109 200 mg の反復経口投与の影響、並びに KLH-2109 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。
被験者は、治験薬投与 21 日前にスクリーニングのために来院した。試験期間中は、治験実施医療機関へ計 7 泊（ステージ 1 に 3 泊、ステージ 2 及び 3 に各 2 泊）入院し、計 8 回外来受診した。

ステージ 1：被験者は治験実施医療機関に 3 日間入院した。Day 1 にミダゾラム 2 mg を単回経口投与し、Day 2 の朝食後（高脂肪食）に KLH-2109 200 mg を単回経口投与した [1)]。すべての安全性評価及び薬物動態測定用の採血完了後、Day 3 に退院した。

ステージ 2：Day 5 の夕方、被験者は 2 泊の入院のため治験実施医療機関に再来院した。Day 6 から 7 日間、KLH-2109 200 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与した。ステージ 1 の Day 2 と同様に、Day 6 に薬物動態測定用の採血を実施した。Day 7 の投与及び薬物動態測定用の採血後に退院した。Day 12 まで毎日来院し、薬物動態測定用の採血及び KLH-2109 の空腹時経口投与を実施した。

ステージ 3：Day 12 の夕方、被験者は 2 泊の入院のため治験実施医療機関に再来院した。Day 13 にミダゾラム 2 mg を単回経口投与し、KLH-2109 200 mg を空腹時に経口投与した。ステージ 1 の Day 1 と同様に、薬物動態測定用の採血を実施した。すべての安全性評価及び薬物動態測定用の採血完了後、Day 14 に退院した。

Day 20 に被験者は、試験終了時の身体検査及び安全性評価（バイタルサイン、心電図、臨床検査及び血清妊娠検査）のため再来院した。

総試験期間はスクリーニング来院後 21 日間を含めて 42 日間であった。

被験者数（計画時及び解析時）：
1) 計画時：24 例
2) 解析時：22 例

診断及び組入れ基準：
以下の基準をすべて満たした被験者が組み入れられた。
1) 18～55 歳の健康女性被験者（既往歴、身体検査、心電図及び臨床検査により判断）。
2) 本試験への参加について自由意思による同意を文書で得られた被験者。
3) 治験薬の初回投与前 6 ヵ月から試験終了まで禁煙（電子タバコを含む）ができる被験者。
4) BMI が 18.5～30 kg/m^2 の被験者。
5) 妊娠する可能性がある女性の場合、試験期間中及び治験終了後の次の月経まで、極めて有効性の高い避妊法に加え、許容可能なバリア法により避妊する意思がある被験者（被験者はこの期間中に生じた妊娠を報告しなければならない）。
・極めて有効性の高い避妊法とは、正しく使用したときに失敗する確率が低い避妊法（年 1%未満）と定義した。混合ホルモン避妊薬（経口、膣内、経皮）、プロゲストーゲン単独避妊薬（経口、注射、埋め込

み式）、子宮内ホルモン放出システム、子宮内避妊器具、不妊手術、両側卵管結紮術、パートナーの精管切除術、本人の選択により通常の生活習慣の一部として実践している真の禁欲状態（カレンダー式、排卵日式、症状体温法、排卵後避妊法、試験期間中の禁欲の自己申告、膣外射精などの周期的な禁欲は認められない）が含まれる。
・許容可能なバリア法とは、パートナーのコンドーム使用、被験者の閉鎖キャップ、ダイアフラム又はスポンジと殺精子剤（フォーム、ジェル、フィルム、クリーム又は坐剤）の併用のいずれかと定義した。
6) The Over-Volunteering-Prevention System にデータ入力することを同意した被験者。
7) 主治医により本試験への登録を妨げるような既往歴が過去 12 ヵ月以内にないことを確認された被験者。
8) スクリーニング時及び治験実施医療機関の各入院時に妊娠検査が陰性の被験者。
9) 治験の手順及び制限事項を遵守する理解力、能力及び意思のある被験者。

治験薬：
被験薬：KLH-2109
用量及び投与方法：KLH-2109 として 200 mg（100 mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回経口投与

投与期間：
試験期間中、各被験者に計 9 回の治験薬が投与された。

評価基準：
主要評価項目
1. CYP3A4 誘導
ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} 及び AUC：CYP3A4 基質及び KLH-2109 併用投与時と CYP3A4 基質単独投与時の幾何平均比の 90% CI
2. 食事の影響
KLH-2109 及び KP017（主要代謝物）の C_{max} 及び AUC：食後投与時と空腹時投与時の幾何平均比の 90% CI

副次評価項目
1. 安全性評価項目
有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

統計手法：
薬物動態パラメータは、計画上の採血時点を用いたノンコンパートメント解析（モデルに依存しない解析）により算出した。
定量下限値未満の KLH-2019、KP017、ミダゾラム、1-ヒドロキシミダゾラム濃度は、BLQ とした。薬物動態変数を算出する前に、欠測値として扱った定量可能な濃度間の BLQ の値を除き、吸収相のすべての BLQ の値は 0 で置換した。濃度が報告されなかった消失相の BLQ の値は薬物動態解析から除外した。
投与前濃度が C_{max} の 5%以下の場合、被験者のデータは調整なしにすべての薬物動態測定及び計算に含めた。
投与前濃度が C_{max} の 5%を超えていた場合、すべての統計学的評価から除外した。

消失速度定数（Kel）は WinNonlin を用いて、消失相にわたる経時的な血漿中濃度を対数変換し、線形回帰により自動的に決定した。半減期（$t_{1/2}$）は ln2/Kel として算出した。C_{max} 及び t_{max} は実測値から読み取った。AUC_{0-t} は、線形台形法を用いて、血漿中の最終定量可能な濃度により算出し、消失相速度定数を用いて無限大に外挿した（$\%AUC_{extra}$ が 20%より低い場合のみ）。24 時間後に濃度を測定しなかった場合、AUC_{0-24} も外挿濃度を用いた線形台形法を用いて算出した。

$\%AUC_{extra}$ が 20%を超える場合、Kel、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、Vd/F 及び $t_{1/2}$ は、個々の一覧表でのみ示した。

CYP3A4 誘導
自然対数変換した C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$について、治療（ミダゾラム/KLH-2109 併用投与及びミダゾラム単独投与）を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果分散分析を行った。主要な薬物動態パラメータである C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比（ミダゾラム単独投与に対するミダゾラム/KLH-2109 併用投与）について、逆変換した 90% CI を算出した。これらの CI を用いて、ミダゾラム及びその主要代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムに対する KLH-2109 の反復投与の影響を評価した。

比の 90% CI が 80～125%の範囲内である場合は、有意な差は認められないことから、ミダゾラムとその主要代謝物の薬物動態プロファイルに対する KLH-2109 の反復投与の影響は認められない（KLH-2109 による有意な CYP3A4 誘導が認められない）と結論付けた。

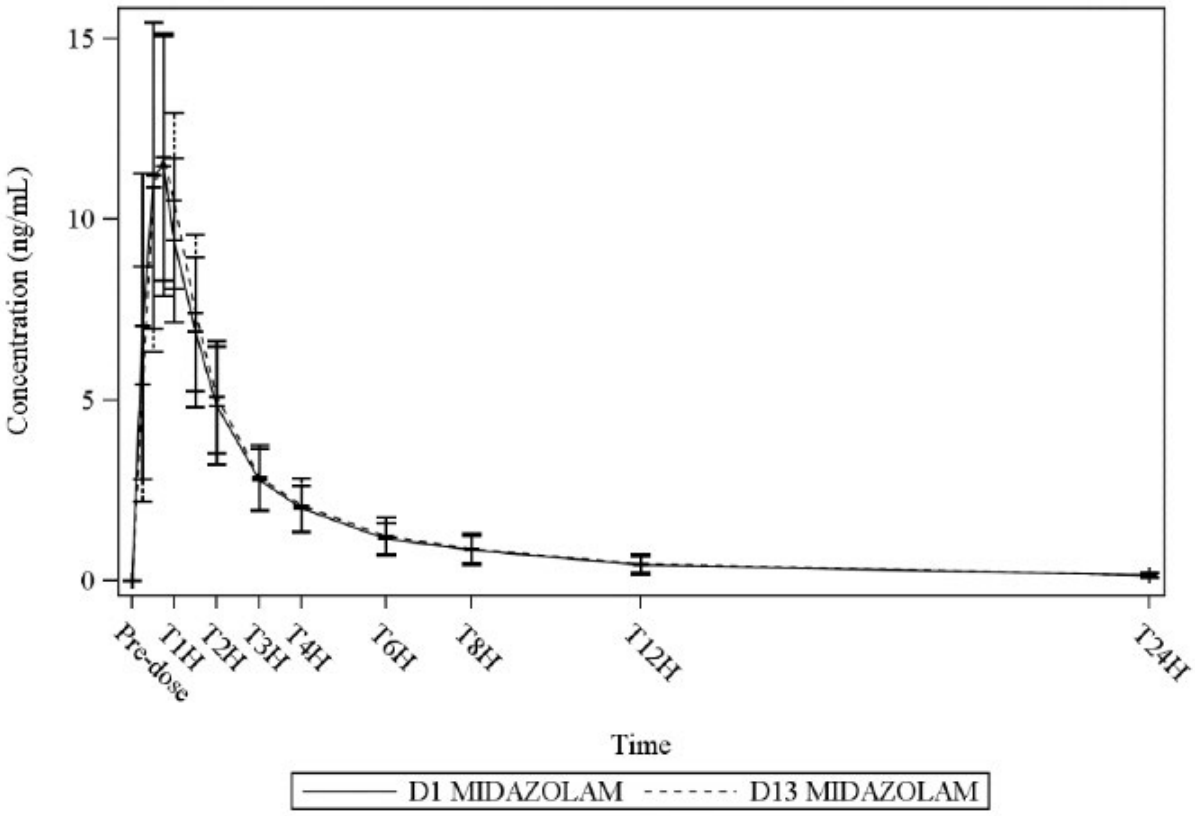
食事の影響
食後及び空腹時条件下での自然対数変換した C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$値について、条件（食後又は空腹時）を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果分散分析を行った。主要薬物動態パラメータである C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比（空腹時 KLH-2109 に対する食後 KLH-2109）について、逆変換した 90% CI を算出した。これらの CI を用いて、KLH-2109 及びその主な代謝物である KP017 に対する潜在的な食事の影響を評価した。
比の 90% CI が 80～125%の範囲内である場合は、有意な差は認められないことから、KLH-2109 とその主要代

謝物の薬物動態プロファイルに対する食事の影響がないと結論付けた。

2.7.6.6.2 薬物動態

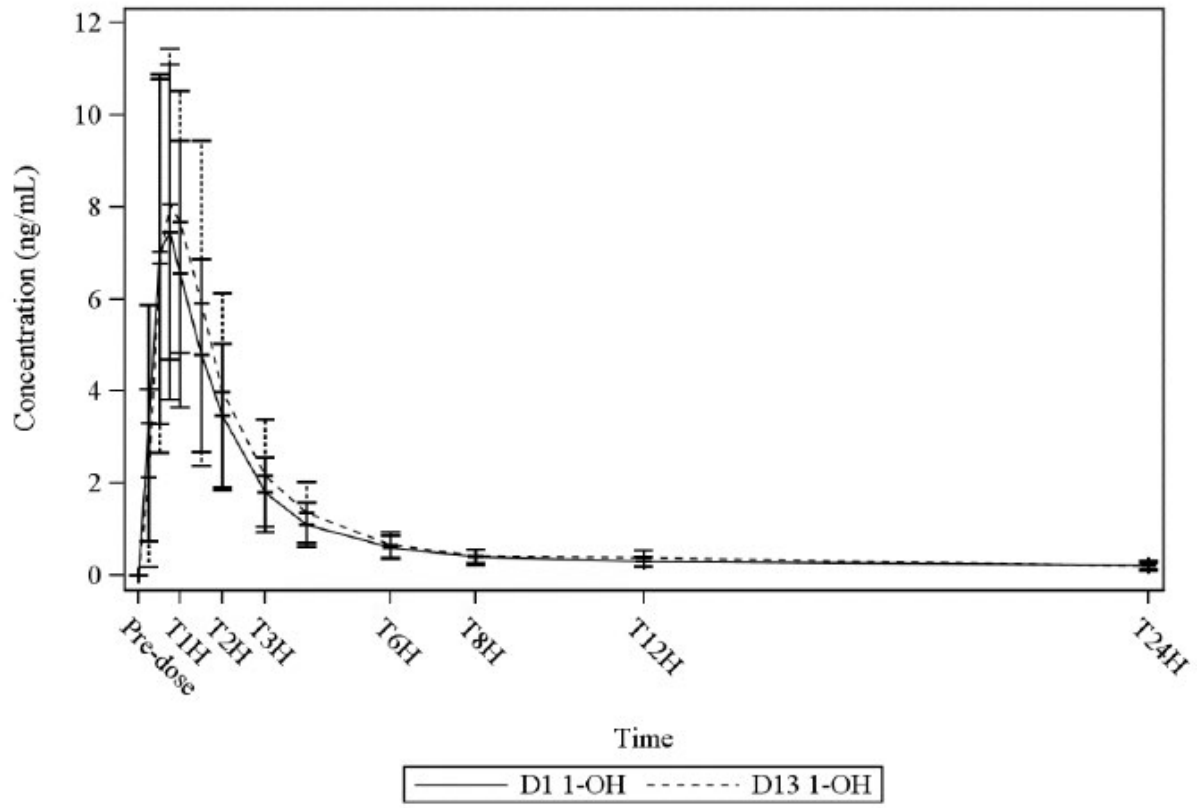
KLH-2109 併用投与時のミダゾラムの血漿中濃度推移を図 2.7.6.6.2-1 に、1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度推移を図 2.7.6.6.2-2 に、ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミタゾラムの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.6.2-1 に、ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミタゾラムの血漿中薬物濃度パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.6.2-2 に示した。

ミダゾラム単回投与時の薬物動態に及ぼす KLH-2109 反復投与の影響について統計解析を行った結果、ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム（主要代謝物）の C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の 90% CI はいずれも生物学的同等性の範囲内である 80%～125%であった。したがって、ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態に及ぼす KLH-2109 反復投与の影響はなく、KLH-2109 による CYP3A4 の誘導は認められなかった。



Error bars indicate SD
Cross-reference: PK Report: Figure 7 [Appendix 16.5.3]
(Source: 5.3.3.4.1 Figure 13)

図 2.7.6.6.2-1　　ミダゾラムの血漿中濃度推移（KLH-2109 併用）



Error bars indicate SD
Cross-reference: PK Report: Figure 9 [Appendix 16.5.3]
(Source: 5.3.3.4.1 Figure 15)

図 2.7.6.6.2-2　　1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度推移（KLH-2109 併用）

表 2.7.6.6.2-1　　ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミタゾラムの血漿中薬物動態パラメータ（KLH-2109 併用）

PK parameter	Statistics	MIDAZOLAM (D1)	1-OH (D1)	MIDAZOLAM (D13)	1-OH (D13)
C_{max} (ng/mL)	N	22	22	22	22
	Mean±SD	12.960±3.146	8.746±3.380	12.835±3.062	9.513±3.721
	SEM	0.671	0.721	0.653	0.793
	GM	12.609	8.150	12.518	8.915
	%CV	24.272	38.646	23.856	39.114
	Min/Median/Max	8.67/12.500/19.80	3.84/7.945/16.30	8.16/12.500/21.40	4.48/8.380/19.70
T_{max} (h)	N	22	22	22	22
	Mean±SD	0.716±0.330	0.739±0.313	0.670±0.210	0.795±0.305
	SEM	0.070	0.067	0.045	0.065
	GM	0.648	0.687	0.636	0.739
	%CV	46.096	42.399	31.275	38.353
	Min/Median/Max	0.25/0.750/1.50	0.50/0.625/1.50	0.25/0.750/1.00	0.25/0.750/1.50
$T_{1/2}$ (h)	N	22	20*	22	19**
	Mean±SD	4.404±1.098	7.123±4.186	4.456±1.282	6.657±4.040
	SEM	0.234	0.936	0.273	0.927
	GM	4.275	6.141	4.262	5.551
	%CV	24.923	58.775	28.767	60.685
	Min/Median/Max	2.78/4.140/6.54	2.03/6.420/20.87	2.24/4.455/6.48	2.05/5.790/15.93
AUC_{0-24} (ng/mL.h)	N	22	22	22	22
	Mean±SD	32.692±8.615	21.090±7.502	33.805±10.606	23.612±9.329
	SEM	1.837	1.599	2.261	1.989
	GM	31.560	19.950	32.188	22.084
	%CV	26.352	35.572	31.375	39.509
	Min/Median/Max	19.36/33.435/48.99	10.91/18.935/37.55	18.42/32.750/55.07	11.37/20.570/47.99
AUC_{0-t} (ng/mL.h)	N	22	22	22	22
	Mean±SD	31.270±8.811	20.677±7.819	33.078±11.147	22.876±9.670
	SEM	1.878	1.667	2.377	2.062
	GM	30.053	19.395	31.252	21.183

PK parameter	Statistics	MIDAZOLAM (D1)	1-OH (D1)	MIDAZOLAM (D13)	1-OH (D13)
	%CV	28.177	37.813	33.700	42.271
	Min/Median/Max	17.95/31.610/48.99	10.17/18.935/37.55	17.19/31.595/55.07	10.57/20.175/47.99
$AUC_{0-\infty}$ (ng/mL.h)	N	22	20*	22	19**
	Mean±SD	33.033±9.038	22.136±8.885	34.342±11.360	25.002±10.939
	SEM	1.927	1.987	2.422	2.510
	GM	31.806	20.694	32.524	22.984
	%CV	27.361	40.139	33.078	43.752
	Min/Median/Max	19.36/34.155/50.61	11.25/20.440/44.95	18.16/33.000/58.50	11.61/22.410/51.05

*For 1-OH: $AUC_{0-\infty}$, Kel and $t_{1/2}$ values not taken into account for the following subjects due to %AUCextra>20%: [redacted] (%AUCextra=22.14%) and [redacted] (22.99%).
Cross-reference: PK Report: Tables 14 & 17 [Appendix 16.5.3]
(Source: 5.3.3.4.1 Table 10)

表 2.7.6.6.2-2　　ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミタゾラムの血漿中薬物濃度パラメータの統計学的比較（KLH-2109 併用）

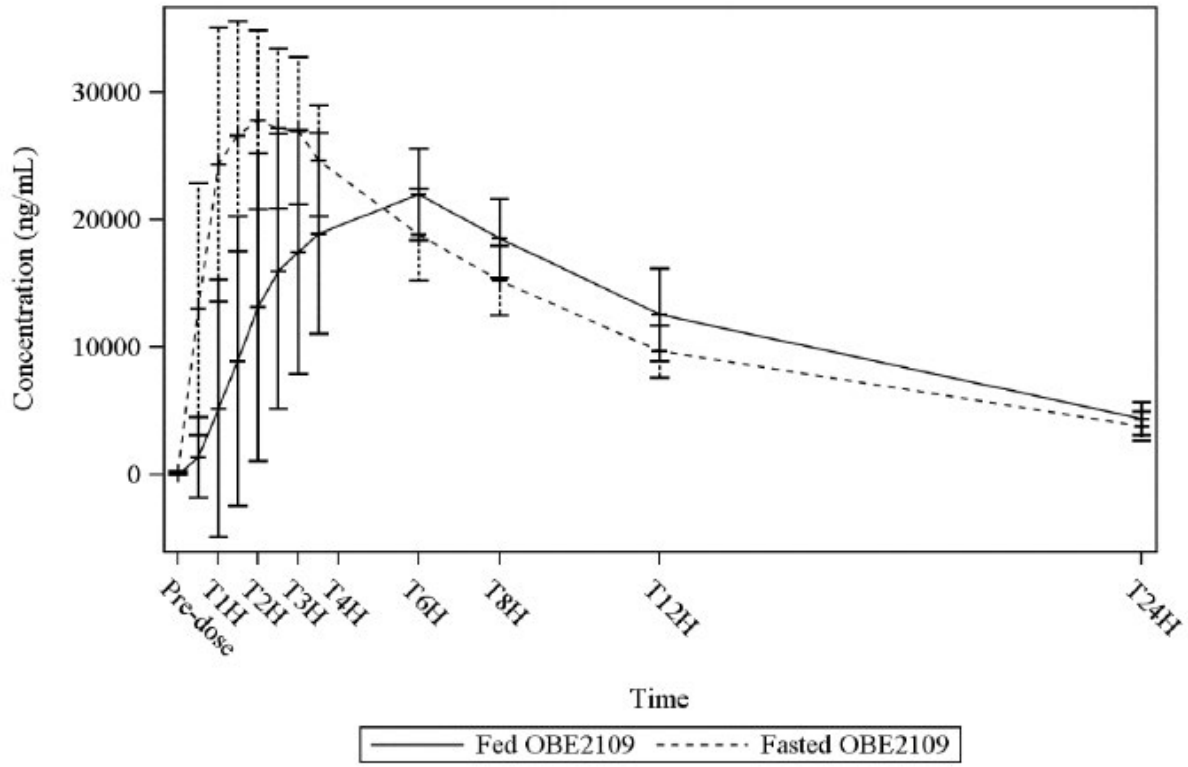
Studied compound	PK parameter	Midazolam&OBE2109/ midazolam alone ratio of GMs (%)	2-sided 90% CI	Intra-Subject %CV
Midazolam	C_{max}	99.27%	[92.61%;106.41%]	13.4426
	AUC_{0-24}	101.99%	[96.24%;108.09%]	11.2280
	AUC_{0-t}	103.99%	[97.61%;110.79%]	12.2496
	$AUC_{0-\infty}$	102.26%	[96.35%;108.53%]	11.5021
1-OH metabolite	C_{max}	109.39%	[98.88%;121.00%]	19.6407
	AUC_{0-24}	110.70%	[105.04%;116.65%]	10.1284
	AUC_{0-t}	109.22%	[103.46%;115.30%]	10.4652
	$AUC_{0-\infty}$	108.51%	[103.47%;113.81%]	7.9928

Source Table 66 PK Report; [Appendix 16.5.3]
(Source: 5.3.3.4.1 Table 12)

Day 2（食後）及び Day 6（空腹時）における KLH-2109 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.6.2-3 に、KP017 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.6.2-4 に、食後及び空腹時における KLH-2109 及び KP017 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.6.2-3 に、KLH-2109 及び KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.6.2-4 に示した。

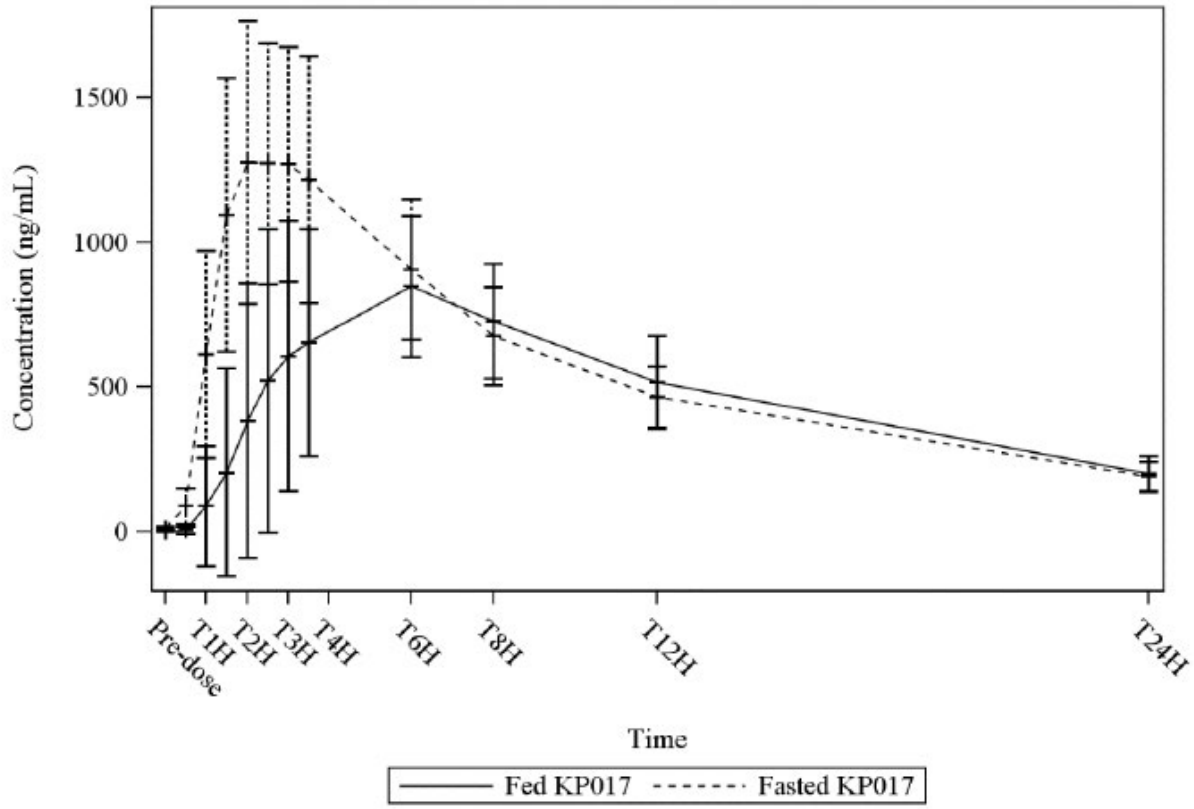
高脂肪食摂取後に KLH-2109 を投与したとき、t_{max} がわずかに遅延し、C_{max} が 18.35%減少した。t_{max} の中央値は空腹時で 2.0 時間、食後で 4.75 時間、C_{max} の平均値は空腹時で 32159 ng/mL、食後で 26359 ng/mL であった。$AUC_{0-\infty}$は食事の有無によらず同程度であった（空腹時 343453 ng/mL•h、食後 331849 ng/mL•h）。

KLH-2109 の薬物動態に及ぼす食事の影響について統計解析を行った結果、KLH-2109 の C_{max} の幾何平均比の 90% CI は 76.45%～87.20%であり、80%～125%の生物学的同等性の範囲内に含まれていなかった。AUC の比（AUC_{fed}/AUC_{fasted}、99.51%）の 90% CI は 96.79%～102.31%であり、生物学的同等性の範囲内である 80%～125%であった。同様に、代謝物である KP017 の C_{max} は食事により減少し、幾何平均比の 90% CI（58.73%; 72.13%）は生物学的同等性の範囲外であったが、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の 90% CI（82.26%; 91.12%）は生物学的同等性の範囲内であった。また、KP017 の AUC_{0-24} 及び AUC_{0-t} の幾何平均比の 90% CI（いずれも 79.85%; 86.14%）は生物学的同等性の範囲外であった。



Error bars indicate SD
Cross-reference: PK Report: Figure 20 [Appendix 16.5.3]
(Source: 5.3.3.4.1 Figure 17)

図 2.7.6.6.2-3　　KLH-2109 の血漿中濃度推移（食事の影響）



Error bars indicate SD
Cross-reference: PK Report: Figure 22 [Appendix 16.5.3]
(Source: 5.3.3.4.1 Figure 19)

図 2.7.6.6.2-4　　KP017 の血漿中濃度推移（食事の影響）

表 2.7.6.6.2-3　　KLH-2109 及び KP017 の血漿中薬物動態パラメータ（食事の影響）

PK parameter	Statistics	OBE2109 (D2) Fed	KP017 (D2) Fed	OBE2109 (D6) Fasted	KP017(D6) Fasted
C_{max} (ng/mL)	N	22	22	22	22
	Mean±SD	26359.1±4761.4	995.8±336.2	32159.1±4853.9	1500.5±384.7
	SEM	1015.1	71.7	1034.9	82.0
	GM	25984.9	949.8	31825.0	1459.3
	%CV	18.1	33.8	15.1	25.6
	Min/Median/Max	20000/25150.0/38300	611/891.0/1850	26100/31100.0/42200	1070/1475.0/2670
T_{max} (h)	N	22	22	22	22
	Mean±SD	4.48±1.87	5.39±2.42	2.16±1.17	2.55±1.03
	SEM	0.40	0.52	0.25	0.22
	GM	4.02	4.86	1.91	2.38
	%CV	41.85	44.92	54.14	40.62
	Min/Median/Max	1.0/4.75/8.0	2.0/6.00/12.0	1.0/2.00/6.0	1.5/2.50/6.0
$T_{1/2}$ (h)	N	19*	13*	22	18*
	Mean±SD	7.427±1.184	7.918±0.900	7.907±1.291	8.374±1.294
	SEM	0.272	0.250	0.275	0.305
	GM	7.343	7.870	7.813	8.278
	%CV	15.936	11.364	16.329	15.456
	Min/Median/Max	6.01/7.180/10.37	6.40/8.060/9.41	6.25/7.860/11.41	6.32/8.660/11.13
AUC_{0-24} (ng/mL.h)	N	22	22	22	22
	Mean±SD	291374.8±35899.3	11309.9±2688.0	298740.4±42945.6	13576.8±2975.8
	SEM	7653.8	573.1	9156.0	634.4
	GM	289298.2	11003.5	295921.6	13267.4
	%CV	12.3	23.8	14.4	21.9
	Min/Median/Max	231165/286009.8/371525	6951/11365.2/16439	236640/291796.5/389204	8755/13882.9/20075

PK parameter	Statistics	OBE2109 (D2) Fed	KP017 (D2) Fed	OBE2109 (D6) Fasted	KP017(D6) Fasted
AUC_{0-t} (ng/mL.h)	N	22	22	22	22
	Mean±SD	291374.8±35899.3	11309.9±2688.0	298740.4±42945.6	13576.8±2975.8
	SEM	7653.8	573.1	9156.0	634.4
	GM	289298.2	11003.5	295921.6	13267.4
	%CV	12.3	23.8	14.4	21.9
	Min/Median/Max	231165/286009.8/371525	6951/11365.2/16439	236640/291796.5/389204	8755/13882.9/20075
$AUC_{0-\infty}$ (ng/mL.h)	N	19*	13*	22	18*
	Mean±SD	331849.2±48645.9	14348.5±3569.3	343452.6±57843.6	15705.4±3148.5
	SEM	11160.1	990.0	12332.3	742.1
	GM	328574.9	13918.4	339013.3	15412.4
	%CV	14.7	24.9	16.8	20.0
	Min/Median/Max	249451/329903.7/454581	8400/14164.1/19906	260471/335575.4/475721	10907/15798.7/22470

*For OBE2109 & KP017: $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ values not taken into account for subjects whose %AUCextra>20% or subjects that had an insufficient number of data points measured during the elimination phase.
Cross-reference: PK Report: Tables 14 & 17 [Appendix 16.5.3]
(Source: 5.3.3.4.1 Table 11)

表 2.7.6.6.2-4　KLH-2109 及び KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（食事の影響）

Studied compound	PK parameter	Fed OBE2109/fasted OBE2109 ratio of GMs (%)	2-sided 90% CI	Intra- Subject %CV
OBE2109	C_{max}	81.65%	[76.45%;87.20%]	12.7230
	AUC_{0-24}	97.76%	[95.34%;100.25%]	4.8472
	AUC_{0-t}	97.76%	[95.34%;100.25%]	4.8472
	$AUC_{0-\infty}$	99.51%	[96.79%;102.31%]	4.9438
KP017 metabolite	C_{max}	65.09%	[58.73%;72.13%]	20.0070
	AUC_{0-24}	82.94%	[79.85%;86.14%]	7.3165
	AUC_{0-t}	82.94%	[79.85%;86.14%]	7.3165
	$AUC_{0-\infty}$	86.58%	[82.26%;91.12%]	7.3819

Source data: Pharmacokinetic Report Table 67; [Appendix 16.5.3]
(Source: 5.3.3.4.1 Table 13)

2.7.6.6.3 安全性

- 試験期間中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。
- TEAE は 15 例（62.5%）に 30 件認められた。
- 試験期間中に最も多く報告された有害事象は頭痛 7 例（29%）9 件であり、このうち 3 件は KLH-2109 又はミダゾラムとの因果関係ありと判断された。
- 試験期間中に重度の有害事象は認められず、中等度の有害事象が 4 件（13%）、軽度の有害事象が 26 件（87%）認められた。
- 試験期間中、KLH-2109 又はミダゾラムとの因果関係ありと判断された有害事象が 8 例に 17 件認められた（KLH-2109 との因果関係ありと判断された有害事象 15 件、ミダゾラムとの因果関係ありと判断された有害事象 1 件、KLH-2109 及びミダゾラムとの因果関係ありと判断された有害事象 1 件）。
- 5 例に追加治療（すべてパラセタモール）を必要とした有害事象が認められ、頭痛が最も多かった。
- 血液学的検査及び血液生化学的検査の結果、試験期間中に特記すべき変動はなく、顕著な異常は認められなかった。
- バイタルサインはほとんどが基準値範囲内であり、治験担当医師により臨床的に問題はないと考えられた。

- 試験期間中、心電図パラメータはほとんどが基準値範囲内であった。1 例で臨床的に問題となる異常と判断されたが、既存の病態の偶発的な所見とみなされ、治験薬との因果関係なしと判断された。

2.7.6.6.4 結論

- 7 日間反復投与した KLH-2109 と併用したときのミダゾラム及びその代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中薬物動態パラメータの 90%CI は、生物学的同等性の範囲内である 80%～125%であった。
- KLH-2109 200 mg の投与はミダゾラムの薬物動態に影響を与えず、CYP3A4 を誘導しなかった。
- KLH-2109 及びその主要代謝物である KP017 の AUC の比（AUC_{fed}/AUC_{fasted}）の 90% CI は、生物学的同等性の範囲内である 80%～125%に含まれてり、食事の影響は認められなかった。
- KLH-2109 は反復投与し GnRH 受容体を持続的に抑制する薬剤であるため、高脂肪食摂取後に認められた t_{max} のわずかな遅延及び C_{max} の低下に臨床的に問題はないと考えられる。
- 試験期間中に発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。最も多く報告された有害事象は頭痛であった。
- 臨床検査値及びバイタルサイン値に臨床的に問題となる異常は認められなかった。
- KLH-2109 に関連した臨床的に問題となる心電図の所見は認められなかった。

参考文献

1) FDA Guidance for Industry, Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. 2002.

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

添付資料 5.3.3.4.2（参考資料）

2.7.6.7.1 試験方法

治験の標題：
An open-label, single-sequence, drug-drug interaction study investigating the effect of an OATP1B1/1B3 inhibitor (rifampicin) on the pharmacokinetics of OBE-2109 in healthy female subjects

治験実施医療機関：
フランスの 1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	第 I 相

目的：
主要目的
KLH-2109（単回投与）の薬物動態に及ぼすリファンピシン（単回投与）の影響を評価する。
副次目的
・健康女性を対象として、KLH-2109 200 mg を単独投与又はリファンピシン 600 mg と併用投与したときの、KP017（主要代謝物）の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を比較する。
・健康女性を対象として、KLH-2109 200 mg を単独投与又はリファンピシン 600 mg と併用投与したときの、KLH-2109 及び KP017 のその他の薬物動態パラメータを評価する。
・リファンピシンと併用投与したときの KLH-2109 の安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：
本試験は、健康女性を対象とした第 I 相、単一施設、非盲検、2 期、single-sequence 試験であった。本試験は 2 期で構成され、第 1 期と第 2 期の間に 7 日間の休薬期間を設けた。
第 1 期では、Day 1 に KLH-2109 200 mg を空腹時に単回投与した。
第 2 期では、Day 1 に KLH-2109 200 mg 及びリファンピシン 600 mg を空腹時に単回投与した。第 1 期及び第 2 期の Day 1 の間隔は 7 日間とした。

被験者数（計画時及び解析時）：
1) 計画時：12 例
2) 解析時：12 例

診断及び組入れ基準：
スクリーニング時の年齢が 18～55 歳、体重が 50～100 kg、BMI が 18.5～30 kg/m^2 の健康女性。外科的に不妊（卵管結紮術又は閉塞術、若しくは卵巣又は子宮の摘出）ではない被験者には、極めて効果の高い避妊法を使用することとした。

治験薬：

名称	用量	投与方法
KLH-2109	200 mg	8 時間以上の絶食後、各期の Day 1 の朝に 240 mL の水道水又はミネラルウォーターとともに 1 錠を経口投与した。
リファンピシン	600 mg（2×300 mg）	8 時間以上の絶食後、第 2 期の Day 1 の朝に 240 mL の水道水又はミネラルウォーターとともに 2 カプセルを経口投与した。

各期の Day 1 の午前 8 時頃に投与した。被験者は、投与の少なくとも 8 時間前から投与約 4 時間後（正午頃）の昼食まで絶食した。投与約 11 時間後（午後 7 時頃）に夕食を提供した。投与 1 時間前から 1 時間後まで、水分の摂取を禁止した。

投与期間：
試験期間は約 8 週間であった。被験者は治験薬初回投与前 4 週間以内にスクリーニング評価を実施し、第 1 期及び第 2 期にそれぞれ 2 泊 3 日（約 36 時間）入院した。各期の Day 1 の間は 7 日間の休薬期間とした。各期の Day 3、Day 4、Day 5 及び Day 6 に外来受診し、最終投与から 13 日後に事後評価を行った。

評価基準：
薬物動態
KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$）：KLH-2109 単独投与時とリファンピシン併用投与時の幾何平均比の 90% CI
KP017 の血漿中薬物動態パラメータ：C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$
KLH-2109 及び KP017 のその他の薬物動態パラメータ：t_{max}、C_{last}、t_{last}、λ_z、Vd/F、CL/F、$t_{1/2}$

安全性
有害事象、身体検査、バイタルサイン、心電図、臨床検査値

統計手法：
薬物動態
KLH-2109 及び KP017 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて、要約統計量を算出した。
KLH-2109 及び KP017 の薬物動態パラメータである $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$（算出可能な場合）及び C_{max} の比較のため、対数変換した数値を用いて治療を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析を実施した。数値の対数変換後、幾何平均比の 90% CI を算出し、被験治療（KLH-2109 とリファンピシンの併用投与）と対照治療（KLH-2109 単独投与）を比較した。KLH-2109 の結果から、KLH-2109 とリファンピシンの薬物間相互作用に関して結論づけた。KLH-2109 及び KP017 の t_{max} について、被験治療と対照治療との差の検定に Wilcoxon の符号付順位検定を用いた。Hodges-Lehmann 推定値と 90% CI を算出した。

安全性
要約統計量を示した。

2.7.6.7.2 被験者背景

12 例の被験者が組み入れられ、すべての被験者が試験を完了した。解析対象集団から除外された被験者はいなかった。平均年齢は 37.3 歳、平均 BMI は 23.4 kg/m^2 であった。すべての被験者が第 1 期の Day 1 に KLH-2109 200 mg を経口投与し、第 2 期の Day 1 に KLH-2109 200 mg 及びリファンピシン 600 mg を併用経口投与した。

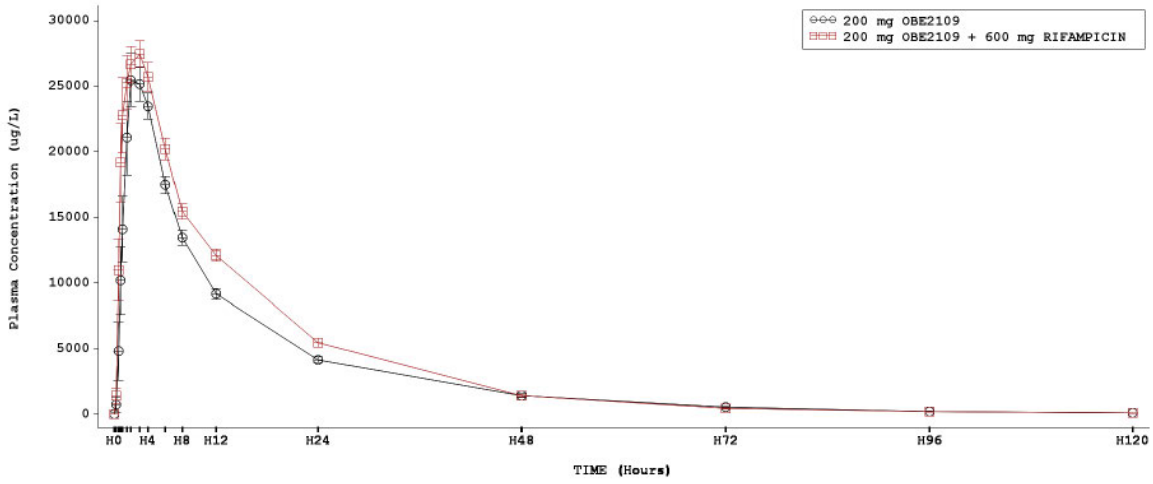
2.7.6.7.3 薬物動態

KLH-2109 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.7.3-1 に、血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.7.3-1 に、血漿中薬物動態パラメータを統計学的に比較した結果を表 2.7.6.7.3-2 に示した。また、KP017 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.7.3-2 に、血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.7.3-3 に、血漿中薬物動態パラメータを統計学的に比較した結果を表 2.7.6.7.3-4 に示した。

本試験から以下の薬物動態成績が得られた。

- KLH-2109 の C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 1.14（1.03-1.26）、1.19（1.13-1.26）及び 1.19（1.13-1.26）であり、KLH-2109 とリファンピシンの併用投与によりわずかに増加した。KLH-2109 の t_{max} は、単独投与時とリファンピシン併用投与時で有意な差はなかった。
- KP017 の C_{max} の幾何平均比（90% CI）は 0.53（0.47-0.61）であり、KLH-2109 とリファンピシンの併用投与により 47%低下した。KP017 の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 0.94（0.89-0.99）及び 0.93（0.89-0.99）であり、血漿中の曝露に対する影響は認められなかった。KLH-2109 をリファンピシンと併用投与したとき、KP017 の t_{max} は 3 時間から 4 時間に延長した。

KLH-2109 とリファンピシンの併用投与により KLH-2109 の C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ はわずかに増加した（それぞれ 14%、19%及び 19%）。KLH-2109 は OATP1B1/3 の *in vitro* 基質であるため、既知の OATP1B1/3 阻害薬であるリファンピシンが KLH-2109 の肝臓への輸送を阻害することで血漿中濃度が上昇すると考えられる。しかし、リファンピシンと併用投与したときの KLH-2109 の薬物動態への影響はわずかであり、臨床的に問題はないと考えられる。



（Source: 5.3.3.4.2, Figure 2）

図 2.7.6.7.3-1　　KLH-2109 の血漿中濃度推移（Mean±SEM）

表 2.7.6.7.3-1　　KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（リファンピシン併用）

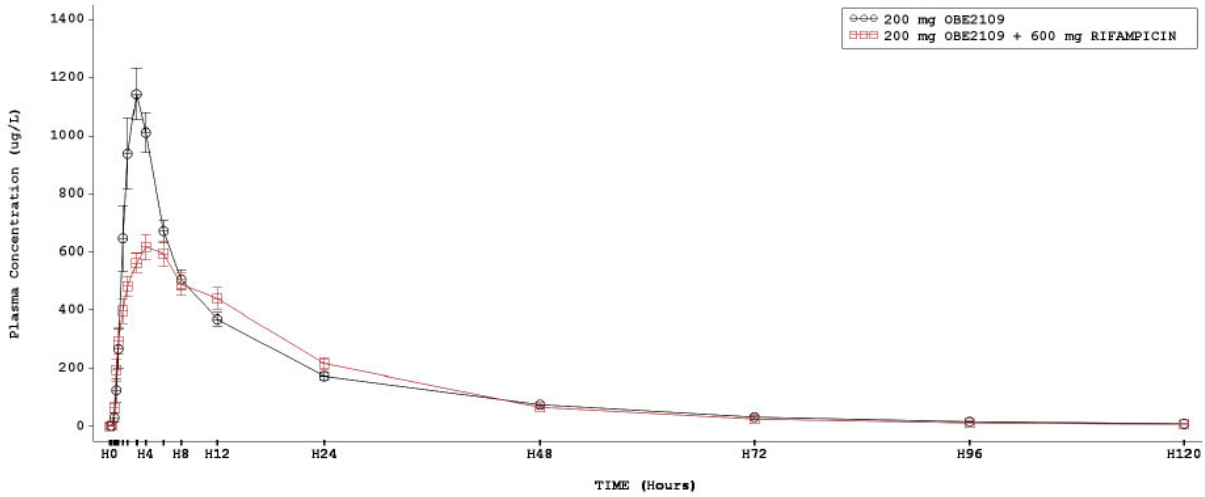
Parameter	200 mg OBE2109 alone	200 mg OBE2109 in combination with 600 mg rifampicin
	C_{max} (µg/L)	
Mean* (±SD)	27491.7 ±5738.9	30841.7 ±3768.2
CV %	20.9	12.2
N	12	12
	t_{max} (h)	
Median	2.000	2.000
Min	1.50	1.00
Max	4.00	4.00
N	12	12
	$AUC_{0\text{-}last}$ (µg.h/L)	
Mean *(±SD)	376385.3 ±59598.9	447344.8 ±58214.3
CV %	15.8	13.0
N	12	12
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg.h/L)	
Mean *(±SD)	378741.0 ±60519.9	449336.4 ±58702.3
CV %	16.0	13.1
N	12	12
	$T_{1/2}$ (h)	
Mean *(±SD)	17.004 ±2.161	15.802 ±1.747
CV %	12.7	11.1
N	12	12

*Arithmetic mean
（Source: 5.3.3.4.2, Table 8 改編）

表 2.7.6.7.3-2　　KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（リファンピシン併用）

Parameter (unit)	Reference (OBE2109 alone) (a)	Test (OBE2109 + rifampicin) (a)	Test / Reference (b)
C_{max} (ng/mL)	26903.9 (24601.9 ; 29421.4)	30633.4 (28012.3 ; 33499.9)	1.139 (1.029 ; 1.260)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng.h/mL)	371978.1 (345545.9 ; 400432.2)	443991.8 (412442.4 ; 477954.5)	1.194 (1.127 ; 1.264)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	374249.2 (347554.2 ; 402994.6)	445952.2 (414142.7 ; 480205.1)	1.192 (1.125 ; 1.262)

(a) Geometric least squares (LS) mean (90% CI)
(b) Point estimate (90% CI) for the Test / Reference geometric LSmean ratio derived from ANOVA
Absence of interaction between OBE2109 and rifampicin is declared when the 90% CI of the ratio is entirely within the reference range [0.80 ; 1.25].
（Source: 5.3.3.4.2, Table 9）



（Source: 5.3.3.4.2, Figure 5）

図 2.7.6.7.3-2　　KP017 の血漿中濃度推移（Mean±SEM）

表 2.7.6.7.3-3　　KP017 の血漿中薬物動態パラメータ

Parameter	200 mg OBE2109 alone	200 mg OBE2109 in combination with 600 mg rifampicin
C_{max} (µg/L)		
Mean* (±SD)	1220.3 ±344.4	643.0 ±155.3
CV %	28.2	24.1
N	12	12
t_{max} (h)		
Median	3.000	4.000
Min	2.00	2.00
Max	4.00	6.00
N	12	12
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg.h/L)		
Mean *(±SD)	15684.0 ±3513.0	14838.1 ±3740.9
CV %	22.4	25.2
N	12	12
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg.h/L)		
Mean *(±SD)	15988.4 ±3550.6	15045.8 ±3748.9
CV %	22.2	24.9
N	12	12
$T_{1/2}$ (h)		
Mean *(±SD)	20.141 ±3.241	18.606 ±3.330
CV %	16.1	17.9
N	12	12

*Arithmetic mean
（Source: 5.3.3.4.2, Table 10 改編）

表 2.7.6.7.3-4　　KP017 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（リファンピシン併用）

Parameter (unit)	Reference (OBE2109 alone) (a)	Test (OBE2109 + rifampicin) (a)	Test / Reference (b)
C_{max} (µg/L)	1174.0	626.6	0.534
	(1026.3 ; 1342.9)	(547.8 ; 716.7)	(0.467 ; 0.610)
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg.h/L)	15344.8	14404.0	0.939
	(13586.9 ; 17330.2)	(12753.9 ; 16267.7)	(0.890 ; 0.990)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg.h/L)	15650.2	14616.9	0.934
	(13879.7 ; 17646.5)	(12963.4 ; 16481.5)	(0.885 ; 0.985)

(a) Geometric LS mean (90% CI)
(b) Point estimate (90% CI) for the Test / Reference geometric LSmean ratio derived from ANOVA
Absence of interaction between OBE2109 and rifampicin is declared when the 90% CI of the ratio is entirely within the reference range [0.80 ; 1.25].
（Source: 5.3.3.4.2, Table 11）

2.7.6.7.4 安全性

健康女性を対象に KLH-2109 200 mg を単回経口投与したとき、単独投与又はリファンピシン 600 mg との併用投与のいずれも忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は認められなかった。試験中止に至った有害事象は認められなかった。

有害事象はいずれも試験治療下で発現した。全体として 22 件の TEAE が認められ、そのうち 14 件はリファンピシンの副作用と判断された。

KLH-2109 200 mg を単独投与したとき、12 例中 2 例（16.7%）に 4 件の TEAE（過長過多不規則月経、頭痛、腹部膨満及び下痢）が報告された。すべての TEAE は軽度であり、KLH-2109 との因果関係ありと判定された。

KLH-2109 200 mg をリファンピシン 600 mg と併用投与したとき、12 例中 12 例（100%）に 18 件の TEAE が認められた。このうち 14 件の TEAE は、リファンピシンの副作用として知られている着色尿及び変色便であり、リファンピシンとの因果関係ありと判定された。その他の 4 件の TEAE は、軽度の頭痛 1 件、軽度の疲労 1 件及び中等度の上咽頭炎 2 件であった。頭痛及び疲労は KLH-2109 及びリファンピシンとの因果関係ありと判定され、上咽頭炎 2 件は KLH-2109 及びリファンピシンとの因果関係なしと判定された。2 例以上で認められた KLH-2109 との因果関係ありと判定された TEAE は、頭痛（2 例）のみであった。TEAE はいずれも後遺症なく回復した。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に問題となる異常値は認められなかった。身体検査の結果はすべて正常であった。

2.7.6.7.5 結論

健康女性 12 例が試験に参加し完了した。

薬物動態解析の結果、OATP1B1/OATP1B3 阻害薬であるリファンピシンと KLH-2109 併用投与により、KLH-2109 の曝露がわずかに増加した。KLH-2109 単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の比の 90% CI は、事前に規定した生物学的同等性の範囲（0.80～1.25）を 0.01 超えたが、わずかな増加であり臨床的な問題はなかった。

代謝物 KP017 の薬物動態解析の結果、リファンピシンと併用投与したときの KP017 の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は事前に規定した生物学的同等性の範囲内であり影響はなかったが、最高血漿中濃度は 47%低下した。

健康女性に KLH-2109 200 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と併用で単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

KLH-2109 は OATP1B1 及び OATP1B3 の *in vitro* 基質であることがすでに示されているが、本薬物相互作用試験の結果、KLH-2109 と OATP1B1/OATP1B3 阻害薬との間に臨床的に問題となる薬物相互作用は予期されないことが確認された。

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

添付資料 5.3.3.4.3（参考資料）

2.7.6.8.1 試験方法

治験の標題：An open-label, single-sequence, drug-drug interaction study investigating the effect of linzagolix on the pharmacokinetics of CYP2C8 substrate repaglinide in healthy female subjects

治験実施医療機関：
フランスの 1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	第 I 相

目的：
主要目的
健康女性を対象として、レパグリニド（単回投与）の薬物動態に及ぼす KLH-2109（1 日 1 回反復経口投与）の影響を評価する。

副次目的
・健康女性を対象として、レパグリニドの薬物動態パラメータを評価する。
・健康女性を対象として、KLH-2109 1 日 1 回反復経口投与したときの KLH-2109 及び KP017（主要代謝物）の血漿中濃度を評価する。
・健康女性を対象として、KLH-2109 単独投与又はレパグリニドと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：
本試験は、第 I 相、単一施設、非盲検、single-sequence、薬物相互作用試験であった。
Day 1 にレパグリニド 0.5 mg を空腹時に単回経口投与した。2 日間の washout の後、Day 3～8 は 6 日間連続で KLH-2109 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、Day 8 はレパグリニド 0.5 mg の単回経口投与を併用した。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：18 例
解析時：18 例

診断及び組入れ基準：
スクリーニング時の年齢が 18～55 歳、体重が 50～100 kg、BMI が 18～30 kg/m^2 の健康女性。外科的に不妊（卵管結紮術又は閉塞術、若しくは卵巣又は子宮の摘出）ではない被験者には、極めて効果の高い避妊法を使用することとした。

治験薬：

名称	剤形	用量	投与方法
KLH-2109（被験薬）	即放性フィルムコーティング錠	200 mg	Day 3～7 の朝食後及び Day 8 の朝（8 時間以上の絶食後）に 100 mg 錠 2 錠を 240 mL の水道水又はミネラルウォーターとともに経口投与する。
レパグリニド（非被験薬）	錠剤	0.5 mg	Day 1 及び 8 の朝、8 時間以上の絶食後に 1 錠を経口投与する。

各投与日の午前 8 時頃に投与した。

投与期間：
試験期間は全体で約 8 週間であった。
・スクリーニング：初回投与前 4 週間以内に実施
・入院 1：Day −1 夕方～Day 2 朝（2 泊、約 38～40 時間）
・外来診療：合計 5 日間
・入院 2：Day 7 夕方～Day 9 朝（2 泊、約 38～40 時間）
・事後評価：最終投与後 7～14 日

評価基準：
薬物動態
主要評価項目：
レパグリニドの薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$）：レパグリニド単独投与時とレパグリニド及び KLH-2109 の併用投与時における幾何平均比の 90% CI

副次評価項目：
レパグリニドのその他の薬物動態パラメータ：t_{max}、C_{last}、t_{last}、λ_z、Vd/F、CL/F、$t_{1/2}$、MRT、$AUC_{0\text{-}24}$
定常状態における KLH-2109 及び KP017 の血漿中濃度

安全性 有害事象、身体検査、バイタルサイン、心電図、臨床検査
統計手法： 薬物動態 ・各検体採取時点におけるレパグリニドの個々の血漿中濃度測定値及び平均血漿中濃度は、一覧表及び要約統計量（算術平均値、幾何平均値、中央値、四分位数、範囲、標準偏差及び変動係数（算術平均及び幾何平均））により示した。時間当たりの各測定値及び平均値を線形及び対数線形尺度でプロットした。また、薬物動態パラメータについては、要約統計量及びグラフにより示した。 ・KLH-2109 及び KP017 の個々の血漿中濃度測定値及び平均血漿中濃度は、一覧表及び要約統計量（算術平均値、幾何平均値、中央値、四分位数、範囲、標準偏差及び変動係数（算術平均及び幾何平均））を示した。 ・レパグリニドの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$（可能な場合）及び C_{max}）の比較には、対数変換データについて、治療を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）を用いた。データの対数変換後、幾何平均比の 90% CI を算出し、被験治療（レパグリニドと KLH-2109 の併用投与）と対照治療（レパグリニド単独投与）を比較した。 ・被験治療と対照治療とのレパグリニド t_{max} の差の検定には、Wilcoxon の符号順位検定を用いた。Hodges-Lehmann 推定値及び対応する 90% CI を示した。 安全性 ・要約統計量を示した。

2.7.6.8.2 被験者背景

18 例の被験者が組み入れられ、すべての被験者が試験を完了した。解析対象集団から除外された被験者はいなかった。被験者の年齢（平均±標準偏差、以下同様）は 34.1±9.0 歳（19～48 歳）であり、BMI は 24.3±3.1 kg/m^2 であった。すべての被験者に対し、Day 1 にレパグリニド 0.5 mg を投与した。また、Day 3～8 に KLH-2109 200 mg を 6 日間反復投与し、Day 8 はレパグリニド 0.5 mg と併用投与した。

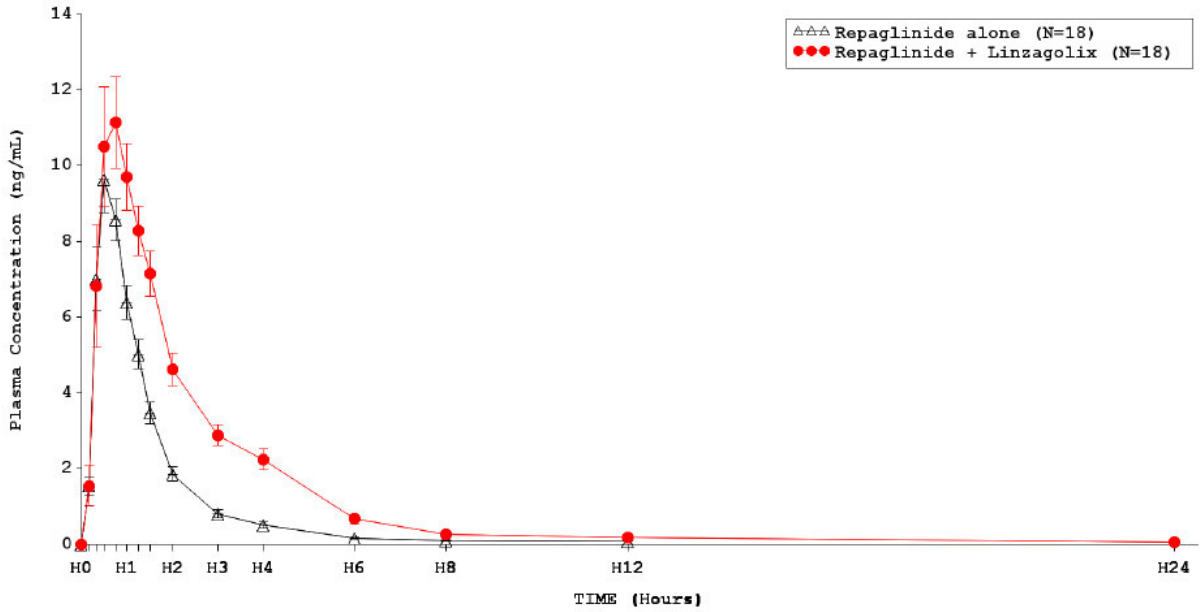
2.7.6.8.3 薬物動態

レパグリニド単独投与時及び KLH-2109／レパグリニド併用投与時の血漿中レパグリニド濃度の推移を図 2.7.6.8.3-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.8.3-1 に、被験治療（KLH-2109／レパグリニド併用投与）と対照治療（レパグリニド単独投与）における薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）の比較（分散分析）を表 2.7.6.8.3-2 に示した。

KLH-2109 とレパグリニドの併用投与により、レパグリニドの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 1.3 倍及び 1.9 倍に有意に上昇し、KLH-2109 1 日 1 回反復投与（Day 3～8）はレパグリニド 0.5 mg を単回投与（Day 8）したときの薬物動態に影響を及ぼした。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均比は 1.278（90% CI: 1.093-1.494）及び 1.949（90% CI: 1.811-2.097）であり、90% CI はいずれも相互作用なしと判断される 0.8～1.25 の範囲外であった。また、KLH-2109 とレパグリニドの併用投与により、レパグリニドの t_{max} の有意な延長（0.25 時間）が認められた。

KLH-2109 及び KP017 の血漿中濃度は Day 7 に定常状態に達した。定常状態では、CYP2C8 を阻害し、レパグリニドの薬物動態に影響を及ぼす KLH-2109 の十分な曝露が維持されていた。

KLH-2109 との併用投与によりレパグリニド曝露量の有意な上昇が認められたことから、KLH-2109 と CYP2C8 基質の併用により薬物相互作用が生じる可能性を否定できなかった。KLH-2109 は CYP2C8 の弱い阻害薬であると考えられた [1)]。



(Source: 5.3.3.4.3 Figure 2)

図 2.7.6.8.3-1　　レパグリニドの血漿中濃度の推移（KLH-2109 併用）（Mean±SE）

表 2.7.6.8.3-1　　レパグリニドの血漿中薬物動態パラメータ（KLH-2109 併用）

Parameter (unit)		0.5 mg repaglinide alone (N=18)	0.5 mg repaglinide in combination with 200 mg linzagolix (N=18)
C_{max} (ng/mL)	Mean* (±SD)	10.123±3.206	13.523±6.145
	CV %	31.7	45.4
t_{max} (h)	Median	0.500	0.750
	Min-Max	0.33-0.75	0.33-1.50
$AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL)	Mean* (±SD)	13.661±4.529	26.822±9.214
	CV %	33.2	34.4
$AUC_{0\text{-inf}}$ (h•ng/mL)	Mean* (±SD)	ND	ND
	CV %	ND	ND
$t_{1/2}$ (h)	Mean* (±SD)	ND	ND
	CV %	ND	ND

*Arithmetic mean
ND: not determined
(Source: 5.3.3.4.3 Table 7 改編)

表 2.7.6.8.3-2　　レパグリニドの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（KLH-2109 併用）

Parameter (unit)	Reference (repaglinide alone) [a] (N=18)	Test (repaglinide+linzagolix) [a] (N=18)	Test / Reference [b]
C_{max} (ng/mL)	9.6	12.3	1.278
	(8.3; 11.3)	(10.5; 14.4)	(1.093; 1.494)
$AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL)	13.0	25.4	1.949
	(11.5; 14.9)	(22.3; 29.0)	(1.811; 2.097)

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

2.7.6.8.4 安全性

本試験では、死亡例、重篤な有害事象及び試験参加の中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象はすべて試験治療下で発現した。TEAE は 10 例（55.6%）17 件認められた。2

例以上に認められた TEAE は頭痛のみであり、レパグリニド単独投与時に 2 例（11.1%）2 件、KLH-2109 単独投与時に 2 例（11.1%）3 件、レパグリニドと KLH-2109 の併用投与時に 3 例（16.7%）3 件認められ、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。他の TEAE は、いずれも 1 例のみで認められた。17 件の TEAE のうち、レパグリニド単独投与時に認められた軽度の軟便 1 件はレパグリニドとの因果関係ありと判断され、KLH-2109 単独投与時に認められた軽度の便秘及び不正子宮出血各 1 件は KLH-2109 との因果関係ありと判断された。レパグリニドと KLH-2109 の併用投与時に認められた軽度の低血糖 1 件は、レパグリニドとの因果関係あり、KLH-2109 との因果関係なしと判断された。レパグリニドは 2 型糖尿病治療薬であり、低血糖は既知の副作用であることから、当該有害事象は予測可能であった。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン及び心電図所見において、臨床的に問題となる異常は報告されなかった。扁桃炎が認められた被験者を除いたすべての被験者の身体検査結果は正常であった。

レパグリニド 0.5 mg と KLH-2109 200 mg を併用投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.8.5 結論

健康女性 18 例を対象とし、全例が試験を完了した。

薬物動態解析の結果、CYP2C8 の相互作用を受けやすい基質であるレパグリニドと KLH-2109 との併用投与により、レパグリニドの曝露は増加し、レパグリニド単独投与に対する KLH-2109／レパグリニド併用投与の曝露の比の 90% CI は、事前に定めた生物学的同等性の範囲である 0.80～1.25 の範囲外であった。レパグリニドと KLH-2109 の併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均値は、それぞれ 1.3 倍及び 1.9 倍に増加した。したがって、KLH-2109 と CYP2C8 基質の併用により薬物相互作用が生じる可能性を否定できなかった。*In vivo* において、KLH-2109 は CYP2C8 の弱い阻害薬であると考えられた [1)]。

KLH-2109 200 mg（1 日 1 回反復経口投与）とレパグリニド 0.5 mg（単回経口投与）を併用投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

参考文献

1) FDA Guidance for Industry, Clinical Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications. 2017.

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

添付資料 5.3.3.4.4（参考資料）

2.7.6.9.1 試験方法

治験の標題：An open-label, single-sequence, drug-drug interaction study investigating the effect of linzagolix on the pharmacokinetics of OAT3 substrate benzylpenicillin in healthy female subjects

治験実施医療機関：フランスの 1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 治験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	第 I 相

目的：

主要目的

健康女性を対象として、ベンジルペニシリン（単回筋肉内投与）の薬物動態に及ぼす KLH-2109（単回経口投与）の影響を評価する。

副次目的

・健康女性を対象として、ベンジルペニシリンの薬物動態パラメータを評価する。
・健康女性を対象として、KLH-2109 をベンジルペニシリンと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本試験は、第 I 相、単一施設、非盲検、single-sequence、薬物相互作用試験であった。
Day 1 にベンジルペニシリン 600 mg（1 million international units（MIU）に相当）を空腹時に単回筋肉内投与した。
2 日間の wash-out 後、Day 3 に KLH-2109 200 mg を経口投与及びベンジルペニシリン 600 mg を単回筋肉内投与した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：15 例
解析時：15 例

診断及び組入れ基準：

スクリーニング時の年齢が 18～55 歳、体重が 50～100 kg、BMI が 18～30 kg/m^2 の健康女性。外科的に不妊（卵管結紮術又は閉塞術、若しくは卵巣又は子宮の摘出）ではない被験者には、極めて効果の高い避妊法を使用することとした。

治験薬：

名称	剤形	用量	投与方法
KLH-2109 （被験薬）	即放性フィルムコート錠	200 mg	8 時間以上の絶食後の Day 3 の朝、2 錠（各 100 mg）を 240 mL の水道水又はミネラルウォーターとともに経口投与する。
ベンジルペニシリン （非被験薬）	非経口用粉末剤	600 mg	8 時間以上の絶食後の Day 1 及び Day 3 の朝、注射用水 2.0 ml に溶解し、筋肉内投与する。

ベンジルペニシリンは Day 1 及び Day 3 の同時刻に投与した。KLH-2109 は Day 3 のベンジルペニシリン投与の 1.75 時間前に投与した。

投与期間：

試験期間は約 7 週間であった。
スクリーニング：治験薬初回投与前 4 週間以内
入院：Day−1 の夕方から Day 4 の朝まで（4 泊）
事後評価：治験薬最終投与後 7～14 日

評価基準：

薬物動態

主要評価項目：

ベンジルペニシリンの薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）：ベンジルペニシリン単独投与時及びベンジルペニシリンと KLH-2109 の併用投与時の幾何平均比の 90%CI

副次評価項目：

ベンジルペニシリンのその他の薬物動態パラメータ：t_{max}、C_{last}、t_{last}、λ_z、V_d/F、CL/F、$t_{1/2}$、MRT、$AUC_{0\text{-}24}$

安全性

有害事象、身体検査、バイタルサイン、心電図、臨床検査

統計手法：

薬物動態解析

ベンジルペニシリンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて要約統計量を算出した。
ベンジルペニシリンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$及びC_{max}）の比較には、対数変換データについて、治療を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析を用いた。データの対数変換後、幾何平均比の 90%CI を算出し、被験治療（ベンジルペニシリン及びリンザゴリクスの併用投与）と対照治療（ベンジルペニシリン単独投与）を比較した。

安全性解析
要約統計量を示した。

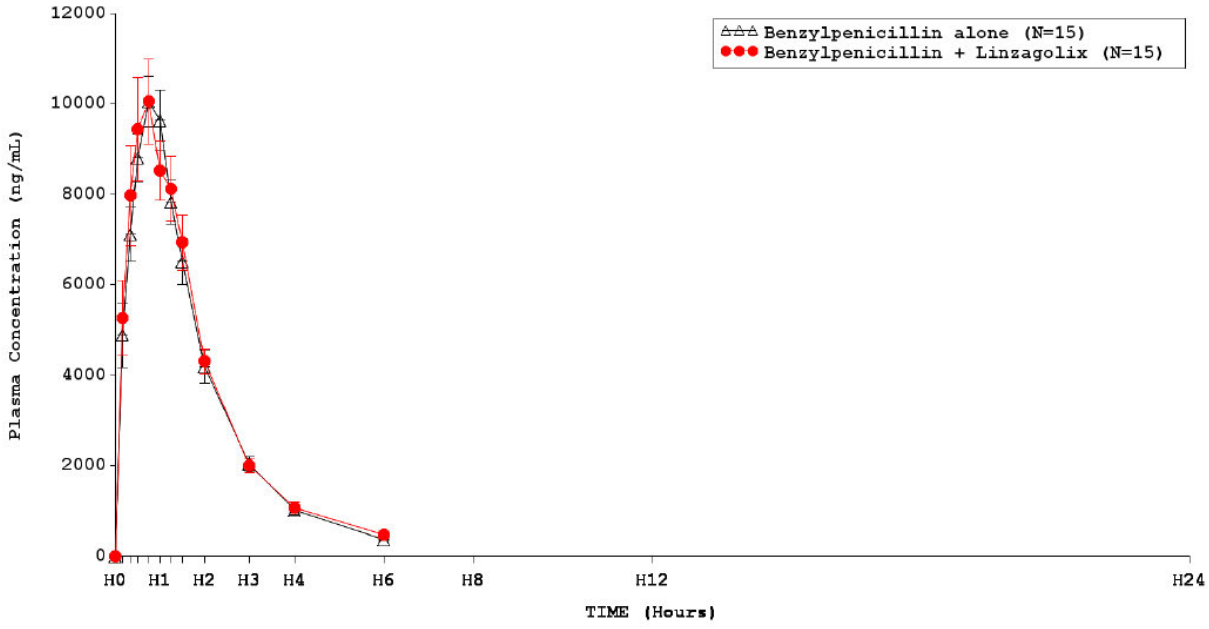
2.7.6.9.2 被験者背景

15 例が組み入れられ、すべての被験者が試験を完了した。解析対象集団から除外された被験者はいなかった。被験者の平均年齢は 39.4 歳、平均 BMI は 23.7 kg/m^2 であった。すべての被験者が、Day 1 にベンジルペニシリン 600 mg を単回筋肉内投与、Day 3 に KLH-2109 200 mg を単回経口投与、その 1.75 時間後にベンジルペニシリン 600 mg を単回筋肉内投与された。

2.7.6.9.3 薬物動態

両投与群のベンジルペニシリンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.9.3-1 に、ベンジルペニシリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.9.3-1 に、ベンジルペニシリンの C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$に対する KLH-2109 の影響を解析した結果を表 2.7.6.9.3-2 に示した。

ベンジルペニシリンの薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$）の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 0.962（0.842-1.099）、1.036（1.007-1.066）及び 1.043（1.013-1.074）であり、KLH-2109 をベンジルペニシリンと併用投与したとき変化は認められなかった。ベンジルペニシリンの t_{max} は、ベンジルペニシリン単独投与時と KLH-2109 との併用投与時で有意な差異は認められなかった。KLH-2109 と併用投与したときベンジルペニシリンの曝露に変化は認められなかったことから、KLH-2109 と OAT3 基質との間に臨床的に問題となる薬物相互作用はないと考えられた。



(Source: 5.3.3.4.4 Figure 2)

図 2.7.6.9.3-1　　ベンジルペニシリンの血漿中濃度推移（KLH-2109 併用）（Mean±SEM）

表 2.7.6.9.3-1　　ベンジルペニシリンの血漿中薬物動態パラメータ（KLH-2109 併用）

Parameter	600 mg benzylpenicillin alone n=15	600 mg benzylpenicillin in combination with 200 mg linzagolix n=15
C_{max} (ng/mL)		
Mean* (±SD)	10717.3 ± 2456.0	10825.3 ± 4074.3
CV %	22.9	37.6
t_{max} (h)		
Median	0.7500	0.7500
Min- Max	0.333-1.000	0.333-1.500
AUC0-last (h.ng/mL)		
Mean*(±SD)	19801.3 ± 4476.8	20497.8 ± 4529.7
CV %	22.6	22.1
AUC0-inf (h.ng/mL)		
Mean*(±SD)	20431.7 ± 4479.9	21286.8 ± 4574.9
CV %	21.9	21.5
$T_{1/2}$ (h)		
Mean*(±SD)	0.9159 ± 0.2291	1.1053 ± 0.5916
CV %	25.0	53.5

*Arithmetic mean
(Source: 5.3.3.4.4 Table 8 改編)

表 2.7.6.9.3-2　　ベンジルペニシリンの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（KLH-2109 併用）

Parameter (unit)	Reference (benzylpenicillin alone) (a) n=15	Test (benzylpenicillin+ linzagolix) (a) n=15	Test / Reference (b)
C_{max} (ng/mL)	10437.7 (8961.2 ; 12157.5)	10039.2 (8619.1 ; 11693.4)	0.962 (0.842 ; 1.099)
AUC0-last (h.ng/mL)	19370.8 (17606.1 ; 21312.4)	20072.3 (18243.7 ; 22084.2)	1.036 (1.007 ; 1.066)
AUC0-inf (h.ng/mL)	20010.9 (18236.8 ; 21957.5)	20870.4 (19020.1 ; 22900.6)	1.043 (1.013 ; 1.074)

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

2.7.6.9.4 安全性

健康女性に KLH-2109 200 mg（単回経口投与）及びベンジルペニシリン 600 mg（単回筋肉内投与）を併用投与したとき、安全性及び忍容性は良好であった。

死亡、重篤な有害事象及び試験参加の中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象はいずれも試験治療下で発現したものであり、重症度は軽度であった。

ベンジルペニシリン 600 mg 単独投与後、6 例（40.0%）9 件の TEAE が認められ、そのうち 6 例（40.0%）6 件がベンジルペニシリンとの因果関係ありと判断された。

ベンジルペニシリン 600 mg と KLH-2109 200 mg の併用投与後、4 例（26.7%）4 件の TEAE が認められ、このうち 3 例（20.0%）3 件はベンジルペニシリンのみと因果関係ありと判断され、1 例 1 件はいずれの治療とも因果関係なしと判断された。単独投与又は KLH-2109 との併用投与のいずれかにおいて、ベンジルペニシリンとの因果関係ありと判断され 2 例以上に認められた TEAE は、頭痛 4 例、注射部位疼痛 3 例のみであった。

以上より、KLH-2109 との因果関係ありと判断された TEAE は認められず、ベンジルペニシリン 600 mg 及び KLH-2109 200 mg を併用投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

TEAE はいずれも試験終了時までに後遺症なく回復した。

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン及び心電図で臨床的に問題となる

異常値は報告されず、すべての身体検査は正常であった。

2.7.6.9.5 結論

合計 15 例の健康女性が組み入れられ、試験を完了した。

ベンジルペニシリン単独投与に対する KLH-2109 及びベンジルペニシリン併用投与の薬物動態パラメータの比の 90% CI は生物学的同等性の範囲内（0.80～1.25）であったことから、OAT3 基質であるベンジルペニシリンと KLH-2109 との併用投与はベンジルペニシリンの曝露に影響を及ぼさなかった。これまでの *in vitro* 試験で KLH-2109 の臨床用量は OAT3 を阻害することが示されているが、本薬物相互作用試験の結果、KLH-2109 と OAT3 基質との間に臨床的に問題となる薬物相互作用はないと考えられた。

KLH-2109 200 mg（単回経口投与）及びベンジルペニシリン 600 mg（単回筋肉内投与）を併用投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

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

添付資料 5.3.3.4.5（参考資料）

2.7.6.10.1 試験方法

治験の標題：An open-label, single-sequence, drug-drug interaction study investigating the effect of linzagolix on the pharmacokinetics of OATP1B1 substrate pitavastatin in healthy female subjects.

治験実施医療機関：
フランスの 1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 治験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	第 I 相

目的：
主要目的
健康女性を対象として、ピタバスタチン（単回投与）の薬物動態に及ぼす KLH-2109（単回投与）の影響を評価する。

副次目的
・健康女性を対象として、ピタバスタチンのほかの薬物動態パラメータを評価する。
・健康女性を対象として、KLH-2109 の薬物動態を評価する。
・健康女性を対象として、KLH-2109 とピタバスタチンを併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：
本試験は、健康女性を対象にピタバスタチン（被相互作用薬として使用した OATP1B1 基質）の薬物動態に及ぼす KLH-2109（阻害薬）の影響を評価するための第 I 相、非盲検、単回投与、single-sequence、クロスオーバー薬物相互作用試験であった。本試験はフランスの 1 施設で実施した。
治験薬の初回投与前 2～28 日に適格性のスクリーニングを実施した。
本試験は、第 1 期（ピタバスタチン単独投与）とそれに続く第 2 期（ピタバスタチンと KLH-2109 の併用投与）の 2 期から構成され、それぞれの期は 4 日間であった。各期の Day 1 の空腹時に治験薬を経口投与した。
・第 1 期 Day 1：ピタバスタチン 1 mg 単回投与
・第 2 期 Day 1（第 1 期 Day 1 から 7 日間以上 washout 後）：ピタバスタチン 1 mg と KLH-2109 200 mg を単回併用投与
早期中止例を含め、最終投与後 14～21 日に事後評価を実施した。
本試験は、血漿中のピタバスタチン及び KLH-2109 の薬物動態並びに一般的な安全性を評価した。併用療法は試験期間を通じて禁止した（パラセタモール及び妊娠の可能性がある女性に対するホルモン避妊薬は除く）。

被験者数（計画時及び解析時）：
・計画された被験者数：24 例
・組み入れられた被験者数：26 例
・薬物動態が評価可能な被験者数：23 例

診断及び組入れ基準：
スクリーニング時の年齢が 18～55 歳、BMI が 18.5～30 kg/m^2、身体検査及び臨床検査が正常な健康女性。妊娠の可能性がある女性は試験期間中、極めて効果の高い避妊法を使用することとした。

治験薬：

名称	剤形	投与量	投与方法
被験薬 KLH-2109（Yselty®）	フィルムコーティング錠	200 mg	第 2 期 Day 1 の朝に 1 錠を経口投与*
非被験薬 ピタバスタチンカルシウム（Livazo®）	フィルムコーティング錠	1 mg	第 1 期 Day 1 及び第 2 期 Day 1 の朝に 1 錠を経口投与*

* 第 2 期 Day 1（第 1 期 Day 1 から 7 日間以上 washout 後）に被験薬と非被験薬を併用投与した。

8 時間以上の絶食後、第 1 期 Day 1（ピタバスタチン単独投与）及び第 2 期 Day 1（ピタバスタチンと KLH-2109 の併用投与）の午前 8 時頃に、240 mL の水とともに治験薬を経口投与した。投与後約 4 時間までは絶食とし、投与前後 1 時間は水分の摂取を禁止した。

投与期間：
治験薬を各期に単回投与した。試験期間は約 8 週間であった。

評価基準：
薬物動態
血漿中ピタバスタチン（第 1 期及び第 2 期）及び血漿中 KLH-2109（第 2 期のみ）を測定する血液検体を、投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、48 及び 72 時間に採取した。ピタバスタ

チン及び KLH-2109 の血漿中濃度は、タンデム質量分析法を用いた液体クロマトグラフィーで測定した。ピタバスタチンは 0.100～200 ng/mL、KLH-2109 は 10.0～10000 ng/mL の範囲でバリデーションが行われた。

主要評価項目：
ピタバスタチンの薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$）：ピタバスタチン単独投与時及びピタバスタチンと KLH-2109 の併用投与時の幾何平均比の 90% CI

副次評価項目：
ピタバスタチンのその他の薬物動態パラメータ：t_{max}、C_{last}、t_{last}、λ_z、V_z/F、CL/F、$t_{1/2}$、MRT
KLH-2109 の薬物動態パラメータ：C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、t_{max}、C_{last}、t_{last}、λ_z、V_z/F、CL/F、$t_{1/2}$、MRT

安全性
副次評価項目：
有害事象、身体検査、バイタルサイン、心電図、臨床検査

統計手法：
解析対象集団
スクリーニング解析対象集団：同意書に署名した全被験者
組み入れられた解析対象集団：スクリーニングにより本試験の組入れが適格と判断され、第 1 期の Day 1 を完了した全被験者
安全性解析対象集団：試験を完了しなかった被験者も含め、KLH-2109 又はピタバスタチンを 1 回以上服用した全被験者
薬物動態解析対象集団：第 1 期及び第 2 期にピタバスタチンを 1 回、第 2 期に KLH-2109 を 1 回投与し、薬物動態評価に影響を及ぼす事象及び／又は重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、これら 2 期の薬物動態に不備がない全被験者
薬物動態解析
薬物動態解析では、薬物動態解析対象集団を解析対象とした。
KLH-2109 及びピタバスタチンの血漿中薬物動態パラメータは、十分な血漿中濃度データ（3 つ以上の定量可能な濃度データ）を有する被験者について、標準的なノンコンパートメント解析により算出した。
各採血時間におけるピタバスタチンの血漿中濃度の個別値及び平均値を、一覧表及び要約統計量（算術平均、幾何平均、中央値、四分位数、範囲、標準偏差及び変動係数（算術及び幾何））により示した。時間に対する濃度の個別値及び平均値を線形及び対数線形尺度でプロットした。薬物動態パラメータについても、要約統計量及びグラフ（箱ひげ図及び散布図）を示した。
各採血時間における KLH-2109 の血漿中濃度の個別値及び平均値を、一覧表及び要約統計量（算術平均、幾何平均、中央値、四分位数、範囲、標準偏差及び変動係数（算術及び幾何））で示した。時間に対する濃度の個別値及び平均値を線形及び対数線形尺度でプロットした。KLH-2109 の薬物動態パラメータについても、一覧表及び要約統計量により示した。
ピタバスタチンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$（可能な場合）及び C_{max}）の比較には、対数変換したデータに対し、治療を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）を用いた。データの対数変換後、幾何平均比の 90%CI を算出し、被験治療（KLH-2109 とピタバスタチンの併用投与）と対照治療（ピタバスタチン単独投与）を比較した。
被験治療と対照治療との間のピタバスタチンの t_{max} の差の検定には Wilcoxon の符号順位検定を用いた。Hodges-Lehmann 推定値及び対応する 90% CI を示した。

安全性の解析
安全性の解析では、安全性解析対象集団を対象とした。
すべての有害事象及び TEAE は、全体及び治療（ピタバスタチン単独投与、ピタバスタチンと KLH-2109 の併用投与）ごとに PT 及び SOC を示した。
安全性パラメータについては要約統計量を示した。

2.7.6.10.2 被験者背景

40 例にスクリーニングが実施され、そのうち 26 例が組み入れられた。25 例（安全性解析対象集団）が少なくともピタバスタチンの単独投与を受けた。23 例は予定されたすべての治験薬が投与され、試験を完了した。試験期間中に重大な逸脱は認められず、23 例の完了例が薬物動態解析対象集団とされた。

26 例中 3 例が試験を中止し、うち 1 例は起立性めまいのためピタバスタチン単独投与前に中止した。残りの 2 例はピタバスタチン単独投与後に中止し、うち 1 例はピタバスタチンに対するアレルギー反応の疑い（PT：過敏症）、1 例はピタバスタチン投与後 1 時間以内に始まった

嘔吐が原因であった（本被験者は電子症例報告書で治験依頼者の決定による試験中止と記録されたため、安全性の解析で嘔吐の有害事象は試験中止に至った有害事象として集計されなかった）。

組み入れられた 26 例全例が、病歴、身体検査、臨床検査、バイタルサイン及び心電図の結果から健康であると判断された。ベースライン時の被験者背景はいずれも選択基準を満たしており、平均年齢は 31.0 歳（範囲：19～52 歳）、平均体重は 64.4 kg（範囲：50～82 kg）、平均 BMI は 23.87 kg/m^2（範囲：19.3～29.9 kg/m^2）であった。すべての被験者は現在喫煙しておらず、ほとんどの被験者は非飲酒者であった。

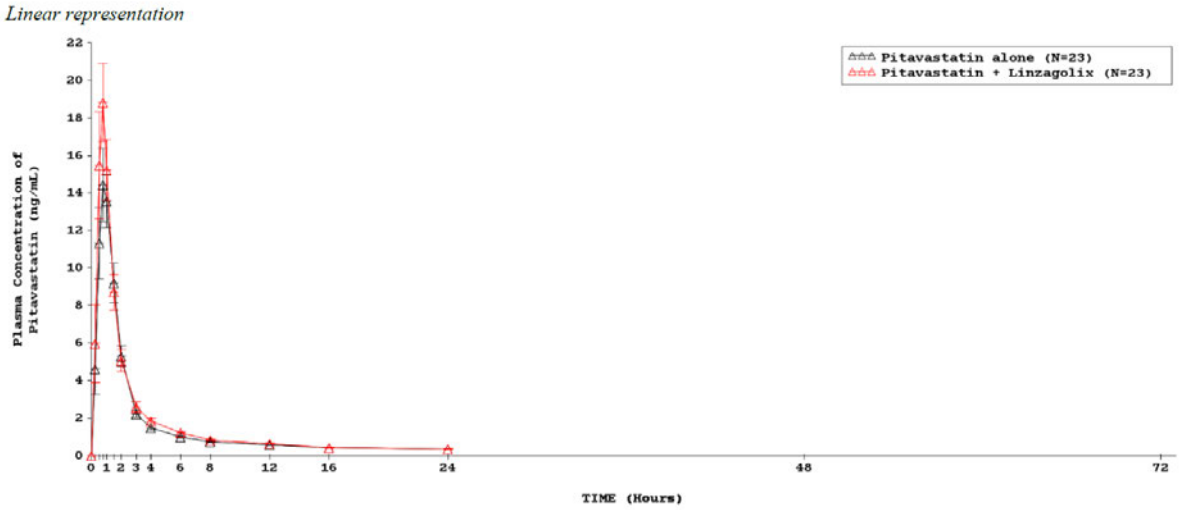
2.7.6.10.3 薬物動態

ピタバスタチンの薬物動態パラメータ

健康女性にピタバスタチンを単独投与又は KLH-2109 と併用投与したときのピタバスタチンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.10.3-1 に、ピタバスタチンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.10.3-1 に、ピタバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.10.3-2 に示した。

薬物動態の解析の結果、以下のとおりであった。

- ピタバスタチン単独投与及び KLH-2109 との併用投与のいずれにおいても、ピタバスタチンの t_{max} の中央値は 0.7500 時間であった。
- 個別値及び算術平均値より、ピタバスタチン単独投与時と比較して、KLH-2109 との併用投与時では、ピタバスタチンの C_{max} 及び AUC が増加する傾向が認められた。
- ピタバスタチンと KLH-2109 の併用投与をピタバスタチン単独投与と比較したとき、$AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均比の 90% CI は 0.80～1.25 の基準値内であったが、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均比の 90% CI は基準値内ではなかった。ピタバスタチンと KLH-2109 を併用投与したとき、C_{max} の幾何平均値は 21%上昇したが、$AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均比は 0.921、$AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均比は 1.094 であり、血漿中曝露量に一定の傾向は認められなかった。



BLQ: below the limit of quantification (< 0.1 ng/mL for pitavastatin).
Pre-dose BLQ values are replaced by '0'. All BLQ values after the first detectable concentration are set to missing.
(Source: 5.3.3.4.5 Figure 1)

図 2.7.6.10.3-1　　ピタバスタチンの血漿中濃度推移（KLH-2109 併用）（Mean±SEM）

表 2.7.6.10.3-1　ピタバスタチンの血漿中薬物動態パラメータ（KLH-2109 併用）（Arithmetic mean（CV%））

Parameter	Pitavastatin alone (n=23)	Pitavastatin + Linzagolix (n=23)
C_{max} (ng/mL)	17.1688 (49.2)	22.1418 (53.1)
t_{max}[a] (h)	0.7500 (0.500-3.000)	0.7500 (0.500-3.000)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng.h/mL)	37.96664 (43.9)	41.87910 (45.2)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng.h/mL)	44.104[b] (36.0)	49.964[c] (38.1)
$t_{1/2}$ (h)	12.189[b] (35.4)	11.545[c] (35.8)

[a] Median (Min-Max)
[b] (n=15) for $AUC_{0\text{-inf}}$ and $t_{1/2}$
[c] (n=12) for $AUC_{0\text{-inf}}$ and $t_{1/2}$
(Source: 5.3.3.4.5 Table 9 改編)

表 2.7.6.10.3-2　ピタバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（KLH-2109 併用）

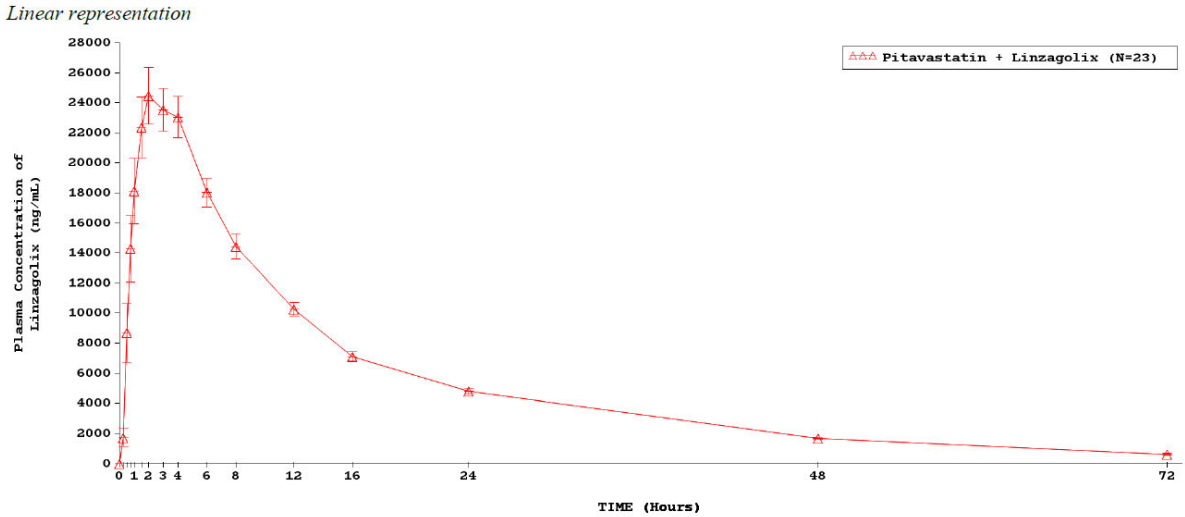
Parameter	Reference[a] (Pitavastatin alone)	Test[a] (Pitavastatin + Linzagolix)	Test / Reference[b]
C_{max} (ng/mL)	13.7 (9.4 ; 20.0)	16.6 (11.3 ; 24.2)	1.212 (1.014 ; 1.448)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng.h/mL)	32.0 (20.7 ; 49.7)	29.5 (19.0 ; 45.8)	0.921 (0.674 ; 1.260)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng.h/mL)	42.1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

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

KLH-2109 の薬物動態パラメータ

健康女性に KLH-2109 をピタバスタチンと併用投与したときの KLH-2109 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.10.3-2 に、KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.10.3-3 に示した。

- KLH-2109 の薬物動態パラメータは、過去の臨床薬物動態試験で観察されたデータと一貫していた。



BLQ: below the limit of quantification (< 10.0 ng/mL for linzagolix).
Pre-dose BLQ values are replaced by '0'. All BLQ values after the first detectable concentration are set to missing.
(Source: 5.3.3.4.5 Figure 4)

図 2.7.6.10.3-2　KLH-2109 の血漿中濃度推移（ピタバスタチン併用）（Mean±SEM）

表 2.7.6.10.3-3　KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ（ピタバスタチン併用）（Arithmetic mean（CV%））

Parameter	Pitavastatin + Linzagolix (n=23)
C_{max} (ng/mL)	27688.03 (27.2)
t_{max}[a] (h)	2.000 (1.00-4.00)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng.h/mL)	368383.8 (26.9)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng.h/mL)	399744.1[b] (16.0)
$t_{1/2}$ (h)	16.000[b] (11.0)

[a] Median (Min-Max)
[b] (n=22) for $AUC_{0\text{-inf}}$ and $t_{1/2}$
(Source: 5.3.3.4.5 Table 11 改編)

2.7.6.10.4 安全性

- 試験期間中に 25 例中 5 例（20.0%）で計 11 件の TEAE が報告されたが、特定の SOC や PT が多い傾向はなかった。TEAE の発現頻度は、ピタバスタチンと KLH-2109 の併用投与時（23 例中 1 例、4.3%、2 件）と比べ、ピタバスタチン単独投与時（25 例中 4 例、16.0%、9 件）の方が高かった。
- 25 例中 5 例（20.0%）で治験薬との因果関係ありと判断された TEAE が発現し、そのほとんどがピタバスタチンと因果関係ありと判断された。ピタバスタチンとの因果関係ありと判断された TEAE は、ピタバスタチン単独投与時にのみ認められ（25 例中 4 例、16.0%）、KLH-2109 との併用投与時には認められなかった。KLH-2109 との因果関係ありと判断された TEAE は、23 例中 1 例（4.3%）のみに認められた。ピタバスタチン及び KLH-2109 両方との因果関係ありと判断された TEAE は認められなかった。
- 重篤な TEAE 及び致死的な TEAE は報告されなかった。
- 試験参加の中止に至った有害事象は 25 例中 1 例（4.0%）に認められた。本被験者ではピタ

バスタチン単独投与後 2.5 日に軽度の過敏症が発現し、治験薬との因果関係は否定されなかった。

- ピタバスタチン単独投与後に、悪心、嘔吐、過敏症、上咽頭炎、四肢不快感、筋肉痛、頭痛及び片頭痛の TEAE が認められ、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。これらの TEAE はピタバスタチンによくみられる副作用であることが知られている（上咽頭炎及び過敏症を除く）。
- ピタバスタチンと KLH-2109 の併用投与後に、頻発月経及び膣分泌物の TEAE が認められた。これらは KLH-2109 の既知の副作用であり、重症度はいずれも軽度であった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図パラメータ及び身体検査において、ピタバスタチン単独投与後又はピタバスタチンと KLH-2109 の併用投与後に、臨床的に問題となる変動は認められなかった。一部の安全性パラメータについて、少数の被験者で基準値外の値を示した時点もあったが、いずれも治験責任医師により臨床的に問題となると判断されなかった。

2.7.6.10.5 結論

健康女性に対してピタバスタチン 1 mg 及び KLH-2109 200 mg を併用投与したとき、ピタバスタチン 1 mg の単独投与と比較して、ピタバスタチンの C_{max} がわずかに上昇したが曝露に変化はなかった。また、ピタバスタチンと KLH-2109 を併用投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。薬物動態及び安全性の結果より、ピタバスタチンの薬物動態に対して KLH-2109 は臨床的に問題となる薬物相互作用を示さなかった。

2.7.6.11 QT/QTc 試験（17-OBE2109-001）

添付資料 5.3.4.1.1

2.7.6.11.1 試験方法

治験の標題：A Phase 1, 2-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Single Supratherapeutic Dose of OBE2109 and to Evaluate the Effects of Therapeutic and Supratherapeutic Doses of OBE2109 on the QTc Interval in Healthy Adult Female Subjects	
治験実施医療機関： 米国の 1 施設	
治験期間： 治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	開発のフェーズ： 第 I 相

目的：

パート 1：

主要目的

健康成人女性に臨床用量を大幅に超える用量の KLH-2109 を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

健康成人女性に臨床用量を大幅に超える用量の KLH-2109 を単回経口投与したときの KLH-2109 及び KP017 の薬物動態を評価する。

パート 2：

主要目的

臨床用量及び臨床用量を大幅に超える用量の KLH-2109 を単回経口投与したときの Fridericia の計算式を用いて補正した QT 間隔（QTcF）に及ぼす影響を評価する。

副次目的

1. モキシフロキサシンを陽性対照として、QTc の分析感度を確立する。
2. 健康成人女性に臨床用量及び臨床用量を大幅に超える用量の KLH-2109 を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
3. 健康成人女性に臨床用量及び臨床用量を大幅に超える用量の KLH-2109 を単回経口投与したときの KLH-2109 及び KP017 の薬物動態を評価する。
4. 臨床用量及び臨床用量を大幅に超える用量の KLH-2109 を単回経口投与したときの PR 間隔、RR 間隔及び QRS 持続時間など他の心電図パラメータに及ぼす影響を評価する。
5. 濃度と QTc の関連性（KLH-2109 及び KP017 の血漿中濃度と QTc 間隔延長の経時的推移の関連性）を探索的に評価する。

探索的目的

QTcF と RR 間隔に臨床的意義のある関連性があると判断された場合、RR に対する QT の他の補正値を評価する。

治験方法：

本試験は 2 パートで構成された二重盲検無作為化試験であった。パート 1 はプラセボ対照 1 期試験で、パート 2 はプラセボ及び実薬対照 4 期クロスオーバー試験であった。被験者はどちらかのパートのみに参加した。

被験者数（計画時及び解析時）：

パート 1 では、健康成人女性 8 例が登録され、すべての被験者が試験を完了した。パート 2 では、健康成人女性 48 例が登録され、すべての被験者が試験を完了した。

パート 1 の薬物動態及び安全性の解析には、8 例全例を含めた。パート 2 の心臓力学、薬物動態及び安全性の解析には、48 例全例を含めた。

診断及び組入れ基準：

本試験に登録された全被験者は、すべての選択基準及び除外基準を満たした健康被験者であると治験担当医師により判断された。

治験薬：

KLH-2109 100 mg フィルムコート錠、KLH-2109 100 mg プラセボ フィルムコート錠、Avelox®（モキシフロキサシン塩酸塩）400 mg 錠及び Avelox®（モキシフロキサシン塩酸塩）400 mg プラセボフィルムコート錠を投与した。

パート 1：

Treatment A：KLH-2109 700 mg（KLH-2109 100 mg 錠 7 錠）

Treatment B：KLH-2109 プラセボ（KLH-2109 100 mg プラセボ錠 7 錠）

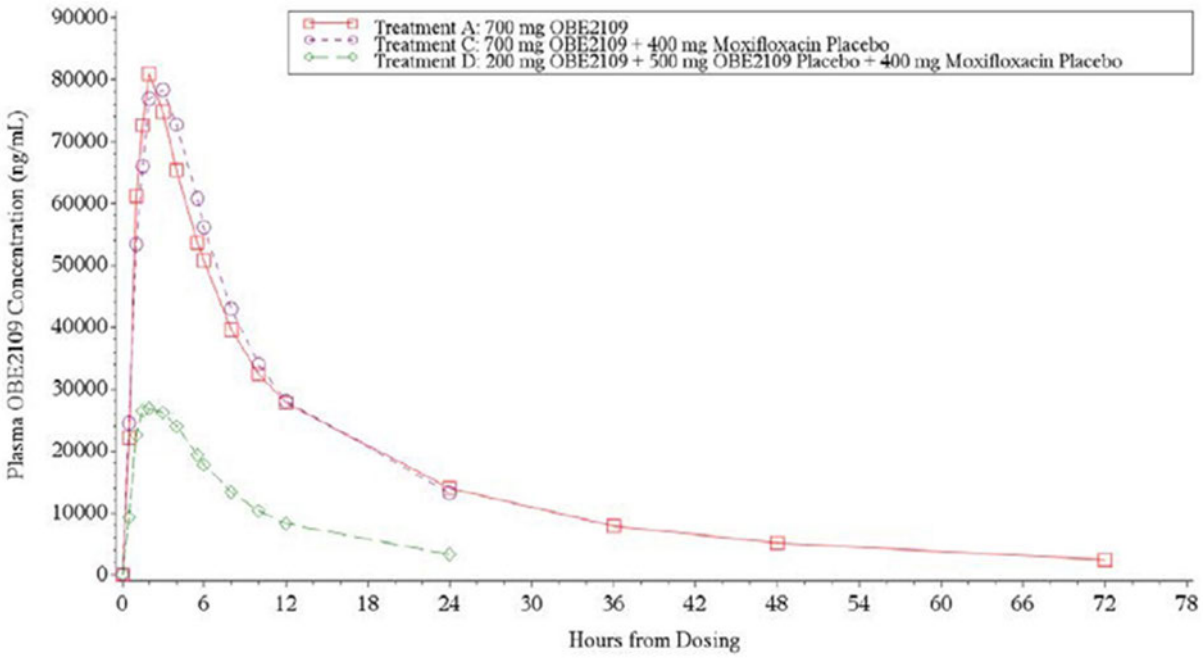
パート 2：

Treatment C（臨床用量を大幅に超える用量）：KLH-2109 700 mg（KLH-2109 100 mg 錠 7 錠）及びモキシフロキサシンプラセボ（モキシフロキサシン 400 mg プラセボ錠 1 錠） Treatment D（臨床用量）：KLH-2109 200 mg（KLH-2109 100 mg 錠 2 錠）、KLH-2109 プラセボ（KLH-2109 100 mg プラセボ錠 5 錠）及びモキシフロキサシンプラセボ（モキシフロキサシン 400 mg プラセボ錠 1 錠） Treatment E（プラセボ対照）：KLH-2109 プラセボ（KLH-2109 100 mg プラセボ錠 7 錠）及びモキシフロキサシンプラセボ（モキシフロキサシン 400 mg プラセボ錠 1 錠） Treatment F（陽性対照）：KLH-2109 プラセボ（KLH-2109 100 mg プラセボ錠 7 錠）及びモキシフロキサシン 400 mg（モキシフロキサシン 400 mg 錠 1 錠） すべての治験薬は、一晩の絶食後、約 240 mL の水とともに経口投与した。
投与期間： パート 1 は約 4 日間の 1 期で構成され、被験者に治験薬を単回経口投与した。 パート 2 はそれぞれ約 2 日間の 4 期で構成され、無作為化スキームに従って被験者に治験薬を単回経口投与した。各期の投与の間には 7 日間以上の washout 期間を設けた。
評価基準： <u>薬物動態</u> パート 1 では投与前から投与後 72 時間まで、パート 2 では投与前から投与後 24 時間までの一連の血液検体を用いて、血漿中 KLH-2109 及び KP017 を測定した。ノンコンパートメント解析により、血漿中濃度から以下の薬物動態パラメータを算出した。 ・AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}*、$AUC_{\%extrap}$*、C_{max}、t_{max}、Kel*、$t_{1/2}$*、MRT_{0-inf}*（KLH-2109 のみ）、CL/F*（KLH-2109 のみ）、V_z/F*（KLH-2109 のみ） * パート 1 のみ <u>心臓力学</u> 心電図の解析のために以下の心電図パラメータを収集した。 ・HR、RR、PR、QRS、QT、QTcF <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及びホルター心電図を評価した。
統計手法： <u>薬物動態</u> 濃度及び薬物動態パラメータについて、要約統計量（例数、算術平均、標準偏差、変動係数（CV%）、平均の標準誤差、最小値、中央値、最大値、幾何平均、幾何 CV%、25%点、75%点）を示した。 <u>心臓力学（パート 2）</u> Fridericia の補正式を用いて心拍数により QT を補正した。心電図パラメータ（HR、RR、PR、QRS、QT 及び QTcF）は、各時点で 3 回記録された。心電図の 3 回の測定値の平均値及びベースラインからの変化量を示した。ホルター心電図のモニタリング時間及び心電図データを、被験者及び時点ごとに一覧に示した。心電図に関するコメントも別の一覧に示した。ベースライン以降の各時点の dQTcF の解析には、4 期クロスオーバーデザインに適した共分散分析を用いた。各心電図パラメータ及びヒステリシス評価（U_{max}）のカテゴリカル解析を実施した。心電図及び薬物動態の関連性を解析し、図示した。 <u>安全性</u> 本試験中に発生したすべての有害事象は、Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA®）Version 20.1 を用いてコード化した。試験中に投与された併用薬は、WHO Dictionary Version 01 SEP 2017 を用いてコード化した。試験治療下で発現した有害事象の発現割合及び発現件数を要約した。臨床検査値及びバイタルサインについて、測定値とベースラインからの変化量を Treatment 及び時点ごとに要約した。臨床検査値及び心電図について、ベースラインからの変動を示した。すべての安全性データを被験者ごとの一覧に示した。

2.7.6.11.2 薬物動態

血漿中 KLH-2109

パート 1 の Treatment A、パート 2 の Treatment C 及び Treatment D の KLH-2109 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.11.2-1 に示した。



（Source: 5.3.4.1.1, Figure 11-5）

図 2.7.6.11.2-1　　KLH-2109 の血漿中濃度推移（Mean）

KLH-2109 700 mg を単独投与（Treatment A、パート 1）又はモキシフロキサシンプラセボと併用投与（Treatment C、パート 2）したときの、平均 KLH-2109 濃度–時間プロファイルは類似していた。また、KLH-2109 200 mg+KLH-2109 プラセボ+モキシフロキサシンプラセボを投与（Treatment D、パート 2）したときのプロファイルと比較して、平均値のピークが高く、高曝露であった。

KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.11.2-1 に示した。

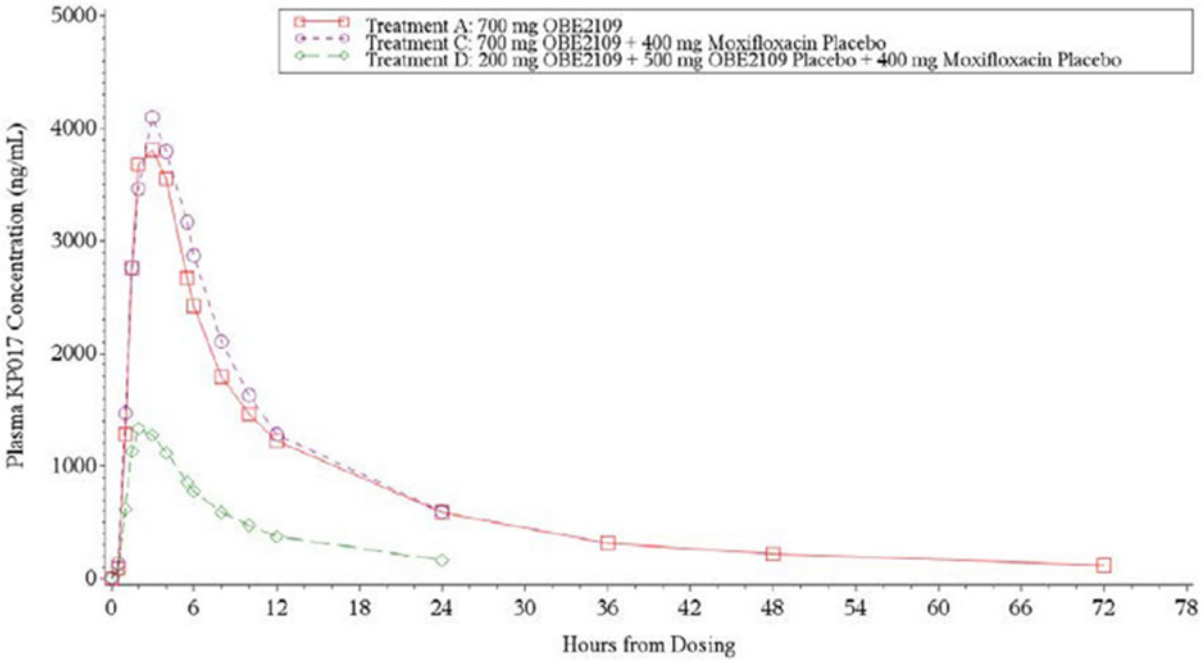
表 2.7.6.11.2-1　　KLH-2109 の血漿中薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Treatment A	Treatment C	Treatment D
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	1126000 (13.6) [n=6]	848300 (17.1) [n=48]	269200 (13.4) [n=48]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	1201000 (16.7) [n=6]	-	-
$AUC_{\%extrap}$ (%)	6.144 ± 3.3662 [n=6]	-	-
C_{max} (ng/mL)	84110.513 (15.3) [n=6]	85001.312 (17.7) [n=48]	30170.988 (18.9) [n=48]
T_{max} (hr)	2.007 (1.50, 3.01) [n=6]	2.020 (1.00, 5.50) [n=48]	1.759 (1.00, 6.00) [n=48]
Kel (1/hr)	0.03436 ± 0.0068026 [n=6]	-	-
$t_{1/2}$ (hr)	21.00 ± 5.0970 [n=6]	-	-
$MRT_{0\text{-}inf}$ (hr)	22.11 ± 4.5597 [n=6]	-	-
CL/F (L/hr)	0.5896 ± 0.095019 [n=6]	-	-
V_z/F (L)	17.36 ± 1.7913 [n=6]	-	-

Treatment A: 700 mg OBE2109 (7 × 100 mg tablets) (Supratherapeutic Dose)
Treatment C: 700 mg OBE2109 (7 × 100 mg tablets) + 400 mg Moxifloxacin Matching Placebo (1 × 400 mg tablet) (Supratherapeutic Dose)
Treatment D: 200 mg OBE2109 (2 × 100 mg tablets) + 500 mg OBE2109 Matching Placebo (5 × 100 mg matching tablets) + 400 mg Moxifloxacin Matching Placebo (1 × 400 mg tablet) (Therapeutic Dose)
- = Value missing or not reportable
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%. T_{max} are presented as Median (Minimum, Maximum). Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
（Source: 5.3.4.1.1, Table 11-2）

血漿中 KP017

パート 1 の Treatment A、パート 2 の Treatment C 及び Treatment D の KP017 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.11.2-2 に示した。



（Source: 5.3.4.1.1, Figure 11-10）

図 2.7.6.11.2-2　　KP017 の血漿中濃度推移（Mean）

KLH-2109 700 mg を単独投与（Treatment A、パート 1）又はモキシフロキサシンプラセボと併用投与（Treatment C、パート 2）したときの、平均 KP017 濃度–時間プロファイルは類似していた。KLH-2109 200 mg+KLH-2109 プラセボ+モキシフロキサシンプラセボを投与（Treatment D、パート 2）したときのプロファイルと比較して、平均値のピークが高く、高曝露であった。

KP017 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.11.2-2 に示した。

表 2.7.6.11.2-2　　KP017 の血漿中薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Treatment A	Treatment C	Treatment D
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	49920 (9.0) [n=6]	39010 (27.4) [n=48]	11780 (25.8) [n=48]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	53650 (8.0) [n=6]	-	-
$AUC_{\%extrap}$ (%)	6.921 ± 1.9886 [n=6]	-	-
C_{max} (ng/mL)	3999.361 (10.7) [n=6]	4224.383 (27.1) [n=48]	1398.903 (34.0) [n=48]
T_{max} (hr)	2.507 (2.00, 4.00) [n=6]	3.003 (1.51, 6.00) [n=48]	2.031 (1.50, 8.00) [n=48]
Kel (1/hr)	0.03195 ± 0.0051487 [n=6]	-	-
$t_{1/2}$ (hr)	22.13 ± 3.2750 [n=6]	-	-

Treatment A: 700 mg OBE2109 (7 × 100 mg tablets) (Supratherapeutic Dose)
Treatment C: 700 mg OBE2109 (7 × 100 mg tablets) + 400 mg Moxifloxacin Matching Placebo (1 × 400 mg tablet) (Supratherapeutic Dose)
Treatment D: 200 mg OBE2109 (2 × 100 mg tablets) + 500 mg OBE2109 Matching Placebo (5 × 100 mg matching tablets) + 400 mg Moxifloxacin Matching Placebo (1 × 400 mg tablet) (Therapeutic Dose)
- = Value missing or not reportable
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%. T_{max} are presented as Median (Minimum, Maximum). Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
（Source: 5.3.4.1.1, Table 11-3）

2.7.6.11.3 心臓力学

プラセボで補正したベースラインからの QTcF 変化量を表 2.7.6.11.3-1 に、血漿中 KLH-2109 濃度とプラセボで補正したベースラインからの QTcF 変化量を図 2.7.6.11.3-1 に、血漿中 KP017 濃度とプラセボで補正したベースラインからの QTcF 変化量を図 2.7.6.11.3-2 に示した。

パート 2 では投与後 24 時間にわたり 12 時点で心電図を評価した。その結果、投与後 24 時間までの QTcF のベースラインからの変化量（LSM）の KLH-2109 とプラセボの差（ddQTcF）の最大値は、KLH-2109 700 mg 投与後で 9.92 msec（両側 90%信頼区間の上限：11.81 msec）、KLH-2109 200 mg 投与後で 8.34 msec（両側 90%信頼区間の上限：10.23 msec）であった。ddQTcF の両側 90%信頼区間の上限は、KLH-2109 700 mg（臨床用量を大幅に超える用量）及び KLH-2109 200 mg（臨床用量）のいずれも投与後 3 時間の時点で 10 msec を超えていたことから、KLH-2109 700 mg 及び KLH-2109 200 mg は QT 間隔を延長する可能性が示唆された。

PR、QRS、RR のベースラインからの変化量（LSM）は、KLH-2109 群とプラセボ群で同程度であった。投与後 24 時間までの QT のベースラインからの変化量（LSM）のプラセボとの差の最大値は、KLH-2109 700 mg 投与後に 9.22 msec（両側 90%信頼区間の上限：投与後 3 時間で 12.72 msec）、KLH-2109 200 mg 投与後に 7.71 msec（両側 90%信頼区間の上限：投与後 1.5 時間で 11.20 msec）であった。

KLH-2109 に対してはヒステリシスが認められたことから、線形の薬物濃度–反応関係は最適ではないことが示された。しかし、KLH-2109 の主要代謝物である KP017 に対しては、U_{max} と t_{max} の時間差が 1 時間未満であり、ヒステリシスは認められなかった（$p>0.01$）。薬物濃度-ddQTcF モデリングの結果、KLH-2109 700 mg を投与したときの KP017 の C_{max} の幾何平均値で予測される ddQTcF [両側 90%信頼区間]は 7.989 msec [6.959, 9.020]であり、予測される ddQTcF の両側 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であった。

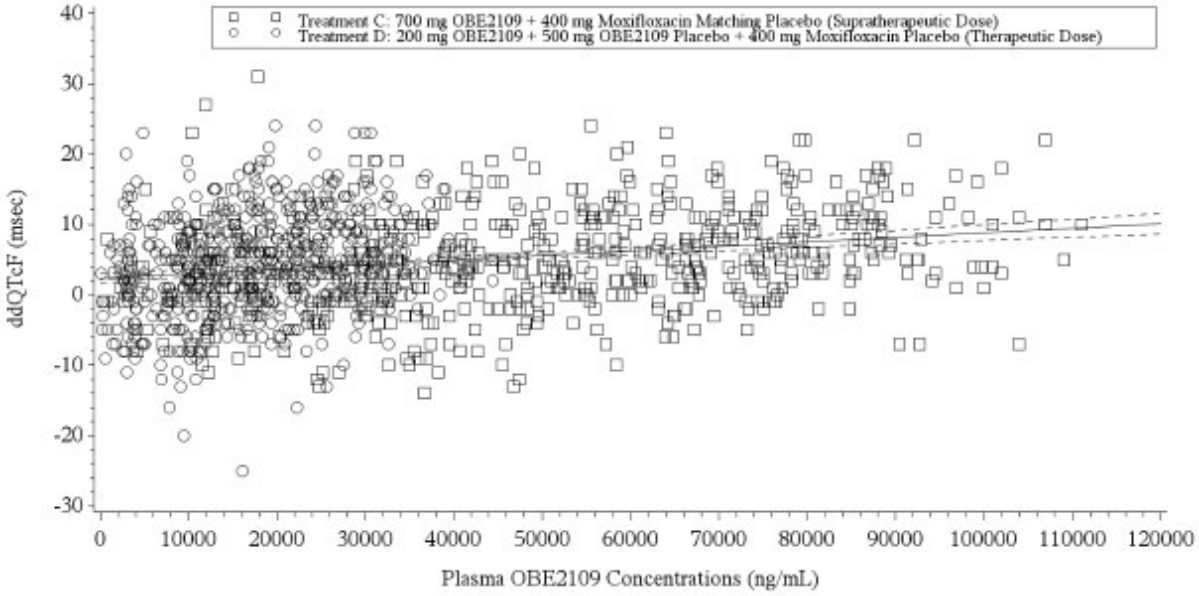
個々のデータから催不整脈リスク又は形態学的なリスクは認められなかった。カテゴリカル解析の結果、KLH-2109 の臨床用量及び臨床用量を大幅に超える用量を投与後、QTcF は 480 msec 以下であり、ベースラインからの変化量も 30 msec 以下であった。したがって、個々のデータからは、臨床的に重大な QTc 延長の懸念はないと考えられる。

本試験では、5 msec を超える QTcF 延長を検出できることを示すため、陽性対照としてモキシフロキサシン群を組み入れた。モキシフロキサシンとプラセボの dQTcF の LSM の差（ddQTcF）の両側 97.5%信頼区間の下限は、投与後 1～4 時間の時点で 11.45～14.01 msec であり、5 msec を超えていたことから本試験は QT 延長の十分な分析感度を有していることが示された。

表 2.7.6.11.3-1　　プラセボで補正したベースラインからの QTcF 変化量

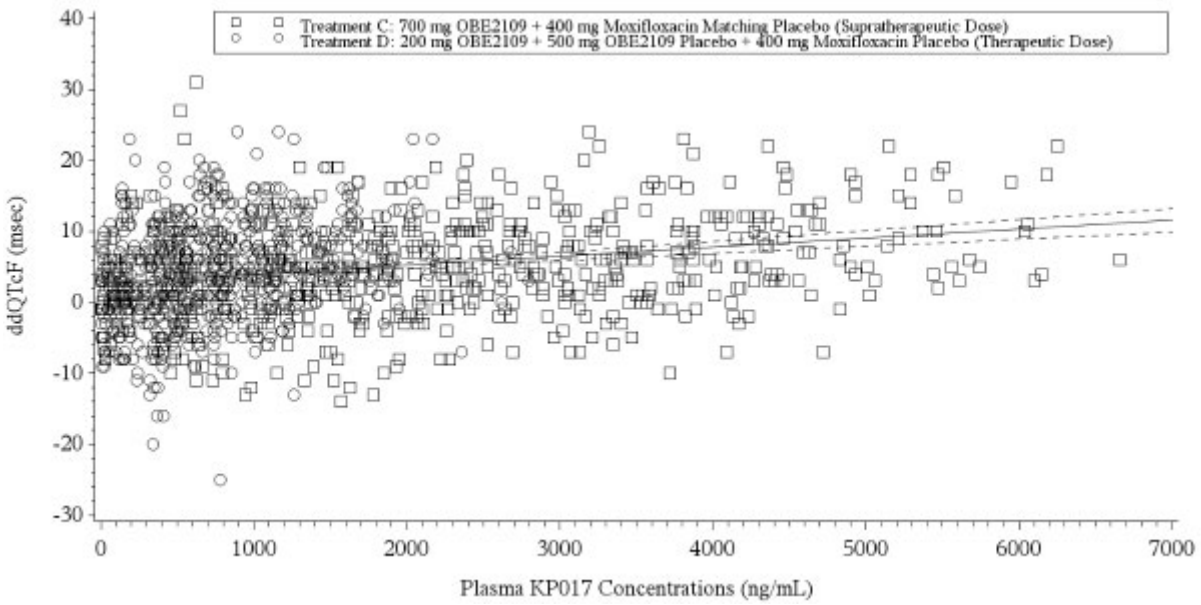
時間	KLH-2109 700 mg		KLH-2109 200 mg	
	ddQTcF	両側 90%信頼区間	ddQTcF	両側 90%信頼区間
0.5	1.31	(-0.58, 3.20)	0.15	(-1.74, 2.04)
1	6.25	(4.36, 8.14)	5.48	(3.59, 7.37)
1.5	6.75	(4.86, 8.64)	6.77	(4.88, 8.66)
2	7.52	(5.63, 9.41)	7.06	(5.17, 8.96)
3	9.92	(8.03, 11.81)	8.34	(6.44, 10.23)
4	7.02	(5.13, 8.91)	5.36	(3.47,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

（Source: 5.3.4.1.1, Table 11-6 改編）



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

図 2.7.6.11.3-1　　血漿中 KLH-2109 濃度とプラセボで補正したベースラインからの QTcF 変化量（ddQTcF）



ddQTcF (msec) = Intercept + Slope * Concentration (ng/mL)
Slope = 0.0013 (95% CI: 0.0010 - 0.0016); Intercept = 2.6673 (95% CI: 2.0675 - 3.2670)
95% Confidence Interval (CI) is based on mean predicted values. P-value (Slope) = <.0001; R^2 = 0.0585
（Source: 5.3.4.1.1, Figure 11-17）

図 2.7.6.11.3-2　血漿中 KP017 濃度とプラセボで補正したベースラインからの QTcF 変化量（ddQTcF）

非臨床試験では、各種イオンチャネルに対する影響、心血管系に対する *in vivo* での作用は認められておらず、本試験の結果と矛盾していた。本剤の心血管系に対する安全性及び本試験で認められた QTc 延長の臨床的関連性を明らかにするため、心電図データを補足して解析し、JTpeak、JTpeakc 及び TpeakTend を算出した。JTpeakc は、QT 間隔を延長させる薬剤のうち、Torsades de Pointes のリスクが高い薬剤とリスクが低い薬剤（JTpeakc の延長が 10 msec 以下）を区別する最適なバイオマーカーとして同定されている [1),2)]。

プラセボで補正したベースラインからの J-Tpeakc 変化量を表 2.7.6.11.3-2 に示した。

プラセボで補正したベースラインからの変化量（ddJTpeakc：KLH-2109 とプラセボとの LSM の差）は、24 時間の評価を通じて、KLH-2109 200 mg 投与後では 1.25～6.89 msec、KLH-2109 700 mg 投与後では 0.80～6.89 msec であった。わずかな JTpeakc 延長が認められたが、用量依存性はなく、投与後 1 時間から 6 時間まで一定であった。投与後 1.5～3 時間の ddJTpeakc の両側 90%信頼区間の上限は、KLH-2109 200 mg 及び 700 mg のいずれも 9.02 msec であり、臨床的に問題となる 10 msec を下回った。時点ごとの JTpeakc の解析の結果、投与 3 時間後の ddJTpeakc の 90%信頼区間は、KLH-2109 700 mg が 4.77～8.39 msec、200 mg が 5.05～8.67 msec であった。これらの結果から、本試験で認められた JTpeakc の延長は臨床的に問題とならない程度であった。

プラセボ補正した JTpeak のベースラインからの変化（ddJTpeakc）と血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度を線形混合モデルにより評価した結果、ddJTpeakc と血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度に関連は認められなかった。

表 2.7.6.11.3-2　プラセボで補正したベースラインからの J-Tpeakc 変化量

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

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

2.7.6.11.4 安全性

本試験では重度の有害事象は認められなかった。パート 1 で認められた有害事象はすべて軽度であった。パート 2 では、中等度の有害事象が 10 件、軽度の有害事象が 39 件認められた。パート 1 では 1 例（13%）に軽度の有害事象が 3 件、パート 2 では 19 例（40%）に 49 件の有害事象が認められた。最も多く認められた有害事象は頭痛で、次いで嘔気であった。他の有害事象は 3 例以下（6%以下）で認められた。ほとんどの有害事象は重症度が軽度であり、治験担当医師により治験薬との関連はないと判断された。いずれのパートでも、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のデータに特定の傾向は認められなかった。

2.7.6.11.5 結論

薬物動態

- KLH-2109 及び代謝物である KP017 の血漿中曝露は用量依存的に増加し、200 mg と比較し 700 mg で 2.8～3.3 倍であった。KLH-2109 及び KP017 の t_{max} の中央値はそれぞれ約 2 時間及び 2～3 時間であり、$t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 21 時間及び 22 時間であった。

心臓力学

- KLH-2109 700 mg（臨床用量を大幅に超える用量）及び KLH-2109 200 mg（臨床用量）を投与後 24 時間にわたり 12 時点で心電図パラメータを測定した結果、投与後 3 時間の時点で QTcF 延長を示唆する結果が認められた。
- プラセボで補正したベースラインからの QTcF の変化量（LSM）の差（ddQTcF）の両側 90%信頼区間の上限は、KLH-2109 700 mg（臨床用量を大幅に超える用量）及び KLH-2109 200 mg（臨床用量）のいずれも投与後 3 時間の時点で 10 msec を超えていた（それぞれ 11.81 msec 及び 10.23 msec）。これらの結果から、KLH-2109 700 mg 及び KLH-2109 200 mg は QT 間隔を延長する可能性が示唆された。
- KLH-2109 に対してはヒステリシスが認められたことから、線形の薬物濃度−反応関係は最適ではないことが示された。しかし、KLH-2109 の主要代謝物である KP017 に対しては、U_{max} と t_{max} の時間差が 1 時間未満であり、ヒステリシスは認められなかった（p>0.01）。濃度-ddQTcF モデリングの結果、KLH-2109 700 mg を投与したときの KP017 の C_{max} の幾何平均値時点で予測される ddQTcF [両側 90%信頼区間]は 7.989 msec [6.959, 9.020]であり、C_{max} 時点で予測される ddQTcF の両側 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であった。

- モキシフロキサシン群とプラセボ群の dQTcF の LSM の差の両側 97.5%信頼区間の下限は、投与後 1～4 時間の時点で 11 msec 超であり、本試験は QT 延長の十分な分析感度を有していた。
- 催不整脈リスク又は形態学的なリスクは数値データから認められなかった。カテゴリカル解析の結果、KLH-2109 の臨床用量及び臨床用量を大幅に超える用量を投与後、QTcF は 480 msec 以下であり、ベースラインからの変化量も 30 msec 以下であった。したがって、個々の QTc 延長のデータからは、臨床的に重大な懸念はないと考えられた。
- JTpeakc は臨床的に問題となる 10 msec を下回り、用量依存性はなかった。KLH-2109 200 mg の投与後 1.5 時間から 6 時間まで値は一定であり、700 mg では 2.5 倍高い曝露量にもかかわらず、値は同等かそれ以下であった。臨床的に問題となる値を超える値はなかったこと、明らかに用量依存性がなかったことから、JTpeakc 延長の評価結果は陰性であると考えられた。以上より、JTpeakc の評価では Torsades de Pointes のリスクが低かったことから、KLH-2109 200 mg 及び 700 mg で認められたわずかな QTc 延長は臨床的に重要ではないことが示された。

安全性

- 健康女性被験者に KLH-2109 の臨床用量及び臨床用量を大幅に超える用量を単回経口投与したとき、おおむね安全であり良好な忍容性を示した。

参考文献

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

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

2.7.6.12 国内第 III 相試験（1）（KLH2301）

添付資料 5.3.5.1.1

2.7.6.12.1 試験方法

治験の標題：KLH-2109 の過多月経を有する子宮筋腫患者を対象とした第 III 相検証試験

治験実施医療機関：日本の計 38 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2022 年 10 月 11 日 治験終了日：2024 年 8 月 21 日	第 III 相

目的：

1) 主要目的

過多月経を有する子宮筋腫患者を対象として、KLH-2109 200 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの過多月経に対する有効性について、リュープロレリン酢酸塩に対する非劣性を二重盲検法により検証する。

2) 副次目的

・過多月経の改善を評価する。
・子宮筋腫に関連する疼痛症状の改善を評価する。
・貧血の改善を評価する。
・筋腫核体積及び子宮体積の縮小を評価する。
・子宮筋腫に関連する QOL の改善を評価する。
・安全性を評価する。
・薬物動態を評価する。
・薬力学的作用を評価する。

治験方法：

治験デザインを図 1 に示した。実薬を対照とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間試験とした。



図 1 治験デザイン

1) スクリーニング期

同意取得後、スクリーニング期開始時（Visit 1）の来院日から前観察期開始前日までをスクリーニング期とする。

2) 前観察期

スクリーニング期開始後 1 回目の月経開始 1～5 日目の来院を前観察期開始時（Visit 2）とする。ただし、前観察期開始時の選択基準を満たしているもののスクリーニング期開始後 1 回目の月経開始 1～5 日目に来院できない場合は、2 回目の月経開始 1～5 日目の来院を前観察期開始時とすることも可とする。前観察期開始時から治療期開始前日までを前観察期とする。前観察期開始時以降、被験者は可能な限り午前中に来院することとする。

3) 治療期

スクリーニング期開始後 2 回目の月経開始 1～5 日目の来院を治療期開始時（Visit 3）とする。ただし、スクリーニング期開始後 2 回目の月経開始 1～5 日目に前観察期を開始した場合は、3 回目の月経開始 1～5 日目の来院を治療期開始時とする。治療期開始時から 24 週間を治療期とする。治療期開始時の来院日から治療期 24 週時（Visit 10）の来院日まで、被験者は可能な限り午前中に来院することとする。

4) 後観察期

治療期終了後の 24 週間を後観察期とする。治療期に中止した場合は、中止時検査実施後の 24 週間を後観察期とする。なお、治療期 12 週時の来院時（Visit 7 を含む）までに中止した場合は中止時検査実施後の 4 週間を

後観察期とし、後観察期 4 週時の検査・評価のみ実施する。

被験者数（計画時及び解析時）：

1) 計画時：

各群（KLH-2109 200 mg 群及びリュープロレリン酢酸塩群）132 例の計 264 例とする。

【被験者数の設定根拠】

主要評価項目とした「治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合」の被験者数を算出するにあたり、子宮筋腫の既存治療薬であるレルゴリクスの臨床試験成績を参考とした。KLH-2109 200 mg は子宮筋腫の既存治療薬であるレルゴリクス 40 mg と同様に、血清エストラジオール濃度を閉経レベル（20 pg/mL 未満）まで低下させることが確認されている。また、過多月経を有する子宮筋腫患者を対象に実施された KLH 2109 及びレルゴリクスの海外第 III 相試験（Primrose 1 試験、Primrose 2 試験及び LIBERTY 1 試験、LIBERTY 2 試験）成績において同程度の有効性が確認されていることを踏まえ、KLH-2109 200 mg 群とレルゴリクス 40 mg 群の過多月経に対する効果は同程度と想定した。レルゴリクスの国内第 II 相試験（CCT-001 試験）において、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合（例数）[両側 95%信頼区間]は、プラセボ群及びレルゴリクス 40 mg 群でそれぞれ 0.0%（0/57 例）[0.0, 6.3]及び 83.3%（45/54 例）[70.7, 92.1]であった。

上記に加えて、レルゴリクスの国内第 III 相試験（CCT-002 試験）では、主要評価項目である「治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合」において、レルゴリクス 40 mg のリュープロレリンに対する非劣性が検証されている。

したがって、過多月経に対する効果はレルゴリクス 40 mg とリュープロレリンで同程度と考えられることから、本試験の主要評価項目におけるリュープロレリンの確実に期待できる効果は、CCT-001 試験においてレルゴリクス 40 mg 群とプラセボ群との間で認められた 83.3% [73.4, 93.3]と推定した。

本試験で設定した非劣性マージンの−15%は、リュープロレリンが確実に期待できる効果の大きさの最小値よりも十分に小さく、CCT-002 試験でも同様の非劣性マージンが設定されていたことから妥当と考えた。

以上より、主要評価項目とした「治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合」を KLH-2109 200 mg 群及びリュープロレリン酢酸塩群の両群で 83%、非劣性マージンを −15%、有意水準を片側 2.5%及び検出力を 90%と設定して、リュープロレリン酢酸塩群に対する KLH-2109 200 mg 群の非劣性を検証するために必要な被験者数を算出したところ、1 群あたり 132 例となった。

2) 解析時：

(1) Full Analysis Set（FAS）：
287 例（KLH-2109 200 mg 群：143 例、リュープロレリン酢酸塩群：144 例）

(2) Per Protocol Set（PPS）：
264 例（KLH-2109 200 mg 群：135 例、リュープロレリン酢酸塩群：129 例）

(3) Pharmacokinetic Analysis Set（PKS）：
143 例（KLH-2109 200 mg 群：143 例）

(4) Safety Set（SS）：
287 例（KLH-2109 200 mg 群：143 例、リュープロレリン酢酸塩群：144 例）

診断及び組入れ基準：

過多月経を有する子宮筋腫患者のうち、以下の選択基準をすべて満たし、かつ、除外基準のいずれにも抵触しない被験者を対象とする。

1) 選択基準

同意取得時

(1) 本治験の参加に本人から文書による同意が得られた日本人患者（二親等以内の親族がすべて日本人）
(2) 20 歳以上（同意取得時）の閉経前の女性患者
(3) 治験期間を通じて外来受診が可能な患者
(4) 治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者の指示に従い、症状日誌の記録ができる患者
(5) 同意取得時までに、経腟超音波、腹部超音波、MRI、CT、腹腔鏡検査のいずれかによって子宮筋腫と診断されている患者

スクリーニング期開始時

(6) スクリーニング期開始時の経腟超音波検査で、以下の条件をすべて満たす筋腫核を 1 つ以上有していると確認された患者
– 最長径が 3 cm 以上
– 石灰化を伴っていない
– 外科的治療を受けていない
(7) スクリーニング期開始直前に正常な月経周期（月経開始日から次の月経開始前日までの日数が 25～38 日）が認められており、かつ 3 日以上の連続的な出血を伴う月経が当該月経周期中に確認されている患者

前観察期開始時

(8) 前観察期開始直前に正常な月経周期（25～38 日）が認められており、かつ 3 日以上の連続的な出血を伴

う月経が当該月経周期中に確認されている患者（選択基準(7)及び(8)を合わせて 2 回以上の月経周期）

治療期開始時

(9) 治療期開始時の経腟超音波検査で、以下の条件をすべて満たす筋腫核を 1 つ以上有していると確認された患者（選択基準(6)で測定した筋腫核と同一の筋腫核）
- 最長径が 3 cm 以上
- 石灰化を伴っていない
- 外科的治療を受けていない

(10) 治療期開始直前に正常な月経周期（25～38 日）が認められており、かつ 3 日以上の連続的な出血を伴う月経が当該月経周期中に確認されている患者（選択基準(7)、(8)及び(10)を合わせて 3 回以上の月経周期）

(11) 治療期開始直前の月経周期 1 回分における、症状日誌の PBAC スコア（出血の有無）の入力率が 75%以上である患者

(12) 治療期開始直前の月経周期 1 回分における、症状日誌の NRS スコアの入力率が 75%以上である患者

(13) 治療期開始直前の月経周期 1 回分の PBAC スコアの合計点が 120 点以上で、過多月経と診断された患者

2) 除外基準

(1) 血液系疾患（サラセミア、鎌状赤血球貧血症、葉酸欠乏症、凝固障害など）の合併又は既往歴を有する患者（鉄欠乏性貧血、潜在性鉄欠乏性貧血を除く）

(2) 生理用品に対して重度の過敏症又は重度のアレルギーの既往歴を有する患者

(3) 過敏性腸症候群による下腹部痛又は重度の間質性膀胱炎による下腹部痛を有する患者

(4) 骨盤内炎症性疾患の合併又はスクリーニング期開始前 8 週間以内に骨盤内炎症性疾患の既往歴を有する患者

(5) 子宮全摘出術又は両卵巣摘出術の既往歴を有する患者

(6) 不規則月経を伴う甲状腺機能障害の合併を有する患者、又は甲状腺機能障害のため不規則月経になる可能性があると治験責任医師又は治験分担医師によって判断された患者

(7) 著しい不正子宮出血又は著しい無排卵性出血の合併があると治験責任医師又は治験分担医師によって判断された患者

(8) 診断のつかない異常性器出血の合併を有する患者

(9) 前観察期開始前 4 週間以内に、抗凝固薬、抗血小板薬、トラネキサム酸、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、活性型ビタミン D 製剤、その他ビタミン D 製剤、カルシトニン製剤、イプリフラボン製剤、ステロイドホルモン製剤、ビタミン K 製剤、テリパラチド又はデノスマブを使用した患者（外用剤及び栄養補助食品は除く）

(10) 前観察期開始前 8 週間以内に、経口避妊薬、性ホルモン製剤（ノルエチンドロン、ノルエチステロン、メドロキシプロゲステロン、エストロゲン製剤、その他のプロゲスチンなど）を使用した患者

(11) 前観察期開始前 16 週間以内に、GnRH アゴニスト、GnRH アンタゴニスト、ジエノゲスト、ダナゾール、アロマターゼ阻害剤を使用した患者（ただし、徐放性製剤を使用した患者は除外基準(12)、(13)に従う）

(12) 前観察期開始前 20 週間以内に、GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストの 4 週間持続の徐放性製剤を使用した患者

(13) 前観察期開始前 28 週間以内に、GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストの 12 週間持続又は 3 ヵ月持続の長期徐放性製剤を使用した患者

(14) 前観察期開始前 24 週間以内に、ビスホスホネート製剤を使用した患者

(15) スクリーニング期開始時に QT/QTc 間隔を延長する薬剤を使用している患者

(16) 臨床的に問題となる心血管疾患（スクリーニング期開始前 24 週間以内に発現した心筋梗塞、不安定な狭心症など）の合併を有する患者

(17) Torsades de pointes に対する危険因子の既往歴を有する患者（たとえば、心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴）

(18) スクリーニング期開始時、前観察期開始時、治療期開始時のいずれかの 12 誘導心電図において、以下のいずれかに該当する患者
- 臨床的に問題となる異常な ECG 所見を有する
- QTc 間隔が 470 msec を超える

(19) スクリーニング期開始時、前観察期開始時、治療期開始時のいずれかの血圧測定において、以下のいずれかに該当する患者
- 収縮期血圧が 180 mmHg 以上
- 拡張期血圧が 110 mmHg 以上

(20) スクリーニング期開始時、前観察期開始時のいずれかの臨床検査において、以下のいずれかに該当する患者
- 血中ヘモグロビン濃度が 8 g/dL 未満
- ALT、AST、総ビリルビンのいずれかが基準値上限の 2 倍以上
- 血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上

(21) スクリーニング期開始前 1 年以内に実施された子宮頸部細胞診の結果、陽性*であると判断された患者

（検査結果がない場合は、子宮頸部細胞診を実施し、治療期開始時までに結果を入手する）
*「陽性」とは、日母分類でクラス I 又は II 以外に該当する場合、又はベセスダシステムで NILM 以外に該当する場合と定義する。
(22) 活動性の肝障害又は黄疸の合併又は既往歴を有する患者
(23) 骨粗鬆症、骨減少症又はその他の代謝性骨疾患の合併又は既往歴を有する患者
(24) 悪性腫瘍を合併している患者、又は同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴を有する患者
(25) 以下のいずれかの疾患の合併又は既往歴を有し、その程度が重度であり、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断する患者
– 腎障害、心血管系疾患、内分泌疾患、代謝疾患、肺疾患、胃腸疾患、神経疾患、泌尿器疾患、免疫疾患
(26) 合成 GnRH、GnRH アゴニスト、GnRH アンタゴニストに対して過敏症（アレルギーを含む）の合併又は既往歴を有する患者
(27) 高度の薬物過敏症（アナフィラキシーショックなど）の既往歴を有する患者
(28) 薬物乱用（薬物の不法使用と定義する）の合併又は既往歴を有する患者
(29) アルコール依存症の合併又は既往歴を有する患者
(30) 精神疾患（特にうつ様症状）又はそれに起因する自殺企図などを有し、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断する患者
(31) 妊娠中の患者、授乳中の患者、治験期間中に妊娠を希望する患者、又は適切な方法で避妊する意思のない患者
(32) 同意取得前 24 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者
(33) 過去に KLH-2109（プラセボを含む）の投与を受けたことがある患者
(34) 再登録後にスクリーニング脱落した患者
(35) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断する患者

治験薬：
1) KLH-2109 錠 100 mg：
1 錠中に KLH-2109 フリー体として 100 mg を含有する淡黄色のフィルムコーティング錠
2) KLH-2109 錠プラセボ：
1 錠中に KLH-2109 として 0 mg を含有する淡黄色のフィルムコーティング錠
3) リュープロレリン酢酸塩 1.88 mg：
リュープロレリン酢酸塩として 1.88 mg を含有する白色の粉末及び懸濁用液 1 mL
4) リュープロレリン酢酸塩 3.75 mg：
リュープロレリン酢酸塩として 3.75 mg を含有する白色の粉末及び懸濁用液 1 mL
5) リュープロレリン酢酸塩プラセボ（1.88 mg 及び 3.75 mg 共通）：
生理食塩液 5 mL

【対照薬の設定根拠】
ICH E9「臨床試験のための統計的原則」において、適切な対照薬は、実臨床において広く使用されている治療法であることが挙げられている。そのため、子宮筋腫の薬物治療において豊富な実績及びエビデンスを有するリュープロレリン酢酸塩を対照薬に設定した。

投与期間：
24 週間

評価基準：
1) 有効性
1. 主要評価項目
・治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合
2. 副次評価項目
・治験薬投与 2 週後から 6 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合
・治験薬投与 18 週後から 24 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合
・治験薬投与終了前 6 週間の PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合
・PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間
・治験薬投与 2 週後から 6 週後までの無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合
・治験薬投与 6 週後から 12 週後までの無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合
・治験薬投与 18 週後から 24 週後までの無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合
・治験薬投与終了前 6 週間の無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合
・無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）までの期間
・治験薬投与 12 週前 28 日間の疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合*
・28 日間ごとの疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合*
・治験薬投与 12 週前 28 日間の疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 0 である症例の割合*
・28 日間ごとの疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 0 である症例の割合*
・治験薬投与 12 週前 28 日間の疼痛症状に対する NRS スコア平均値*
・28 日間ごとの疼痛症状に対する NRS スコア平均値*

・治験薬投与 12 週前 28 日間の無症状日数（疼痛症状に対する NRS スコア 0 の日数）の割合*
・28 日間ごとの無症状日数（疼痛症状に対する NRS スコア 0 の日数）の割合*
・治験薬投与 12 週前 28 日間の鎮痛薬を使用した日数の割合*
・28 日間ごとの鎮痛薬を使用した日数の割合*
*ベースライン時に疼痛症状（NRS スコア最大値が 4 以上かつ NRS スコア 1 以上が 2 日以上）を有する被験者を対象として評価する。
・評価時点ごとの血中ヘモグロビン、血中ヘマトクリット、血清鉄、血清フェリチンのベースラインからの変化量
・評価時点ごとの筋腫核体積のベースラインからの変化率
・評価時点ごとの子宮体積のベースラインからの変化率
・評価時点ごとの UFS-QOL スコアのベースラインからの変化量
・治療期最終評価時の PGIC の全般的症状の割合
2) 薬物動態及び薬力学的作用
・評価時点ごとの KLH-2109（未変化体）及び KP017（主要代謝物）の血漿中濃度
・評価時点ごとの E2、LH、FSH、プロゲステロンのベースラインからの変化量
3) 安全性
・有害事象及び副作用の発現割合
・評価時点ごとの臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）のベースラインからの変化量及び変動
・評価時点ごとのバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）のベースラインからの変化量及び変動
・評価時点ごとの体重のベースラインからの変化量及び変動
・評価時点ごとの 12 誘導心電図パラメータのベースラインからの変化量及び変動
・評価時点ごとの骨代謝マーカー（BAP、血清 NTx、TRACP-5b）のベースラインからの変化率
・評価時点ごとの骨密度（DXA 法）のベースラインからの変化率
・評価時点ごとの T-スコア（DXA 法）のベースラインからの変化量
・治験薬最終投与から月経回復までの期間

統計手法：
1) 有効性
(1) 有効性の主解析
・治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合について、群ごとに改善例の例数及び割合とその両側 95%信頼区間を示し、改善例の割合を図示する。KLH-2109 200 mg 群とリュープロレリン酢酸塩群の群間差（KLH-2109 200 mg 群−リュープロレリン酢酸塩群）の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示す。
・有意水準を片側 2.5%、非劣性マージンを−15%とし、Farrington-Manning 法を用いて KLH-2109 200 mg 群とリュープロレリン酢酸塩群の非劣性検定を行う。両側 95%信頼区間の下限が非劣性マージン（−15%）以上であった場合に、リュープロレリン酢酸塩群に対する KLH-2109 200 mg 群の非劣性が検証されたものとする。
(2) 有効性の副次解析
・PBAC スコア
– PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合について、改善例の例数及び割合とその両側 95%信頼区間を示す。KLH-2109 200 mg 群とリュープロレリン酢酸塩群の群間差の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示す。改善例の割合を図示する。
– PBACスコアの合計点が10点未満となるまでの期間について、Kaplan-Meier法を用いて、2、6、12及び24週時のイベントの累積発現率の推定値及びその95%信頼区間（Greenwoodの公式）を示す。群を重ね合わせたイベントの累積発現率を図示する。イベント発生までの時間のパーセント点（25、50及び75%）の推定値及びその95%信頼区間（Brookmeyer and Crowley）を示す。Log-rank検定を用いて、KLH-2109 200 mg群とリュープロレリン酢酸塩群の群間比較を行う。追跡期間を12週時までとした解析も同様に実施する。
– 無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合について、PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合と同様の解析を行う。
– 無月経状態となるまでの期間について、PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間と同様の解析を行う。
・NRS スコア
ベースライン時に疼痛症状（NRS スコア最大値が 4 以上かつ NRS スコア 1 以上が 2 日以上）を有する被験者を対象に解析を行う。
– NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合について、改善例の例数及び割合とその両側 95%信頼区間を示す。KLH-2109 200 mg 群とリュープロレリン酢酸塩群の群間差の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示す。改善例の割合を図示する。
– NRS スコア最大値が 0 である症例の割合について、NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合と同様の解析を行う。
– NRS スコア最大値について、要約統計量を示し、平均値及び標準偏差を図示する。
– NRS スコア最大値のベースラインからの変化量について、要約統計量を示し、平均値及び標準偏差を図示する。KLH-2109 200 mg 群とリュープロレリン酢酸塩群の群間差の点推定値及びその両側 95%信頼区間を

示す。
– NRS スコア平均値について、NRS スコア最大値と同様の解析を行う。
– NRS スコア平均値のベースラインからの変化量について、NRS スコア最大値のベースラインからの変化量と同様の解析を行う。
– 無症状日数（疼痛症状に対する NRS スコア 0 の日数）の割合について、NRS スコア最大値と同様の解析を行う。
– 無症状日数の割合のベースラインからの変化量について、NRS スコア最大値のベースラインからの変化量と同様の解析を行う。
・鎮痛薬の使用状況
ベースライン時に疼痛症状（NRS スコア最大値が 4 以上かつ NRS スコア 1 以上が 2 日以上）を有する被験者を対象に解析を行う。
– 鎮痛薬を使用した日数の割合について、NRS スコア最大値と同様の解析を行う。
– 鎮痛薬を使用した日数の割合のベースラインからの変化量について、NRS スコア最大値のベースラインからの変化量と同様の解析を行う。
・血中ヘモグロビン、血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチン
– 血中ヘモグロビン、血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンについて、要約統計量を示し、平均値及び標準偏差を図示する。
– 血中ヘモグロビン、血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンのベースラインからの変化量について、要約統計量を示し、平均値及び標準偏差を図示する。血中ヘモグロビンを対象に KLH-2109 200 mg 群とリュープロレリン酢酸塩群の群間差の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示す。
– 血中ヘモグロビンの頻度集計について、対象評価時点ごとに血中ヘモグロビンを<12、12≤（単位：g/dL）の評価区分に分類し、例数及び割合とその両側 95%信頼区間を示す。
– 血中ヘモグロビンのベースラインからの変化量の頻度集計について、対象評価時点ごとに血中ヘモグロビンのベースラインからの変化量を<1、1≤（単位：g/dL）の評価区分に分類し、血中ヘモグロビンの頻度集計と同様の解析を行う。
・筋腫核体積及び子宮体積について、要約統計量を示す。ベースラインからの変化率について、要約統計量を示し、平均値及び標準偏差を図示する。KLH-2109 200 mg 群とリュープロレリン酢酸塩群の群間差の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示す。
・UFS-QOL スコアについて、要約統計量を示す。ベースラインからの変化量について、要約統計量を示す。KLH-2109 200 mg 群とリュープロレリン酢酸塩群の群間差の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示す。
・PGIC について、全般的症状の例数及び割合を示し、割合を図示する。2 標本 Wilcoxon 検定を用いて、KLH-2109 200 mg 群とリュープロレリン酢酸塩群の群間比較を行う。
(3) 部分集団解析
・主要評価項目について、年齢（40 歳未満、40 歳以上）、BMI（25.0 kg/m^2 未満、25.0 kg/m^2 以上）、ベースラインの PBAC スコアの合計点（200 点未満、200 点以上）、出産経験（無、有）、子宮体積（170 cm^3 以下、170 cm^3 超）、子宮筋腫の種類（漿膜下筋腫、筋層内筋腫、粘膜下筋腫、子宮頸部筋腫）の部分集団ごとに、改善例の例数及び割合とその両側 95%信頼区間を示す。
・血中ヘモグロビンの部分集団解析について、経口鉄剤の使用（無、有）、ベースラインの血中ヘモグロビン（12 g/dL 未満、12 g/dL 以上）、ベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満の集団における経口鉄剤の使用（無、有）の部分集団ごとに血中ヘモグロビン、血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンと同様の解析を行う。

2) 薬物動態及び薬力学的作用
(1) 血漿中薬物濃度（血漿中 KLH-2109（未変化体）濃度及び KP017（主要代謝物）濃度）
・測定値の要約統計量、幾何平均及び幾何 CV を示す。幾何平均及び個別値を図示する。
・投与後経過時間の要約統計量を示す。
・血漿中薬物濃度を縦軸、直近の投与後経過時間（時間）を横軸とした散布図を示す。
(2) 薬力学的検査（E2、LH、FSH 及びプロゲステロン）
・測定値の要約統計量を示し、平均値及び標準偏差を図示する。
・薬力学的検査のベースラインからの変化量の要約統計量を示す。
・KLH-2109 200 mg 群を対象に、投与後経過時間の要約統計量を示す。
・群ごとに個々の被験者の測定値を図示する。

3) 安全性
(1) 有害事象及び副作用
・有害事象及び副作用の発現件数、発現例数、発現割合及びその両側 95%信頼区間を示す。Fisher の正確検定を用いて KLH-2109 200 mg 群とリュープロレリン酢酸塩群の群間比較を行い、発現割合の群間差及びその両側 95%信頼区間（Wald）を示す。
・全事象、死亡に至った事象、死亡を除く重篤な事象、投与中止に至った事象、休薬に至った事象の発現件数、発現例数及び発現割合を示す。
・全事象、死亡に至った事象、死亡を除く重篤な事象、投与中止に至った事象、休薬に至った事象ごとに全

体、Primary SOC 及び PT 別の発現例数及び発現割合を示す。
・全体、Primary SOC 及び PT 別の発現例数及び発現割合を最も高い重症度別に示す。
・有害事象発現までの期間を 1 日≤ ≤28 日、29 日≤ ≤56 日、57 日≤ ≤84 日、85 日≤ ≤112 日、113 日≤ ≤140 日、141 日≤ ≤168 日、169 日≤の時期区分に分類し、全事象、死亡に至った事象、死亡を除く重篤な事象、投与中止に至った事象、休薬に至った事象、Primary SOC 及び PT 別の全事象の発現例数及び発現割合を示す。また、発現時期を問わない全体での発現例数及び発現割合も同様に示す。なお、後観察期 4 週時点が含まれる時期区分まで発現割合算出時の分母に含める。
(2) 臨床検査について、定量値は測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、定性値は測定値の例数及び割合を示す。また、基準値がある項目を対象に投与前後の測定値（定量値：低値、正常、高値、定性値：正常、高値）の例数及び割合を示したシフトテーブル、定量値を対象に投与前後の測定値の散布図を示す。
(3) バイタルサイン及び体重について、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を示す。また、投与前後の測定値の散布図を示す。
(4) 12 誘導心電図
・心電図パラメータの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を示す。
・QT 間隔及び QTcF 間隔を対象に、被験者ごとにベースライン値及び治験薬投与後の最大値を≤450、450< ≤480、480< ≤500、500<（単位：msec）の評価区分に分類し、ベースライン値と治験薬投与後の最大値のクロス集計を行い、例数及び割合を示す。
・QT 間隔及び QTcF 間隔を対象に、被験者ごとにベースラインからの変化量のうち最大となる値（最大延長時間）を求め、≤30、30< ≤60、60<（単位：msec）の評価区分ごとに例数及び割合を示す。
・QT 間隔及び QTcF 間隔を対象に、ベースラインからの変化量と血漿中薬物濃度（KLH-2109 及び KP017）の散布図を示す。
(5) 骨代謝マーカーについて、測定値及びベースラインからの変化率の要約統計量を示す。血清 NTx では、後観察期 24 週時の血清 NTx が得られている被験者を対象とした要約統計量も示す。
(6) 骨密度
・骨密度及び T-スコアの要約統計量を示す。
・骨密度のベースラインからの変化率の要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を示す。
・T-スコアのベースラインからの変化量の要約統計量を示す。
・被験者ごとに T-スコアのベースライン値及び治験薬投与後の測定値を≤−2.5、−2.5< ≤−1、−1<の評価区分に分類し、投与前後の評価区分別の例数及び割合を示したシフトテーブルを示す。
(7) 治験薬最終投与から月経回復までの期間について、要約統計量を示す。
(8) 死亡、死亡を除く重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象、被験者ごとの臨床検査異常値の一覧表を作成する。ただし、該当する事象が認められなかった場合は作成しない。

治験スケジュール表

	スクリーニング期	前観察期	治療期								後観察期 a)	
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
投与後週数	—	—	（治療期開始時）	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週（又は中止時）	28 週（後観察期 4 週）	48 週（後観察期 24 週）
投与後日数 b)	−118～−26	−42～−21 c)	1 c)	15	29	57	85	113	141	169	—	—
来院範囲（日）				±4	±4	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
同意取得 d)	X											
被験者背景	X	X	X									
適格性確認	X	X	X									
症例登録	仮登録 e)	仮登録	本登録									
症状日誌の記録 f)	X	→	→	→	→	→	→	→	→	→		
服薬状況の確認			X	X	X	X	X	X	X	X		
UFS-QOL			X		X	X	X			X		
PGIC					X	X	X			X		
有害事象	X	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	X
併用薬及び併用療法の確認	X	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	X
12 誘導心電図 g) 被験薬投与前	X	X	X	X	X		X			X	X	
12 誘導心電図 g) 被験薬投与後			X h)									
バイタルサイン	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	
体重	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	
臨床検査	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	
骨代謝マーカー		X					X			X		X
妊娠検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬力学的検査			X	X	X	X	X	X	X	X	X	
薬物動態 被験薬投与前				X	X		X	X	X	X		
薬物動態 被験薬投与後			X h)		X i)	X j)						
骨密度測定		X k)					X			X		X
筋腫核体積及び子宮体積	X l)		X	X	X	X	X			X		
前観察期用被験薬の処方		X										
治療期用被験薬の処方			X	X	X	X	X	X	X			
リュープロレリン酢酸塩の投与量の決定		X										
前観察期用対照薬の投与		X										
治療期用対照薬の投与			X		X	X	X	X	X			
月経開始日の確認		X	X								X m)	X m)

a) 治療期 12 週時の来院時（Visit 7 を含む）までに中止した場合は中止時検査実施後 4 週間を後観察期とし、後観察期 4 週時の検査・評価のみ実施する。
b) 治療期用治験薬投与開始日を 1 日、投与開始日の前日を−1 日とする。
c) 月経開始 1〜5 日目に実施する。
d) 文書同意は、必ずスクリーニング期開始時（本治験で規定された検査を実施する前）までに取得する。−118～−26 日に加えて、−118 日よりも前に同意取得することも可能とする。
e) 同意取得時、スクリーニング期開始時に仮登録する。
f) スクリーニング期開始時の来院日から治療期 24 週時の来院前日まで、PBAC スコア、NRS スコア及び鎮痛薬の使用状況を記録する。
g) 治療期開始時以降に QTc 間隔が 480 msec を超えた場合又は QTc 間隔が初回投与前（スクリーニング期開始時、前観察期開始時、治療期開始時の治療期用治験薬投与前の 3 時点のいずれか）の最高値から 30 msec を超えて延長した場合は、治療期 24 週まですべての Visit で 12 誘導心電図測定を実施する。
h) 治療期用被験薬投与 3 時間後（許容範囲±30 分）に実施する。
i) 治療期用被験薬投与 2 時間後（許容範囲±30 分）に実施する。
j) 治療期用被験薬を服用後に来院し、実施する。
k) 骨密度及び T-スコアの測定に加え、腰椎の X 線検査を実施する。前観察期開始時から治療期開始時の間に測定し、治療期開始時に結果を確認する。
l) 同意取得前に経腟超音波検査を実施し、同日に同意取得・スクリーニング期を開始した場合に限り、当該検査結果をスクリーニング期開始時のデータとすることを可とする。
m) 被験者からの聴取により治療期用治験薬投与終了後の最初に認められた月経の月経開始日を判断する。

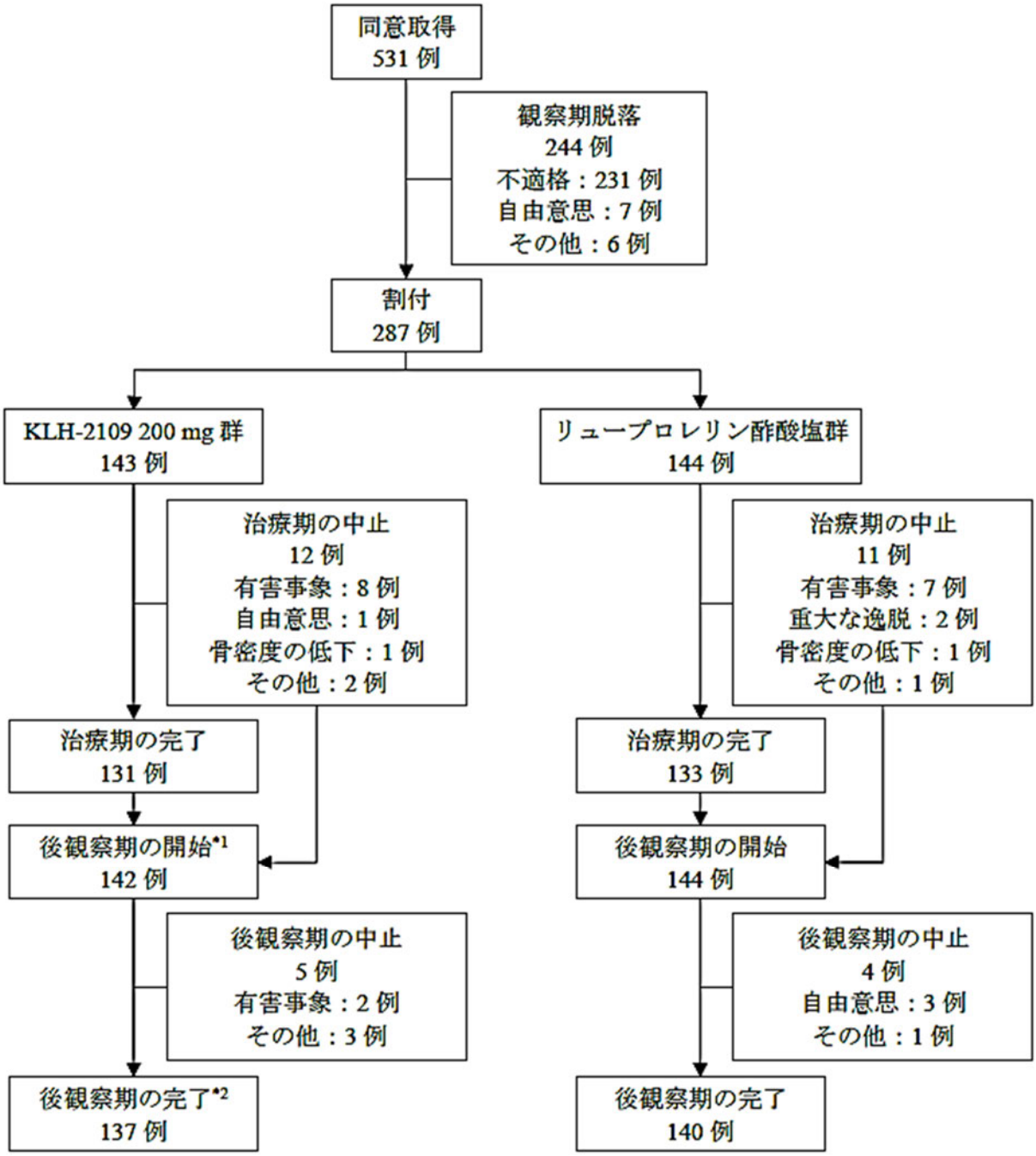
2.7.6.12.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.12.2-1 に、中止の有無及び中止理由を表 2.7.6.12.2-1 及び表 2.7.6.12.2-2 に示した。

本人から文書の同意が得られた被験者は 531 例であり、治験の組入れ対象として適格であると判断された 287 例に治験薬の無作為割付けが行われた。投与群別の被験者数は、KLH-2109 200 mg 群 143 例及びリュープロレリン酢酸塩群 144 例であった。

治療期の完了例は KLH-2109 200 mg 群 131 例（91.6%）及びリュープロレリン酢酸塩群 133 例（92.4%）であった。治療期の中止例は、KLH-2109 200 mg 群 12 例（8.4%）及びリュープロレリン酢酸塩群 11 例（7.6%）であり、中止の有無について Fisher の正確検定を用いて投与群間の比較を行ったところ、群間に不均衡は認められなかった（P=0.831）。

KLH-2109 200 mg 群の 142 例及びリュープロレリン酢酸塩群の 144 例が後観察期を開始した。なお、治療期を中止後に後観察期へ移行しなかった被験者が KLH-2109 200 mg 群で 1 例認められた。本被験者は治療期に発現した重篤な有害事象であるくも膜下出血のため入院し、治療期中止時来院が治験薬の投与中止 2 ヵ月後となったため、後観察期来院は不要と判断された。後観察期の完了例は KLH-2109 200 mg 群 137 例（96.5%）及びリュープロレリン酢酸塩群 140 例（97.2%）であった。後観察期の中止例は、KLH-2109 200 mg 群 5 例（3.5%）及びリュープロレリン酢酸塩群 4 例（2.8%）であった。



*1 治療期に中止した被験者のうち 1 例は後観察期に移行しなかった
*2 治療期 12 週時来院までに中止した被験者では、後観察期 4 週時来院を実施した場合を後観察期の完了例とした
(Source: 5.3.5.1.1 図 4)

図 2.7.6.12.2-1　　被験者の内訳

表 2.7.6.12.2-1　　中止の有無及び中止理由（治療期）

Item	Category	KLH-2109 200 mg n	KLH-2109 200 mg %	Leuprorelin n	Leuprorelin %	Fisher's Exact Test
Allocation Treatment	---	143	---	144	---	---
Completed	---	131	91.6	133	92.4	P=0.831
Discontinued	---	12	8.4	11	7.6	
Reason for Discontinuation	Adverse event	8	5.6	7	4.9	---
	Lack of efficacy	0	0.0	0	0.0	
	Withdrawal by subject	1	0.7	0	0.0	
	Protocol deviation	0	0.0	2	1.4	
	Pregnancy	0	0.0	0	0.0	
	Reduction of HGB Concentration	0	0.0	0	0.0	
	Reduction of BMD	1	0.7	1	0.7	
	Other	2	1.4	1	0.7	

(Source: 5.3.5.1.1 表 5)

表 2.7.6.12.2-2　　中止の有無及び中止理由（後観察期）

Item	Category	KLH-2109 200 mg n	KLH-2109 200 mg %	Leuprorelin n	Leuprorelin %
Entering into The Follow-up Period	---	142	---	144	---
Completed	---	137	96.5	140	97.2
Discontinued	---	5	3.5	4	2.8
Reason for Discontinuation	Adverse event	2	1.4	0	0.0
	Lack of efficacy	0	0.0	0	0.0
	Withdrawal by subject	0	0.0	3	2.1
	Protocol deviation	0	0.0	0	0.0
	Pregnancy	0	0.0	0	0.0
	Reduction of HGB Concentration	0	0.0	0	0.0
	Reduction of BMD	0	0.0	0	0.0
	Other	3	2.1	1	0.7

(Source: 5.3.5.1.1 表 6)

2.7.6.12.3 被験者背景

FAS を対象とした被験者背景を表 2.7.6.12.3-1 及び表 2.7.6.12.3-2 に示した。

被験者背景は、年齢 43.7 歳（平均値、以下同様）、BMI 23.46 kg/m^2、PBAC スコアの合計点 284.7 点であった。また、疼痛症状（NRS スコア最大値が 4 以上かつ NRS スコア 1 以上が 2 日以上）あり 47.7%、血中ヘモグロビン 10 g/dL 未満 10.5%、10 g/dL 以上 12 g/dL 未満 33.8%及び 12 g/dL 以上 55.7%であった。子宮筋腫の種類は漿膜下筋腫 38.0%、筋層内筋腫 86.1%、粘膜下筋腫 19.9%及び子宮頸部筋腫 2.1%であり、筋腫核体積 117.84 cm^3 及び子宮体積 287.91 cm^3 であった。

PBAC スコアの合計点に対し 2 標本 Wilcoxon 検定、NRS スコア最大値に対し 2 標本 t 検定を用いて群間の不均衡を検討した結果、いずれの背景項目でも不均衡は認められなかった（P=0.908 及び P=0.411）。

表 2.7.6.12.3-1　被験者背景 頻度

Analysis set: FAS

Item	Category	KLH-2109 200 mg n	KLH-2109 200 mg %	Leuprorelin n	Leuprorelin %	Overall n	Overall %
N	---	143	---	144	---	287	---
Type of Uterine Fibroids	Subserosal Fibroid	59	41.3	50	34.7	109	38.0
	Intramural Fibroid	125	87.4	122	84.7	247	86.1
	Submucosal Fibroid	24	16.8	33	22.9	57	19.9
	Cervical Fibroid	3	2.1	3	2.1	6	2.1
Birth Experience	No	72	50.3	70	48.6	142	49.5
	Yes	71	49.7	74	51.4	145	50.5
Smoking History	The subject has never smoked	106	74.1	95	66.0	201	70.0
	The subject is a current smoker	14	9.8	18	12.5	32	11.1
	The subject is an ex-smoker	23	16.1	31	21.5	54	18.8
Any Medications for Uterine Fibroids	No	102	71.3	93	64.6	195	67.9
	Yes	41	28.7	51	35.4	92	32.1
Type of Any Medications for Uterine Fibroids	GnRH Agonist	16	11.2	20	13.9	36	12.5
	GnRH Antagonist	17	11.9	19	13.2	36	12.5
	Herbal Medicine	8	5.6	9	6.3	17	5.9
	Other Medicines	24	16.8	29	20.1	53	18.5
Any Surgeries for Uterine Fibroids	No	122	85.3	124	86.1	246	85.7
	Yes	21	14.7	20	13.9	41	14.3
Pain Symptoms	No	75	52.4	75	52.1	150	52.3
	Yes	68	47.6	69	47.9	137	47.7
Age (years)	<40	22	15.4	24	16.7	46	16.0
	40<=	121	84.6	120	83.3	241	84.0
Weight (kg)	<60	87	60.8	83	57.6	170	59.2
	60<=	56	39.2	61	42.4	117	40.8
BMI (kg/m^2)	<25	105	73.4	98	68.1	203	70.7
	25<=	38	26.6	46	31.9	84	29.3
Myoma Volume (cm^3)	<=170	111	77.6	119	82.6	230	80.1
	170<	32	22.4	25	17.4	57	19.9
Uterus Volume (cm^3)	<=170	52	36.4	49	34.0	101	35.2
	170<	91	63.6	95	66.0	186	64.8
Total PBAC Score (points)	<200	56	39.2	58	40.3	114	39.7
	200<=	87	60.8	86	59.7	173	60.3
Maximum NRS Score	<4	75	52.4	74	51.4	149	51.9
	4<= <7	50	35.0	53	36.8	103	35.9
	7<=	18	12.6	17	11.8	35	12.2
UFS-QOL Score, Symptom Severity	<=25	51	35.7	65	45.1	116	40.4
	25<	92	64.3	79	54.9	171	59.6
UFS-QOL Score, HRQL Total	<=75	74	51.7	66	45.8	140	48.8
	75<	69	48.3	78	54.2	147	51.2
Hemoglobin (g/dL)	<10	14	9.8	16	11.1	30	10.5
	10<= <12	53	37.1	44	30.6	97	33.8
	12<=	76	53.1	84	58.3	160	55.7
Dose of Leuprorelin	1.88 mg	114	79.7	117	81.3	231	80.5
	3.75 mg	29	20.3	27	18.8	56	19.5

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

表 2.7.6.12.3-2　被験者背景 要約統計量

Analysis set: FAS

Item	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	P-value[a)]
Age (years)	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	
Height (cm)	KLH-2109 200 mg	143	159.01	5.55	147.5	155.2	158.6	163.3	173.0	---
	Leuprorelin	144	159.48	4.69	150.0	156.1	159.3	162.1	171.8	
	Overall	287	159.25	5.14	147.5	155.5	159.0	162.5	173.0	
Weight (kg)	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	
BMI (kg/m^2)	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	
Disease Duration (years)	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	
Myoma Volume (cm^3)	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	
Uterus Volume (cm^3)	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	
Total PBAC Score (points)	KLH-2109 200 mg	143	271.8	154.2	123	183	223	302	1231	P=0.908
	Leuprorelin	144	297.5	187.2	121	169	235	359	1191	
	Overall	287	284.7	171.7	121	177	224	322	1231	
Maximum NRS Score	KLH-2109 200 mg	143	3.5	2.4	0	2	3	5	10	P=0.411
	Leuprorelin	144	3.8	2.4	0	2	3	5	10	
	Overall	287	3.7	2.4	0	2	3	5	10	
UFS-QOL Score, Symptom Severity	KLH-2109 200 mg	143	32.32	14.96	3.1	18.8	31.3	43.8	84.4	---
	Leuprorelin	144	31.92	15.45	3.1	21.9	28.1	40.6	87.5	
	Overall	287	32.12	15.18	3.1	21.9	31.3	43.8	87.5	
UFS-QOL Score, HRQL Total	KLH-2109 200 mg	143	71.44	19.50	8.6	59.5	73.3	87.1	100.0	---
	Leuprorelin	144	73.62	20.09	16.4	60.8	78.4	90.1	100.0	
	Overall	287	72.54	19.79	8.6	60.3	75.9	89.7	100.0	
Hemoglobin (g/dL)	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	

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

2.7.6.12.4 有効性

2.7.6.12.4.1 主要評価項目

主要評価項目である治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合を表 2.7.6.12.4.1-1 に示した。

治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合[95% CI]は、KLH-2109 200 mg 群 89.9%[83.7, 94.4]及びリュープロレリン酢酸塩群 90.8%[84.7, 95.0]であった。投与群間差は−0.9%[−8.6, 6.9]であり、両側 95%信頼区間の下限が非劣性マージンである−15%以上であることから、KLH-2109 200 mg 群のリュープロレリン酢酸塩群に対する非劣性が検証された（非劣性検定、$p<0.001$）。

表 2.7.6.12.4.1-1　治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合（FAS）

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

(Source: 5.3.5.1.1 表 14)

2.7.6.12.4.2 副次評価項目

PBAC スコア

PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合を表 2.7.6.12.4.2-1 に示した。

PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合[95% CI]は、治験薬投与 2 週後から 6 週後までで KLH-2109 200 mg 群 82.9%[75.6, 88.7]及びリュープロレリン酢酸塩群 45.1%[36.7, 53.6]（以下同順）、18 週後から 24 週後までで 89.4%[82.8, 94.1]及び 94.8%[89.5, 97.9]、治験薬投与終了前 6 週間で 87.4%[80.8, 92.4]及び 91.0%[85.1, 95.1]であった。

PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合は、治験薬投与 2 週後から 6 週後までではリュープロレリン酢酸塩群と比較して KLH-2109 200 mg 群で高く、その後は両群で同程度であった。

表 2.7.6.12.4.2-1　PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合

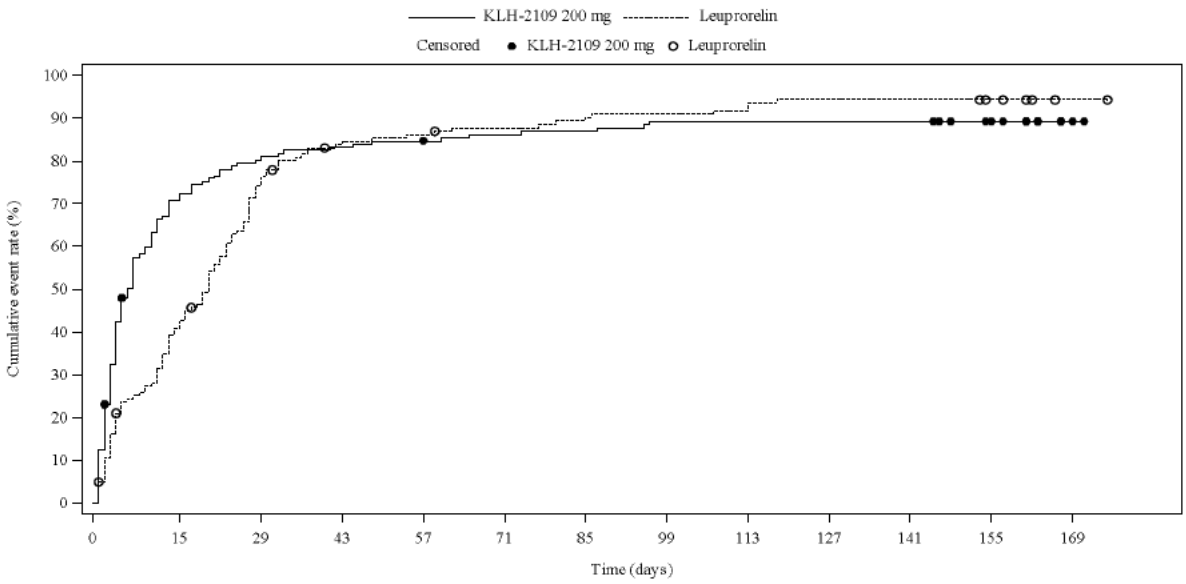
Group	Time	N	n	%	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Two-sided 95% Confidence Interval Upper	Difference (vs Leuprorelin)	Two-sided 95% Confidence Interval Lower	Two-sided 95% Confidence Interval Upper
KLH-2109 200 mg	Week 2 to 6	140	116	82.9	75.6	88.7	37.8	26.6	49.0
	Week 18 to 24	132	118	89.4	82.8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

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

PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間を図 2.7.6.12.4.2-1 に示した。

PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間の 50%点及び 75%点の Kaplan-Meier 推定値[95% CI]は、KLH-2109 200 mg 群 6.0 日[4.0, 8.0]及び 19.0 日[13.0, 33.0]、リュープロレリン酢酸塩群 20.0 日[15.0, 23.0]及び 29.0 日[27.0, 37.0]であった。

PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間は、リュープロレリン酢酸塩群と比較して KLH-2109 200 mg 群で有意に短かった（Log-rank test、P=0.023）。



Number at risk

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

(Source: 5.3.5.1.1 図 5)

図 2.7.6.12.4.2-1　PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線

無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合を表 2.7.6.12.4.2-2 に示した。

無月経状態である症例の割合[95% CI]は、治験薬投与 2 週後から 6 週後までで KLH-2109 200 mg 群 65.0%[56.5, 72.9]及びリュープロレリン酢酸塩 26.8%[19.7, 34.8]（以下同順）、6 週後から 12 週後までで 79.1%[71.4, 85.6]及び 82.3%[74.9, 88.2]、18 週後から 24 週後までで 88.6%[82.0, 93.5]及び 89.6%[83.1, 94.2]、治験薬投与終了前 6 週間で 86.0%[79.2, 91.2]及び 86.1%[79.4, 91.3]であった。

無月経状態である症例の割合は、治験薬投与 2 週後から 6 週後までででリュープロレリン酢酸塩群と比較して KLH-2109 200 mg 群で高く、その後は両群で同程度であった。

表 2.7.6.12.4.2-2　無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合

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

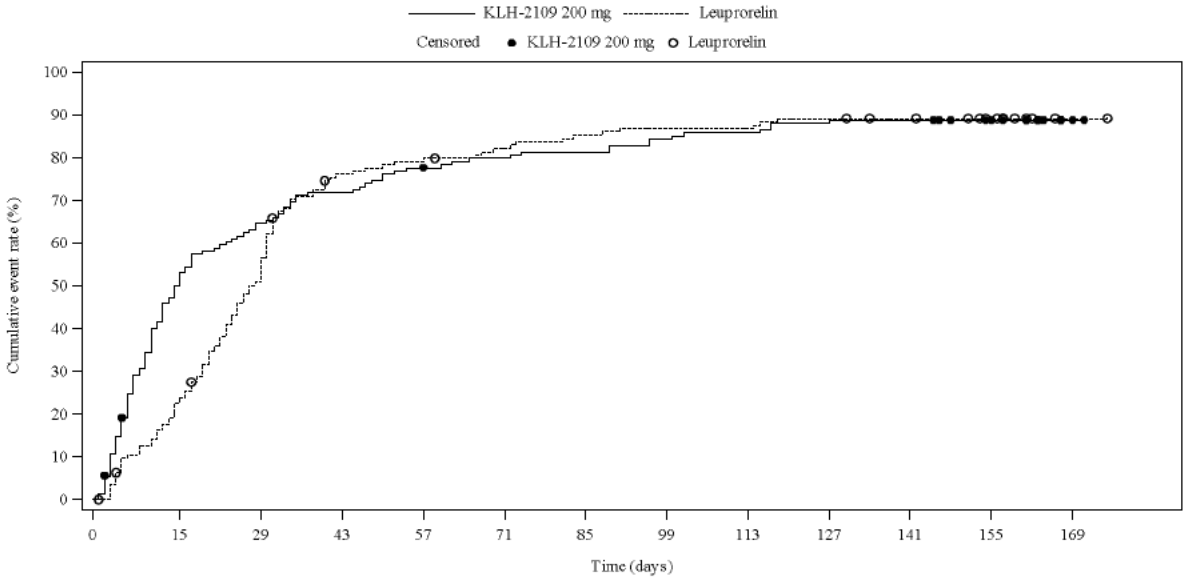
EoA = End of Administration.
(Source: 5.3.5.1.1 表 16)

無月経状態となるまでの期間を図 2.7.6.12.4.2-2 に示した。

無月経状態となるまでの期間の 50%点の Kaplan-Meier 推定値[95% CI]は、KLH-2109 200 mg

群 14.0 日[11.0, 19.0]及びリュープロレリン酢酸塩群 27.0 日[24.0, 30.0]であった。

無月経状態となるまでの期間は、リュープロレリン酢酸塩群と比較して KLH-2109 200 mg 群で短かった。



Number at risk

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

(Source: 5.3.5.1.1 図 6)

図 2.7.6.12.4.2-2　無月経状態となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線

NRS スコア

NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合を表 2.7.6.12.4.2-3 に示した。

NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合[95% CI]は、治験薬投与 12 週前 28 日間で KLH-2109 200 mg 群 72.1%[59.9, 82.3]及びリュープロレリン酢酸塩群 79.7%[68.3, 88.4]（以下同順）、治験薬投与終了前 28 日間で 77.9%[66.2, 87.1]及び 84.1%[73.3, 91.8]であった。リュープロレリン酢酸塩群との群間差[95% CI]は、治験薬投与 12 週前 28 日間で−7.7%[−21.9, 6.6]、治験薬投与終了前 28 日間で−6.1%[−19.4, 7.1]であった。28 日間ごとの NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合[95% CI]は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで 22.1%[12.9, 33.8]及び 20.3%[11.6, 31.7]、29 日目から 56 日目までで 66.7%[54.0, 77.8]及び 70.6%[58.3, 81.0]、57 日目から 84 日目までで 73.4%[60.9, 83.7]及び 80.9%[69.5, 89.4]と両群で増加し、その後は一定の値で推移した。

NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合は、両群で治験薬投与後に増加し、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群と同様の推移を示した。

表 2.7.6.12.4.2-3　NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合

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

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

NRS スコア最大値が 0 である症例の割合[95% CI]は、治験薬投与 12 週前 28 日間で KLH-2109 200 mg 群 57.4%[44.8, 69.3]及びリュープロレリン酢酸塩群 68.1%[55.8, 78.8]（以下同順）、治験薬投与終了前 28 日間で 67.6%[55.2, 78.5]及び 81.2%[69.9, 89.6]であった。リュープロレリン酢酸塩群との群間差[95% CI]は、治験薬投与 12 週前 28 日間で−10.8%[−26.8, 5.3]、治験薬投与終了前 28 日間で−13.5%[−27.9, 0.9]であった。28 日間ごとの NRS スコア最大値が 0 である症例の割合[95% CI]は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで 11.8%[5.2, 21.9]及び 13.0%[6.1, 23.3]、29 日目から 56 日目までで 54.5%[41.8, 66.9]及び 60.3%[47.7, 72.0]、57 日目から 84 日目までで 60.9%[47.9, 72.9]及び 69.1%[56.7, 79.8]と両群で増加し、その後は一定の値で推移した。NRS スコア最大値が 0 である症例の割合は、両群で治験薬投与後に増加し、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群と同様の推移を示した。

NRS スコア最大値（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 5.6±1.5 及びリュープロレリン酢酸塩群 5.8±1.7（以下同順）、治験薬投与 12 週前 28 日間で 1.2±1.9 及び 0.8±1.8、治験薬投与終了前 28 日間で 1.0±2.1 及び 0.5±1.3 であった。NRS スコア最大値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、治験薬投与 12 週前 28 日間で−4.4±2.4 及び−5.0±2.4 であり、治験薬投与終了前 28 日間で−4.6±2.6 及び−5.3±2.2 であった。リュープロレリン酢酸塩群との群間差[95% CI]は、治験薬投与 12 週前 28 日間で 0.6[−0.2, 1.4]であり、治験薬投与終了前 28 日間で 0.7[−0.1, 1.5]であった。NRS スコア最大値は、両群で治験薬投与後に低下し、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群と同様の推移を示した。

NRS スコア平均値（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 1.13±0.82 及びリュープロレリン酢酸塩群 1.02±0.81（以下同順）、治験薬投与 12 週前 28 日間で 0.48±1.09 及び 0.26±1.03、治験薬投与終了前 28 日間で 0.46±1.30 及び 0.20±0.99 であった。NRS スコア平均値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、治験薬投与 12 週前 28 日間で

−0.65±0.68 及び−0.76±1.12 であり、治験薬投与終了前 28 日間で−0.67±0.91 及び−0.82±1.23 であった。リュープロレリン酢酸塩群との群間差[95% CI]は、治験薬投与 12 週前 28 日間で 0.11[−0.20, 0.43]であり、治験薬投与終了前 28 日間で 0.15[−0.22, 0.51]であった。NRS スコア平均値は、両群で治験薬投与後に低下し、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群とおおむね同様の推移を示した。

無症状日数の割合（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 59.41±29.68%及びリュープロレリン酢酸塩群 65.38±22.70%（以下同順）、治験薬投与 12 週前 28 日間で 79.53±33.66%及び 90.81±22.23%、治験薬投与終了前 28 日間で 83.70±32.65%及び 92.81±21.00%であった。無症状日数の割合は、両群で治験薬投与後に増加し、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群と同様の推移を示した。

鎮痛薬の使用状況

鎮痛薬を使用した日数の割合（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 6.32±8.79%及びリュープロレリン酢酸塩群 6.03±7.28%（以下同順）、治験薬投与 12 週前 28 日間で 2.15±9.28%及び 0.12±0.68%、治験薬投与終了前 28 日間で 1.51±5.56%及び 0.11±0.93%であった。鎮痛薬を使用した日数の割合は、両群で治験薬投与後に減少し、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群と同様の推移を示した。

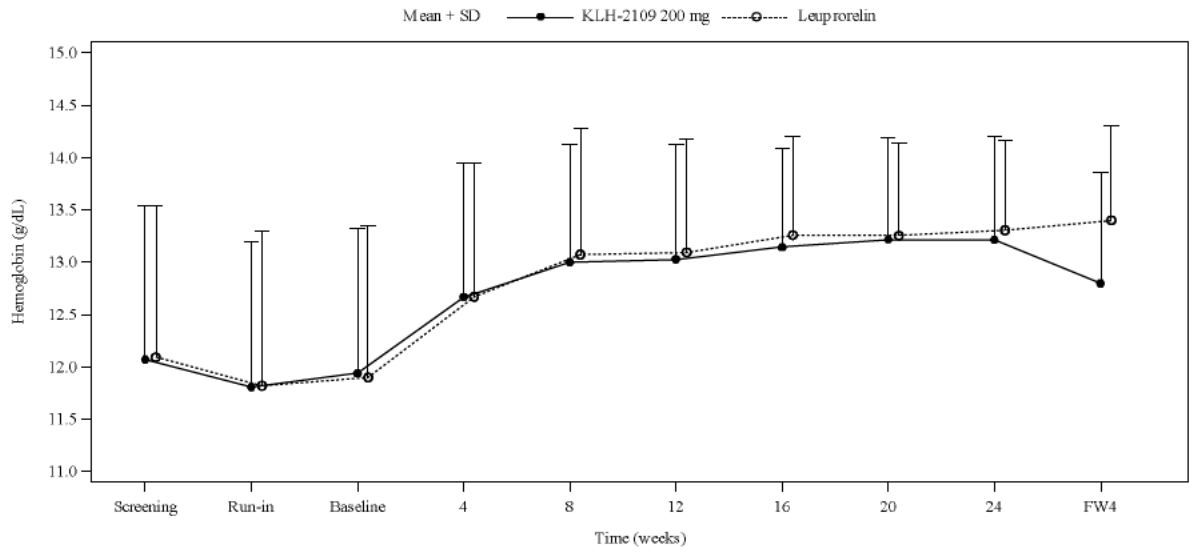
血中ヘモグロビン

血中ヘモグロビンの推移を図 2.7.6.12.4.2-3 に示した。

血中ヘモグロビン（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 11.94±1.39 g/dL 及びリュープロレリン酢酸塩群 11.90±1.45 g/dL（以下同順）、4 週時で 12.67±1.28 及び 12.67±1.28 g/dL、12 週時で 13.03±1.11 及び 13.09±1.09 g/dL、24 週時で 13.21±0.99 及び 13.30±0.86 g/dL、治療期最終評価時で 13.13±1.12 及び 13.20±1.03 g/dL であった。血中ヘモグロビンは両群で治験薬投与後に上昇し、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群と同様の推移を示した。

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

また、血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンも同様に、いずれの検査値も両群で治験薬投与後に上昇し、KLH-2109 200 mg 群はリュープロレリン酢酸塩群と同様に推移した。



Number of Subjects

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

(Source: 5.3.5.1.1 図 10)

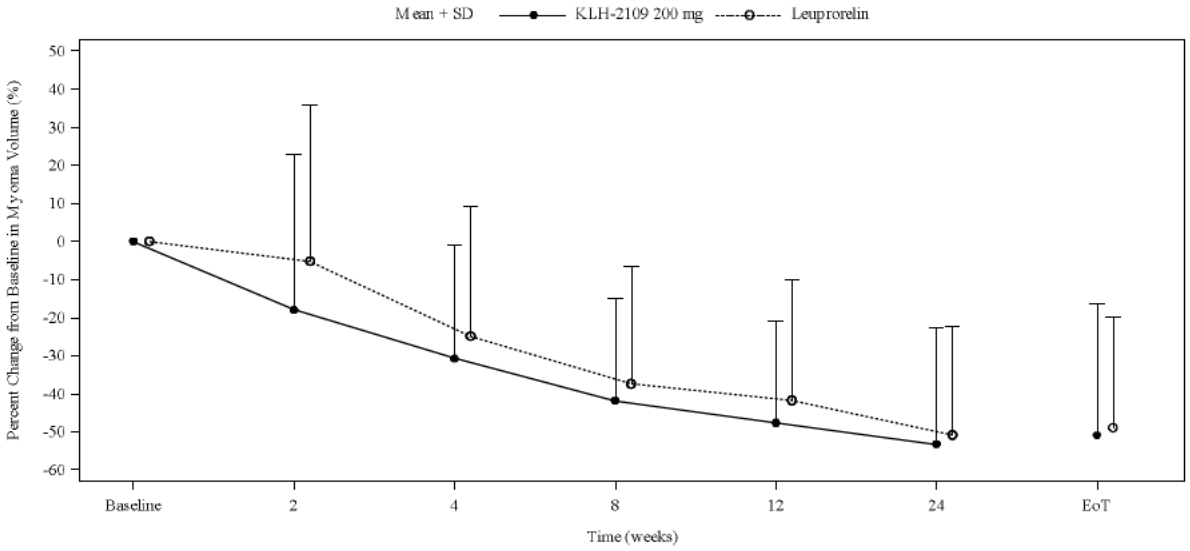
図 2.7.6.12.4.2-3　血中ヘモグロビンの推移図

筋腫核体積及び子宮体積

筋腫核体積のベースラインからの変化率を図 2.7.6.12.4.2-4 に示した。

筋腫核体積のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、2 週時で KLH-2109 200 mg 群−17.93±40.67%及びリュープロレリン酢酸塩群−5.19±40.94%（以下同順）、4 週時で−30.71±29.57%及び−24.89±34.07%、12 週時で−47.65±26.56%及び−41.74±31.65%、24 週時で−53.30±30.65%及び−50.84±28.51%、治療期最終評価時で−50.93±34.36%及び−48.95±29.14%であった。

筋腫核体積は、KLH-2109 200 mg 群でリュープロレリン酢酸塩群と比較して投与早期から縮小し、治験薬投与期間を通じてリュープロレリン酢酸塩群より縮小率が高かった。



Number of Subjects

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

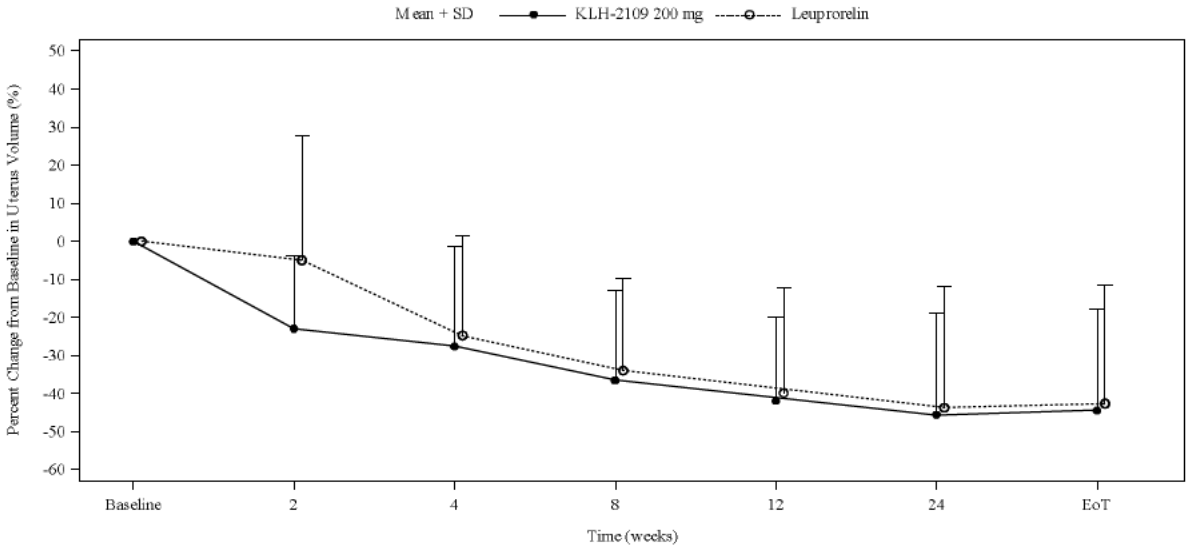
(Source: 5.3.5.1.1 図 11)

図 2.7.6.12.4.2-4　筋腫核体積のベースラインからの変化率

子宮体積のベースラインからの変化率を図 2.7.6.12.4.2-5 に示した。

子宮体積のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、2 週時で−22.97±19.09%及び−4.98±32.57%、4 週時で−27.58±26.15%及び−24.78±26.18%、12 週時で−41.85±22.01%及び−39.84±27.66%、24 週時で−45.58±26.61%及び−43.71±31.78%、治療期最終評価時で−44.35±26.62%及び−42.66±31.18%であった。

子宮体積は、KLH-2109 200 mg 群でリュープロレリン酢酸塩群と比較して投与早期から縮小し、治験薬投与期間を通じてリュープロレリン酢酸塩群より縮小率が高かった。



Number of Subjects

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

(Source: 5.3.5.1.1 図 12)

図 2.7.6.12.4.2-5　子宮体積のベースラインからの変化率

UFS-QOL スコア

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

UFS-QOL スコア（HRQL Total）（平均値±標準偏差）は、ベースラインで 71.44±19.50 及び 73.62±20.09、12 週時で 87.65±15.35 及び 90.84±11.64、治療期最終評価時で 88.28±16.19 及び 89.96±12.76 であった。UFS-QOL スコア（HRQL Total）のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、12 週時で 17.02±20.04 及び 16.77±18.69、治療期最終評価時で 16.97±21.74 及び 16.34±20.77 であった。KLH-2109 200 mg 群では UFS-QOL スコア（HRQL Total）がリュープロレリン酢酸塩群と同程度上昇し、健康に関する QOL が改善した。なお、いずれの HRQL サブスケール（Concern, Activities, Energy/Mood, Control, Self-Conscious, Sexual Function）も両群で同程度に改善した。

PGIC

PGIC で評価した全般的症状が「非常に良くなった」及び「良くなった」であった被験者の割合は、12 週時では KLH-2109 200 mg 群 26.5%及び 43.4%、リュープロレリン酢酸塩群 27.0%及び 37.2%、24 週時では KLH-2109 200 mg 群 40.9%及び 36.4%、リュープロレリン酢酸塩群 38.2%及び 31.3%、治療期最終評価時では KLH-2109 200 mg 群 38.7%及び 35.9%、リュープロレリン酢酸塩群 35.4%及び 31.9%であった。

全般的症状は、KLH-2109 200 mg 群で治験薬投与期間を通じてリュープロレリン酢酸塩群と同程度に改善した。

部分集団解析

主要評価項目に対して、年齢（40 歳未満、40 歳以上）、BMI（25.0 kg/m^2 未満、25.0 kg/m^2 以上）、ベースラインの PBAC スコアの合計点（200 点未満、200 点以上）、出産経験（無、有）、子宮体積（170 cm^3 以下、170 cm^3 超）、子宮筋腫の種類（漿膜下筋腫、筋層内筋腫、粘膜下筋腫、子宮頸部筋腫）の部分集団ごとに解析した結果、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合は、KLH-2109 200 mg 群のいずれの部分集団でも被験者の背景によらず増加した。

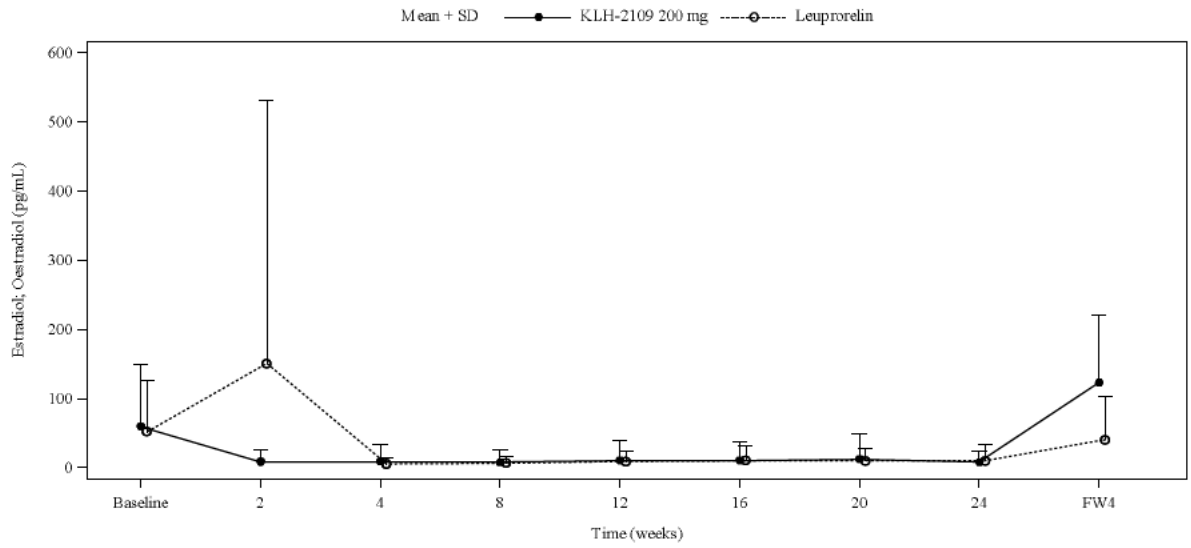
血中ヘモグロビンに対して、ベースラインの血中ヘモグロビン（12 g/dL 未満、12 g/dL 以上）、経口鉄剤の使用（無、有）、ベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満の集団における経口鉄剤の使用（無、有）の部分集団ごとに解析した結果、ベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満の部分集団でも血中ヘモグロビンは両群で同程度上昇した。また、経口鉄剤の使用有無及びベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満の被験者における経口鉄剤の使用有無に関わらず、血中ヘモグロビンは両群で同程度上昇した。

2.7.6.12.5 薬物動態及び薬力学的作用

2、4、12、16 及び 20 週時における投与前の血漿中 KLH-2109 濃度（幾何平均値、以下同様）は、それぞれ 8572.41、9370.58、9793.97、9755.47 及び 10004.51 ng/mL であった。また、投与前の血漿中 KP017 濃度は、それぞれ 535.25、560.81、605.81、613.60 及び 642.28 ng/mL であった。治療期開始時（初回投与時）における単回投与 3 時間後の血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度は、それぞれ 30503.65 及び 1962.68 ng/mL であった。4 週時における投与 2 時間後の血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度は、それぞれ 43781.39 及び 2431.21 ng/mL であった。8 週時における投与 0.1～11.5 時間後の血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度は、それぞれ 35179.30 及び 2143.78 ng/mL であった。24 週時における投与 4.4～35.6 時間後の血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度は、それぞれ 9215.03 及び 632.77 ng/mL であった。KLH-2109 200 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与したときの血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度は、24 週間の投与期間を通じておおむね一定の濃度範囲で推移し、投与 2 週時にはすでに定常状態に到達したと考えられた。

各評価時点における血漿中 E2 濃度を図 2.7.6.12.5-1 に示した。

KLH-2109 群の血漿中 E2 濃度（平均値、以下同様）は、治療期 24 週時までの投与期間を通じて低値（8.068～12.349 pg/mL）で推移し、後観察期 4 週時に 123.202 pg/mL まで上昇した。リュープロレリン酢酸塩群の血漿中 E2 濃度は、治療期開始時、治療期終了時及び後観察期 4 週時でそれぞれ 52.264、12.330 及び 40.461 pg/mL であった。血漿中 E2 濃度は、KLH-2109 群で投与後速やかに低下し、投与早期から治療期 24 週時まで安定して閉経レベル（20 pg/mL 未満）で維持された。投与終了後の血漿中 E2 濃度はリュープロレリン酢酸塩群と比較して KLH-2109 群で早期に回復する傾向が認められた。また、投与初期に血漿中 E2 濃度が一過性に増加するフレアアップは認められなかった。



Number of Subjects

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

(Source: 5.3.5.1.1 図 14)

図 2.7.6.12.5-1　　血漿中 E2 濃度の推移図

2.7.6.12.6 安全性

2.7.6.12.6.1 有害事象

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.12.6.1-1、表 2.7.6.12.6.1-2、表 2.7.6.21-1 及び表 2.7.6.21-2 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）であり、有害事象の発現割合に群間差は認められなかった（Fisher の正確検定、P=1.000）。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。

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）であり、副作用の発現割合に群間差は認められなかった（Fisher の正確検定、P=0.077）。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。

表 2.7.6.12.6.1-1　いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況

PT	KLH-2109 200 mg		Leuprorelin	
	n	%	n	%
N	143	---	144	---
有害事象	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: 5.3.5.1.1 表 31)

表 2.7.6.12.6.1-2　いずれかの群で 5%以上に認められた副作用の発現状況

PT	KLH-2109 200 mg		Leuprorelin	
	n	%	n	%
N	143	---	144	---
副作用	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
異常子宮出血	6	4.2	12	8.3

(Source: 5.3.5.1.1 表 32)

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）、中等度が KLH-2109 200 mg 群 11.9%（17/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 16.7%（24/144 例）、重度が 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。重症度が重度であった事象は、KLH-2109 200 mg 群のくも膜下出血（1 例）、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）、中等度が KLH-2109 200 mg 群 2.1%（3/143 例）及びリュープロレリン酢酸塩群 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。重症度が重度であった事象は、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の発現状況は、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状況は、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。

死亡例は認められなかった。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。KLH-2109 200 mg 群に認められた他の重篤な有害事象は、くも膜下出血（1 例）及び下腹部痛（1 例）であった。リュープロレリン酢酸塩群に認められた他の重篤な有害事象は、前庭神経炎（1 例）及び異常子宮出血（1 例）であった。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。KLH-2109 200 mg 群に認められた他の重篤な副作用は、くも膜下出血（1 例）であった。リュープロレリン酢酸塩群に認められた他の重篤な副作用は、異常子宮出血（1 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。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。

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。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。

2.7.6.12.6.2 臨床検査、バイタルサイン及び体重

臨床検査では、KLH-2109 200 mg の投与開始後に肝機能検査値（AST、ALT、γ-GTP）及び脂質（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）の上昇傾向が認められたが、いずれも臨床的に問題となる程度ではなかった。その他の臨床検査項目に特記すべき一定の傾向は認められなかった。

バイタルサイン及び体重に臨床的に問題となる変動又は所見は認められなかった。

2.7.6.12.6.3 12 誘導心電図

QTcF 間隔のベースラインからの変化量を表 2.7.6.12.6.3-1 に、QTcF 間隔及び QTcF 間隔の最

大延長時間のカテゴリカル解析を表 2.7.6.12.6.3-2 及び表 2.7.6.12.6.3-3 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。

治験薬投与後に QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者及び最大延長時間が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。

表 2.7.6.12.6.3-1　QTcF 間隔のベースラインからの変化量

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)

表 2.7.6.12.6.3-2　QTcF 間隔のカテゴリカル解析

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)

表 2.7.6.12.6.3-3　QTcF 間隔の最大延長時間のカテゴリカル解析

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)

2.7.6.12.6.4 骨密度

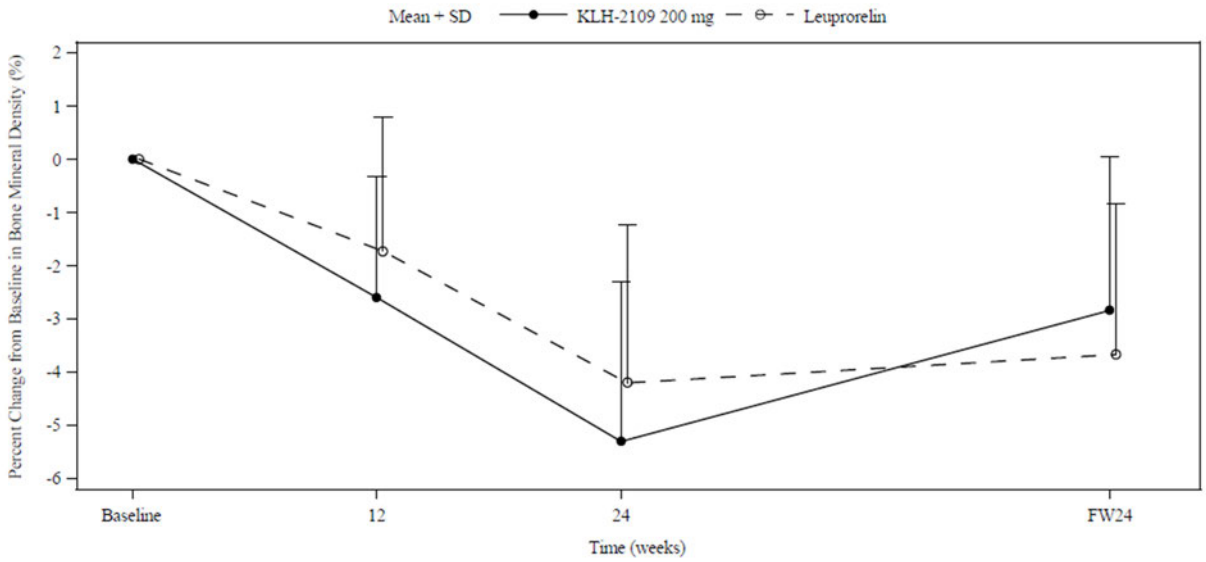
骨密度のベースラインからの変化率を図 2.7.6.12.6.4-1 に示した。

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。

T スコアのシフトテーブルを表 2.7.6.12.6.4-1 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「−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。



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 2.7.6.12.6.4-1　骨密度のベースラインからの変化率

表 2.7.6.12.6.4-1　T スコアのシフトテーブル

Parameter: T-Score

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

(Source: 5.3.5.1.1 表 45)

2.7.6.12.6.5 治験薬最終投与から月経回復までの期間

月経回復までの期間を表 2.7.6.12.6.5-1 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、平均閉経年齢 [1)]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 2.7.6.12.6.5-1　月経回復までの期間

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)

2.7.6.12.7 結論

過多月経を有する子宮筋腫患者を対象とした本試験において、KLH-2109 200 mg 群のリュープロレリン酢酸塩群に対する過多月経の改善効果の非劣性が検証された。過多月経の改善効果は早期より認められ、さらに子宮筋腫に関連する疼痛症状、貧血、QOL 及び PGIC の改善も認められた。また、KLH-2109 200 mg を 24 週間投与したときの安全性はおおむね良好であった。

参考文献

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

2.7.6.13 国内第 III 相試験（2）（KLH2302）

添付資料 5.3.5.1.2

2.7.6.13.1 試験方法

治験の標題：KLH-2109 の過多月経及び疼痛症状を有する子宮筋腫患者を対象とした第 III 相検証試験

治験実施医療機関：
日本の計 21 施設

治験期間：
治験開始日：2022 年 10 月 11 日
治験終了日：2024 年 2 月 16 日

開発のフェーズ：
第 III 相

目的：
1) 主要目的
過多月経及び疼痛症状を有する子宮筋腫患者を対象として、KLH-2109 200 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの過多月経及び疼痛症状に対する有効性について、プラセボに対する優越性を二重盲検法により検証する。
2) 副次目的
・過多月経の改善を評価する。
・子宮筋腫に関連する疼痛症状の改善を評価する。
・貧血の改善を評価する。
・筋腫核体積及び子宮体積の縮小を評価する。
・子宮筋腫に関連する QOL の改善を評価する。
・安全性を評価する。
・薬物動態を評価する。
・薬力学的作用を評価する。

治験方法：
治験デザインを図 1 に示した。プラセボを対照とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間試験とした。



図 1 治験デザイン

1) スクリーニング期
同意取得後、スクリーニング期開始時（Visit 1）の来院日から前観察期開始前日までをスクリーニング期とする。
2) 前観察期
スクリーニング期開始後 1 回目の月経開始 1～5 日目の来院を前観察期開始時（Visit 2）とする。ただし、前観察期開始時の選択基準を満たしているもののスクリーニング期開始後 1 回目の月経開始 1～5 日目に来院できない場合は、2 回目の月経開始 1～5 日目の来院を前観察期開始時とすることも可とする。前観察期開始時から治療期開始前日までを前観察期とする。前観察期開始時以降、被験者は可能な限り午前中に来院することとする。
3) 治療期
スクリーニング期開始後 2 回目の月経開始 1～5 日目の来院を治療期開始時（Visit 3）とする。ただし、スクリーニング期開始後 2 回目の月経開始 1～5 日目に前観察期を開始した場合は、3 回目の月経開始 1～5 日目の来院を治療期開始時とする。治療期開始時から 12 週間を治療期とする。治療期開始時（Visit 3）の来院日から治療期 12 週時（Visit 6）の来院日まで、被験者は可能な限り午前中に来院することとする。
4) 後観察期
治療期終了後の 4 週間を後観察期とする。治療期に中止した場合は、中止時検査実施後の 4 週間を後観察期とする。

被験者数（計画時及び解析時）：

1) 計画時：
各群（KLH-2109 200 mg 群及びプラセボ群）39 例の計 78 例とする。

【被験者数の設定根拠】
過多月経に関する主要評価項目とした「治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合」の被験者数を算出するにあたり、子宮筋腫の既存治療薬であるレルゴリクスの臨床試験成績を参考とした。KLH-2109 200 mg は子宮筋腫の既存治療薬であるレルゴリクス 40 mg と同様に、血清エストラジオール濃度を閉経レベル（20 pg/mL 未満）まで低下させることが確認されている。また、過多月経を有する子宮筋腫患者を対象に実施された KLH-2109 及びレルゴリクスの海外第 III 相試験（Primrose 1 試験、Primrose 2 試験及び LIBERTY 1 試験、LIBERTY 2 試験）成績において同程度の有効性が確認されていることを踏まえ、KLH-2109 200 mg 群とレルゴリクス 40 mg 群の過多月経に対する効果は同程度と想定した。レルゴリクスの国内第 II 相試験（CCT-001 試験）において、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合（例数）[両側 95%信頼区間]は、プラセボ群及びレルゴリクス 40 mg 群でそれぞれ 0.0%（0/57 例）[0.0, 6.3]及び 83.3%（45/54 例）[70.7, 92.1]であった。
過多月経に関する主要評価項目とした「治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合」をプラセボ群及び KLH-2109 200 mg 群でそれぞれ 5%及び 83%と仮定し、有意水準を両側 5%、検出力を 90%とした場合、Fisher の正確検定を用いてプラセボ群に対する KLH-2109 200 mg 群の優越性を検証するために必要な被験者数は 1 群あたり 10 例となった。
疼痛症状に関する主要評価項目とした「治験薬投与終了前 28 日間における疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合」については、海外臨床試験成績を参考に被験者数の算出を行った。Primrose 1 試験及び Primrose 2 試験の併合解析において、ベースライン時の月経出血量が 100 mL 以上かつ NRS スコア最大値が 4 以上の症例を対象とした 12 週時の疼痛に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合（例数）[両側 95%信頼区間]は、プラセボ群及び KLH-2109 200 mg 群でそれぞれ 8.8%（10/114 例）[3.6, 14.0]及び 44.0%（55/125 例）[35.3, 52.7]であった。
疼痛症状に関する主要評価項目とした「治験薬投与終了前 28 日間における疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合」をプラセボ群及び KLH-2109 200 mg 群でそれぞれ 10%及び 44%と仮定し、有意水準を両側 5%、検出力を 90%とした場合、Fisher の正確検定を用いてプラセボ群に対する KLH-2109 200 mg 群の優越性を検証するために必要な被験者数は 1 群あたり 39 例となった。
以上の 2 つの主要評価項目において必要な被験者数を踏まえ、本試験の被験者数を 1 群あたり 39 例とした。

2) 解析時：

(1) Full Analysis Set（FAS）	：89 例（KLH-2109 200 mg 群：48 例、プラセボ群：41 例）
(2) Per Protocol Set（PPS）	：85 例（KLH-2109 200 mg 群：46 例、プラセボ群：39 例）
(3) Pharmacokinetic Analysis Set（PKS）	：48 例（KLH-2109 200 mg 群：48 例）
(4) Safety Set（SS）	：89 例（KLH-2109 200 mg 群：48 例、プラセボ群：41 例）

診断及び組入れ基準：
過多月経及び疼痛症状を有する子宮筋腫患者のうち、以下の選択基準をすべて満たし、かつ、除外基準のいずれにも抵触しない被験者を対象とする。

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

(9) 治療期開始時の経腟超音波検査で、以下の条件をすべて満たす筋腫核を 1 つ以上有していると確認された患者（選択基準(6)で測定した筋腫核と同一の筋腫核）
– 最長径が 3 cm 以上
– 石灰化を伴っていない
– 外科的治療を受けていない
(10) 治療期開始直前に正常な月経周期（25～38 日）が認められており、かつ 3 日以上の連続的な出血を伴う月経が当該月経周期中に確認されている患者（選択基準(7)、(8)及び(10)を合わせて 3 回以上の月経周期）
(11) 治療期開始直前の月経周期 1 回分における、症状日誌の PBAC スコア（出血の有無）の入力率が 75%以上である患者
(12) 治療期開始直前の月経周期 1 回分における、症状日誌の NRS スコアの入力率が 75%以上である患者
(13) 治療期開始直前の月経周期 1 回分の PBAC スコアの合計点が 120 点以上で、過多月経と診断された患者
(14) 治療期開始直前の月経周期 1 回分の子宮筋腫の疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 4 以上である患者
(15) 治療期開始直前の月経周期 1 回分の期間に、子宮筋腫の疼痛症状に対する NRS スコア 1 以上が 2 日以上ある患者

2) 除外基準
(1) 血液系疾患（サラセミア、鎌状赤血球貧血症、葉酸欠乏症、凝固障害など）の合併又は既往歴を有する患者（鉄欠乏性貧血、潜在性鉄欠乏性貧血を除く）
(2) 生理用品に対して重度の過敏症又は重度のアレルギーの既往歴を有する患者
(3) 過敏性腸症候群による下腹部痛又は重度の間質性膀胱炎による下腹部痛を有する患者
(4) 骨盤内炎症性疾患の合併又はスクリーニング期開始前 8 週間以内に骨盤内炎症性疾患の既往歴を有する患者
(5) 子宮全摘出術又は両卵巣摘出術の既往歴を有する患者
(6) 不規則月経を伴う甲状腺機能障害の合併を有する患者、又は甲状腺機能障害のため不規則月経になる可能性があると治験責任医師又は治験分担医師によって判断された患者
(7) 著しい不正子宮出血又は著しい無排卵性出血の合併があると治験責任医師又は治験分担医師によって判断された患者
(8) 診断のつかない異常性器出血の合併を有する患者
(9) 前観察期開始前 4 週間以内に、抗凝固薬、抗血小板薬、トラネキサム酸、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤を使用した患者（外用剤及び栄養補助食品は除く）
(10) 前観察期開始前 8 週間以内に、経口避妊薬、性ホルモン製剤（ノルエチンドロン、ノルエチステロン、メドロキシプロゲステロン、エストロゲン製剤、その他のプロゲスチンなど）を使用した患者
(11) 前観察期開始前 16 週間以内に、GnRH アゴニスト、GnRH アンタゴニスト、ジエノゲスト、ダナゾール、アロマターゼ阻害剤を使用した患者（ただし、徐放性製剤を使用した患者は除外基準(12)、(13)に従う）
(12) 前観察期開始前 20 週間以内に、GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストの 4 週間持続の徐放性製剤を使用した患者
(13) 前観察期開始前 28 週間以内に、GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストの 12 週間持続又は 3 ヵ月持続の長期徐放性製剤を使用した患者
(14) スクリーニング期開始時に QT/QTc 間隔を延長する薬剤を使用している患者
(15) 臨床的に問題となる心血管疾患（スクリーニング期開始前 24 週間以内に発現した心筋梗塞、不安定な狭心症など）の合併を有する患者
(16) Torsades de pointes に対する危険因子の既往歴を有する患者（たとえば、心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴）
(17) スクリーニング期開始時、前観察期開始時、治療期開始時のいずれかの 12 誘導心電図において、以下のいずれかに該当する患者
– 臨床的に問題となる異常な ECG 所見を有する
– QTc 間隔が 470 msec を超える
(18) スクリーニング期開始時、前観察期開始時、治療期開始時のいずれかの血圧測定において、以下のいずれかに該当する患者
– 収縮期血圧が 180 mmHg 以上
– 拡張期血圧が 110 mmHg 以上
(19) スクリーニング期開始時、前観察期開始時のいずれかの臨床検査において、以下のいずれかに該当する患者
– 血中ヘモグロビン濃度が 8 g/dL 未満
– ALT、AST、総ビリルビンのいずれかが基準値上限の 2 倍以上
– 血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上
(20) スクリーニング期開始前 1 年以内に実施された子宮頸部細胞診の結果、陽性*であると判断された患者（検査結果がない場合は、子宮頸部細胞診を実施し、治療期開始時までに結果を入手する）
*「陽性」とは、日母分類でクラス I 又は II 以外に該当する場合、又はベセスダシステムで NILM 以外に

該当する場合と定義する。
(21) 活動性の肝障害又は黄疸の合併又は既往歴を有する患者
(22) 悪性腫瘍を合併している患者、又は同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴を有する患者
(23) 以下のいずれかの疾患の合併又は既往歴を有し、その程度が重度であり、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断する患者
– 腎障害、心血管系疾患、内分泌疾患、代謝疾患、肺疾患、胃腸疾患、神経疾患、泌尿器疾患、免疫疾患
(24) 合成 GnRH、GnRH アゴニスト、GnRH アンタゴニストに対して過敏症（アレルギーを含む）の合併又は既往歴を有する患者
(25) 高度の薬物過敏症（アナフィラキシーショックなど）の既往歴を有する患者
(26) 薬物乱用（薬物の不法使用と定義する）の合併又は既往歴を有する患者
(27) アルコール依存症の合併又は既往歴を有する患者
(28) 精神疾患（特にうつ様症状）又はそれに起因する自殺企図などを有し、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断する患者
(29) 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
(30) 同意取得前 24 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者
(31) 過去に KLH-2109（プラセボを含む）の投与を受けたことがある患者
(32) 再登録後にスクリーニング脱落した患者
(33) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断する患者

治験薬：
1) KLH-2109 錠 100 mg：
1 錠中に KLH-2109 フリー体として 100 mg を含有する淡黄色のフィルムコーティング錠
2) KLH-2109 錠プラセボ：
1 錠中に KLH-2109 として 0 mg を含有する淡黄色のフィルムコーティング錠

【対照薬の設定根拠】
「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」（平成 13 年 2 月 27 日医薬審発第 136 号）を参考に、実際の、又は見かけの疾病の進行に対する被験薬の薬理作用以外のすべての潜在的な影響（疾病の自然経過、被験者又は医師の期待、治験に参加していることによる効果、他の治療の使用、評価の主観的要素など）を制御するために、対照薬としてプラセボを設定した。

投与期間：
12 週間

評価基準：
1) 有効性
1. 主要評価項目
・治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合
・治験薬投与終了前 28 日間における疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合
2. 副次評価項目
・治験薬投与 2 週後から 6 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合
・治験薬投与終了前 6 週間の PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合
・PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間
・治験薬投与 2 週後から 6 週後までの無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合
・治験薬投与 6 週後から 12 週後までの無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合
・治験薬投与終了前 6 週間の無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合
・無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）までの期間
・28 日間ごとの疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合
・治験薬投与終了前 28 日間の疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 0 である症例の割合
・28 日間ごとの疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 0 である症例の割合
・治験薬投与終了前 28 日間の疼痛症状に対する NRS スコア平均値
・28 日間ごとの疼痛症状に対する NRS スコア平均値
・治験薬投与終了前 28 日間の無症状日数（疼痛症状に対する NRS スコア 0 の日数）の割合
・28 日間ごとの無症状日数（疼痛症状に対する NRS スコア 0 の日数）の割合
・治験薬投与終了前 28 日間の鎮痛薬を使用した日数の割合
・28 日間ごとの鎮痛薬を使用した日数の割合
・評価時点ごとの血中ヘモグロビン、血中ヘマトクリット、血清鉄、血清フェリチンのベースラインからの変化量
・評価時点ごとの筋腫核体積のベースラインからの変化率
・評価時点ごとの子宮体積のベースラインからの変化率
・評価時点ごとの UFS-QOL スコアのベースラインからの変化量
・治療期最終評価時の PGIC の全般的症状の割合

2) 薬物動態及び薬力学的作用
・評価時点ごとの KLH-2109（未変化体）及び KP017（主要代謝物）の血漿中濃度
・評価時点ごとの E2、LH、FSH、プロゲステロンのベースラインからの変化量
3) 安全性
・有害事象及び副作用の発現割合
・評価時点ごとの臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）のベースラインからの変化量及び変動
・評価時点ごとのバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）のベースラインからの変化量及び変動
・評価時点ごとの体重のベースラインからの変化量及び変動
・評価時点ごとの 12 誘導心電図パラメータのベースラインからの変化量及び変動
・治験薬最終投与から月経回復までの期間

統計手法：
1) 有効性
(1) 有効性の主解析
以下の過多月経及び疼痛症状に関する主要評価項目がいずれも検証された場合にのみ試験の主要目的が達成されるものとする。
– 治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合
– 治験薬投与終了前 28 日間における疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合
・治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例を改善例とする。群ごとに改善例の例数及び割合とその両側 95%信頼区間を示し、改善例の割合を図示する。KLH-2109 200 mg 群とプラセボ群の群間差（KLH-2109 200 mg 群−プラセボ群）の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示す。また、Fisher の正確検定を用いてプラセボ群に対する KLH-2109 200 mg 群の優越性を検証する。
・治験薬投与終了前 28 日間における疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例を改善例とする。群ごとに改善例の例数及び割合とその両側 95%信頼区間を示し、改善例の割合を図示する。KLH-2109 200 mg 群とプラセボ群の群間差（KLH-2109 200 mg 群−プラセボ群）の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示す。また、Fisher の正確検定を用いてプラセボ群に対する KLH-2109 200 mg 群の優越性を検証する。
(2) 有効性の副次解析
・PBAC スコア
– PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合について、改善例の例数及び割合とその両側 95%信頼区間を示す。KLH-2109 200 mg 群とプラセボ群の群間差の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示す。改善例の割合を図示する。
– PBACスコアの合計点が10点未満となるまでの期間について、Kaplan-Meier法を用いて、2、6及び12週時のイベントの累積発現率の推定値及びその95%信頼区間（Greenwoodの公式）を示す。群を重ね合わせたイベントの累積発現率を図示する。イベント発生までの時間のパーセント点（25、50及び75%）の推定値及びその95%信頼区間（Brookmeyer and Crowley）を示す。Log-rank検定を用いて、KLH-2109 200 mg群とプラセボ群の群間比較を行う。
– 無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合について、PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合と同様の解析を行う。
– 無月経状態となるまでの期間について、PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間と同様の解析を行う。
・NRS スコア
– NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合について、改善例の例数及び割合とその両側 95%信頼区間を示す。KLH-2109 200 mg 群とプラセボ群の群間差の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示す。改善例の割合を図示する。
– NRS スコア最大値が 0 である症例の割合について、NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合と同様の解析を行う。
– NRS スコア最大値について、要約統計量を示し、平均値及び標準偏差を図示する。
– NRS スコア最大値のベースラインからの変化量について、要約統計量を示し、平均値及び標準偏差を図示する。KLH-2109 200 mg 群とプラセボ群の群間差の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示す。
– NRS スコア平均値について、NRS スコア最大値と同様の解析を行う。
– NRS スコア平均値のベースラインからの変化量について、NRS スコア最大値のベースラインからの変化量と同様の解析を行う。
– 無症状日数（疼痛症状に対する NRS スコア 0 の日数）の割合について、NRS スコア最大値と同様の解析を行う。
– 無症状日数の割合のベースラインからの変化量について、NRS スコア最大値のベースラインからの変化量と同様の解析を行う。
・鎮痛薬の使用状況
– 鎮痛薬を使用した日数の割合について、NRS スコア最大値と同様の解析を行う。
– 鎮痛薬を使用した日数の割合のベースラインからの変化量について、NRS スコア最大値のベースラインからの変化量と同様の解析を行う。
・血中ヘモグロビン、血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチン

– 血中ヘモグロビン、血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンについて、要約統計量を示し、平均値及び標準偏差を図示する。
– 血中ヘモグロビン、血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンのベースラインからの変化量について、要約統計量を示し、平均値及び標準偏差を図示する。血中ヘモグロビンを対象に KLH-2109 200 mg 群とプラセボ群の群間差の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示す。
– 血中ヘモグロビンの頻度集計について、対象評価時点ごとに血中ヘモグロビンを<12、12≤（単位：g/dL）の評価区分に分類し、例数及び割合とその両側 95%信頼区間を示す。
– 血中ヘモグロビンのベースラインからの変化量の頻度集計について、対象評価時点ごとに血中ヘモグロビンのベースラインからの変化量を<1、1≤（単位：g/dL）の評価区分に分類し、血中ヘモグロビンの頻度集計と同様の解析を行う。

・筋腫核体積及び子宮体積について、要約統計量を示す。ベースラインからの変化率について、要約統計量を示し、平均値及び標準偏差を図示する。KLH-2109 200 mg 群とプラセボ群の群間差の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示す。
・UFS-QOL スコアについて、要約統計量を示す。ベースラインからの変化量について、要約統計量を示す。KLH-2109 200 mg 群とプラセボ群の群間差の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示す。
・PGIC について、全般的症状の例数及び割合を示し、割合を図示する。2 標本 Wilcoxon 検定を用いて、KLH-2109 200 mg 群とプラセボ群の群間比較を行う。

(3) 部分集団解析
・過多月経に関する主要評価項目について、年齢（40 歳未満、40 歳以上）、BMI（25.0 kg/m^2 未満、25.0 kg/m^2 以上）、ベースラインの PBAC スコアの合計点（200 点未満、200 点以上）、出産経験（無、有）、子宮体積（170 cm^3 以下、170 cm^3 超）、子宮筋腫の種類（漿膜下筋腫、筋層内筋腫、粘膜下筋腫、子宮頸部筋腫）の部分集団ごとに、改善例の例数及び割合とその両側 95%信頼区間を示す。
・疼痛症状に関する主要評価項目について、年齢（40 歳未満、40 歳以上）、BMI（25.0 kg/m^2 未満、25.0 kg/m^2 以上）、ベースラインの NRS スコア最大値（4 以上 7 未満、7 以上）、出産経験（無、有）、子宮体積（170 cm^3 以下、170 cm^3 超）、子宮筋腫の種類（漿膜下筋腫、筋層内筋腫、粘膜下筋腫、子宮頸部筋腫）の部分集団ごとに、改善例の例数及び割合とその両側 95%信頼区間を示す。
・血中ヘモグロビンの部分集団解析について、経口鉄剤の使用（無、有）、ベースラインの血中ヘモグロビン（12 g/dL 未満、12 g/dL 以上）、ベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満の集団における経口鉄剤の使用（無、有）の部分集団ごとに血中ヘモグロビン、血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンと同様の解析を行う。

2) 薬物動態及び薬力学的作用
(1) 血漿中薬物濃度（血漿中 KLH-2109（未変化体）濃度及び KP017（主要代謝物）濃度）
・測定値の要約統計量、幾何平均及び幾何 CV を示す。幾何平均及び個別値を図示する。
・投与後経過時間の要約統計量を示す。
・血漿中薬物濃度を縦軸、直近の投与後経過時間（時間）を横軸とした散布図を示す。
(2) 薬力学的検査（E2、LH、FSH 及びプロゲステロン）
・測定値の要約統計量を示し、平均値及び標準偏差を図示する。
・薬力学的検査のベースラインからの変化量の要約統計量を示す。
・KLH-2109 200 mg 群を対象に、投与後経過時間の要約統計量を示す。
・群ごとに個々の被験者の測定値を図示する。

3) 安全性
(1) 有害事象及び副作用
・有害事象及び副作用の発現件数、発現例数、発現割合及びその両側 95%信頼区間を示す。Fisher の正確検定を用いて KLH-2109 200 mg 群とプラセボ群の群間比較を行い、発現割合の群間差及びその両側 95%信頼区間を示す。
・全事象、死亡に至った事象、死亡を除く重篤な事象、投与中止に至った事象、休薬に至った事象の発現件数、発現例数及び発現割合を示す。
・全事象、死亡に至った事象、死亡を除く重篤な事象、投与中止に至った事象、休薬に至った事象ごとに全体、Primary SOC 及び PT 別の発現例数及び発現割合を示す。
・全体、Primary SOC 及び PT 別の発現例数及び発現割合を最も高い重症度別に示す。
・有害事象発現までの期間を 1 日≤ ≤28 日、29 日≤ ≤56 日、57 日≤ ≤84 日、85 日≤の時期区分に分類し、全事象、死亡に至った事象、死亡を除く重篤な事象、投与中止に至った事象、休薬に至った事象、Primary SOC 及び PT 別の全事象の発現例数及び発現割合を示す。また、発現時期を問わない全体での発現例数及び発現割合も同様に示す。なお、後観察期終了時点が含まれる時期区分まで発現割合算出時の分母に含める。
(2) 臨床検査について、定量値は測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、定性値は測定値の例数及び割合を示す。また、基準値がある項目を対象に投与前後の測定値（定量値：低値、正常、高値、定性値：正常、高値）の例数及び割合を示したシフトテーブル、定量値を対象に投与前後の測定値の散布図を示す。
(3) バイタルサイン及び体重について、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を示す。また、投

与前後の測定値の散布図を示す。
(4) 12 誘導心電図
・心電図パラメータの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を示す。
・QT 間隔及び QTcF 間隔を対象に、被験者ごとにベースライン値及び治験薬投与後の最大値を≤450、450< ≤480、480< ≤500、500<（単位：msec）の評価区分に分類し、ベースライン値と治験薬投与後の最大値のクロス集計を行い、例数及び割合を示す。
・QT 間隔及び QTcF 間隔を対象に、被験者ごとにベースラインからの変化量のうち最大となる値（最大延長時間）を求め、≤30、30< ≤60、60<（単位：msec）の評価区分ごとに例数及び割合を示す。
・QT 間隔及び QTcF 間隔を対象に、ベースラインからの変化量と血漿中薬物濃度（KLH-2109 及び KP017）の散布図を示す。
(5) 治験薬最終投与から月経回復までの期間について、要約統計量を示す。
(6) 死亡、死亡を除く重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象、被験者ごとの臨床検査異常値の一覧表を作成する。ただし、該当する事象が認められなかった場合は作成しない。

治験スケジュール表

	スクリーニング期	前観察期	治療期				後観察期
Visit	1	2	3	4	5	6	7
投与後週数	—	—	（治療期開始時）	4 週	8 週	12 週 （又は中止時）	16 週 （後観察期 4 週）
投与後日数 a)	−118 ~ −26	−42 ~ −21 b)	1 b)	29	57	85	—
来院範囲（日）				±4	±7	±7	±7
同意取得 c)	X						
被験者背景	X	X	X				
適格性確認	X	X	X				
症例登録	仮登録 d)	仮登録	本登録				
症状日誌の記録 e)	X	→	→	→	→	→	
服薬状況の確認			X	X	X	X	
UFS-QOL			X			X	
PGIC						X	
有害事象	X	→	→	→	→	→	X
併用薬及び併用療法の確認	X	→	→	→	→	→	X
12 誘導心電図 治験薬投与前	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図 治験薬投与後			X f)				
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X
体重	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査	X	X	X	X	X	X	X
薬力学的検査			X	X	X	X	X
薬物動態			X f)	X	X	X	
筋腫核体積及び子宮体積	X g)		X	X	X	X	
前観察期用治験薬の処方		X					
治療期用治験薬の処方			X	X	X		
月経開始日の確認		X	X				X h)

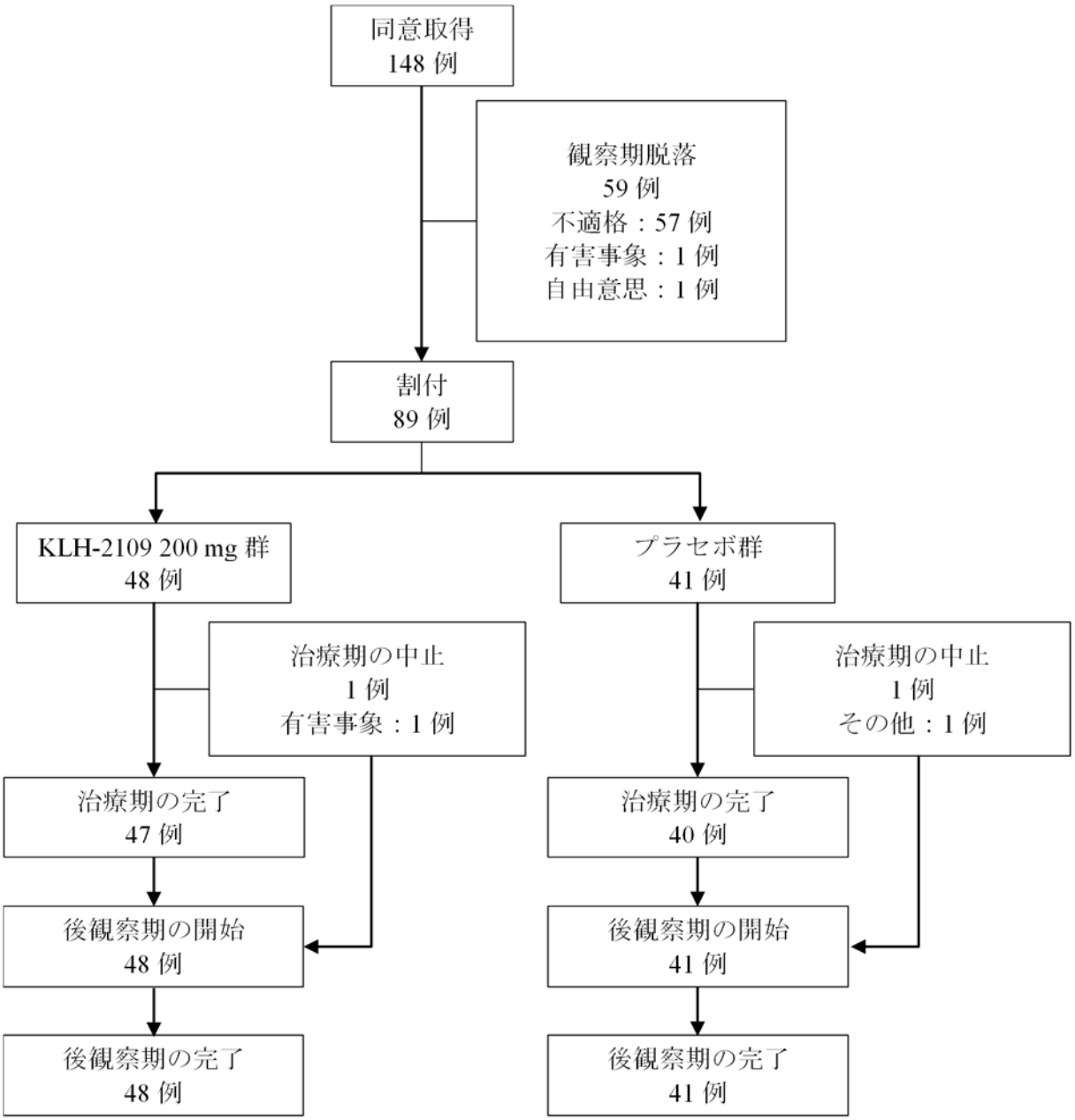
a) 治療期用治験薬投与開始日を 1 日、投与開始日の前日を−1 日とする。
b) 月経開始 1〜5 日目に実施する。
c) 文書同意は、必ずスクリーニング期開始時（本治験で規定された検査を実施する前）までに取得する。−118 ~ −26 日に加えて、−118 日よりも前に同意取得することも可能とする。
d) 同意取得時、スクリーニング期開始時に仮登録する。
e) スクリーニング期開始時の来院日から治療期 12 週時の来院前日まで、PBAC スコア、NRS スコア及び鎮痛薬の使用状況を記録する。
f) 治療期用治験薬投与 3 時間後（許容範囲±30 分）に実施する。
g) 同意取得前に経腟超音波検査を実施し、同日に同意取得・スクリーニング期を開始した場合に限り、当該検査結果をスクリーニング期開始時のデータとすることを可とする。
h) 被験者からの聴取により治療期用治験薬投与終了後の最初に認められた月経の月経開始日を判断する。

2.7.6.13.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.13.2-1 に、中止の有無及び中止理由を表 2.7.6.13.2-1 に示した。

本人から文書の同意が得られた被験者は 148 例であり、治験の組入れ対象として適格であると判断された 89 例に治験薬の無作為割付けが行われた。投与群別の被験者数は、KLH-2109 200 mg 群 48 例及びプラセボ群 41 例であった。

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



(Source: 5.3.5.1.2 図 4)

図 2.7.6.13.2-1　　被験者の内訳

表 2.7.6.13.2-1　　中止の有無及び中止理由（治療期）

Item	Category	KLH-2109 200 mg n	KLH-2109 200 mg %	Placebo n	Placebo %	Fisher's Exact Test
Allocation Treatment	---	48	---	41	---	---
Completed	---	47	97.9	40	97.6	P=1.000
Discontinued	---	1	2.1	1	2.4	
Reason for Discontinuation	Adverse event	1	2.1	0	0.0	---
	Lack of efficacy	0	0.0	0	0.0	
	Withdrawal by subject	0	0.0	0	0.0	
	Protocol deviation	0	0.0	0	0.0	
	Pregnancy	0	0.0	0	0.0	
	Reduction of HGB Concentration	0	0.0	0	0.0	
	Other	0	0.0	1	2.4	

(Source: 5.3.5.1.2 表 5)

2.7.6.13.3 被験者背景

FAS を対象とした被験者背景を表 2.7.6.13.3-1 及び表 2.7.6.13.3-2 に示した。

被験者背景は、年齢 43.0 歳（平均値、以下同様）、BMI 23.96 kg/m^2、PBAC スコアの合計点 301.4 点及び NRS スコア最大値 6.5 であった。血中ヘモグロビン 10 g/dL 未満 4.5%、10 g/dL 以上 12 g/dL 未満 44.9%及び 12 g/dL 以上 50.6%であった。子宮筋腫の種類は、漿膜下筋腫 37.1%、筋層内筋腫 89.9%、粘膜下筋腫 6.7%及び子宮頸部筋腫 1.1%であり、筋腫核体積 71.09 cm^3 及び子宮体積 202.38 cm^3 であった。

PBAC スコアの合計点に対し 2 標本 Wilcoxon 検定、NRS スコア最大値に対し 2 標本 t 検定を用いて群間の不均衡を検討した結果、PBAC スコアの合計点はプラセボ群で高く、NRS スコア最大値は KLH-2109 200 mg 群で高い傾向が認められた（P=0.133 及び P=0.127）。

表 2.7.6.13.3-1　　被験者背景 頻度

Analysis set: FAS

Item	Category	KLH-2109 200 mg n	KLH-2109 200 mg %	Placebo n	Placebo %	Overall n	Overall %
N	---	48	---	41	---	89	---
Type of Uterine Fibroids	Subserosal Fibroid	17	35.4	16	39.0	33	37.1
	Intramural Fibroid	42	87.5	38	92.7	80	89.9
	Submucosal Fibroid	4	8.3	2	4.9	6	6.7
	Cervical Fibroid	0	0.0	1	2.4	1	1.1
Birth Experience	No	22	45.8	20	48.8	42	47.2
	Yes	26	54.2	21	51.2	47	52.8
Smoking History	The subject has never smoked	28	58.3	26	63.4	54	60.7
	The subject is a current smoker	9	18.8	2	4.9	11	12.4
	The subject is an ex-smoker	11	22.9	13	31.7	24	27.0
Any Medications for Uterine Fibroids	No	31	64.6	28	68.3	59	66.3
	Yes	17	35.4	13	31.7	30	33.7
Type of Any Medications for Uterine Fibroids	GnRH Agonist	4	8.3	3	7.3	7	7.9
	GnRH Antagonist	1	2.1	5	12.2	6	6.7
	Herbal Medicine	3	6.3	2	4.9	5	5.6
	Other Medicines	10	20.8	10	24.4	20	22.5
Any Surgeries for Uterine Fibroids	No	40	83.3	39	95.1	79	88.8
	Yes	8	16.7	2	4.9	10	11.2
Age (years)	<40	14	29.2	6	14.6	20	22.5
	40<=	34	70.8	35	85.4	69	77.5
Weight (kg)	<60	31	64.6	21	51.2	52	58.4
	60<=	17	35.4	20	48.8	37	41.6
BMI (kg/m^2)	<25	36	75.0	23	56.1	59	66.3
	25<=	12	25.0	18	43.9	30	33.7
Myoma Volume (cm^3)	<=170	42	87.5	39	95.1	81	91.0
	170<	6	12.5	2	4.9	8	9.0

Item	Category	KLH-2109 200 mg n	KLH-2109 200 mg %	Placebo n	Placebo %	Overall n	Overall %
Uterus Volume (cm^3)	<=170	27	56.3	23	56.1	50	56.2
	170<	21	43.8	18	43.9	39	43.8
Total PBAC Score (points)	<200	20	41.7	12	29.3	32	36.0
	200<=	28	58.3	29	70.7	57	64.0
Maximum NRS Score	4<= <7	22	45.8	25	61.0	47	52.8
	7<=	26	54.2	16	39.0	42	47.2
UFS-QOL Score, Symptom Severity	<=25	18	37.5	15	36.6	33	37.1
	25<	30	62.5	26	63.4	56	62.9
UFS-QOL Score, HRQL Total	<=75	24	50.0	18	43.9	42	47.2
	75<	24	50.0	23	56.1	47	52.8
Hemoglobin (g/dL)	<10	3	6.3	1	2.4	4	4.5
	10<= <12	23	47.9	17	41.5	40	44.9
	12<=	22	45.8	23	56.1	45	50.6

Duplicated answers were allowed in Type of Uterine Fibroids and Type of Any Medications for Uterine Fibroids.
(Source: 5.3.5.1.2 表 8)

表 2.7.6.13.3-2　被験者背景 要約統計量

Analysis set: FAS

Item	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	P-value[a)]
Age (years)	KLH-2109 200 mg	48	41.8	5.4	29	39	43	45	52	---
	Placebo	41	44.4	6.0	25	42	45	49	53	
	Overall	89	43.0	5.8	25	40	44	47	53	
Height (cm)	KLH-2109 200 mg	48	159.89	6.29	146.3	155.9	159.1	164.5	173.7	---
	Placebo	41	159.39	5.57	148.0	155.7	158.5	163.2	171.2	
	Overall	89	159.66	5.94	146.3	155.7	159.0	163.9	173.7	
Weight (kg)	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)	KLH-2109 200 mg	48	23.56	4.64	18.3	20.9	22.1	25.1	40.4	---
	Placebo	41	24.42	3.92	17.2	21.6	24.3	27.2	32.1	
	Overall	89	23.96	4.32	17.2	21.0	22.8	26.0	40.4	
Disease Duration (years)	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)	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)	KLH-2109 200 mg	48	204.07	122.11	54.4	108.0	143.9	299.3	500.7	---
	Placebo	41	200.41	200.29	61.5	100.2	135.1	241.6	1311.3	
	Overall	89	202.38	161.87	54.4	104.6	142.8	263.4	1311.3	
Total PBAC Score (points)	KLH-2109 200 mg	48	261.1	154.1	131	178	217	290	1035	P=0.133
	Placebo	41	348.6	235.7	121	189	236	406	995	
	Overall	89	301.4	199.7	121	182	222	342	1035	
Maximum NRS Score	KLH-2109 200 mg	48	6.8	1.9	4	5	7	8	10	P=0.127
	Placebo	41	6.2	1.3	4	5	6	7	9	
	Overall	89	6.5	1.7	4	5	6	8	10	
UFS-QOL Score, Symptom Severity	KLH-2109 200 mg	48	34.70	16.30	9.4	21.9	34.4	43.8	75.0	---
	Placebo	41	33.99	18.24	0.0	18.8	34.4	40.6	75.0	
	Overall	89	34.38	17.12	0.0	21.9	34.4	43.8	75.0	
UFS-QOL Score, HRQL Total	KLH-2109 200 mg	48	68.66	22.31	14.7	52.2	74.6	87.1	98.3	---
	Placebo	41	71.19	22.54	12.1	55.2	76.7	86.2	100.0	
	Overall	89	69.83	22.33	12.1	55.2	75.9	86.2	100.0	
Hemoglobin (g/dL)	KLH-2109 200 mg	48	11.90	1.32	9.6	11.1	11.8	13.0	14.5	---
	Placebo	41	12.33	1.27	9.6	11.6	12.5	13.3	14.5	
	Overall	89	12.09	1.31	9.6	11.1	12.0	13.1	14.5	

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

2.7.6.13.4 有効性

2.7.6.13.4.1 主要評価項目

本試験では、過多月経及び疼痛症状に関する以下の 2 つの主要評価項目を設定し、いずれも検証された場合にのみ試験の主要目的が達成されるものとした。

- 治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合
- 治験薬投与終了前 28 日間における疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合

FAS を対象とした治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合を表 2.7.6.13.4.1-1 に示した。

治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合[95% CI]は、KLH-2109 200 mg 群 91.5%[79.6, 97.6]及びプラセボ群 2.5%[0.1, 13.2]であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で有意に高かった（Fisher の正確検定、p<0.001）。

表 2.7.6.13.4.1-1　治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合

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

(Source: 5.3.5.1.2 表 12)

FAS を対象とした治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合を表 2.7.6.13.4.1-2 に示した。

治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合[95% CI]は、KLH-2109 200 mg 群 70.8%[55.9, 83.0]及びプラセボ群 9.8%[2.7, 23.1]であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で有意に高かった（Fisher の正確検定、p<0.001）。

2 つの主要評価項目をいずれも達成し、過多月経及び疼痛症状に対する有効性について、KLH-2109 200 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

表 2.7.6.13.4.1-2　治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合

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

(Source: 5.3.5.1.2 表 13)

2.7.6.13.4.2 副次評価項目

PBAC スコア

PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合を表 2.7.6.13.4.2-1 に示した。

PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合[95% CI]は、治験薬投与 2 週後から 6 週後までで KLH-2109 200 mg 群 83.3%[69.8, 92.5]及びプラセボ群 2.5%[0.1, 13.2]（以下同順）及び治験薬投与終了前 6 週間で 89.6%[77.3, 96.5]及び 2.4%[0.1, 12.9]であった。

PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合は、治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で高かった。

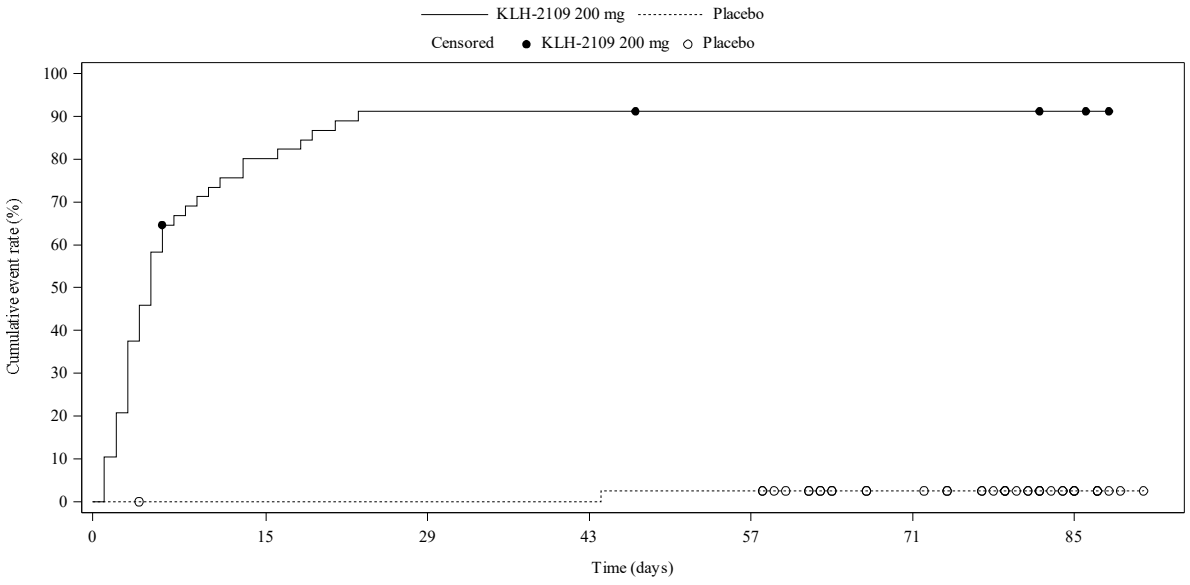
表 2.7.6.13.4.2-1　PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合

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

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

PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間を図 2.7.6.13.4.2-1 に示した。

PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間の 50%点及び 75%点の Kaplan-Meier 推定値[95% CI]は、KLH-2109 200 mg 群で 5.0 日[3.0, 6.0]及び 11.0 日[6.0, 19.0]であった（プラセボ群は算出不能であった）。10 点未満となるまでの期間は、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で有意に短かった（Log-rank test、P<0.001）。



Number at risk

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

(Source: 5.3.5.1.2 図 5)

図 2.7.6.13.4.2-1　PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線

無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合を表 2.7.6.13.4.2-2 に示した。

無月経状態である症例の割合[95% CI]は、治験薬投与 2 週後から 6 週後までで KLH-2109

200 mg 群 62.5%[47.4, 76.0]及びプラセボ群 2.5%[0.1, 13.2]（以下同順）、6 週後から 12 週後までで 83.0%[69.2, 92.4]及び 0.0%[0.0, 8.8]及び治験薬投与終了前 6 週間で 83.3%[69.8, 92.5]及び 0.0%[0.0, 8.6]であった。

無月経状態である症例の割合は、治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で高かった。

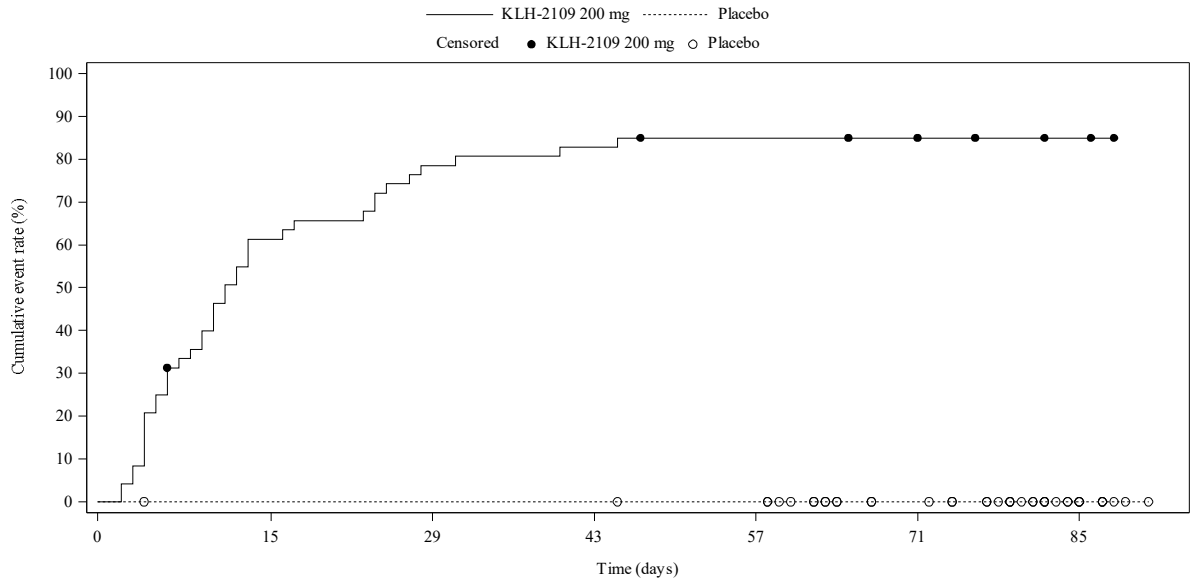
表 2.7.6.13.4.2-2　無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合

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

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

無月経状態となるまでの期間を図 2.7.6.13.4.2-2 に示した。

無月経状態となるまでの期間の 50%点の Kaplan-Meier 推定値[95% CI]は、KLH-2109 200 mg 群で 11.0 日[8.0, 17.0]であった（プラセボ群は算出不能であった）。無月経状態となるまでの期間は、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で有意に短かった（Log-rank test、P<0.001）。



Number at risk

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

(Source: 5.3.5.1.2 図 6)

図 2.7.6.13.4.2-2　無月経状態となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線

NRS スコア

NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合を表 2.7.6.13.4.2-3 に示した。

28 日間ごとの NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合[95% CI]は、治験薬投与 1 日目か

ら 28 日目までで KLH-2109 200 mg 群 14.6%[6.1, 27.8]及びプラセボ群 4.9%[0.6, 16.5]（以下同順）、29 日目から 56 日目までで 70.2%[55.1, 82.7]及び 7.5%[1.6, 20.4]、57 日目から 84 日目までで 76.6%[62.0, 87.7]及び 15.0%[5.7, 29.8]であった。

NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合は、治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で高かった。

表 2.7.6.13.4.2-3　NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合

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

(Source: 5.3.5.1.2 表 16)

治験薬投与終了前 28 日間の NRS スコア最大値が 0 である症例の割合[95% CI]は、KLH-2109 200 mg 群 66.7%[51.6, 79.6]及びプラセボ群 4.9%[0.6, 16.5]（以下同順）であり、プラセボ群との群間差[95% CI]は、61.8%[44.4, 75.8]であった。28 日間ごとの NRS スコア最大値が 0 である症例の割合[95% CI]は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで 12.5%[4.7, 25.2]及び 2.4%[0.1, 12.9]、29 日目から 56 日目までで 51.1%[36.1, 65.9]及び 0.0%[0.0, 8.8]、57 日目から 84 日目までで 70.2%[55.1, 82.7]及び 10.0%[2.8, 23.7]であった。NRS スコア最大値が 0 である症例の割合は、治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で高かった。

NRS スコア最大値（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 6.8±1.9 及びプラセボ群 6.2±1.3（以下同順）、治験薬投与終了前 28 日間で 0.9±1.4 及び 4.7±2.2 であった。治験薬終了前 28 日間 NRS スコア最大値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、−5.9±2.4 及び−1.5±2.1 であり、プラセボ群との群間差[95% CI]は、−4.4[−5.3, −3.4]であった。28 日間ごとの NRS スコア最大値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで−2.7±2.4 及び−1.0±2.2、29 日目から 56 日目までで−5.7±2.4 及び−1.3±1.8、57 日目から 84 日目までで−6.1±2.2 及び−2.1±2.3 であった。NRS スコア最大値は、治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で低下した。

NRS スコア平均値（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 1.28±1.05 及びプラセボ群 1.34±1.11（以下同順）、治験薬投与終了前 28 日間で 0.22±0.63 及び 1.07±1.26 であった。治験薬投与終了前 28 日間の NRS スコア平均値のベースラインからの変化量は、−1.06±0.77 及び−0.27±0.48 であり、プラセボ群との群間差[95% CI]は、−0.79[−1.06, −0.51]であった。28 日間ごとの NRS スコア平均値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで−0.59±0.71 及び−0.08±0.48、29 日目から 56 日目まで−1.01±0.78 及び−0.23±0.43、57 日目から 84 日目までで−1.07±0.79 及び−0.30±0.49 であった。NRS スコア平均値は、治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で低下した。

無症状日数（疼痛症状に対する NRS スコア 0 の日数）の割合（平均値±標準偏差）は、ベー

スラインでKLH-2109 200 mg群63.28±25.90%及びプラセボ群60.55±29.31%（以下同順）、治験薬投与終了前28日間で88.72±24.62%及び67.71±30.10%であった。28日間ごとの無症状日数の割合（平均値±標準偏差）は、治験薬投与1日目から28日目までで74.84±26.65%及び63.70±30.84%、29日目から56日目までで85.64±27.31%及び65.72±29.91%、57日目から84日目までで88.60±24.66%及び67.32±30.80%であった。無症状日数の割合は、治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較してKLH-2109 200 mg群で増加した。

鎮痛薬の使用状況

鎮痛薬を使用した日数の割合（平均値±標準偏差）は、ベースラインでKLH-2109 200 mg群10.61±15.78%及びプラセボ群9.16±11.95%（以下同順）、治験薬投与終了前28日間で2.31±14.45%及び9.09±12.31%であった。28日間ごとの鎮痛薬を使用した日数の割合（平均値±標準偏差）は、治験薬投与1日目から28日目までで4.83±15.52%及び9.44±13.08%、29日目から56日目までで2.44±14.70%及び8.49±12.94%、57日目から84日目まで2.21±14.58%及び8.42±11.83%であった。鎮痛薬を使用した日数の割合は、治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較してKLH-2109 200 mg群で減少した。

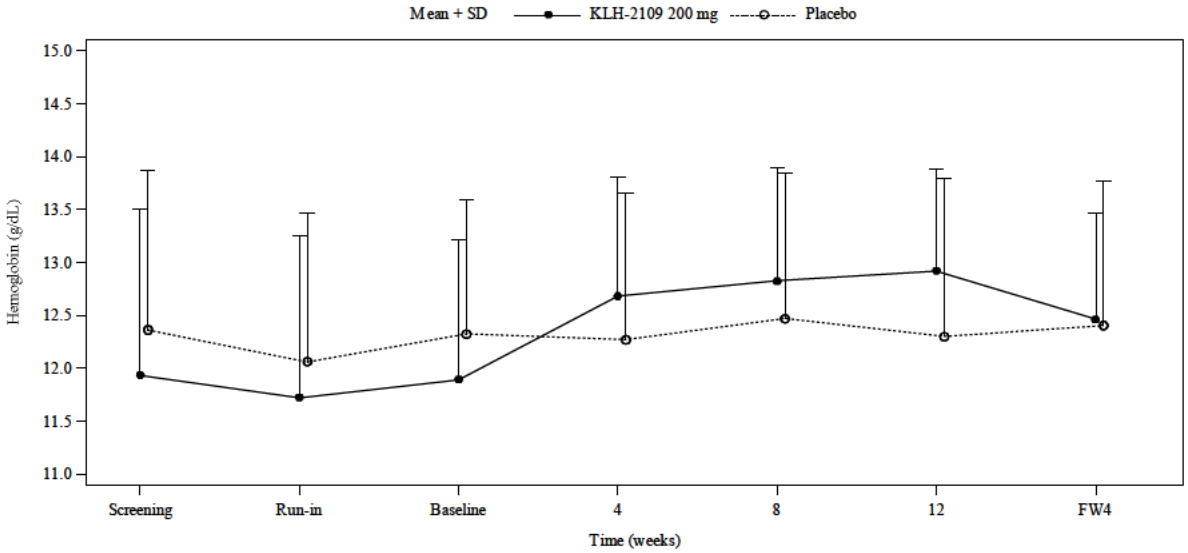
血中ヘモグロビン、血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチン

血中ヘモグロビンの推移を図 2.7.6.13.4.2-3 に示した。

血中ヘモグロビン（平均値±標準偏差）は、ベースラインでKLH-2109 200 mg群11.90±1.32 g/dL及びプラセボ群12.33±1.27 g/dL（以下同順）、4週時で12.69±1.13及び12.27±1.38 g/dL、12週時で12.92±0.96及び12.30±1.49 g/dL、治療期最終評価時で12.95±0.96及び12.33±1.49 g/dLであった。血中ヘモグロビンは、治験薬投与期間を通してプラセボ群と比較してKLH-2109 200 mg群で上昇した。

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

血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンも同様に、いずれの検査値もプラセボ群と比較してKLH-2109 200 mg群で上昇した。



Number of Subjects

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

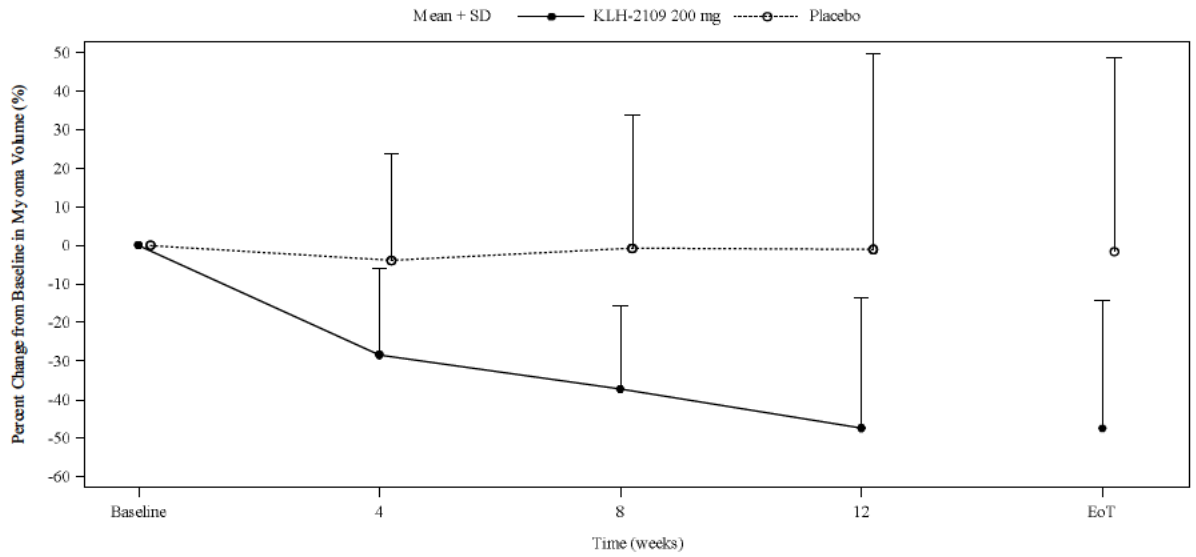
(Source: 5.3.5.1.2 図 10)

図 2.7.6.13.4.2-3　血中ヘモグロビンの推移図

筋腫核体積及び子宮体積

筋腫核体積のベースラインからの変化率を図 2.7.6.13.4.2-4 に示した。

筋腫核体積のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、4 週時で KLH-2109 200 mg 群−28.41±22.45%及びプラセボ群−3.88±27.76%（以下同順）、8 週時で−37.27±21.46%及び−0.76±34.62%、12 週時で−47.38±33.72%及び−1.04±50.77%、治療期最終評価時で−47.40±33.08%及び−1.58±50.25%であった。筋腫核体積は、治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で縮小した。



Number of Subjects

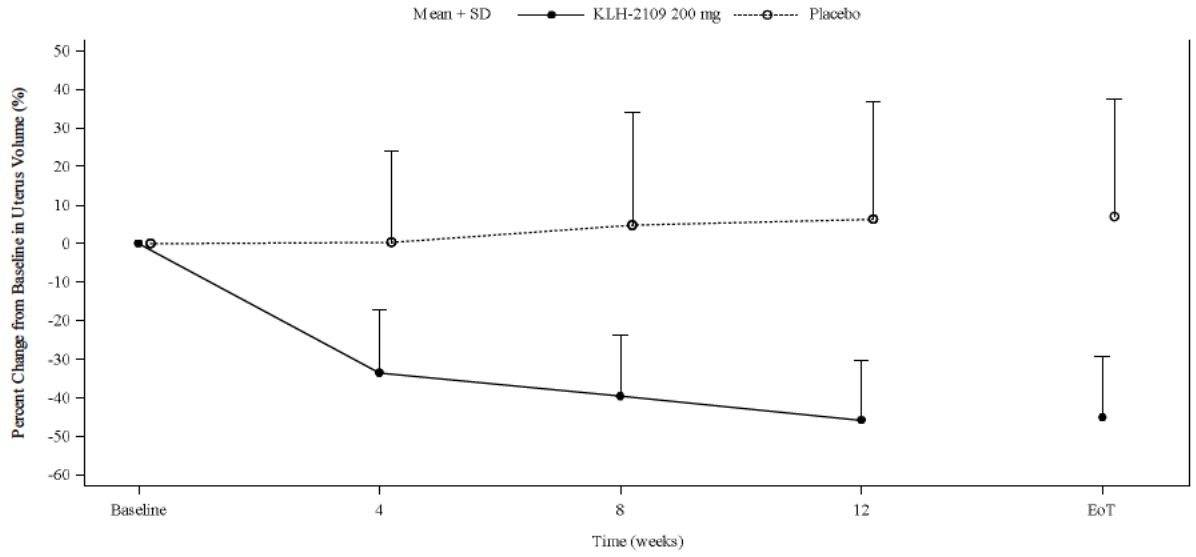
Time (weeks)	4	8	12	EoT
KLH-2109 200 mg	45	47	46	48
Placebo	40	39	40	41

(Source: 5.3.5.1.2 図 11)

図 2.7.6.13.4.2-4　筋腫核体積のベースラインからの変化率

子宮体積のベースラインからの変化率を図 2.7.6.13.4.2-5 に示した。

子宮体積のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、4 週時で−33.53±16.21%及び 0.33±23.57%、8 週時で−39.55±15.75%及び 4.81±29.36%、12 週時で−45.82±15.39%及び 6.36±30.48%及び治療期最終評価時で−45.06±15.55%及び 6.98±30.36%であった。子宮体積は、治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で縮小した。



Number of Subjects

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

(Source: 5.3.5.1.2 図 12)

図 2.7.6.13.4.2-5　子宮体積のベースラインからの変化率

UFS-QOL スコア

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

UFS-QOL スコア（HRQL Total）（平均値±標準偏差）は、ベースラインで KLH-2109 200 mg 群 68.66±22.31 及びプラセボ群 71.19±22.54（以下同順）、12 週時で 88.36±16.33 及び 74.72±21.97、治療期最終評価時で 88.43±16.16 及び 74.73±21.70 であった。UFS-QOL スコア（HRQL Total）ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、12 週時で 19.94±19.22 及び 3.66±14.85、治療期最終評価時で 19.41±19.36 及び 3.53±14.69 であった。KLH-2109 200 mg 群では、治験薬投与期間を通じて UFS-QOL スコア（HRQL Total）がプラセボ群と比較して上昇し、健康に関する QOL が改善した。なお、いずれの HRQL サブスケール（Concern, Activities, Energy/Mood, Control, Self-Conscious, Sexual Function）も治験薬投与期間を通じてプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で改善した。

PGIC

12 週時の全般的症状が「非常に良くなった」及び「良くなった」であった被験者の割合は、KLH-2109 200 mg 群 34.8%及び 34.8%、プラセボ群 0.0%及び 7.5%であった。治療期最終評価時では、KLH-2109 200 mg 群 34.0%及び 36.2%、プラセボ群 0.0%及び 7.3%であった。

全般的症状は、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で有意に改善した（2 標本 Wilcoxon 検定、$p<0.001$）。

部分集団解析

過多月経に関する主要評価項目に対して、年齢（40 歳未満、40 歳以上）、BMI（25.0 kg/m^2 未満、25.0 kg/m^2 以上）、ベースラインの PBAC スコアの合計点（200 点未満、200 点以上）、出産経験（無、有）、子宮体積（170 cm^3 以下、170 cm^3 超）、子宮筋腫の種類（漿膜下筋腫、筋層内筋腫、粘膜下筋腫、子宮頸部筋腫）の部分集団ごとに解析した結果、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合は、いずれの部分集団でも被験者の背景によらずプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で高かった。

疼痛症状に関する主要評価項目に対して、年齢（40 歳未満、40 歳以上）、BMI（25.0 kg/m^2 未満、25.0 kg/m^2 以上）、ベースラインの NRS スコア最大値（4 以上 7 未満、7 以上）、出産経験（無、有）、子宮体積（170 cm^3 以下、170 cm^3 超）、子宮筋腫の種類（漿膜下筋腫、筋層内筋腫、粘膜下筋腫、子宮頸部筋腫）の部分集団ごとに解析した結果、治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合は、いずれの部分集団でも被験者の背景によらずプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で高かった。

血中ヘモグロビンに対して、ベースラインの血中ヘモグロビン（12 g/dL 未満、12 g/dL 以上）、経口鉄剤の使用（無、有）、ベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満の集団における経口鉄剤の使用（無、有）の部分集団ごとに解析した結果、ベースラインの血中ヘモグロビンが

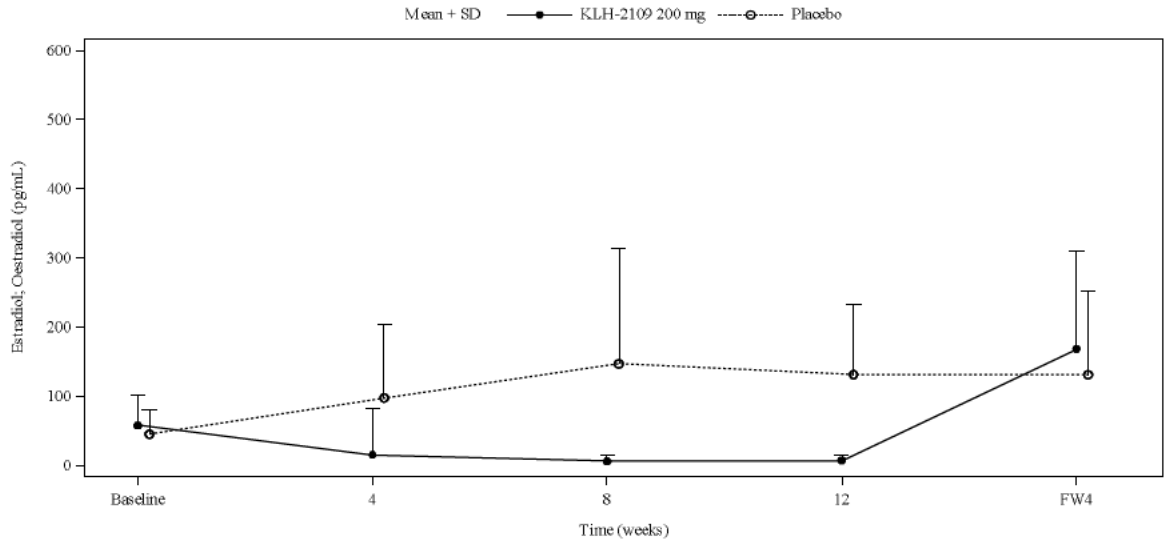
12 g/dL 未満の被験者でも血中ヘモグロビンはプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で上昇した。また、経口鉄剤の使用有無及びベースラインの血中ヘモグロビンが 12 g/dL 未満の被験者における経口鉄剤の使用有無に関わらず、血中ヘモグロビンはプラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で上昇した。

2.7.6.13.5 薬物動態

4 及び 8 週時における投与前の血漿中 KLH-2109 濃度（幾何平均値、以下同様）は、それぞれ 10028.68 及び 9890.90 ng/mL であった。また、投与前の血漿中 KP017 濃度は、555.00 及び 572.47 ng/mL であった。治療期開始時（初回投与時）における単回投与 3 時間後の血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度は、それぞれ 31063.93 及び 1848.77 ng/mL であった。12 週時における投与 14.3～34.2 時間後（最小値～最大値）の血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度は、それぞれ 10322.06 及び 592.10 ng/mL であった。KLH-2109 200 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの血漿中 KLH-2109 及び KP017 濃度は、12 週間の投与期間を通じておおむね一定の濃度範囲で推移し、4 週時にはすでに定常状態に到達したと考えられた。

各評価時点における血漿中 E2 濃度を図 2.7.6.13.5-1 に示した。

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



Number of Subjects

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

(Source: 5.3.5.1.2 図 14)

図 2.7.6.13.5-1　　血漿中 E2 濃度の推移図

2.7.6.13.6 安全性

2.7.6.13.6.1 有害事象

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.13.6.1-1、表 2.7.6.13.6.1-2、表 2.7.6.21-3 及び表 2.7.6.21-4 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）であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で有害事象の発現割合が高かった（P=0.045）。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。

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）であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で副作用の発現割合が高かった（P<0.001）。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%）であった。

表 2.7.6.13.6.1-1　いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況

PT	KLH-2109 200 mg		Placebo	
	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: 5.3.5.1.2 表 30)

表 2.7.6.13.6.1-2　いずれかの群で 5%以上に認められた副作用の発現状況

PT	KLH-2109 200 mg		Placebo	
	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

(Source: 5.3.5.1.2 表 31)

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）、中等度が KLH-2109 200 mg 群 8.3%（4/48 例）及びプラセボ群 7.3%（3/41 例）であった。重症度が重度であった事象は、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 KLH-2109 200 mg 群 0.0%（0/48 例）及びプラセボ群 2.4%（1/41 例）であった。重症度が重度であった事象は、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の発現状況は、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 日目以上が 17.0%及び 12.5%であった。発現時期別の副作用の発現状況は、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 日目以上が 0.0%及び 5.0%であった。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。

死亡例及び他の重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、KLH-2109 200 mg 群 2.1%（1/48 例）であり、プラセボ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 2.1%（1/48 例）であり、プラセボ群では認められなかった。

休薬に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.13.6.2 臨床検査、バイタルサイン及び体重

臨床検査において、KLH-2109 200 mg の投与開始後に肝機能検査値（AST、ALT、γ-GTP）及び脂質（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）の上昇傾向が認められたが、いずれも臨床的に問題となる程度ではなかった。その他の臨床検査項目に特記すべき一定の傾向は認められなかった。

バイタルサイン及び体重に臨床的に問題となる変動又は所見は認められなかった。

2.7.6.13.6.3 12 誘導心電図

QTcF 間隔のベースラインからの変化量を表 2.7.6.13.6.3-1 に、QTcF 間隔及び QTcF 間隔の最大延長時間のカテゴリカル解析を表 2.7.6.13.6.3-2 及び表 2.7.6.13.6.3-3 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。

治験薬投与後に QTcF 間隔が 480 msec を超えた被験者及び最大延長時間が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。

表 2.7.6.13.6.3-1　QTcF 間隔のベースラインからの変化量

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

Group	Time	Measurement Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	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)

表 2.7.6.13.6.3-2 QTcF 間隔のカテゴリカル解析

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)

表 2.7.6.13.6.3-3 QTcF 間隔の最大延長時間のカテゴリカル解析

Parameter: QTcF Interval (msec)

	KLH-2109 200 mg		Placebo	
Maximum change after administration	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)

2.7.6.13.6.4 治験薬最終投与から月経回復までの期間

治験薬最終投与から月経回復までの期間の中央値（第 1 四分位数, 第 3 四分位数）は、KLH-2109 200 mg 群 29（28, 32）日及びプラセボ群 17（8, 23）日であり、KLH-2109 200 mg 群のほとんどの被験者は治験薬最終投与から 1 ヵ月程度で月経が回復した。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。

2.7.6.13.7 結論

過多月経及び疼痛症状を有する子宮筋腫患者を対象とした本試験において、KLH-2109 200 mg 群のプラセボに対する過多月経及び疼痛症状の改善効果の優越性が検証された。過多月経及び疼痛症状の改善効果は早期より認められ、さらに貧血、QOL 及び PGIC の改善も認められた。また、KLH-2109 200 mg を 12 週間投与したときの安全性はおおむね良好であった。