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

添付資料 5.3.5.1.3（参考資料）

2.7.6.14.1 試験方法

治験の標題：
A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of OBE2109 Alone and in Combination with Add-Back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids in Premenopausal Women

治験実施医療機関：
米国の計 124 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2017 年 5 月 24 日 治験終了日：2021 年 3 月 25 日	第 III 相

目的：

有効性

主要目的

閉経前女性を対象に、KLH-2109 を単独投与及び ABT 併用投与したときの子宮筋腫に伴う重度月経出血への有効性についてプラセボに対する優越性を検証する。

副次目的

・KLH-2109 を単独投与及び ABT 併用投与したときの以下の有効性についてプラセボに対する優越性を検証する。
　－無月経率
　－無月経になるまでの期間
　－貧血を有する被験者のヘモグロビン（Hb）値
　－月経出血
・KLH-2109 を単独投与及び ABT 併用投与したときの以下の有効性についてプラセボと比較し、評価する。
　－疼痛
　－症状の重症度及び HRQL
　－子宮体積
　－筋腫核体積
・粘膜下筋腫（ベースラインの FIGO 分類が Type 0、1、2 のいずれか）が主要評価項目に及ぼす影響を評価する。

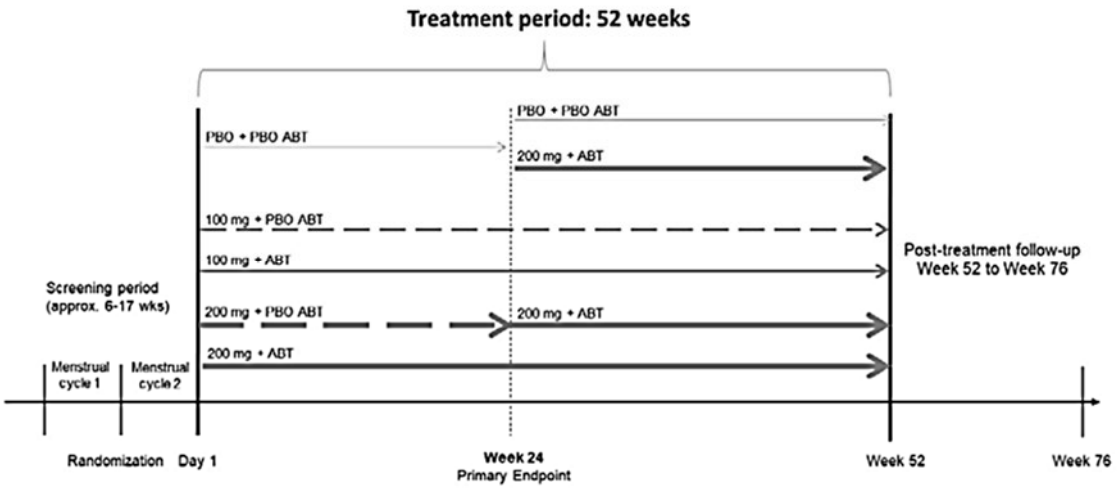
安全性

・KLH-2109 を単独投与及び ABT 併用投与したときの骨密度に対する影響をプラセボと比較し、評価する。
・KLH-2109 を単独投与及び ABT 併用投与したときの安全性を評価する。

薬物動態

・子宮筋腫に伴う重度月経出血を有する閉経前女性を対象に KLH-2109 の薬物動態を評価する。

治験方法：
本試験は、子宮筋腫に伴う重度月経出血を有する閉経前女性を対象に、KLH-2109 を単独投与及び ABT 併用投与したときの有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。
試験期間は約 85 週間である。経口避妊薬又はデポ剤を除くその他の性ホルモン剤を使用していた場合、同意取得からスクリーニング期開始までに最大 6 週間の washout 期間を設定した。試験デザインの概略を下図に示す。



本試験はスクリーニング期から開始した。スクリーニング期は少なくとも 2 回の月経周期を含むこととした。ただし、アルカリヘマチン法で測定した経血量が、生理用品の回収漏れにより 1 回目の月経開始から 8 日間で 80 mL 以下であった場合、3 回目の月経周期を含めることを可とした。そのため、スクリーニング期は併用禁止薬の washout 期間を除いて 6～17 週間実施し、その期間は被験者に治験薬を投与しなかった。
スクリーニング期の集中測定の結果及びアルカリヘマチン法で測定した経血量を踏まえて、すべての選択基準及び除外基準を確認した。適格となった被験者は、試験の継続意思を確認したうえで、以下の 5 つのいずれかの群に 1：1：1：1：1 の割合で無作為に割り付けた。
・プラセボ（KLH-2109 プラセボ+E2／NETA プラセボ）
・KLH-2109 100 mg（KLH-2109 100 mg+E2／NETA プラセボ）
・KLH-2109 100 mg+ABT（KLH-2109 100 mg+E2 1 mg／NETA 0.5 mg）
・KLH-2109 200 mg（KLH-2109 200 mg+E2／NETA プラセボ）
・KLH-2109 200 mg+ABT（KLH-2109 200 mg+E2 1 mg／NETA 0.5 mg）
IWRS を用いて投与群を割り付けた。盲検性を維持するため、ABT 併用療法を受けない被験者には ABT プラセボカプセルを投与した。黒人女性は子宮筋腫の有病率が高く、症状もより重度であるため、無作為割付では黒人被験者が投与群間で均等になるように層別化した。
24 週以降は、プラセボ群の半数は KLH-2109 200 mg+ABT 投与に切り替えられ、残りの半数はプラセボ投与を継続した。投与は 52 週時まで継続した。
24 週時に、KLH-2109 200 mg 群は KLH-2109 200 mg+ABT 投与に切り替えられた。
すべての被験者に対して投与終了後 24 週間のフォローアップを実施した。
全体の解析はすべての被験者の 24 週終了後に実施し、CSR を作成した。治療期第 II 期（24～52 週）の結果は CSR Addendum 1、フォローアップ期間（52～76 週）の結果は CSR の結果は CSR Addendum 2 として報告した。
割り付けられた投与群、各被験者の P4 及び E2 濃度、アルカリヘマチン法の結果（Day 1 以降）及び 24 週の試験結果は、76 週の最終データベースロックまで治験担当医師及び被験者に開示しなかった。

被験者数：
1) 計画時
約 500 例（各群 100 例）

2) 解析時
24 週

	Placebo	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg+ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg+ABT	Total
Randomized Set	114	114	116	115	115	574
FAS	103	94	107	105	102	511
PPS	64	73	84	88	73	382
SS	104	100	109	106	107	526
PK Analysis Set	0	55	54	60	61	230 (40.1)

52 週

	Placebo	Placebo／Linzagolix 200 mg+ABT	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg+ABT	Linzagolix 200 mg／Linzagolix 200 mg+ABT	Linzagolix 200 mg+ABT	Total
Randomized Set	57	57	114	116	115	115	574
FAS	53	50	94	107	105	102	511
SS	53	51	100	109	106	107	526
Week 52 FAS	31	34	61	64	75	66	331
Week 52 SS	31	34	62	65	74	70	336
Week 52 PK Analysis Set	0	11	37	44	43	40	172

診断及び組入れ基準：

本試験には重度月経出血を伴う子宮筋腫を有する 18 歳以上の閉経前女性が登録された。重度月経出血はスクリーニング期の 2 回の月経周期にアルカリヘマチン法で測定した経血量が 80 mL 超であると定義した。治験に参加する前に、被験者から書面により同意を取得した。

主な選択基準

・超音波検査で子宮サイズが妊娠 20 週相当より小さい、又は子宮頸部から底部までの長さが 20 cm 未満である患者
・骨盤内超音波検査で長径 12 cm を超える子宮筋腫を有さず、以下のいずれかの基準を満たす患者
　－最長径が 2 cm 以上の子宮筋腫を 1 つ以上有する
　－複数の小さな子宮筋腫を有し、子宮体積が 200 cm^3 以上
・スクリーニング期開始前の月経周期が 21 日以上 40 日以下である患者
・過去 6 ヵ月間にわたり月経期間の大部分で以下のような異常な重度月経出血（重度又は 5 日以上続く）を有する患者
　－複数の生理用品が必要である
　－ふき出す又は溢れ出す感覚を伴う月経出血を有する
　－1 時間に 1 回以上生理用品を交換する状態が 3 時間以上継続する
　－夜間に定期的に生理用品を交換する
　－定期的に寝具に月経血が漏れる
　－仕事、学校又は社会活動に影響を及ぼす重度の出血を有する
・スクリーニング期の 2 回の月経について、アルカリヘマチン法で測定した月経開始後 8 日間の経血量がそれぞれ 80 mL を超える患者（1 回目の月経開始後 8 日間の経血量が 80 mL 以下である場合、3 回目の月経を評価することができる）

主な除外基準

・妊娠中、授乳中又は試験期間内に妊娠希望のある患者
・試験に支障をきたすような子宮の手術歴を有する患者
・漿膜下筋腫のみ（FIGO 分類 Type 7）を有する患者
・治療の有無に関わらず、6 ヵ月以内に手術を要する重篤な症状を有する患者
・乳房検査又はパパニコロウ（PAP）塗抹検査で、治療を要する重要な所見を有する患者
・子宮がん、子宮頸がん、卵巣がん、乳がん又はエストロゲン依存性腫瘍の既往歴を有する患者
・子宮内膜の異型増殖又は腺がんの既往歴を有する患者
・スクリーニング時の超音波検査又は子宮内膜生検で 2 cm を超える子宮ポリープ又はその他の臨床的に重要な婦人科疾患が確認された患者
・著しく石灰化した子宮筋腫及び／又は子宮を有する患者
・診断のつかない異常子宮出血を有する患者
・重度の凝固障害（血友病やフォン・ヴィレブランド病など）を有する患者
・Hb 値が 6 g/dL 未満の患者又は ALT、AST、GGT 又は総ビリルビンのうち、いずれかが基準値上限の 2 倍以上である患者
・スクリーニング時又は Day 1（初回投与前）に、臨床的に重要な心電図の異常所見を有する、又は QTcF が 470 ms を超える患者
・骨粗鬆症の重大なリスク又は骨粗鬆症の既往歴を有する患者、その他の代謝性骨疾患の既往歴を有する患者
・E2／NETA の ABT 併用療法の禁忌に該当する患者

治験薬：
KLH-2109 錠は活性物質 100 mg を含有する経口投与用フィルムコーティング錠である。
KLH-2109 プラセボ錠は KLH-2109 錠と識別不能な経口投与用フィルムコーティング錠である。
ABT カプセルは E2 1.0 mg／NETA 0.5 mg を含有する経口投与用カプセル剤である。
被験者には下記の通り、KLH-2109 錠及び ABT カプセルを 1 日 1 回経口投与した。

投与群	投与量（KLH-2109）	投与量（ABT）
KLH-2109 200 mg 群	KLH-2109 錠を 2 錠	ABT プラセボカプセルを 1 カプセル
KLH-2109 200 mg+ABT 群		ABT カプセルを 1 カプセル
KLH-2109 100 mg 群	KLH-2109 錠を 1 錠及び KLH-2109 プラセボ錠を 1 錠	ABT プラセボカプセルを 1 カプセル
KLH-2109 100 mg+ABT 群		ABT カプセルを 1 カプセル
プラセボ群	KLH-2109 プラセボ錠を 2 錠	ABT プラセボカプセルを 1 カプセル

投与期間：
52 週間

評価基準：
有効性
主要評価項目
24 週時前 28 日間の経血量が減少（経血量が 80 mL 以下であり、かつベースラインから 50%以上減少）した被験者の割合
経血量は、回収した使用済みの生理用品を中央検査室に送付し測定するアルカリヘマチン法を用いて測定した。

順位付け副次評価項目
・24 週時までの経血量が減少（経血量が 80 mL 以下であり、かつベースラインから 50%以上減少）するまでの期間
・24 週時の無月経率
・24 週時までの無月経になるまでの期間
・24 週時前 28 日間の子宮出血日数
・貧血を有する被験者の 24 週時の Hb 値

その他の副次評価項目
・52 週時までの経血量が減少（経血量が 80 mL 以下であり、かつベースラインから 50%以上減少）するまでの期間
・52 週時の無月経率
・52 週時までの無月経になるまでの期間
・52 週時までの 28 日間ごとの子宮出血日数
・貧血を有する被験者の 12、36、52 及び 64 週時の Hb 値
・12、24、36、52 及び 64 週時の NRS スコア
・52 週時までの 28 日間ごとの経血量（mL）
・52 週時までの 28 日間ごとの経血量が減少（経血量が 80 mL 以下であり、かつベースラインから 50%以上減少）した被験者の割合
・12、24、36、52 及び 64 週時の UFS-QoL で評価した症状の重症度スコア
・12、24、36、52 及び 64 週時の UFS-QoL で評価した HRQL スコア
・12、24、36、52 及び 64 週時の EQ-5D-5L で評価した QOL スコア
・12、24、36、52 及び 64 週時の PGI-I
・12、24、36、52 及び 64 週時の筋腫核体積
・12、24、36、52 及び 64 週時の子宮体積
・粘膜下筋腫（ベースラインの FIGO 分類が Type 0、1、2 のいずれか）が主要評価項目に及ぼす影響

安全性
・24、52 及び 76 週時の大腿骨近位部（頚部）、大腿骨近位部（total hip）及び腰椎の骨密度（DXA 法）
・TEAE の発現頻度及び重症度
・臨床検査（血液学、凝固パラメータ、生化学、脂質及び血清ホルモン）のベースラインからの臨床的に重要な変化
・24 及び 52 週時の生検により組織学的に評価した子宮内膜のベースラインからの病理学的変化
・その他の安全性パラメータ（体重、バイタルサイン、ECG、婦人科学的検査、乳房検査及び子宮内膜厚）のベースラインからの変化

統計手法：
24 週時まで
有効性の解析方法

24 週時までの有効性評価項目の主要解析対象集団は FAS とした。FAS は、無作為化された全被験者のうち、いずれかの治療期用治験薬を 1 回以上投与され、治療期用治験薬の初回投与前に除外基準 19（骨密度又はその他の代謝性骨疾患に関する基準）又は除外基準 20（肝機能検査値に関する基準）に抵触しなかった被験者と定義した。被験者は無作為割付された投与群に基づき解析された。有効性評価項目の一部は PPS（FAS から 24 週時までに治験実施計画書から重要な逸脱をした被験者を除いた集団）でも評価した。
各 KLH-2109 群は個別にプラセボ群と比較した。多重性を考慮し、主要評価項目の有意水準を 0.0125 とした。全体の第一種の過誤を制御するため、主要評価項目及び順位付け副次評価項目の各 KLH-2109 群とプラセボ群との比較に閉検定手順を用いた。

主要評価項目
主解析では FAS を対象に、合計経血量に基づき 24 週時前 28 日間の経血量の減少をカテゴリカル変数（改善／非改善）として解析した。
アルカリヘマチン法の中央検査データが欠測した日は、出血がなかった／出血量が 0 であったとして扱った。有効性の欠如又は有害事象のために早期に中止した被験者、子宮筋腫に対する手術又は放射線学的介入を受けた被験者は、非改善として扱った。その他の理由で 24 週時以前に投与を中止した被験者は、最後に日誌を記入した日の前 28 日間に基づく結果とした。データが 28 日未満であった被験者は、非改善として集計した。
経血量が減少した被験者の割合を各 KLH-2109 群とプラセボ群で比較したとき治療効果がないという帰無仮説を立て、層別因子である人種で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を実施した。CMH 検定によりオッズ比を推定し、95%信頼区間（CI）及び p 値とともに示した。また、群ごとの割合及び正確な 95% CI（Clopper-Pearson）、各 KLH-2109 群とプラセボ群間の共通リスク差及び 95% CI（stratified Newcombe）を示した。Breslow-Day 検定を用いてオッズ比の均質性を評価した。
人種と治療との交互作用の有無をさらに検討するため、群、人種（層別因子）、群と人種の交互作用を含めたロジスティック回帰分析を実施した。層ごとに各 KLH-2109 群とプラセボ群のオッズ比を算出した。
解析結果の頑健性を確認するため、欠測データに対して異なる仮定をした感度分析を実施した。電子日誌に子宮出血の記入があるが、対応するアルカリヘマチン法のデータがない場合、データを補完した。
主解析は、PPS 及び以下の部分集団に対しても実施した。ただし、部分集団が全体集団の 95%以上又は 5%以下であった場合、その部分集団解析は実施しなかった。
・人種（黒人又はアフリカ系アメリカ人／その他）
・月経周期の長さ（28 日以下／28 日超）
・過度な重度月経出血を有する（FAS のベースラインの経血量が第 3 四分位点以上）
・ベースラインに FIGO 分類が Type 0、1 又は 2 の筋腫を少なくとも一つ有する
・筋腫の大きさ（最長径が 2 cm 以上の筋腫を有する／複数の小さい筋腫を有し子宮体積が 200 cm^3 以上）

順位付け副次評価項目
・経血量が減少するまでの期間及び無月経になるまでの期間について、Day 1 から 24 週時までの間に経血量減少／無月経が認められなかった被験者は右側打ち切りとした。24 週時までの最後のアルカリヘマチン法のデータが報告された日を打ち切り時点とした。Kaplan-Meier 法を用いて、経血量減少／無月経が認められた被験者の発現割合を推定し、累積発現曲線を群別に表示した。時点ごとに発現割合の点推定値及び Greenwood の分散推定値を用いた両側 95%CI を示した。また、Kaplan-Meier 推定値の四分位点及び両側 95%CI を示した。経血量減少／無月経までの期間の主解析として、層別 log-rank 検定（人種により層別）を用いて各 KLH-2109 群とプラセボ群を比較した。副次解析では、群（5 つの群すべて）及び人種（層別因子）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて、各 KLH-2109 群とプラセボ群のハザード比を推定し、両側 95%CI とともに示した。
・24 週時の無月経率は、主要評価項目と同じ方法で解析した。感度分析として、生理用品が回収されなかったが電子日誌で出血を報告した被験者を出血ありとして集計した。
・24 週時前 28 日間の子宮出血日数は、ベースラインの値（スクリーニング期の最初の 2 回の連続した適正な月経周期で測定された子宮出血日数の平均値）及び人種を共変量とする負の二項モデル及びゼロ過剰負の二項モデルを用いて解析した。最も当てはまりが良いと判断されたゼロ過剰負の二項モデルの結果を示した。推定された最小二乗平均値と群間差を 95% CI 及び p 値とともに示した。
・24 週時までの Hb 値は、事前に規定した部分集団である貧血を有する被験者（ベースラインの Hb 値が 12 g/dL 未満）を対象に、ベースラインを共変量、人種（層別因子）、群及び時点を固定効果とした反復測定混合効果モデルにより、各 KLH-2109 群とプラセボ群を比較した。時点とベースライン、群及び人種との交互作用項をモデルに含め、時点を被験者内の繰り返し変数として考慮した。推定された最小二乗平均値と群間差を 95% CI 及び p 値とともに示した。
・無月経率及び無月経になるまでの期間は、人種による部分集団解析を実施した。

その他の副次評価項目
その他の副次評価項目は FAS のみを対象に解析した。
時点及び群ごとに実測値とベースラインからの変化量を要約した。経血量の実測値及び変化量は Day 1 から 28 日間隔で要約した。経血量の実測値は 24 週時前 28 日間も集計した。
ベースラインから 24 週時までの貧血及び疼痛 NRS スコアの改善を認めた被験者の割合について、CMH 検定を

実施した。
疼痛 NRS スコア、経血量、UFS-QoL、EQ-5D-5L、筋腫核体積及び子宮体積のベースラインからの変化について、24 週時までに収集されたデータを用いて治療効果を評価するため、ベースラインを共変量、人種（層別因子）、群及び時間（時点又は 28 日間隔のいずれか）を固定効果とした反復測定混合効果モデルにより、各 KLH-2109 群とプラセボ群を比較した。時点とベースライン、群及び人種との交互作用項をモデルに含め、時点を被験者内の繰り返し変数として考慮した。
経血量の実測値について、24 週時前 28 日間のデータを用いて治療効果を評価するため、ベースラインを共変量、群及び人種（層別因子）を固定効果とした一般線形モデルにより、各 KLH-2109 群とプラセボ群を比較した。
ベースラインと比較した各時点の経血量が減少した被験者の割合は、主要評価項目と同様に人種（層別因子）で調整した CMH 検定により解析した。
24 週時の PGI-I スコアは、人種で層別化した Mantel-Haenszel 法により解析した。Breslow-Day 検定により層別因子の均一性を確認した。CMH 検定によりオッズ比を推定し、95% CI 及び p 値とともに示した。主要評価項目の改善例と PGI-I スコアが「非常に良くなった」又は「良くなった」であった被験者との間に正の相関がある可能性を検討するため、主要評価項目の改善と PGI-I スコアとの相関を評価した。相関がゼロでないという対立仮説について、ridit スコアによる CMH 統計量を用いて、各群及び全体について検定した。

安全性の解析方法
安全性評価項目の解析対象集団は SS とした。SS は、無作為化された全被験者のうち、いずれかの治療期用治験薬を 1 回以上投与された被験者と定義した。被験者は実際に投与した治療に基づき解析された。
骨密度について、解剖学的部位（腰椎、大腿骨近位部（total hip）、大腿骨近位部（頚部））ごとに、各時点の実測値、ベースラインからの変化量、ベースラインからの変化率を示した。ベースラインの骨密度及び人種（層別因子）を共変量とした共分散分析を用いて、24 週時の骨密度のベースラインからの変化率を各 KLH-2109 群とプラセボ群で比較した。ベースラインからの変化率の信頼区間も算出した。プラセボと比較したときの ABT の効果は、KLH-2109 の単独投与群と ABT 併用投与群のベースラインからの変化率を用量ごとに比較することで評価した。
その他の安全性データ（曝露、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、心電図、婦人科学的検査及び乳房検査、前治療歴及び併用治療）は記述的に要約した。有害事象及び病歴は MedDRA バージョン 23.0 を用いてコード化し、併用薬は WHO Drug dictionary version B3 WHO DDE - Mar 2017 を用いてコード化した。

24～52 週時及びフォローアップ期
24～52 週時及びフォローアップ期のデータの解析方法は、5.3.5.1.3 の CSR Addendum 1 及び 2 にそれぞれ示した。

2.7.6.14.2 被験者の内訳

無作為化された 574 例のうち、FAS には 511 例が採用され、PPS には 382 例が採用された。FAS のうち、346 例（67.7%）が 24 週を完了した（プラセボ群 64.1%、100 mg 群 69.1%、100 mg+ABT 群 61.7%、200 mg 群 74.3%及び 200 mg+ABT 群 69.6%）。FAS のうち、治療期第 II 期（24 週時から 52 週時）に 333 例が参加し、Week 52 FAS には 331 例が採用された。FAS の 511 例のうち、207 例（40.5%）が 52 週を完了した（プラセボ群 41.5%、プラセボ／200 mg+ABT 群 38.0%、100 mg 群 47.9%、100 mg+ABT 群 36.4%、200 mg／200 mg+ABT 群 37.1%及び 200 mg+ABT 群 42.2%）。フォローアップ FAS には 230 例が採用された。

SS には 526 例が採用された。24 週までの投与を完了した 351 例のうち、Week 52 SS には治療期第 II 期の投与を受けた 336 例が採用された。フォローアップ SS には 234 例が採用された。

2.7.6.14.3 被験者背景

被験者背景は各投与群でおおむね同程度であった。FAS では、平均年齢が 41.6 歳であり、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 63.4%、白人が 32.7%及びその他の人種が 3.9%であった。ベースラインの平均体重は 88.4 kg であり、平均 BMI は 32.70 kg/m^2 であった。すべての被験者が重度月経出血（2 回以上の連続した月経周期にアルカリヘマチン法で測定した経血量が 80 mL 超）を有しており、ベースラインの平均経血量は 198.8 mL であった。ベースラインの平均 Hb 値は 10.7 g/dL であった。Hb 値が 12 g/dL 未満の被験者が 74.0%、10 g/dL 未満の被験者が 32.1%であ

り、FAS の約 3/4 が貧血を有していた。

2.7.6.14.4 有効性

2.7.6.14.4.1 24 週

主要評価項目

24 週時前 28 日間に経血量が減少（経血量が 80 mL 以下であり、かつベースラインから 50%以上減少と定義）した被験者の割合を表 2.7.6.14.4.1-1 に示した。

24 週時前 28 日間に経血量が減少した被験者の割合は、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で大幅かつ統計学的に有意に高かった。FAS を対象とした主解析によると、24 週時前 28 日間に経血量が減少した被験者の割合（95% CI）は 200 mg+ABT 群及び 200 mg 群が最も高く、それぞれ 75.5%（66.0; 83.5）及び 71.4%（61.8; 79.8）であった（プラセボ群との比較でいずれも p<0.001）。また、100 mg+ABT 群 66.4%（56.6; 75.2）、100 mg 群 56.4%（45.8; 66.6）及びプラセボ群 35.0%（25.8; 45.0）であった（それぞれ p<0.001 及び p=0.003）。PPS でも類似した結果であった。感度分析として欠測データを補完した解析及び 24 週完了例を対象とした解析の結果は、主解析の結果と一貫していた。

表 2.7.6.14.4.1-1　24 週時前 28 日間に経血量が減少した被験者の割合（FAS）

	Placebo (N=103)	**Linzagolix 100 mg (N=94)**	**Linzagolix 100 mg+ABT (N=107)**	**Linzagolix 200 mg (N=105)**	**Linzagolix 200 mg+ABT (N=102)**
Reduced MBL					
n (missing)	103 (0)	94 (0)	107 (0)	105 (0)	102 (0)
Yes	36 (35.0)	53 (56.4)	71 (66.4)	75 (71.4)	77 (75.5)
No	67 (65.0)	41 (43.6)	36 (33.6)	30 (28.6)	25 (24.5)
Proportion	35.0	56.4	66.4	71.4	75.5
95% CI(1)	25.8; 45.0	45.8; 66.6	56.6; 75.2	61.8; 79.8	66.0; 83.5
Common risk difference		21.35	31.36	36.38	40.56
95% CI(2)		7.42; 34.18	17.94; 43.23	23.03; 47.92	27.28; 51.81
CMH(3)					
Odds ratio		2.43	3.65	4.65	5.64
95% CI		1.36; 4.33	2.06; 6.44	2.58; 8.36	3.09; 10.32
p-value		0.003	<0.001	<0.001	<0.001

ABT = add-back therapy; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; FAS = Full Analysis Set; MBL = menstrual blood loss.
(1) Clopper-Pearson 95% CI.
(2) Common risk (proportion) difference between each linzagolix group and placebo, with race as stratification factor, along with stratified Newcombe confidence limits.
(3) Cochran-Mantel-Haenszel test with race as stratification factor.
Each active treatment group is compared versus placebo at the 0.0125 level of significance.
(Source: 5.3.5.1.3 Table 9)

人種、月経周期の長さ、年齢、過度な重度月経出血を有する被験者及び少なくとも一つの粘膜下筋腫を有する被験者別の部分集団解析では、すべての部分集団で同様の傾向を示した。

順位付け副次評価項目

すべての順位付け副次評価項目で、いずれの KLH-2109 群もプラセボ群と比較して臨床的に意義のある改善が示された。100 mg 群の Hb 値（p=0.019）を除き、すべての KLH-2109 群で統計学的に有意であった（有意水準 p<0.0125）。

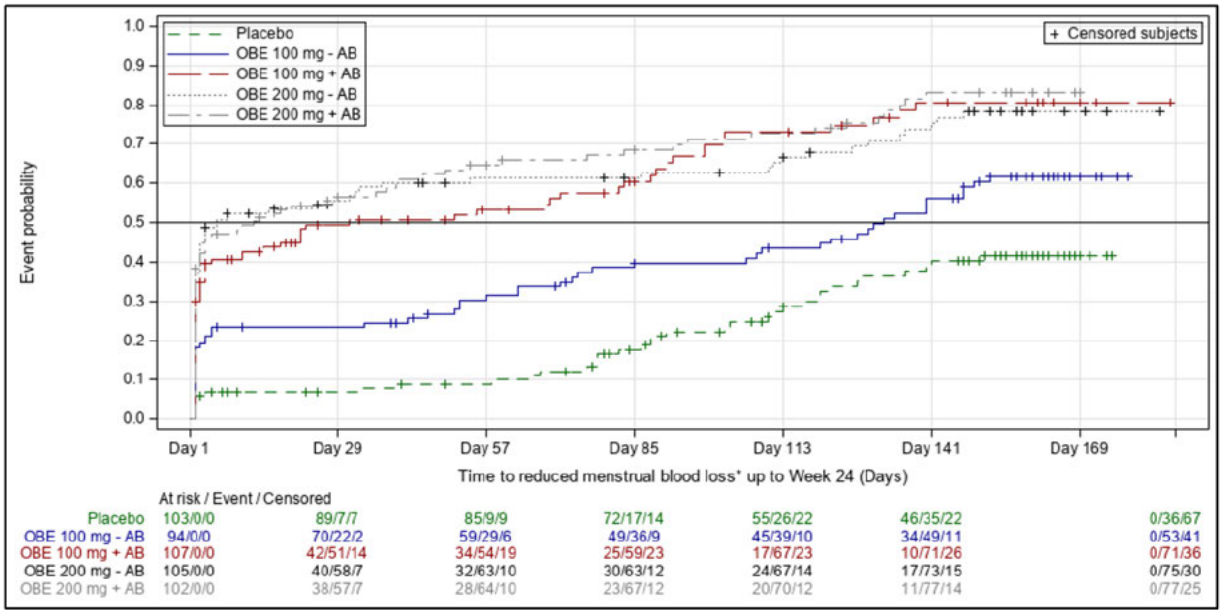
1)　24 週時までの経血量が減少するまでの期間

24 週時までの経血量が減少するまでの期間及びその Kaplan-Meier 曲線を表 2.7.6.14.4.1-2 及び図 2.7.6.14.4.1-1 に示した。経血量が減少するまでの期間は、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で有意に短かった（p≤0.002、層別 log-rank 検定）。経血量が減少するまでの期間の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 推定値は、100 mg 群 131.0 日（84.0; 148.0）、100 mg+ABT 群 30.0 日（4.0; 87.0）、200 mg 群 5.0 日（2.0; 36.0）及び 200 mg+ABT 群 12.0 日（2.0; 39.0）であった。プラセボ群の中央値は推定できず、経血量が減少した被験者の割合は 35.0%であった。

表 2.7.6.14.4.1-2　24 週時までの経血量が減少するまでの期間（FAS）

	Placebo (N=103)	**Linzagolix 100 mg (N=94)**	**Linzagolix 100 mg+ABT (N=107)**	**Linzagolix 200 mg (N=105)**	**Linzagolix 200 mg+ABT (N=102)**
Kaplan-Meier estimates (days)					
Events, n (%)	36 (35.0)	53 (56.4)	71 (66.4)	75 (71.4)	77 (75.5)
Censored, n (%)	67 (65.0)	41 (43.6)	36 (33.6)	30 (28.6)	25 (24.5)
Q1 (95% CI)	109.0 (77.0; 126.0)	41.0 (1.0; 62.0)	1.0 (1.0; 2.0)	1.0 (NE; NE)	1.0 (NE; NE)
Median (95% CI)	NE (139.0; NE)	131.0 (84.0; 148.0)	30.0 (4.0; 87.0)	5.0 (2.0; 36.0)	12.0 (2.0; 39.0)
Q3 (95% CI)	NE	NE	129.0 (91.0; NE)	141.0 (112.0; NE)	124.0 (59.0; NE)
Min; Max	1; 150	1; 151	1; 137	1; 146	1; 139
Hazard ratios		1.84	3.32	3.37	3.83
95% CI(1)		1.21; 2.81	2.21; 4.98	2.26; 5.03	2.56; 5.71
Stratified log-rank test p-value(2)		0.002	<0.001	<0.001	<0.001
Kaplan-Meier probability estimates at selected time points (95% CI)					
Week 4	0.07 (0.03; 0.14)	0.23 (0.16; 0.33)	0.49 (0.40; 0.59)	0.56 (0.46; 0.65)	0.57 (0.47; 0.66)
Week 12	0.18 (0.11; 0.27)	0.40 (0.30; 0.51)	0.60 (0.50; 0.70)	0.61 (0.52; 0.71)	0.68 (0.59; 0.78)
Week 24	0.42 (0.32; 0.53)	0.62 (0.51; 0.72)	0.80 (0.70; 0.89)	0.78 (0.68; 0.86)	0.83 (0.74; 0.90)

ABT = add-back therapy; CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set; NE = not estimable; Q1 = first quartile (25th percentile); Q3 = third quartile (75th percentile).
(1) Estimated hazard ratios and 95% CIs obtained from stratified Cox model with treatment group as main effect and race as stratification factor.
(2) p-value obtained from a 2-sided stratified log-rank test for each OBE2109 group versus placebo comparison using race as stratification factor.
Each active treatment group is compared versus placebo at the 0.0125 level of significance.
(Source: 5.3.5.1.3 Table 14)



AB = add-back; MBL = menstrual blood loss; OBE=linzagolix.
*Reduced MBL is defined as MBL ≤80 mL and ≥50% reduction from baseline.
(Source: 5.3.5.1.3 Figure 7).

図 2.7.6.14.4.1-1　24 週時までの経血量が減少するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

2)　24 週時の無月経率

24 週時の無月経率を表 2.7.6.14.4.1-3 に示した。無月経率は、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で有意に高かった（いずれも p≤0.009、CMH 検定）。無月経率（95% CI）は、200 mg 投与群で高く、200 mg 群 60.0%（50.0; 69.4）及び 200 mg+ABT 群 57.8%（47.7; 67.6）であった。他の投与群では、100 mg 群 38.3%（28.5; 48.9）、100 mg+ABT 群 42.1%（32.6; 52.0）及びプラセボ群 21.4%（13.9; 30.5）であった。

表 2.7.6.14.4.1-3　24 週時の無月経率（FAS）

	Placebo (N=103)	Linzagolix 100 mg (N=94)	Linzagolix 100 mg+ABT (N=107)	Linzagolix 200 mg (N=105)	Linzagolix 200 mg+ABT (N=102)
Amenorrhea*					
n (missing)	103 (0)	94 (0)	107 (0)	105 (0)	102 (0)
Yes	22 (21.4)	36 (38.3)	45 (42.1)	63 (60.0)	59 (57.8)
No	81 (78.6)	58 (61.7)	62 (57.9)	42 (40.0)	43 (42.2)
Proportion	21.4	38.3	42.1	60.0	57.8
95% CI(1)	13.9; 30.5	28.5; 48.9	32.6; 52.0	50.0; 69.4	47.7; 67.6
Common risk difference		16.87	20.75	38.66	36.35
95% CI(2)		4.09; 29.06	8.17; 32.41	25.62; 49.84	23.21; 47.75
CMH(3)					
Odds ratio		2.26	2.68	5.53	5.05
95% CI		1.21;4.22	1.46; 4.93	3.00; 10.20	2.73; 9.34
p-value		0.009	0.001	<0.001	<0.001

ABT = add-back therapy; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set.
* Defined as having no data from the alkaline hematin method from the central laboratory or volume below the lower limit of quantification over at least a 35-day interval and without showing bleeding after this interval.
(1) Clopper-Pearson 95% CI.
(2) Common risk (proportion) difference between each linzagolix group and placebo, with race as stratification factor, along with stratified Newcombe confidence limits.
(3) Cochran-Mantel-Haenszel test with race as stratification factor.
Each active treatment group is compared versus placebo at the 0.0125 level of significance.
(Source: 5.3.5.1.3 Table 15)

3) 24 週時までの無月経になるまでの期間

24 週時までの無月経になるまでの期間を表 2.7.6.14.4.1-4 に示した。無月経になるまでの期間は、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で短かった（p≤0.007、層別 log-rank 検定）。無月経になるまでの期間の第一四分位点（95% CI）の Kaplan-Meier 推定値は、100 mg 群 65.0 日（9.0; 111.0）、100 mg+ABT 群 50.0 日（24.0; 79.0）、200 mg 群 4.0 日（1.0; 7.0）及び 200 mg+ABT 群 11.0 日（2.0; 22.0）であった。プラセボ群の第一四分位点は推定できず、無月経率は 21.4%であった。

表 2.7.6.14.4.1-4 24 週時までの無月経になるまでの期間（FAS）

	Placebo (N=103)	**Linzagolix 100 mg (N=94)**	**Linzagolix 100 mg+ABT (N=107)**	**Linzagolix 200 mg (N=105)**	**Linzagolix 200 mg+ABT (N=102)**
Kaplan-Meier estimates (days)					
Events, n (%)	22 (21.4)	36 (38.3)	45 (42.1)	63 (60.0)	59 (57.8)
Censored, n (%)	81 (78.6)	58 (61.7)	62 (57.9)	42 (40.0)	43 (42.2)
Q1 (95% CI)	NE (90.0; NE)	65.0 (9.0; 111.0)	50.0 (24.0; 79.0)	4.0 (1.0; 7.0)	11.0 (2.0; 22.0)
Median (95% CI)	NE	NE (134.0; NE)	132.0 (99.0; NE)	79.0 (23.0; 119.0)	63.0 (35.0; 130.0)
Q3 (95% CI)	NE	NE	NE	NE (127.0; NE)	NE (135.0; NE)
Min; Max	1; 123	1; 152	1; 137	1; 130	1; 135
Hazard ratios(1)		1.96	2.56	4.39	4.05
95% CI(1)		1.15; 3.34	1.54; 4.27	2.70; 7.14	2.48; 6.62
Stratified log-rank test p-value(2)		0.007	<0.001	<0.001	<0.001
Kaplan-Meier probability estimates at selected time points (95% CI)					
Week 4	0.05 (0.02; 0.11)	0.16 (0.10; 0.25)	0.22 (0.15; 0.31)	0.43 (0.34; 0.53)	0.37 (0.28; 0.47)
Week 12	0.14 (0.08; 0.22)	0.30 (0.22; 0.41)	0.36 (0.27; 0.47)	0.51 (0.41; 0.61)	0.54 (0.44; 0.64)
Week 24	0.25 (0.17; 0.36)	0.43 (0.33; 0.55)	0.53 (0.42; 0.64)	0.67 (0.57; 0.76)	0.65 (0.55; 0.76)

ABT = add-back therapy; CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set; NE = not estimable; Q1 = first quartile (25th percentile); Q3 = third quartile (75th percentile).
Amenorrhea is defined as having no data from the alkaline hematin method from the central laboratory or volume below the lower limit of quantification over at least a 35-day interval and without showing bleeding after this interval.
(1) Estimated hazard ratios and 95% CIs obtained from stratified Cox model with treatment group as main effect and race as stratification factor.
(2) p-value obtained from a 2-sided stratified log-rank test for each OBE2109 group versus placebo comparison using race as stratification factor.
Each active treatment group is compared versus placebo at the 0.0125 level of significance.
(Source: 5.3.5.1.3 Table 17)

4) 24 週時前 28 日間の子宮出血日数

24 週時前 28 日間の子宮出血日数を表 2.7.6.14.4.1-5 に示した。24 週時前 28 日間の子宮出血日数は、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で有意に減少した。推定された子宮出血日数の平均値は、KLH-2109 群 1.22～2.20 日及びプラセボ群 3.57 日であった（いずれも p≤0.001、尤度比検定）。

表 2.7.6.14.4.1-5　24 週時前 28 日間の子宮出血日数–ゼロ過剰負の二項モデル（FAS）

	Placebo (N=103)	Linzagolix 100 mg (N=94)	Linzagolix 100 mg+ABT (N=107)	Linzagolix 200 mg (N=105)	Linzagolix 200 mg+ABT (N=102)
Zero-Inflation Probability Model[1]					
Probability	0.257	0.521	0.566	0.706	0.692
95% CI	0.177; 0.358	0.366; 0.673	0.410; 0.709	0.556; 0.821	0.542; 0.810
Negative Binomial Regression Model[2]					
Least Square Mean	4.798	4.597	5.014	4.143	6.439
95% CI[2]	4.202; 5.478	3.878; 5.448	4.225; 5.950	3.311; 5.183	5.371; 7.720
Overall Mean[3]	3.565	2.200	2.178	1.219	1.984
Likelihood Ratio Test[4]					
p-value		0.001	<0.001	<0.001	<0.001

ABT = add-back therapy; CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set.
Analysis using a zero-inflated negative binomial model using maximum likelihood estimation, with actual value as response variable
(1) The zero-inflation probability model includes treatment group as main effect.
(2) The regression model for the mean includes treatment group as main effect and baseline value and race as covariates. Least Squares means are computed for the regression model only and not for the zero-inflation probability model.
(3) The overall mean is calculated as (1 – Probability) * Least Squares Mean.
(4) Testing joint null hypothesis of no treatment effect in zero-inflation probability model and the regression model for the mean.
Each active treatment group is compared versus placebo at the 0.0125 level of significance.
(Source: 5.3.5.1.3 Table 19)

5)　24 週時の貧血を有する被験者の Hb 値

24 週時の貧血を有する被験者（ベースラインの Hb 値が 12 g/dL 未満）の Hb 値を表 2.7.6.14.4.1-6 に示した。プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で Hb 値の改善が認められ、12 週時で平均 0.5～1 g/dL 上昇し、24 週時まで維持された。24 週時の Hb 値の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、100 mg 群 0.71 g/dL（0.12; 1.30）、100 mg+ABT 群 1.24 g/dL（0.68; 1.80）、200 mg 群 1.58 g/dL（1.02; 2.14）及び 200 mg+ABT 群 1.46 g/dL（0.89; 2.02）であり、プラセボ群と比較して 100 mg 群（p=0.019）を除くすべての KLH-2109 群で有意に高かった（p<0.001、反復測定混合効果モデル）。

表 2.7.6.14.4.1-6　24 週時までの貧血を有する被験者の Hb 値-反復測定混合効果モデル（FAS）

	Placebo (N=76)	Linzagolix 100 mg (N=68)	Linzagolix 100 mg+ABT (N=86)	Linzagolix 200 mg (N=76)	Linzagolix 200 mg+ABT (N=72)
Week 12					
Least squares mean	10.52	11.05	11.30	11.58	11.44
95% CI	10.17; 10.87	10.67; 11.42	10.95; 11.65	11.22; 11.94	11.08; 11.80
Least squares means difference with placebo		0.53	0.78	1.06	0.92
95% CI		0.02; 1.03	0.30; 1.27	0.57; 1.56	0.42; 1.42
p-value		0.041	0.002	<0.001	<0.001
Week 24					
Least squares mean	10.53	11.24	11.77	12.11	11.99
95% CI	10.11; 10.96	10.81; 11.68	11.38; 12.16	11.73; 12.50	11.60; 12.39
Least squares means difference with placebo		0.71	1.24	1.58	1.46
95% CI		0.12; 1.30	0.68; 1.80	1.02; 2.14	0.89; 2.02
p-value		0.019	<0.001	<0.001	<0.001

ABT = add-back therapy; CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set.
Analysis using mixed model repeated measures with actual value as response variable, baseline hemoglobin value, treatment, visit and race as covariates and including treatment, baseline value and race by visit interactions.
Each active treatment group is compared versus placebo at the 0.0125 level of significance.
(Source: 5.3.5.1.3 Table 20)

その他の副次評価項目

24 週時までに、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で、NRS スコア、28 日間ごとの経血量及び経血量が減少した被験者の割合（100 mg 群の投与開始後 141～168 日を除く）、UFS-QoL で評価した症状の重症度スコア及び PGI-I で「非常に良くなった」又は「良くなった」と回答した被験者の割合が改善した。HRQL 合計スコアは、プラセボ群と比較して 200 mg 群、200 mg+ABT 群及び 100 mg+ABT 群で改善した。子宮体積のベースラインからの変化は、プラセボ群と比較して KLH-2109 単独投与群で大きかった。筋腫核体積のベースラインからの変化は、プラセボ群と比較して 200 mg 群で大きかった。

- NRS スコア

NRS スコア（0 が痛みなし、10 が考えられる最大の痛みを表す）は、すべての KLH-2109 群でベースラインからの改善が認められ、200 mg 群で最も改善した。24 週時のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、100 mg 群−1.64（−2.60; −0.68）、100 mg+ABT 群−2.05（−3.02; −1.08）、200 mg 群−2.79（−3.71; −1.87）及び 200 mg+ABT 群−2.62（−3.56; −1.67）であった。ベースラインで中等度又は重度の疼痛（NRS スコア 4 以上）を有していた被験者のうち、24 週時に疼痛が改善した（NRS スコアが 1 以下であり、痛みなし又はごく軽度の疼痛を有した）被験者の割合（95% CI）は、100 mg 群 28.1%（17.6; 40.8）、100 mg+ABT 群 25.0%（15.0; 37.4）、200 mg 群 42.4%（30.3; 55.2）、200 mg+ABT 群 37.7%（25.6; 51.0）及びプラセボ群 3.6%（0.4; 12.5）であり、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で高かった。さらに、ベースラインからの NRS スコアの減少を痛みなし（NRS スコア 0）、軽度（NRS スコア 1～3）、中等度（NRS スコア 4～6）又は重度（NRS スコア 7～10）のカテゴリーに分類したところ、ベースラインで軽度、中等度又は重度の疼痛を有した被験者のうち 24 週時に 1 カテゴリー以上改善した被験者の割合（95% CI）は、100 mg 群 56.9%（44.7; 68.6）、100 mg+ABT 群 63.3%（51.7; 73.9）、200 mg 群 75.9%（65.0; 84.9）、200 mg+ABT 群 70.3%（58.5; 80.3）及びプラセボ群 32.1%（21.9; 43.6）であった。また、ベースラインで中等度又は重度の疼痛を有した被験者のうち 2 カテゴリー以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で高く、ベースラインで重度の疼痛を有した被験者のうち 3 カテゴリー以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較して 200 mg 群で高かった。

- 24 週時までの 28 日間ごとの経血量

FAS のベースラインの平均経血量は 198.8 mL であった。24 週時までの各 28 日間（投与開始後最初の 28 日間を含む）で、経血量はプラセボ群と比較して 100 mg 群の投与開始後 141～168 日を除き KLH-2109 群で少なかった。投与開始後 141～168 日の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、100 mg 群−43.96 mL（−89.51; 1.59）、100 mg+ABT 群−86.62 mL（-132.03; -41.21）、200 mg 群−90.51 mL（−133.46; −47.56）及び 200 mg+ABT 群−90.29 mL（−135.46; −45.12）であった。24 週時前 28 日間で経血量が 10 mL 未満となった被験者の割合（95% CI）は、100 mg 群 55.4%（44.7; 65.8）、100 mg+ABT 群 66.7%（56.3; 76.0）、200 mg 群 74.5%（64.7; 82.8）、200 mg+ABT 群 71.4%（61.4; 80.1）及びプラセボ群 30.2%（21.3; 40.4）であった。

- 24 週時までの 28 日間ごとの経血量の減少

  経血量が減少した被験者の割合は、24 週時までの各 28 日間（投与開始後最初の 28 日間を含む）で、プラセボ群と比較して 100 mg 群の投与開始後 141～168 日を除き KLH-2109 群で高かった。投与開始後 141～168 日で経血量が減少した被験者の割合（95% CI）は、100 mg 群 57.4%（42.2; 71.7）、100 mg+ABT 群 91.7%（80.0; 97.7）、200 mg 群 85.0%（73.4; 92.9）、200 mg+ABT 群 83.7%（70.3; 92.7）及びプラセボ群 33.3%（20.4; 48.4）であった。

- UFS-QoL で評価した症状の重症度スコア

  UFS-QoL で評価した症状の重症度スコアは、12 週時に 200 mg 群及び 200 mg+ABT 群で、24 週時にすべての KLH-2109 群でプラセボ群と比較して大きく改善した。24 週時のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95%CI）は、100 mg 群−11.65（−19.13; −4.18）、100 mg+ABT 群−21.75（−29.32; −14.18）、200 mg 群−23.40（−30.58; −16.23）及び 200 mg+ABT 群−20.17（−27.49; −12.85）であった。

- UFS-QoL で評価した HRQL 合計スコア

  UFS-QoL で評価した HRQL 合計スコアは、12 及び 24 週時にプラセボ群と比較して 200 mg 群、200 mg+ABT 群及び 100 mg+ABT 群で大きく改善し、100 mg 群でも改善した。24 週時のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、100 mg 群 10.59（1.94; 19.25）、100 mg+ABT 群 21.74（13.05; 30.43）、200 mg 群 19.94（11.67; 28.21）及び 200 mg+ABT 群 18.69（10.24; 27.15）であった。

- EQ-5D-5L

  EQ-5D-5L Index スコア及び VAS スコアのベースラインからの変化は、12 及び 24 週時のいずれも KLH-2109 群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。なお、ベースライン時点で EQ-5D-5L Index スコアはいずれの投与群でも低く、ほとんどの質問で「問題はない」又は「少し問題がある」と回答された。また、ベースライン時点で VAS スコアはいずれの投与群でも高く、全般的に QOL が良好であった。

- PGI-I

  PGI-I でベースラインと比較して 24 週時に「非常に良くなった」又は「良くなった」と回答した被験者の割合（95% CI）は、100 mg 群 50.8%（37.9; 63.6）、100 mg+ABT 群 72.6%（59.8; 83.1）、200 mg 群 77.9%（67.0; 86.6）、200 mg+ABT 群 76.1%（64.1; 85.7）及びプラセボ群 29.0%（18.2; 41.9）であり、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で高かった。

- 筋腫核体積

  筋腫核体積は、12 及び 24 週時に 100 mg 群及び 200 mg 群で用量依存的に縮小した。12 及び 24 週時の筋腫核体積のベースラインからの変化は、プラセボ群と比較して 200 mg 群で大きかった。24 週時の筋腫核体積のベースラインに対する比の最小二乗平均値（95% CI）は、100 mg 群 0.748（0.595; 0.941）、100 mg+ABT 群 0.980（0.773; 1.243）、200 mg 群 0.565（0.458; 0.696）、200 mg+ABT 群 0.875（0.702; 1.091）及びプラセボ群 0.948（0.754; 1.192）であった（24 週時の筋腫核体積の平均値は、ベースラインに対してそれぞれ 74.8%、98.0%、56.5%、87.5%及び

94.8%の割合であった）。

- 子宮体積

子宮体積は、12 及び 24 週時に 100 mg 群及び 200 mg 群で縮小した。12 及び 24 週時の子宮体積のベースラインからの変化は、プラセボ群と比較して 200 mg 群で大きかった。24 週時の対数変換したデータのベースラインに対する比の最小二乗平均値（95% CI）は、100 mg 群 0.833（0.740; 0.937）、100 mg+ABT 群 1.062（0.941; 1.198）、200 mg 群 0.689（0.618; 0.769）、200 mg+ABT 群 0.921（0.822; 1.033）及びプラセボ群 1.023（0.909; 1.151）であった（24 週時の子宮体積の平均値は、ベースラインに対してそれぞれ 83.3%、106.2%、68.9%、92.1%及び 102.3%の割合であった）。

2.7.6.14.4.2 52 週

24～52 週時の有効性の結果の詳細は、5.3.5.1.3 CSR Addendum 1 に示した。

52 週時までの副次評価項目として、Week 52 FAS を対象に、無月経率、28 日間ごとの子宮出血日数、事前に特定した貧血を有する被験者の Hb 値、28 日間ごとの経血量、28 日間ごとの経血量の減少、NRS スコア、UFS-QoL で評価した症状の重症度スコア、EQ-5D-5L、PGI-I、筋腫核体積及び子宮体積を評価した。

- 52 週時の無月経率

52 週時の無月経率（95% CI）は、プラセボ群の 29.0%（14.2; 48.0）と比較してプラセボ／200 mg+ABT 群を含むすべての KLH-2109 群で高く、100 mg 群 39.3%（27.1; 52.7）～200 mg+ABT 群 66.7%（54.0; 77.8）であった。無月経率は、200 mg／200 mg+ABT 群を除き、24 週時より 52 週時で高かった。

- 52 週時前 28 日間の子宮出血日数

Week 52 FAS で 52 週時前 28 日間に子宮出血がなかった被験者の割合は、プラセボ群と比較して KLH-2109 群で高かった。52 週時前 28 日間に子宮出血が 1～5 日あった被験者の割合は、プラセボ群と比較して KLH-2109 群で低かった。子宮出血日数のベースラインからの平均変化量（SD）は、プラセボ群−2.6（2.8）日、200 mg+ABT 群−3.9（3.9）日～100 mg 群−2.8（2.7）日であり、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で子宮出血日数の減少はわずかに大きかった。

- 52 週時の貧血を有する被験者の Hb 値

24 週時にすべての KLH-2109 群で Hb 値が上昇し、52 週時でも維持又はさらに上昇した。52 週時の Hb 値のベースラインからの平均変化量（SD）は、プラセボ群 0.57（1.75） g/dL～200 mg+ABT 群 2.71（1.93） g/dL であった。

全体として、52 週時に Hb 値が 12 g/dL 以上であった被験者の割合は、100 mg 群 43.8%～200 mg+ABT 群 64.9%であり、プラセボ群は 13.3%であった。52 週時に Hb 値が 10 g/dL 未満であった被験者の割合は、200 mg+ABT 群 5.4%～200 mg／200 mg+ABT 群 16.7%であり、プラセボ群は 26.7%であった。

- 52 週時までの 28 日間ごとの経血量

KLH-2109 群では投与開始後 4～8 週に経血量が減少し、その後 52 週時まで維持された。プラセボ群では経血量がわずかに減少したものの、ベースラインとおおむね変わらなかった。52 週時の経血量のベースラインからの平均変化量（SD）は、100 mg 群−107.99（126.97） mL～100 mg+ABT 群−201.83（131.73） mL であり、プラセボ群は−76.28（171.26） mL であった。ベースラインからの平均変化率（SD）は KLH-2109 群で高く、100 mg 群−55.07%（55.63）～100 mg+ABT 群−89.90%（24.57）であり、プラセボ群は−33.11%（60.15）であった。

- 52 週時までの 28 日間ごとの経血量の減少

KLH-2109 群で 24 週時に経血量が減少した被験者の割合は、52 週時まで維持又はさらに増加した。52 週時に経血量が減少した被験者の割合が最も低かったのは 100 mg 群 60.7%で、最も高かったのは 100 mg+ABT 群 90.6%及び 200 mg+ABT 群 86.4%であった。プラセボ／200mg+ABT 群では、被験者の 76.5%で経血量が減少した。

- NRS スコア

NRS スコアを用いて、スコア 0 を痛みなし、スコア 10 を考えられる最大の痛みとして疼痛の程度を評価した。

NRS スコアは、12 週時以降にすべての KLH-2109 群でベースラインから減少した。12 週時にベースラインから有意に減少した後は一定で推移したが、すべての KLH-2109 群で 52 週時まで維持された。プラセボ／200 mg+ABT 群では、KLH-2109 投与に切り替えた 24 週時以降にベースラインから顕著に減少した。プラセボ群の NRS スコアは、いずれの評価時点でもベースライン付近で推移していた。24 週時には、すべての KLH-2109 群でベースラインから意義のある減少が認められた。NRS スコアの変化量（SD）が最も大きかったのは、200 mg+ABT 群−4.0（3.3）及び 200 mg／200 mg+ABT 群−3.9（3.8）であった。プラセボ群及びプラセボ群／200 mg+ABT 群はそれぞれ−0.3（2.4）及び−0.8（2.8）であり、ほとんど減少しなかった。52 週時では、プラセボ群／200 mg+ABT 群を含むすべての投与群で、ベースラインからの疼痛の改善が維持された。ベースラインからの平均変化量（SD）は、プラセボ／200 mg+ABT 群−2.3（2.5）～200 mg+ABT 群−3.9（3.2）であった。プラセボ群は−0.4（2.5）であり、ベースラインとおおむね変わらなかった。

52 週時にベースラインの NRS スコアが 4 以上かつ最終来院時に 1 以下となり疼痛が改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で高かった。同様に、疼痛が 1～3 カテゴリー以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較して KLH-2109 群で高かった。（カテゴリー：痛みなし（NRS スコア 0）、軽度（NRS スコア 1～3）、中等度（NRS スコア 4～6）、重度（NRS スコア 7～10））

- UFS-QoL で評価した症状の重症度スコア

UFS-QoL で評価した症状の重症度スコアは、52 週時にプラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で大きく改善した。症状の重症度スコアは、すべての KLH-2109 群で 12 週時に顕著に減少した後、維持又はベースライン方向にわずかに増加したが、その後 52 週時まで維持された。24 週時のベースラインからの平均変化量（SD）は、100 mg 群−24.12（22.87）～

100 mg+ABT 群−38.98（24.26）であったのに対し、プラセボ群及びプラセボ／200 mg+ABT 群はそれぞれ−7.33（22.65）及び−10.31（28.50）であった。プラセボ／200 mg+ABT 群では 24 週時以降に、治療期第 I 期から KLH-2109 を投与した群と同程度のベースラインからの改善が認められた。プラセボ群では、すべての評価時点でベースラインからの減少が最も小さかった。52 週時のベースラインからの平均変化量（SD）は、100 mg 群−22.07（25.95）～200 mg+ABT 群−35.44（27.52）であったのに対し、プラセボ群は−13.10（21.87）であった。

- UFS-QoL で評価した HRQL 合計スコア

  HRQL 合計スコアは、12 週時以降すべての KLH-2109 群でベースラインから改善し、その後 24 及び 52 週時でさらに改善又は維持された。

  24 週時のベースラインからの平均変化量（SD）は、100 mg 群 28.12（25.17）～100 mg+ABT 群 40.59（28.27）であったのに対し、プラセボ群及びプラセボ／200 mg+ABT 群はそれぞれ 11.65（23.58）及び 14.51（22.78）であった。24 週時では、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で HRQL 合計スコアのベースラインからの大きな改善が認められ、52 週時まで効果が維持された。

  プラセボ／200 mg+ABT 群では 24 週時以降に、治療期第 I 期から KLH-2109 を投与した群と同程度のベースラインからの改善が認められた。

  52 週時では、すべての KLH-2109 投与群ですべてのサブスケール（concern、activities、energy/mood、 control、self-conscious 及び sexual function）の改善が合計スコアと同様に認められた。

- EQ-5D-5L

  EQ-5D-5L スコアのベースラインはほとんどの項目（mobility、self-care、activity、pain 及び anxiety）で低く、すべての投与群で「問題がない」又は「少し問題がある」と回答された。

  24 及び 52 週時で、KLH-2109 群の EQ-5D-5L Index スコアに有意な変化は認められなかった。プラセボ群の EQ-5D-5L Index スコアは投与期間を通じてベースライン付近で推移し、52 週時のベースラインからの平均変化量（SD）は−0.003（0.144）であった。24 及び 52 週時の VAS スコアでも、いずれの群もベースラインからの有意な変化は認められなかった。

- PGI-I

  24 及び 52 週時で、被験者の多くがベースラインと比較して「少し良くなった」、「良くなった」又は「非常に良くなった」と回答し、少なくとも一定の改善が示された。24 週時に「変わらなかった」又は「悪くなった」と回答した被験者の割合は、プラセボ群で最も高く、200 mg 群で最も低かった。

  ベースラインと比較して「非常に良くなった」又は「良くなった」と回答した被験者の割合は、プラセボ群と比較して KLH-2109 群で顕著に高かった。52 週時では、100 mg+ABT 群及び 200 mg／200 mg+ABT 群を除き、全体的に効果が維持又はさらに高くなった。52 週時では、プラセボ／200 mg+ABT 群、100 mg 群、200 mg／200 mg+ABT 群及び 200 mg+ABT 群で PGI-I と経血量の減少との間に統計学的な相関が認められた。

- 筋腫核体積

ほとんどの KLH-2109 群で、主に 12 週時に筋腫核体積が減少した。KLH-2109 単独投与群では、12～52 週時で筋腫核体積の平均値が減少又はベースラインに近い数値で推移した。筋腫核体積の平均変化量（SD）は、プラセボ／200 mg+ABT 群で 52 週時に 21.90（111.35） mL であり、ベースラインと比較して増大していたものの、KLH-2109 への投与切り替え前である 24 週時の 28.34（115.49） mL と比較して減少が認められた。

- 子宮体積

子宮体積は、KLH-2109 単独投与群でベースラインから減少し、24 週時では 200 mg 群で最も減少した。52 週時ではプラセボ／200 mg+ABT 群で最も減少し、子宮体積のベースラインからの平均変化量（SD）は−78.67（274.22） mL であった。他の KLH-2109 群では子宮体積の減少がほとんど認められず、ベースラインからの平均変化量（SD）は 200 mg／200 mg+ABT 群−25.34（243.67） mL～200 mg+ABT 群+12.03（162.37） mL であった。プラセボ群では 52 週時に最も子宮体積が増大し、ベースラインからの平均変化量（SD）は 44.33（106.92） mL であった。

2.7.6.14.4.3 フォローアップ期

フォローアップ期の有効性の結果の詳細は、5.3.5.1.3 CSR Addendum 2 に示した。

フォローアップ期では、一部ベースラインへの回帰が認められたものの、ほとんどの有効性評価項目で投与終了後も持続的な治療効果を示した。ベースラインからの改善が 64 週時でも維持された有効性評価項目は、貧血を有する被験者の Hb 値、NRS スコア、症状の重症度スコア及び PGI-I であった。プラセボ群では、これらの評価項目のベースラインからの差は認められなかった。

2.7.6.14.5 薬物動態

KLH-2109 100 mg 及び 200 mg を 1 日 1 回 24 週間単独投与及び ABT 併用投与したときの KLH-2109 の血中トラフ濃度はおおむね用量依存的であり、これまでに報告されているデータと類似していた。[1),2)]

KLH-2109 を 52 週間投与したときの KLH-2109 の血中トラフ濃度は、24 週間投与したときの結果と類似していた。KLH-2109 の曝露はおおむね用量依存的であり、長期投与に伴う明らかな傾向は認められなかった。

2.7.6.14.6 安全性

2.7.6.14.6.1 24 週

KLH-2109 100 mg 及び 200 mg は ABT 併用投与の有無に関わらず、子宮筋腫に伴う重度月経出血を有する閉経前女性に対して 24 週間の投与期間を通じて良好な忍容性を示した。

骨密度（DXA 法）

24 週時の骨密度のベースラインからの変化率を表 2.7.6.14.6.1-1 に示した。KLH-2109 投与によって骨密度が減少した。骨密度が最も減少した解剖学的部位は、E2 抑制の影響を最も受けやすい腰椎であった。KLH-2109 を単独投与したときの腰椎の骨密度のベースラインからの変化率の平均値（95%CI 下限値）は、100 mg 群−1.86%（−2.75）及び 200 mg 群−3.29%（−4.02）

であった。ABT を併用投与したときの腰椎の骨密度のベースラインからの変化率の平均値（95%CI 下限値）は、100 mg+ABT 群−0.91%（−1.78）及び 200 mg+ABT 群−0.84%（−1.6）であり、ABT 併用投与によって骨密度への影響が軽減した。

大腿骨近位部（頚部）及び大腿骨近位部（total hip）は腰椎よりも骨密度への影響が小さかった。これらの部位での変化率の平均値は、100 mg 群及び 200 mg 群で同程度であった。KLH-2109 を単独投与したときの 24 週時の骨密度のベースラインからの変化率の平均値（95%CI 下限値）は、大腿骨近位部（頚部）では 100 mg 群−1.22%（−2.4）及び 200 mg 群−1.5%（−2.6）、大腿骨近位部（total hip）では 100 mg 群−0.47%（−1.49）及び 200 mg 群−1.17%（−2.0）であった。ABT を併用投与したときの大腿骨近位部（頚部）の骨密度のベースラインからの変化率の平均値（95%CI 下限値）は 100 mg+ABT 群+0.05%（−1.08）及び 200 mg+ABT 群−0.45%（−1.55）であり、腰椎と同様に大腿骨近位部（頚部）でも ABT 併用投与によって骨密度への影響が軽減し、大腿骨近位部（total hip）では ABT を併用投与したときに骨密度は減少しなかった。

表 2.7.6.14.6.1-1　24 週時の骨密度のベースラインからの変化率（SS）

	Placebo (N=104)	**Linzagolix 100 mg (N=100)**	**Linzagolix 100 mg+ABT (N=109)**	**Linzagolix 200 mg (N=106)**	**Linzagolix 200 mg +ABT (N=107)**
Anterior posterior lumbar spine (g/cm^2)					
Baseline					
n (missing)	91 (13)	88 (12)	97 (12)	97 (9)	91 (16)
Mean (SD)	1.134 (0.120)	1.124 (0.130)	1.134 (0.139)	1.121 (0.124)	1.115 (0.112)
% CfB at Week 24					
n (missing)	52 (52)	50 (50)	50 (59)	63 (43)	55 (52)
Mean (SD)	0.334 (2.138)	-1.866 (3.114)	-0.914 (3.057)	-3.297 (2.882)	-0.839 (2.830)
95% CI for the mean	-0.261; 0.929	-2.751; -0.981	-1.782; -0.045	-4.023; -2.571	-1.604; -0.074
Femoral neck (g/cm^2)					
Baseline					
n (missing)	94 (10)	93 (7)	99 (10)	97 (9)	96 (11)
Mean (SD)	0.941 (0.125)	0.946 (0.154)	0.936 (0.124)	0.935 (0.135)	0.923 (0.119)
% CfB at Week 24					
n (missing)	56 (48)	52 (48)	52 (57)	64 (42)	58 (49)
Mean (SD)	-0.166 (4.179)	-1.222 (4.206)	0.050 (4.067)	-1.526 (4.515)	-0.453 (4.177)
95% CI for the mean	-1.285; 0.953	-2.393; -0.050	-1.082; 1.182	-2.654; -0.398	-1.551; 0.645
Total hip (g/cm^2)					
Baseline					
n (missing)	94 (10)	93 (7)	99 (10)	97 (9)	96 (11)
Mean (SD)	1.025 (0.133)	1.038 (0.147)	1.048 (0.127)	1.025 (0.144)	1.029 (0.130)
% CfB at Week 24					
n (missing)	56 (48)	52 (48)	52 (57)	64 (42)	58 (49)
Mean (SD)	0.852 (3.897)	-0.471 (3.652)	0.407 (2.940)	-1.173 (3.087)	0.085 (3.490)
95% CI for the mean	-0.192; 1.896	-1.487; 0.546	-0.412; 1.225	-1.944; -0.402	-0.833; 1.002

ABT = add-back therapy; CfB = change from baseline; CI = confidence interval; SD = standard deviation.
（Source 5.3.5.1.3 Table 59）

人種、ベースラインの体重の四分位及びベースラインの BMI の四分位別の部分集団解析を実施した結果、体重及び BMI 別では、KLH-2109 単独投与群の最小四分位及び最大四分位で骨密度の大幅な減少が認められたが、その他に明確な傾向は認められなかった。これらすべての部分集団解析は、サンプルサイズが小さいことによるばらつきを考慮する必要がある。

24 週時の骨密度のベースラインからの変化率（カテゴリー別）を表 2.7.6.14.6.1-2 に示した。腰椎の骨密度がベースラインから 3%を超えて減少した被験者の割合は、プラセボ群 3.8%、100 mg 群 38.0%、100 mg+ABT 群 20%、200 mg 群 46.1%及び 200 mg+ABT 群 21.8%であり、ABT 非併用群では用量依存的であったが、ABT 併用群では同程度であった。骨密度がベースラインから 8%を超えて減少した被験者数は全体で 5 例（1.9%）であり、ABT 非併用群（100 mg 群及び 200 mg 群で各 2 例）及び ABT 併用群（100 mg+ABT 群 0 例及び 200 mg+ABT 群 1 例）で同程度であった。

大腿骨近位部（頚部）の骨密度がベースラインから 3%を超えて減少した被験者の割合は、プラセボ群 21.4%、100 mg 群 28.8%、100 mg+ABT 群 24.9%、200 mg 群 37.5%及び 200 mg+ABT 群 27.6%であり、100 mg 群及び ABT 併用群はおおむね同程度であったが、200 mg 群では高かった。骨密度がベースラインから 8%を超えて減少した被験者数は、全体で 5 例（1.8%）であり、ABT 非併用群（100 mg 群及び 200 mg 群で各 2 例）及び ABT 併用群（100 mg+ABT 群 0 例及び 200 mg+ABT 群 1 例（1.7%））で同程度であった。

大腿骨近位部（total hip）の骨密度がベースラインから 3%を超えて減少した被験者の割合は、プラセボ群 10.8%、100 mg 群 23.0%、100 mg+ABT 群 11.5%、200 mg 群 31.3%及び 200 mg+ABT 群 6.8%であり、プラセボ群及び ABT 併用群で同程度であったが、ABT 非併用群では高かった。200 mg 群ではいずれの被験者も骨密度の減少が 7%以下であった。骨密度がベースラインから 8%を超えて減少した被験者数は、プラセボ群、100 mg 群、100 mg+ABT 群及び 200 mg+ABT 群で各 1 例であり、全体で 4 例（1.4%）であった。

表 2.7.6.14.6.1-2　24 週時の骨密度のベースラインからの変化率（カテゴリー別）(SS)

	Placebo (N=104) n (%)	Linzagolix 100 mg (N=100) n (%)	Linzagolix 100 mg+ABT (N=109) n (%)	Linzagolix 200 mg (N=106) n (%)	Linzagolix 200 mg +ABT (N=107) n (%)
Anterior Posterior Lumbar Spine					
n (missing)	52 (52)	50 (50)	50 (59)	63 (43)	55 (52)
No change or increase	27 (51.9)	15 (30.0)	18 (36.0)	9 (14.3)	23 (41.8)
Decrease ≤1.5%	16 (30.8)	8 (16.0)	8 (16.0)	7 (11.1)	10 (18.2)
Decrease >1.5% and ≤3%	7 (13.5)	8 (16.0)	14 (28.0)	18 (28.6)	10 (18.2)
Decrease >3% and ≤5%	2 (3.8)	15 (30.0)	6 (12.0)	9 (14.3)	7 (12.7)
Decrease >5% and ≤7%	0	1 (2.0)	2 (4.0)	10 (15.9)	4 (7.3)
Decrease >7% and ≤8%	0	1 (2.0)	2 (4.0)	8 (12.7)	0
Decrease >8%	0	2 (4.0)	0	2 (3.2)	1 (1.8)
Femoral Neck					
n (missing)	56 (48)	52 (48)	52 (57)	64 (42)	58 (49)
No change or increase	22 (39.3)	19 (36.5)	25 (48.1)	19 (29.7)	25 (43.1)
Decrease ≤1.5%	12 (21.4)	8 (15.4)	4 (7.7)	8 (12.5)	9 (15.5)
Decrease >1.5% and ≤3%	10 (17.9)	10 (19.2)	10 (19.2)	13 (20.3)	8 (13.8)
Decrease >3% and ≤5%	5 (8.9)	6 (11.5)	10 (19.2)	13 (20.3)	7 (12.1)
Decrease >5% and ≤7%	7 (12.5)	4 (7.7)	2 (3.8)	5 (7.8)	8 (13.8)
Decrease >7% and ≤8%	0	3 (5.8)	1 (1.9)	4 (6.3)	0
Decrease >8%	0	2 (3.8)	0	2 (3.1)	1 (1.7)
Total Hip					
n (missing)	56 (48)	52 (48)	52 (57)	64 (42)	58 (49)
No change or increase	30 (53.6)	23 (44.2)	32 (61.5)	17 (26.6)	21 (36.2)
Decrease ≤1.5%	14 (25.0)	12 (23.1)	12 (23.1)	19 (29.7)	21 (36.2)
Decrease >1.5% and ≤3%	6 (10.7)	5 (9.6)	2 (3.8)	8 (12.5)	12 (20.7)

	Placebo (N=104) n (%)	Linzagolix 100 mg (N=100) n (%)	Linzagolix 100 mg+ABT (N=109) n (%)	Linzagolix 200 mg (N=106) n (%)	Linzagolix 200 mg +ABT (N=107) n (%)
Decrease >3% and ≤5%	3 (5.4)	9 (17.3)	4 (7.7)	14 (21.9)	2 (3.4)
Decrease >5% and ≤7%	2 (3.6)	2 (3.8)	0	6 (9.4)	1 (1.7)
Decrease >7% and ≤8%	0	0	1 (1.9)	0	0
Decrease >8%	1 (1.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	1 (1.7)

ABT = add-back therapy.
（Source 5.3.5.1.3 Table 63）

骨密度が減少した被験者は認められたものの、KLH-2109 群の腰椎、大腿骨近位部（頚部）及び大腿骨近位部（total hip）における z-スコアの中央値、四分位範囲、最小値及び最大値は、ベースラインから 24 週時まで大きな変化はなかった。24 週時の z-スコアの中央値は腰椎で−0.10～0.60、大腿骨近位部（頚部）で 0.00～0.45 及び大腿骨近位部（total hip）で 0.40～0.90 であった。24 週時の z-スコアの最小値は KLH-2109 群で−2.8～−1.1 であったのに対し、プラセボ群では−1.8～−1.5 であった。24 週時に z-スコアが−2.0 以下となった被験者は、腰椎及び大腿骨近位部（total hip）の 100 mg 群及び 200 mg 群、大腿骨近位部（頚部）の 100 mg 群及び 200 mg+ABT 群で認められた。ベースラインからの変化量の中央値は、腰椎の 200 mg 群−0.30 が最も大きかった。

24 週時の骨密度測定で、いずれかの解剖学的部位で骨密度がベースラインから 8%を超えて減少又は z-スコアが−2.5 以下となり治験薬の投与中止に至った被験者数は、プラセボ群 3 例（2.9%）、100 mg 群 2 例（2.0%）、100 mg+ABT 群 5 例（4.6%）、200 mg 群 2 例（1.9%）及び 200 mg+ABT 群 1 例（0.9%）であり、全体で 13 例（2.5%）であった。

TEAE

1) TEAE

治療期第 I 期（Day 1 から 24 週時）の TEAE の要約を表 2.7.6.14.6.1-3 に、治療期第 I 期の主な TEAE（2%以上）を表 2.7.6.14.6.1-4 に示した。TEAE の発現割合は、プラセボ群 53.8%、100 mg 群 65.0%、100 mg+ABT 群 56.9%、200 mg 群 67.0%及び 200 mg+ABT 群 58.9%であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 群で高く、用量依存的であった。また、ABT 併用群と比較して ABT 非併用群で高かった。重度の TEAE の発現割合は低く、プラセボ群（6.7%）及び KLH-2109 群（2.8%～7.5%）で同程度であった。

治療期第 I 期に最も多く認められた TEAE は、ほてり、頭痛及び悪心であった。ほてりは 200 mg 群で最も多く報告され（34.9%）、E2 抑制と一貫していた。ほてりの発現割合は、100 mg 群（6.0%）、100 mg+ABT 群（2.8%）、200 mg+ABT 群（6.5%）及びプラセボ群（6.7%）で同程度であった。頭痛の発現割合は、200 mg 群 10.4%であり、プラセボ群（5.8%）及び他の KLH-2109 群（100 mg+ABT 群 5.5%～200 mg+ABT 群 8.4%）と比較して高かった。同様に悪心の発現割合は、200 mg 群 7.5%であり、プラセボ群（1.9%）及び他の KLH-2109 群（100 mg 群 2.0%～100 mg+ABT 群 3.7%）と比較して高かった。

表 2.7.6.14.6.1-3　Day 1 から 24 週時の TEAE の要約（SS）

Subjects with:	Placebo (N=104)		Linzagolix 100 mg (N=100)		Linzagolix 100 mg+ABT (N=109)		Linzagolix 200 mg (N=106)		Linzagolix 200 mg +ABT (N=107)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Any TEAE	56 (53.8)	137	65 (65.0)	122	62 (56.9)	133	71 (67.0)	174	63 (58.9)	168
Severe TEAE	7 (6.7)	7	5 (5.0)	7	3 (2.8)	3	8 (7.5)	14	3 (2.8)	3
TEAE related to linzagolix	16 (15.4)	24	17 (17.0)	23	25 (22.9)	33	44 (41.5)	78	25 (23.4)	42
TEAE related to ABT	11 (10.6)	15	12 (12.0)	19	17 (15.6)	25	25 (23.6)	45	19 (17.8)	32
Serious TEAE	2 (1.9)	3	3 (3.0)	4	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (2.8)	3
Serious TEAE related to linzagolix	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Serious TEAE related to ABT	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
TEAE leading to permanent discontinuation of IMP	10 (9.6)	14	7 (7.0)	10	10 (9.2)	15	11 (10.4)	23	10 (9.3)	11
Fatal TEAEs	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

ABT = add-back therapy (E2 1 mg/ NETA 0.5 mg); E = events; IMP = investigational medicinal product; TEAE= treatment-emergent adverse event.
（Source 5.3.5.1.3 Table 41）

表 2.7.6.14.6.1-4　24 週時までの主な TEAE（2%以上）（SS）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (N=104)		Linzagolix 100 mg (N=100)		Linzagolix 100 mg+ABT (N=109)		Linzagolix 200 mg (N=106)		Linzagolix 200 mg+ABT (N=107)		Total (N=526)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Subjects with at least one TEAE	56 (53.8)	137	65 (65.0)	122	62 (56.9)	133	71 (67.0)	174	63 (58.9)	168	317 (60.3)	734
感染症および寄生虫症	15 (14.4)	19	24 (24.0)	31	14 (12.8)	15	14 (13.2)	15	21 (19.6)	25	88 (16.7)	105
上咽頭炎	4 (3.8)	4	4 (4.0)	5	1 (0.9)	1	1 (0.9)	1	4 (3.7)	4	14 (2.7)	15
血管障害	10 (9.6)	10	11 (11.0)	11	9 (8.3)	10	40 (37.7)	43	12 (11.2)	13	82 (15.6)	87
ほてり	7 (6.7)	7	6 (6.0)	6	3 (2.8)	3	37 (34.9)	39	7 (6.5)	8	60 (11.4)	63
高血圧	3 (2.9)	3	3 (3.0)	3	4 (3.7)	4	4 (3.8)	4	4 (3.7)	4	18 (3.4)	18
臨床検査	17 (16.3)	20	13 (13.0)	16	12 (11.0)	12	14 (13.2)	19	14 (13.1)	23	70 (13.3)	90
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.9)	2	4 (4.0)	4	1 (0.9)	1	3 (2.8)	3	2 (1.9)	2	12 (2.3)	12
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.9)	2	2 (2.0)	2	0 (0.0)	0	2 (1.9)	2	5 (4.7)	5	11 (2.1)	11
神経系障害	11 (10.6)	13	13 (13.0)	17	16 (14.7)	16	15 (14.2)	23	12 (11.2)	18	67 (12.7)	87
頭痛	6 (5.8)	6	8 (8.0)	8	6 (5.5)	6	11 (10.4)	11	9 (8.4)	13	40 (7.6)	44
浮動性めまい	2 (1.9)	2	3 (3.0)	3	4 (3.7)	4	1 (0.9)	1	1 (0.9)	1	11 (2.1)	11
胃腸障害	10 (9.6)	15	7 (7.0)	7	14 (12.8)	18	15 (14.2)	16	10 (9.3)	18	56 (10.6)	74
悪心	2 (1.9)	3	2 (2.0)	2	4 (3.7)	4	8 (7.5)	8	3 (2.8)	3	19 (3.6)	20
生殖系および乳房障害	7 (6.7)	7	9 (9.0)	10	14 (12.8)	17	9 (8.5)	13	15 (14.0)	18	54 (10.3)	65
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (7.7)	9	4 (4.0)	4	6 (5.5)	6	7 (6.6)	8	10 (9.3)	12	35 (6.7)	39
疲労	3 (2.9)	3	0 (0.0)	0	3 (2.8)	3	3 (2.8)	3	3 (2.8)	3	12 (2.3)	12
筋骨格系および結合組織障害	8 (7.7)	12	6 (6.0)	6	7 (6.4)	9	7 (6.6)	7	7 (6.5)	9	35 (6.7)	43
精神障害	4 (3.8)	5	3 (3.0)	3	6 (5.5)	8	7 (6.6)	8	2 (1.9)	2	22 (4.2)	26
血液およびリンパ系障害	4 (3.8)	4	4 (4.0)	4	1 (0.9)	1	3 (2.8)	3	7 (6.5)	7	19 (3.6)	19
貧血	3 (2.9)	3	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1	2 (1.9)	2	4 (3.7)	4	11 (2.1)	11
皮膚および皮下組織障害	4 (3.8)	5	0 (0.0)	0	3 (2.8)	6	6 (5.7)	6	6 (5.6)	6	19 (3.6)	23
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.9)	3	2 (2.0)	2	1 (0.9)	1	3 (2.8)	3	5 (4.7)	9	14 (2.7)	18
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	1	4 (4.0)	4	3 (2.8)	3	3 (2.8)	4	2 (1.9)	2	13 (2.5)	14

ABT = add-back therapy; E = events; TEAE = treatment- emergent adverse event.
If a subject has multiple events within a system organ class or preferred term, the subject is counted once.
Events are sorted in decreasing order of frequency in the total column, by SOC and within a SOC by PT.
Dictionary Coding: MedDRA Version 23.0.
（Source 5.3.5.1.3 Table 42）

2) 治験薬との因果関係ありと判断された TEAE

治療期第 I 期の治験薬との因果関係ありと判断された主な TEAE（2 例以上）を表 2.7.6.14.6.1-5 及び表 2.7.6.14.6.1-6 に示した。治験担当医師によって KLH-2109 との因果関係ありと判断された主な TEAE は、低エストロゲン症状のほてりであった。ほてりの発現割合は、プラセボ群 3.8%、100 mg 群 6.0%、100 mg+ABT 群 2.8%、200 mg 群 31.1%及び 200 mg+ABT 群 6.5%であり、200 mg 群を除いた各群で低く、また、おおむね同程度であった。治験担当医師によって ABT との因果関係ありと判断された主な TEAE は、ほてり、頭痛及び悪心であり、発現割合はいずれも 200 mg 群で最も高かった（それぞれ 12.3%、4.7%、4.7%）。

表 2.7.6.14.6.1-5 24 週時までの KLH-2109 との因果関係ありと判断された主な TEAE（2 例以上）（SS）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Number (%) of subjects				
	Placebo (N=104)	Linzagolix 100 mg (N=100)	Linzagolix 100 mg+ABT (N=109)	Linzagolix 200 mg (N=106)	Linzagolix 200 mg +ABT (N=107)
Subjects with at least one linzagolix-related TEAE	17 (16.3)	17 (17.0)	25 (22.9)	44 (41.5)	24 (22.4)
血管障害	4 (3.8)	6 (6.0)	3 (2.8)	33 (31.1)	8 (7.5)
ほてり	4 (3.8)	6 (6.0)	3 (2.8)	33 (31.1)	7 (6.5)
生殖系および乳房障害	2 (1.9)	2 (2.0)	7 (6.4)	4 (3.8)	10 (9.3)
不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.9)
外陰腟乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (1.9)	0 (0.0)
無月経	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
月経過多	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)
神経系障害	3 (2.9)	5 (5.0)	6 (5.5)	5 (4.7)	4 (3.7)
頭痛	1 (1.0)	5 (5.0)	3 (2.8)	3 (2.8)	3 (2.8)
片頭痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
臨床検査	4 (3.8)	4 (4.0)	5 (4.6)	5 (4.7)	2 (1.9)
骨密度減少	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.8)	2 (1.9)	0 (0.0)
体重増加	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃腸障害	2 (1.9)	1 (1.0)	2 (1.8)	9 (8.5)	5 (4.7)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	6 (5.7)	2 (1.9)
精神障害	2 (1.9)	2 (2.0)	5 (4.6)	6 (5.7)	1 (0.9)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)	2 (1.9)	1 (0.9)
気分動揺	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.9)	1 (1.0)	2 (1.8)	2 (1.9)	1 (0.9)
疲労	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.9)
寝汗	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)

ABT = add-back therapy; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Events are sorted in decreasing order of frequency in the total column, by SOC and within a SOC by PT. The causality assessment of an AE to linzagolix was done by the Investigator.
Dictionary Coding: MedDRA Version 23.0.
（Source 5.3.5.1.3 Table 44）

表 2.7.6.14.6.1-6　24 週時までの ABT との因果関係ありと判断された主な TEAE（2 例以上）(SS)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Number (%) of subjects				
	Placebo (N=104)	Linzagolix 100 mg (N=100)	Linzagolix 100 mg+ABT (N=109)	Linzagolix 200 mg (N=106)	Linzagolix 200 mg +ABT (N=107)
Subjects with at least one ABT-related TEAE	11 (10.6)	12 (12.0)	17 (15.6)	25 (23.6)	19 (17.8)
血管障害	3 (2.9)	3 (3.0)	1 (0.9)	13 (12.3)	3 (2.8)
ほてり	3 (2.9)	3 (3.0)	1 (0.9)	13 (12.3)	2 (1.9)
生殖系および乳房障害	2 (1.9)	2 (2.0)	5 (4.6)	1 (0.9)	8 (7.5)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)
不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.9)
腟出血	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (1.0)	3 (3.0)	3 (2.8)	6 (5.7)	4 (3.7)
頭痛	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (2.8)	5 (4.7)	4 (3.7)
胃腸障害	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.8)	6 (5.7)	5 (4.7)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.7)	2 (1.9)
臨床検査	3 (2.9)	3 (3.0)	2 (1.8)	3 (2.8)	2 (1.9)
体重増加	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
精神障害	2 (1.9)	3 (3.0)	3 (2.8)	4 (3.8)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.8)	2 (1.9)	1 (0.9)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
心臓障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)

ABT = add-back therapy; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Events were sorted in decreasing order of frequency in the total column, by SOC and within a SOC by PT. The causality assessment of an AE to ABT was done by the Investigator.
Dictionary Coding: MedDRA Version 23.0.
（Source 5.3.5.1.3 Table 45）

3)　死亡、重篤な TEAE

治療期第 I 期の重篤な TEAE を表 2.7.6.14.6.1-7 に示した。重篤な TEAE の発現割合は全体で 1.5%（8 例）と低く、プラセボ群（1.9%）、100 mg 群（3.0%）及び 200 mg+ABT 群（2.8%）で同程度であった。100 mg+ABT 群及び 200 mg 群では重篤な TEAE は報告されなかった。24 週時までの重篤な TEAE は、いずれも治験担当医師によって KLH-2109 との因果関係なしと判断された。100 mg 群の肺塞栓症 1 件は、ABT と関連している可能性があると判断された。重篤な TEAE が報告された被験者のうち、6 例は治験薬の投与を中止した。24 週時までに死亡例は報告されなかった。

重篤な TEAE の叙述は、第 5 部（添付資料番号：5.3.5.1.3）に記載した。

表 2.7.6.14.6.1-7　24 週時までの重篤な TEAE（SS）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (N=104)		Linzagolix 100 mg (N=100)		Linzagolix 100 mg+ABT (N=109)		Linzagolix 200 mg (N=106)		Linzagolix 200 mg+ABT (N=107)		Total (N=526)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Subjects with at least one serious TEAE	2 (1.9)	3	3 (3.0)	4	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (2.8)	3	8 (1.5)	10
神経系障害	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
眼振	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	1 (0.2)	1
貧血	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	1 (0.2)	1

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (N=104)		Linzagolix 100 mg (N=100)		Linzagolix 100 mg+ABT (N=109)		Linzagolix 200 mg (N=106)		Linzagolix 200 mg+ABT (N=107)		Total (N=526)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
心臓障害	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
急性心筋梗塞	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
耳および迷路障害	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
回転性めまい	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	1 (0.2)	1
胸痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	1 (0.2)	1
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0	1 (1.0)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	2
腎盂腎炎	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
敗血症	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	1 (0.2)	1
外傷性骨折	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	1 (0.2)	1
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
骨盤痛	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
肺塞栓症	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1

ABT = add-back therapy; E = events; TEAE = treatment-emergent adverse event.
* This SAE (Subject [redacted]) in the 100 mg+ABT arm was downgraded by the Investigator to non-serious following database lock. Thus, it appears in the clinical database but not in the pharmacovigilance database and no narrative was prepared for this subject.
If a subject had multiple events within a system organ class or preferred term, the subject was counted once. Events are sorted in decreasing order of frequency in the total column, by SOC and within a SOC by PT.
Dictionary coding: MedDRA Version 23.0.
（Source 5.3.5.1.3 Table 46）

4) 治験薬の投与中止に至った TEAE

治療期第 I 期の治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.6.14.6.1-8 に示した。治験薬の投与中止に至った TEAE は全体の 48 例（9.1%）に報告された。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、すべての KLH-2109 群（100 mg 群 7.0%～200 mg 群 10.4%）でプラセボ群（9.6%）と同程度であった。治験薬の投与中止に至った主な TEAE は、頭痛（1.1%）、骨密度減少（1.0%）、悪心（0.8%）、片頭痛（0.6%）、不正子宮出血（0.6%）、ほてり（0.6%）及び疲労（0.6%）であった。ほてり（200 mg 群及び 200 mg+ABT 群のみ）及び不正子宮出血（100 mg+ABT 群及び 200 mg+ABT 群のみ）を除き、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、プラセボ群及び KLH-2109 群で同程度であった。

表 2.7.6.14.6.1-8　24 週時までの治験薬の投与中止に至った TEAE（SS）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Number (%) of subjects				
	Placebo (N=104)	Linzagolix 100 mg (N=100)	Linzagolix 100 mg+ABT (N=109)	Linzagolix 200 mg (N=106)	Linzagolix 200 mg +ABT (N=107)
Subjects with at least one TEAE leading to permanent discontinuation of IMP	10 (9.6)	7 (7.0)	10 (9.2)	11 (10.4)	10 (9.3)
臨床検査	3 (2.9)	2 (2.0)	3 (2.8)	3 (2.8)	0 (0.0)
骨密度減少	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (2.8)	1 (0.9)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Number (%) of subjects				
	Placebo (N=104)	Linzagolix 100 mg (N=100)	Linzagolix 100 mg+ABT (N=109)	Linzagolix 200 mg (N=106)	Linzagolix 200 mg +ABT (N=107)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
神経系障害	3 (2.9)	1 (1.0)	2 (1.8)	4 (3.8)	1 (0.9)
頭痛	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.9)	1 (0.9)
片頭痛	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (3.7)	0 (0.0)	5 (4.7)
不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.9)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
腟出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉経期症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
外陰腟乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腟痛	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.9)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (0.9)
高血圧	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.9)	1 (0.9)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.9)	1 (0.9)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.9)	0 (0.0)
疲労	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
心臓障害	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈疾患	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性心筋症	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
Ｃ型肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨減少症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.9)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
情動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝臓血管腫	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Number (%) of subjects				
	Placebo (N=104)	Linzagolix 100 mg (N=100)	Linzagolix 100 mg+ABT (N=109)	Linzagolix 200 mg (N=106)	Linzagolix 200 mg +ABT (N=107)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
外傷性骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

ABT = add-back therapy; IMP = investigational medicinal product; TEAE = treatment-emergent adverse event.
If a subject had multiple events within a system organ class or preferred term, the subject was counted once. Events are sorted in decreasing order of frequency in the total column, by SOC and within a SOC by PT.
Dictionary coding: MedDRA Version 23.0.
（Source 5.3.5.1.3 Table 47）

治療期第 I 期のすべての TEAE を「2.7.6.1 付録」の表 2.7.6.21-5 に、KLH-2109 との因果関係ありと判断されたすべての TEAE を表 2.7.6.21-6 に示した。

臨床検査

24 週時までの血清 E2 濃度を表 2.7.6.14.6.1-9 に示した。血清 E2 濃度の中央値は、100 mg 群、100 mg+ABT 群及び 200 mg+ABT 群で 20～60 pg/mL に維持されていた。また、200 mg 群では E2 が完全に抑制（20 pg/mL 未満）されていた。

表 2.7.6.14.6.1-9　24 週時までの血清 E2 濃度（SS）

	Placebo (N=104)	Linzagolix 100 mg (N=100)	Linzagolix 100 mg+ABT (N=109)	Linzagolix 200 mg (N=106)	Linzagolix 200 mg +ABT (N=107)
Estradiol [E2] (pg/mL)					
Baseline					
n (missing)	94 (10)	94 (6)	97 (12)	96 (10)	97 (10)
Mean (SD)	86.92 (91.06)	58.56 (55.29)	58.27 (56.24)	64.98 (64.13)	78.56 (89.01)
Median	55.00	45.50	40.00	41.00	49.00
Week 4					
n (missing)	89 (15)	90 (10)	82 (27)	76 (30)	89 (18)
Mean (SD)	97.72 (73.18)	55.30 (62.81)	59.66 (43.22)	22.42 (38.47)	72.55 (114.36)
Median	75.00	35.50	45.50	8.05	43.00
Week 8					
n (missing)	90 (14)	81 (19)	82 (27)	80 (26)	83 (24)
Mean (SD)	118.34 (94.56)	53.80 (48.61)	64.99 (56.99)	28.21 (50.49)	53.89 (36.76)
Median	87.00	36.00	47.00	8.60	43.00
Week 12					
n (missing)	83 (21)	76 (24)	74 (35)	76 (30)	77 (30)
Mean (SD)	108.74 (115.35)	67.83 (98.09)	56.74 (35.71)	31.85 (49.27)	56.00 (51.25)
Median	86.00	26.50	45.50	13.00	43.00
Week 24					
n (missing)	57 (47)	60 (40)	59 (50)	70 (36)	71 (36)
Mean (SD)	117.81 (96.48)	67.00 (70.45)	54.95 (40.17)	35.72 (55.19)	49.43 (40.69)
Median	92.00	39.00	41.00	11.50	42.00

ABT = add-back therapy; SD = standard deviation.
（Source 5.3.5.1.3 Table 51）

白血球又は血小板に経時的な変化はほとんど認められなかったが、経血量の減少に伴って、ヘマトクリット、Hb、赤血球及びフェリチンは KLH-2109 投与中にわずかに増加した。

治験薬の投与中に ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えた被験者は、KLH-2109 群の 2 例及びプラセボ群の 1 例に認められ、24 週時までに ALT が基準値上限の 5 倍を超えた被験者は認められなかった。そのうち Hy's law（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超え、かつ総ビリ

ルビンが基準値上限の 2 倍を超える又は国際標準化比（INR）が 1.5 を超える）に該当する被験者は認められなかった。KLH-2109 群の 2 例は、CK の上昇に伴って AST が上昇したことから、肝由来ではないことが示唆され、投与を継続するなかで回復した。プラセボ群の 1 例は、中止時来院時に上昇が認められ、その後追跡不能となった。CK の上昇はまれであり、200 mg 群の 1 例で基準値上限の 50 倍を超える上昇が認められ、KLH-2109 群の 3 例及びプラセボ群の 1 例の計 4 例で基準値上限の 10 倍超かつ 50 倍未満の上昇が認められたものの、これらの被験者にその他の症状は認められず、投与を継続するなかで回復した。

12 週時に LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドはベースラインからわずかに増加したが、24 週時にさらなる増加は認められなかった。24 週時に 100 mg 群及び 200 mg+ABT 群で総コレステロールはそれぞれ 7.6%及び 6.2%、LDL コレステロールはそれぞれ 12.8%及び 10.1%、トリグリセリドはそれぞれ 5.2%及び 9.8%増加した。ベースライン時に LDL コレステロールがカテゴリー0（130 mg/dL 以下）又はカテゴリー1（131～159 mg/dL）であった被験者のうち、24 週時にカテゴリー3（190 mg/dL 以上）へ推移した被験者の割合は少なく、100 mg 群 1.0%、200 mg 群 1.9%及び 200 mg+ABT 群 0.9%であり、プラセボ群及び 100 mg+ABT 群では認められなかった。ベースライン時にトリグリセリドがカテゴリー0（150 mg/dL 以下）又はカテゴリー1（151～300 mg/dL）であった被験者のうち、24 週時にカテゴリー3（501～1000 mg/dL）又はカテゴリー4（1000 mg/dL 以上）へ推移した被験者は、100 mg 群、100 mg+ABT 群及び 200 mg+ABT 群では認められなかったが、200 mg 群で 12 週時にカテゴリー3 へ推移した被験者が 1 例だけ認められた。

その他の安全性パラメータ

KLH-2109 が QTcF に影響を与えるという結果は認められなかった。24 週時までに QTcF が 500 ms 以上となった又は QTc 間隔がベースラインから 60 ms 以上延長した被験者は認められなかった。バイタルサイン、身体検査、婦人科学的検査、経腟超音波所見、子宮内膜生検又は尿検査で、いずれの群もベースラインから臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.6.14.6.2 52 週

24～52 週時の安全性の結果の詳細は、5.3.5.1.3 CSR Addendum 1 に示した。

KLH-2109 は 52 週間の投与期間を通じて良好な忍容性を示した。

骨密度（DXA 法）

52 週時の骨密度のベースラインからの変化率を表 2.7.6.14.6.2-1 に示した。KLH-2109 投与によって、52 週時に骨密度が減少した。骨密度が最も減少した解剖学的部位は、E2 抑制の影響を最も受けやすい腰椎であった。また、プラセボ群でも骨密度が減少した。24 週時の腰椎の骨密度のベースラインからの変化率の平均値（95%CI 下限値）は、200 mg／200 mg+ABT 群 −3.273（−4.035）及び 200 mg+ABT 群−0.768（−1.556）であった。プラセボ群及びプラセボ／200 mg+ABT 群の骨密度のベースラインからの変化率の平均値（95%CI 下限値）はそれぞれ 0.184（−0.699）及び 0.471（−0.456）であり、ベースラインからのわずかな増加が認められた。52 週時の腰椎の骨密度のベースラインからの変化率の平均値（95%CI 下限値）は 24 週時と同程度で、100 mg 群−2.292（−3.742）～100 mg+ABT 群+0.049（−0.736）であり、投与を継続することで骨密度の減少は一定になることが示唆された。プラセボ群のベースラインからの変化率

の平均値（95%CI 下限値）は−0.831（−2.079）であり、KLH-2109 群の変化率の範囲内であった。ABT 併用群と ABT 非併用群を比較した結果、投与開始時から ABT を併用投与することで、骨密度への影響が軽減されることが示唆された。大腿骨近位部（頚部）における骨密度の変化は、腰椎と同等であった。大腿骨近位部（total hip）の骨密度の変化は、腰椎よりも全体的に小さかった。大腿骨近位部（total hip）及び大腿骨近位部（頚部）においても腰椎と同様に、早期から ABT 併用投与を開始することで、骨密度への影響が軽減されることが示された。

52 週時の骨密度のベースラインからの変化率（カテゴリー別）を表 2.7.6.14.6.2-2 に示した。52 週時に骨密度がベースラインから 8%を超えて減少した被験者の割合が最も高かったのは、いずれの部位でも 100 mg 群であり、その割合は腰椎 12.8%、大腿骨近位部（total hip）12.5%及び大腿骨近位部（頚部）20.0%であった。その他の KLH-2109 群で骨密度が 8%を超えて減少した被験者数は、大腿骨近位部（頚部）の 200 mg／200 mg+ABT 群の 4 例（10.3%）を除き、2 例以下であった。プラセボ群で骨密度が 8%を超えて減少した被験者の割合は、腰椎及び大腿骨近位部（頚部）で 5.3%であり、大腿骨近位部（total hip）では認められなかった。すべての解剖学的部位において骨密度が 3%を超えて減少した被験者の割合は、治療期第 I 期及び第 II 期のいずれも 100 mg 群及び 200 mg／200 mg+ABT 群で最も高く、ABT 併用群（100 mg+ABT 群及び 200 mg+ABT 群）で最も低かった。

表 2.7.6.14.6.2-1　52 週時の骨密度のベースラインからの変化率（Week 52 SS）

	Placebo (N=31)	Placebo/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=34)	Linzagolix 100 mg (N=62)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=65)	Linzagolix 200 mg/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=74)	Linzagolix 200 mg +ABT (N=70)	Total (N=336)
Anterior posterior lumbar spine (g/cm^2)							
Baseline							
n (missing)	31 (0)	28 (6)	60 (2)	59 (6)	69 (5)	60 (10)	307 (29)
Mean (SD)	1.138 (0.131)	1.150 (0.113)	1.120 (0.128)	1.148 (0.133)	1.126 (0.116)	1.107 (0.119)	1.129 (0.123)
% Change from Baseline at Week 24							
n (missing)	25 (6)	23 (11)	47 (15)	48 (17)	59 (15)	53 (17)	255 (81)
Mean (SD)	0.184 (2.140)	0.471 (2.143)	-1.983 (3.161)	-0.814 (3.070)	-3.273 (2.921)	-0.768 (2.859)	-1.375 (3.098)
95% CI for the mean	-0.699; 1.067	-0.456; 1.398	-2.912; -1.055	-1.705; 0.078	-4.035; -2.512	-1.556; 0.020	-1.757; -0.993
% Change from Baseline at Week 52							
n (missing)	19 (12)	16 (18)	39 (23)	30 (35)	38 (36)	37 (33)	179 (157)
Mean (SD)	-0.831 (2.588)	-1.387 (2.788)	-2.292 (4.472)	0.049 (2.101)	-2.137 (2.936)	-0.929 (3.008)	-1.349 (3.266)
95% CI for the mean	-2.079; 0.417	-2.873; 0.099	-3.742; -0.843	-0.736; 0.834	-3.102; -1.172	-1.932; 0.074	-1.831; -0.867
Femoral neck (g/cm^2)							
Baseline							
n (missing)	31 (0)	29 (5)	62 (0)	61 (4)	69 (5)	64 (6)	316 (20)
Mean (SD)	0.948 (0.138)	0.940 (0.138)	0.943 (0.143)	0.947 (0.118)	0.944 (0.132)	0.904 (0.111)	0.936 (0.129)
% Change from Baseline at Week 24							
n (missing)	27 (4)	24 (10)	49 (13)	50 (15)	60 (14)	56 (14)	266 (70)
Mean (SD)	-0.548 (3.854)	0.469 (4.764)	-1.248 (4.323)	0.117 (4.104)	-1.399 (4.606)	-0.330 (4.189)	-0.606 (4.328)
95% CI for the mean	-2.073; 0.977	-1.543; 2.481	-2.490; -0.006	-1.049; 1.283	-2.589; -0.209	-1.452; 0.792	-1.129; -0.084
% Change from Baseline at Week 52							
n (missing)	19 (12)	18 (16)	40 (22)	34 (31)	39 (35)	39 (31)	189 (147)
Mean (SD)	-1.856 (3.587)	0.562 (5.047)	-2.688 (6.320)	-0.716 (4.645)	-1.825 (5.669)	-0.210 (4.534)	-1.251 (5.234)

	Placebo (N=31)	Placebo/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=34)	Linzagolix 100 mg (N=62)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=65)	Linzagolix 200 mg/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=74)	Linzagolix 200 mg +ABT (N=70)	Total (N=336)
95% CI for the mean	-3.584; -0.127	-1.948; 3.072	-4.709; -0.667	-2.337; 0.905	-3.662; 0.013	-1.680; 1.260	-2.002; -0.500
Total hip (g/cm^2)							
Baseline							
n (missing)	31 (0)	29 (5)	62 (0)	61 (4)	69 (5)	64 (6)	316 (20)
Mean (SD)	1.029 (0.134)	1.011 (0.152)	1.039 (0.148)	1.063 (0.121)	1.035 (0.128)	1.015 (0.124)	1.034 (0.133)
% Change from Baseline at Week 24							
n (missing)	27 (4)	24 (10)	49 (13)	50 (15)	60 (14)	56 (14)	266 (70)
Mean (SD)	0.371 (4.264)	1.099 (3.730)	-0.537 (3.749)	0.360 (2.987)	-1.188 (3.157)	0.080 (3.553)	-0.145 (3.539)
95% CI for the mean	-1.315; 2.058	-0.476; 2.674	-1.614; 0.540	-0.489; 1.209	-2.003; -0.372	-0.872; 1.032	-0.573; 0.282
% Change from Baseline at Week 52							
n (missing)	19 (12)	18 (16)	40 (22)	34 (31)	39 (35)	39 (31)	189 (147)
Mean (SD)	-0.863 (2.352)	1.815 (6.835)	-1.778 (4.705)	0.461 (3.637)	-1.908 (3.880)	0.747 (3.190)	-0.447 (4.306)
95% CI for the mean	-1.996; 0.271	-1.584; 5.214	-3.283; -0.273	-0.808; 1.730	-3.166; -0.650	-0.287; 1.781	-1.065; 0.171

ABT = add-back therapy; CI = confidence interval; SD = standard deviation.
(Source 5.3.5.1.3 CSR Addendum 1 Table 44)

表 2.7.6.14.6.2-2　52 週時の骨密度のベースラインからの変化率（カテゴリー別）（Week 52 SS）

	Placebo (N=31)	Placebo/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=34)	Linzagolix 100 mg (N=62)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=65)	Linzagolix 200 mg/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=74)	Linzagolix 200 mg +ABT (N=70)	Total (N=336)
Lumbar Spine: Percent Change from Baseline at Week 52							
n (missing)	19 (12)	16 (18)	39 (23)	30 (35)	38 (36)	37 (33)	179 (157)
No change or increase	8 (42.1)	6 (37.5)	14 (35.9)	16 (53.3)	8 (21.1)	15 (40.5)	67 (37.4)
Decrease ≤ 1.5%	7 (36.8)	2 (12.5)	5 (12.8)	8 (26.7)	8 (21.1)	8 (21.6)	38 (21.2)
Decrease > 1.5% and ≤ 3%	1 (5.3)	3 (18.8)	5 (12.8)	5 (16.7)	7 (18.4)	6 (16.2)	27 (15.1)
Decrease > 3% and ≤ 5%	2 (10.5)	4 (25.0)	5 (12.8)	1 (3.3)	9 (23.7)	4 (10.8)	25 (14.0)
Decrease > 5% and ≤ 7%	0	0	1 (2.6)	0	4 (10.5)	2 (5.4)	7 (3.9)
Decrease > 7% and ≤ 8%	0	1 (6.3)	4 (10.3)	0	1 (2.6)	2 (5.4)	8 (4.5)
Decrease > 8%	1 (5.3)	0	5 (12.8)	0	1 (2.6)	0	7 (3.9)
Total Hip: Percent Change from Baseline at Week 52							
n (missing)	19 (12)	18 (16)	40 (22)	34 (31)	39 (35)	39 (31)	189 (147)
No change or increase	9 (47.4)	11 (61.1)	11 (27.5)	20 (58.8)	11 (28.2)	24 (61.5)	86 (45.5)
Decrease ≤ 1.5%	4 (21.1)	2 (11.1)	5 (12.5)	4 (11.8)	6 (15.4)	5 (12.8)	26 (13.8)
Decrease > 1.5% and ≤ 3%	2 (10.5)	2 (11.1)	10 (25.0)	6 (17.6)	7 (17.9)	3 (7.7)	30 (15.9)
Decrease > 3% and ≤ 5%	3 (15.8)	1 (5.6)	7 (17.5)	2 (5.9)	8 (20.5)	6 (15.4)	27 (14.3)
Decrease > 5% and ≤ 7%	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (2.5)	1 (2.9)	4 (10.3)	1 (2.6)	9 (4.8)
Decrease > 7% and ≤ 8%	0	0	1 (2.5)	1 (2.9)	1 (2.6)	0	3 (1.6)
Decrease > 8%	0	1 (5.6)	5 (12.5)	0	2 (5.1)	0	8 (4.2)
Femoral neck: Percent Change from Baseline at Week 52							
n (missing)	19 (12)	18 (16)	40 (22)	34 (31)	39 (35)	39 (31)	189 (147)
No change or increase	6 (31.6)	9 (50.0)	15 (37.5)	14 (41.2)	13 (33.3)	18 (46.2)	75 (39.7)
Decrease ≤ 1.5%	2 (10.5)	4 (22.2)	5 (12.5)	6 (17.6)	4 (10.3)	6 (15.4)	27 (14.3)
Decrease > 1.5% and ≤ 3%	6 (31.6)	1 (5.6)	2 (5.0)	2 (5.9)	6 (15.4)	6 (15.4)	23 (12.2)
Decrease > 3% and ≤ 5%	3 (15.8)	2 (11.1)	2 (5.0)	5 (14.7)	5 (12.8)	5 (12.8)	22 (11.6)
Decrease > 5% and ≤ 7%	1 (5.3)	2 (11.1)	7 (17.5)	6 (17.6)	5 (12.8)	2 (5.1)	23 (12.2)
Decrease > 7% and ≤ 8%	0	0	1 (2.5)	1 (2.9)	2 (5.1)	0	4 (2.1)
Decrease > 8%	1 (5.3)	0	8 (20.0)	0	4 (10.3)	2 (5.1)	15 (7.9)

ABT = add-back therapy.
（Source 5.3.5.1.3 CSR Addendum 1 Table 48）

52 週時では、プラセボ群を含むすべての投与群で z-スコアの中央値のベースラインからの減少が認められ、100 mg 群及び 200 mg／200 mg+ABT 群では、すべての部位で一貫して減少した。骨密度の減少が認められたものの、52 週時の z-スコアの中央値は、腰椎で 0.00～0.80、大腿骨近位部（total hip）で 0.30～0.70 及び大腿骨近位部（頚部）で 0.00～0.40 であり、すべての投与群で 0 以上であった。

治療期第 II 期に、プラセボ群の 1 例及び KLH-2109 群の 7 例（プラセボ／200 mg+ABT 群 1 例、100 mg 群 2 例、100 mg+ABT 群 2 例及び 200 mg／200 mg+ABT 群 2 例）の計 8 例で骨密度減少の TEAE が報告された。また、プラセボ／200 mg+ABT 群及び 200 mg+ABT 群の 2 例で骨粗鬆症の TEAE が報告された。

TEAE

1) TEAE

治療期第 II 期の TEAE の要約を表 2.7.6.14.6.2-3 に、治療期第 II 期の主な TEAE（2%以上）を表 2.7.6.14.6.2-4 に示した。治療期第 II 期の TEAE の発現割合は、投与群間でばらつきがあり、用量依存的な増加は明確には認められなかった。TEAE の発現割合が最も高かったのは、プラセボ／200 mg+ABT 群 52.9%及び 200 mg／200 mg+ABT 群 50.0%であった。また、TEAE の発現割合は、100 mg 群（40.3%）、100 mg+ABT 群（41.5%）、プラセボ群（38.7%）及び 200 mg+ABT 群（35.7%）で同程度であった。治療期第 II 期に報告された主な SOC（5%以上）は、以下のとおりであった。

- 感染症および寄生虫症：全体の 47 例（14.0%）で認められ、発現割合はプラセボ群（16.1%）で最も高く、すべての KLH-2109 群で同程度であった（12.9%～14.5%）。主に報告された PT は、尿路感染（3.0%）及び上咽頭炎（2.4%）であった。
- 臨床検査：全体の 34 例（10.1%）で認められ、発現割合はプラセボ／200 mg+ABT 群（17.6%）及び 100 mg 群（12.9%）で最も高く、他の投与群で同程度であった（6.5%～9.2%）。主に報告された PT は、骨密度減少（2.4%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1.5%）であった。
- 生殖系および乳房障害：全体の 24 例（7.1%）で認められ、発現割合は 200 mg／200 mg+ABT 群（18.9%）で最も高く、100 mg+ABT 群（1.5%）で最も低かった。他の投与群では発現割合は同程度であった（2.9%～6.5%）。主に報告された PT は、月経過多（1.5%）及び骨盤痛（1.5%）であった。

他のすべての SOC の発現割合は、全体の 5%未満であった。

PT 別の集計では、主な TEAE（2%以上）は、尿路感染、上咽頭炎、骨密度減少、高血圧、頭痛及び貧血であった。Week 52 SS のうち軽度の事象は 28.3%、中等度の事象は 19.9%及び重度の事象は 3.0%の被験者に報告され、ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。治療期第 II 期に Week 52 SS で 2 例以上に認められた重度の TEAE はなかった。

表 2.7.6.14.6.2-3　24 週時から 52 週時の TEAE の要約（Week 52 SS）

	Placebo (N=31)		Placebo/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=34)		Linzagolix 100 mg (N=62)		Linzagolix 100 mg + ABT (N=65)		Linzagolix 200 mg/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=74)		Linzagolix 200 mg +ABT (N=70)		Total (N=336)	
Subjects with:	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Any TEAE	12 (38.7)	31	18 (52.9)	34	25 (40.3)	42	27 (41.5)	46	37 (50.0)	68	25 (35.7)	41	144 (42.9)	262
Severe TEAE	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1	1 (1.6)	1	4 (6.2)	5	3 (4.1)	3	1 (1.4)	1	10 (3.0)	11
TEAE related to linzagolix	1 (3.2)	1	2 (5.9)	2	10 (16.1)	12	6 (9.2)	6	8 (10.8)	14	5 (7.1)	7	32 (9.5)	42
TEAE related to ABT	1 (3.2)	4	3 (8.8)	3	6 (9.7)	8	5 (7.7)	5	7 (9.5)	13	5 (7.1)	6	27 (8.0)	39
Serious TEAE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.6)	1	3 (4.6)	4	3 (4.1)	4	1 (1.4)	1	8 (2.4)	10
Serious TEAE related to linzagolix	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Serious TEAE related to ABT	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
TEAE leading to permanent discontinuation of IMP	1 (3.2)	1	4 (11.8)	5	2 (3.2)	2	6 (9.2)	9	7 (9.5)	7	1 (1.4)	1	21 (6.3)	25
Fatal TEAEs	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

ABT = add-back therapy (E2 1 mg/ NETA 0.5 mg); E = events; IMP = investigational medicinal product; TEAE = treatment-emergent adverse event.

（Source 5.3.5.1.3 CSR Addendum 1 Table 31）

表 2.7.6.14.6.2-4　24 週時から 52 週時の主な TEAE（2%以上）（Week 52 SS）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (N=31)		Placebo/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=34)		Linzagolix 100 mg (N=62)		Linzagolix 100 mg + ABT (N=65)		Linzagolix 200 mg/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=74)		Linzagolix 200 mg +ABT (N=70)		Total (N=336)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Subjects with at least one TEAE	12 (38.7)	31	18 (52.9)	34	25 (40.3)	42	27 (41.5)	46	37 (50.0)	68	25 (35.7)	41	144 (42.9)	262
感染症および寄生虫症	5 (16.1)	9	5 (14.7)	7	9 (14.5)	10	9 (13.8)	10	10 (13.5)	14	9 (12.9)	10	47 (14.0)	60
尿路感染	1 (3.2)	1	2 (5.9)	2	2 (3.2)	2	2 (3.1)	2	1 (1.4)	1	2 (2.9)	2	10 (3.0)	10
上咽頭炎	3 (9.7)	3	1 (2.9)	1	2 (3.2)	2	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1	1 (1.4)	1	8 (2.4)	8
臨床検査	2 (6.5)	2	6 (17.6)	9	8 (12.9)	8	6 (9.2)	7	6 (8.1)	7	6 (8.6)	8	34 (10.1)	41
骨密度減少	1 (3.2)	1	1 (2.9)	1	2 (3.2)	2	2 (3.1)	2	2 (2.7)	2	0 (0.0)	0	8 (2.4)	8
生殖系および乳房障害	2 (6.5)	3	2 (5.9)	2	3 (4.8)	3	1 (1.5)	1	14 (18.9)	18	2 (2.9)	2	24 (7.1)	29
血管障害	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1	4 (6.5)	4	4 (6.2)	4	2 (2.7)	2	2 (2.9)	2	13 (3.9)	13
高血圧	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1	3 (4.8)	3	3 (4.6)	3	2 (2.7)	2	1 (1.4)	1	10 (3.0)	10
筋骨格系および結合組織障害	4 (12.9)	6	1 (2.9)	1	2 (3.2)	3	1 (1.5)	1	1 (1.4)	2	3 (4.3)	4	12 (3.6)	17
胃腸障害	2 (6.5)	2	1 (2.9)	1	0 (0.0)	0	1 (1.5)	2	4 (5.4)	4	3 (4.3)	3	11 (3.3)	12
神経系障害	1 (3.2)	1	3 (8.8)	3	3 (4.8)	4	2 (3.1)	2	1 (1.4)	1	1 (1.4)	1	11 (3.3)	12
頭痛	1 (3.2)	1	2 (5.9)	2	3 (4.8)	3	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0	7 (2.1)	7
血液およびリンパ系障害	1 (3.2)	1	3 (8.8)	3	0 (0.0)	0	2 (3.1)	2	3 (4.1)	3	1 (1.4)	1	10 (3.0)	10
貧血	1 (3.2)	1	3 (8.8)	3	0 (0.0)	0	2 (3.1)	2	2 (2.7)	2	0 (0.0)	0	8 (2.4)	8
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0	3 (8.8)	3	2 (3.2)	2	1 (1.5)	1	1 (1.4)	1	2 (2.9)	3	9 (2.7)	10
代謝および栄養障害	1 (3.2)	1	0 (0.0)	0	2 (3.2)	2	2 (3.1)	2	2 (2.7)	2	2 (2.9)	2	9 (2.7)	9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.2)	1	0 (0.0)	0	1 (1.6)	1	3 (4.6)	5	2 (2.7)	2	1 (1.4)	1	8 (2.4)	10

ABT = add-back therapy; E = events; TEAE = treatment-emergent adverse event. If a subject had multiple events within a system organ class or preferred term, the subject was counted once.
Events were sorted in decreasing order of frequency in the total column, by SOC and within a SOC by PT.
Dictionary Coding: MedDRA Version 23.0.
（Source 5.3.5.1.3 CSR Addendum 1 Table 32）

2) 治験薬との因果関係ありと判断された TEAE

治療期第 II 期の治験薬との因果関係ありと判断された主な TEAE（2 例以上）を表 2.7.6.14.6.2-5 及び表 2.7.6.14.6.2-6 に示した。治験担当医師によって KLH-2109 との因果関係ありと判断された TEAE の発現割合は、100 mg 群（16.1%）で最も高く、次いで 200 mg／200 mg+ABT 群（10.8%）、100 mg+ABT 群（9.2%）、200 mg+ABT 群（7.1%）及びプラセボ／200 mg+ABT 群（5.9%）であった。プラセボ群では骨密度減少 1 件が、KLH-2109 との因果関係ありと判断された。PT 別の集計では、KLH-2109 との因果関係ありと判断され 3 例以上で報告された TEAE は、骨密度減少（プラセボ群及び 100 mg 群で各 1 例、100 mg+ABT 群及び 200 mg／200 mg+ABT 群で各 2 例）及び腟出血（200 mg／200 mg+ABT 群で 3 例）であった。治験担当医師によって ABT との因果関係ありと判断された TEAE の発現割合は、プラセボ群 3.2%、100 mg 群 9.7%、100 mg+ABT 群 7.7%、200 mg／200 mg+ABT 群 9.5%、プラセボ／200 mg+ABT 群 8.8%及び 200 mg+ABT 群 7.1%であり、すべての投与群で 10%未満（3.2%～9.7%）であり、ABT 併用投与の有無にかかわらず、KLH-2109 群で同程度であった。プラセボ群の 1 例で、ABT との因果関係ありと判断された TEAE が 4 件報告された。PT 別の集計では、ABT との因果関係ありと判断された主な TEAE（2 例以上）は骨密度減少（100 mg 群、100 mg+ABT 群及び 200 mg／200 mg+ABT 群で各 1 例）及び腟出血（200 mg／200 mg+ABT 群で 3 例）であった。

表 2.7.6.14.6.2-5　24 週時から 52 週時の KLH-2109 との因果関係ありと判断された主な TEAE（2 例以上）（Week 52 SS）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Number (%) of subjects						
	Placebo (N=31)	Placebo/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=34)	Linzagolix 100 mg (N=62)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=65)	Linzagolix 200 mg/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=74)	Linzagolix 200 mg +ABT (N=70)	Total (N=336)
Subjects with at least one linzagolix-related TEAE	1 (3.2)	2 (5.9)	10 (16.1)	6 (9.2)	8 (10.8)	5 (7.1)	32 (9.5)
臨床検査	1 (3.2)	0 (0.0)	4 (6.5)	3 (4.6)	2 (2.7)	3 (4.3)	13 (3.9)
骨密度減少	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.1)	2 (2.7)	0 (0.0)	6 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.6)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.6)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	6 (8.1)	1 (1.4)	9 (2.7)
腟出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.1)	0 (0.0)	3 (0.9)
月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (0.6)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.6)
骨粗鬆症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.6)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)

ABT = add-back therapy; TEAE = treatment-emergent adverse event.
If a subject had multiple events within a SOC or PT, the subject was counted once.
Events were sorted in decreasing order of frequency in the total column, by SOC and within a SOC by PT. The causality assessment of an AE to linzagolix was done by the Investigator.
Dictionary Coding: MedDRA Version 23.0.
（Source 5.3.5.1.3 CSR Addendum 1 Table 34）

表 2.7.6.14.6.2-6　24 週時から 52 週時の ABT との因果関係ありと判断された主な TEAE（2 例以上）（Week 52 SS）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Number (%) of subjects						
	Placebo (N=31)	Placebo/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=34)	Linzagolix 100 mg (N=62)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=65)	Linzagolix 200 mg/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=74)	Linzagolix 200 mg +ABT (N=70)	Total (N=336)
Subjects with at least one ABT-related TEAE	1 (3.2)	3 (8.8)	6 (9.7)	5 (7.7)	7 (9.5)	5 (7.1)	27 (8.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.1)	1 (1.4)	3 (4.3)	8 (2.4)
骨密度減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.5)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.6)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.6)
生殖系および乳房障害	1 (3.2)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.1)	1 (1.4)	9 (2.7)
腟出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.1)	0 (0.0)	3 (0.9)
月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.2)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (0.9)
骨粗鬆症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.6)
胃腸障害	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)

ABT = add-back therapy; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Events were sorted in decreasing order of frequency in the total column, by SOC and within a SOC by PT. The causality assessment of an AE to ABT was done by the Investigator.
Dictionary Coding: MedDRA Version 23.0.
（Source 5.3.5.1.3 CSR Addendum 1 Table 35）

3) 死亡、重篤な TEAE

治療期第 II 期の重篤な TEAE を表 2.7.6.14.6.2-7 に示した。治療期第 II 期に重篤な TEAE は、8 例に 10 件報告された。そのうち KLH-2109 との因果関係ありと判断された重篤な TEAE はなかった。全体的に重篤な TEAE の発現割合が低かったことから、投与量や ABT の併用有無との明確な関連性は認められなかった。治療期第 II 期に Week 52 SS で死亡例は報告されなかった。なお、52 週のデータベースロック以降に、200 mg/200 mg+ABT 群の 1 例（被験者[redacted]）が、治療期第 II 期に交通事故で死亡していたことが判明した。交通事故は、eDiary の最終入力日（治験薬服用の最終確認日）の 1 ヵ月後に発生した。治験薬との因果関係はなしと判断された。

重篤な TEAE の叙述は、第 5 部（添付資料番号：5.3.5.1.3）に記載した。

表 2.7.6.14.6.2-7　24 週時から 52 週時の重篤な TEAE（Week 52 SS）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (N=31)		Placebo/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=34)		Linzagolix 100 mg (N=62)		Linzagolix 100 mg + ABT (N=65)		Linzagolix 200 mg/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=74)		Linzagolix 200 mg +ABT (N=70)		Total (N=336)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Subjects with at least one serious TEAE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.6)	1	3 (4.6)	4	3 (4.1)	4	1 (1.4)	1	8 (2.4)	10
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0	2 (0.6)	2
気管支炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.3)	1
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0	1 (0.3)	1
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.3)	1
貧血	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.3)	1
内分泌障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.3)	1
甲状腺腫瘤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.4)	2	0 (0.0)	0	1 (0.3)	2
大腿骨骨折	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0	1 (0.3)	1
関節脱臼	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0	1 (0.3)	1
臨床検査	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.6)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.3)	1
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.6)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.3)	1
神経系障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.3)	1
感覚鈍麻	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.3)	1
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0	1 (0.3)	1
月経過多	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0	1 (0.3)	1
血管障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1	1 (0.3)	1
高血圧クリーゼ	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1	1 (0.3)	1

ABT = add-back therapy; E = events; TEAE = treatment-emergent adverse event.
If a subject had multiple events within a system organ class or preferred term, the subject was counted once.
Events were sorted in decreasing order of frequency in the total column, by SOC and within a SOC by PT.
Dictionary coding: MedDRA Version 23.0.
（Source 5.3.5.1.3 CSR Addendum 1 Table 36）

4) 治験薬の投与中止に至った TEAE

治療期第 II 期に治験薬の投与中止に至った TEAE は 21 例に報告され、発現割合はプラセボ群 3.2%、プラセボ／200 mg+ABT 群 11.8%、100 mg 群 3.2%、100 mg+ABT 群 9.2%、200 mg／200 mg+ABT 群 9.5%及び 200 mg+ABT 群 1.4%であった。

治療期第 II 期のすべての TEAE を「2.7.6.1 付録」の表 2.7.6.21-7 に、KLH-2109 との因果関係ありと判断されたすべての TEAE を表 2.7.6.21-8 に示した。

臨床検査

好塩基球数、好酸球数、リンパ球数、単球数、好中球数又は総白血球数について、52 週時まで臨床的に意義のある経時的な変化は認められなかった。治療期第 I 期及び第 II 期にヘマトクリット及び Hb が KLH-2109 群でベースラインから増加した。これらのパラメータは、治療期第 I 期及び第 II 期を通じて、100 mg 群及び 100 mg+ABT 群と比較して 200 mg 群及び 200 mg+ABT 群で大きく増加した。ヘマトクリットは、ABT 非併用群又は 24 週時に ABT 併用投与を開始した群と比較して、治療期第 I 期及び第 II 期を通じて ABT を併用投与した群で大きく増加した。ヘマトクリット及び Hb について、プラセボ／200 mg+ABT 群では 24 週時以前は KLH-2109 群より低かったが、治療期第 II 期では KLH-2109 群と同程度であった。また、プラセボ群では 24 及び 36 週時にベースラインからの変化量の平均値がわずかに減少し、52 週時にわずかに増加したが、治療期第 I 期及び第 II 期を通じてベースラインからの変化は比較的小さかった。赤血球数、赤血球 MCH、赤血球 MCHC 及び赤血球 MCV についても同様の変化が認められた。

血液学的検査と同様に、アルブミン、アルカリホスファターゼ、ALT、AST、ビリルビン、カルシウム、CK、クレアチニン、フェリチン、GGT、間接ビリルビン、LDH、リン酸塩、カリウム、ナトリウム、総タンパク質、尿酸塩及び尿素について、52 週時にすべての投与群で臨床的に意義のある経時的変化は認められなかった。

52 週時までの血清 E2 濃度及び P4 濃度を表 2.7.6.14.6.2-8 に示した。52 週時までの血清 E2 濃度の中央値は、100 mg 群、100 mg+ABT 群及び 200 mg+ABT 群で 20～60 pg/mL であった。治療期第 I 期の血清 E2 濃度の中央値は、200 mg／200 mg+ABT 群で 20 pg/mL 未満であり、プラセボ／200 mg+ABT 群では 60 pg/mL を超えていた。これら 2 群について、200 mg+ABT 投与へ切り替え後の治療期第 II 期の血清 E2 濃度の中央値は 20～60 pg/mL であり、200 mg+ABT 群の血清 E2 濃度と同程度であった。プラセボ群では、治療期第 I 期及び第 II 期を通じて血清 E2 濃度の中央値は 60 pg/mL 以上であったが、36 週時から 52 週時にかけて減少した。24 週時にすべての投与群で P4 濃度の中央値のベースラインからの上昇が認められた。P4 濃度の中央値の上昇は、プラセボ群及びプラセボ／200 mg+ABT 群で最も大きく、治療期第 I 期に ABT を併用投与した群で最も小さかった。52 週時の P4 濃度の中央値は、100 mg 群を除くすべての KLH-2109 群でベースラインより低下し、プラセボ群では上昇した。治療期第 II 期に 1 回以上、

P4 濃度が排卵及び黄体活性を示唆する 10.0 nMol/L を超えた被験者の割合は、プラセボ群（56.7%）で最も高く、次いで 100 mg 群（34.5%）、200 mg+ABT 群（18.8%）、200 mg／200 mg+ABT 群（15.9%）、プラセボ／200 mg+ABT 群（12.9%）及び 100 mg+ABT 群（8.6%）の順であった。

表 2.7.6.14.6.2-8　52 週時までの血清 E2 濃度及び P4 濃度（Week 52 SS）

	Placebo	Placebo Linzagolix 200 mg + ABT	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg + ABT	Linzagolix 200 mg/ 200 mg + ABT	Linzagolix 200 mg + ABT
	(N=31)	(N=34)	(N=62)	(N=65)	(N=74)	(N=70)
Estradiol [E2] (pg/mL)						
Baseline						
n (missing)	29 (2)	32 (2)	58 (4)	56 (9)	68 (6)	63 (7)
Median	57	45	45	40	48.5	42
Min; Max	9.5; 274.0	2.1; 461.0	3.9; 194.0	5.9; 350.0	8.8; 281.0	8.3; 334.0
Week 24						
n (missing)	27 (4)	29 (5)	56 (6)	58 (7)	68 (6)	66 (4)
Median	101	90	34.5	40.5	11.5	43
Min; Max	5.8; 406.0	7.1; 328.0	1.6; 333.0	2.4; 192.0	0.5; 304.0	1.4; 218.0
Week 52						
n (missing)	21 (10)	18 (16)	47 (15)	38 (27)	42 (32)	49 (21)
Median	67.5	35	48.5	46	49	49
Min; Max	9.7; 272.0	3.9; 185.0	3.4; 366.0	2.2; 200.0	7.0; 478.0	3.3; 200.0
Progesterone [P4] (nmol/L)						
Baseline						
n (missing)	30 (1)	34 (0)	60 (2)	60 (5)	68 (6)	67 (3)
Median	0.36	0.38	0.31	0.23	0.34	0.37
Min; Max	0.1; 3.1	0.1; 9.8	0.1; 43.9	0.1; 3.5	0.1; 17.0	0.1; 8.9
Week 24						
n (missing)	31 (0)	30 (4)	61 (1)	61 (4)	74 (0)	68 (2)
Median	3.84	2.49	0.27	0.19	0.2	0.24
Min; Max	0.1; 77.6	0.1; 40.1	0.1; 55.7	0.1; 61.1	0.1; 41.4	0.1; 48.6
Week 52						
n (missing)	23 (8)	19 (15)	49 (13)	41 (24)	45 (29)	55 (15)
Median	1.42	0.26	0.38	0.17	0.18	0.19
Min; Max	0.1; 53.1	0.1; 30.9	0.1; 55.2	0.1; 36.0	0.1; 26.3	0.1; 53.8

ABT: add-back therapy.
（Source 5.3.5.1.3 CSR Addendum 1 Table 40）

その他の安全性パラメータ

治験薬の投与中に QTcF が 500 ms 以上となった被験者は認められなかった。36 及び 52 週時に、プラセボ群の 1 例で QTcF が 480 ms 以上 500 ms 未満となったが、その他に QTcF が 480 ms 以上となった被験者は認められなかった。52 週時までに QTc 間隔が投与前の最大値から 60 ms 以上延長した被験者は認められなかった。24、36 及び 52 週時に QTc 間隔が 30 ms 以上延長した被験者は、200 mg／200 mg+ABT 群及び 100 mg+ABT 群の各群 2 例及びプラセボ群及び 200 mg+ABT 群の各群 1 例で認められた。

52 週時にいずれの投与群でも臨床的に問題となる卵巣異常所見は認められなかった。いずれの投与群でもバイタルサイン、身体検査、婦人科学的検査、TVUS 所見、子宮内膜生検又は尿検査に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。併用薬の使用状況は

すべての投与群で同様であった。

2.7.6.14.6.3 フォローアップ期

フォローアップ期の安全性の結果の詳細は、5.3.5.1.3 CSR Addendum 2 に示した。

安全性パラメータは、KLH-2109 が投与されたすべての群でベースライン値への回復傾向を示した。76 週時の骨密度の結果より、フォローアップ期間中に骨密度の回復傾向が認められた。治験薬の投与終了後、KLH-2109 群では、ほとんどの血液学的パラメータでベースラインからの差がある程度維持されたが、一部の血液学的パラメータでは、ベースラインへの低下が認められた。フォローアップ期間中に懸念される安全性シグナルは認められなかった。

2.7.6.14.7 結論

2.7.6.14.7.1 24 週

KLH-2109 100 mg 及び 200 mg は、24 週間の単独投与及び ABT 併用投与で、重度月経出血及びその他の子宮筋腫に伴う重要な症状をプラセボと比較して有意に改善した。

KLH-2109 の忍容性は良好であった。副作用は KLH-2109 の作用機序と一貫しており、ABT 併用投与によって軽減した。最も多く認められた TEAE はほてりであり、発現割合は 200 mg 群で約 35%であったのに対し、100 mg 群、100 mg+ABT 群及び 200 mg+ABT 群では 10%未満であった。24 週時の腰椎の骨密度のベースラインからの変化率の平均値は、200 mg 群−3.29%に対して 200 mg+ABT 群−0.84%、100 mg 群−1.86%に対して 100 mg+ABT 群−0.91%であり、骨密度の減少も ABT 併用投与によって軽減された。これらの結果は、エストロゲン減少に伴う症状を軽減する ABT の利点及び骨密度の減少を最小限に抑えつつ低エストロゲン症状を抑える、用量依存的なエストロゲンの部分抑制の利点の両方を示している。

200 mg+ABT 群は、24 週間の投与で骨密度の減少を抑制しつつ重度月経出血が減少した被験者の割合が最も高かった。ABT が禁忌の患者又は ABT の投与を希望しない患者に対しては、骨密度の減少を抑えつつ、経血量を有意に減少させた 100 mg の投与が有効である。200 mg 群は筋腫核体積及び子宮体積を有意に減少した唯一の用量であり、子宮肥大に伴う圧迫症状及び出血を速やかに緩和することを目的とした短期投与（最大 6 ヵ月）に適していると考えられる。

2.7.6.14.7.2 52 週

KLH-2109 100 mg 及び 200 mg は、52 週間の単独投与及び ABT 併用投与で子宮筋腫患者の重度月経出血を顕著に改善した。また、高い無月経率を示し、ベースラインの Hb 値が 12 g/dL 未満の貧血を有する被験者の Hb 値を改善した。

KLH-2109 100 mg 及び 200 mg は ABT 併用有無に関わらず、プラセボ群と比較して子宮筋腫に伴う疼痛を顕著に改善し、子宮筋腫に伴う諸症状（UFS-QoL で評価した症状の重症度スコア）及び HRQL （UFS-QoL で評価した HRQL 合計スコア）を改善した。

これらの有効性は、いずれの用量でも 52 週まで維持された。

KLH-2109 100 mg 及び 200 mg は ABT 併用投与の有無に関わらず、52 週間の投与において良好な忍容性を示した。E2 濃度の低下に関連する副作用は KLH-2109 の作用機序と一貫しており、ABT 併用投与によって軽減した。治療期第 II 期に最も多く認められた TEAE は、尿路感染、上咽頭炎、骨密度減少、高血圧、頭痛及び貧血であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中

等度であり、Week 52 SS での重度の TEAE の発現割合は 3.0%であった。

KLH-2109 投与によって骨密度が用量依存的に減少し、ABT 併用投与によって軽減された。プラセボ群でも 52 週時に骨密度の減少が認められたが、これは 40 歳代の女性で予想される周閉経期初期の骨密度の変化と一貫しており、KLH-2109 群で認められた骨密度の減少にも寄与している可能性がある。

参考文献

1) Pohl O, Marchand L, Fawkes N, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Antagonist Mono- and Combination Therapy With Estradiol/Norethindrone Acetate Add-Back: Pharmacodynamics and Safety of OBE2109. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Feb 1;103(2):497-504.

2) Pohl O, Marchand L, Bell D, et al. Effects of combined GnRH receptor antagonist linzagolix and hormonal add-back therapy on vaginal bleeding-delayed add-back onset does not improve bleeding pattern. Reprod Sci. 2020 Apr;27(4):988-95.

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

添付資料 5.3.5.1.4（参考資料）

2.7.6.15.1 試験方法

治験の標題：
A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of OBE2109 Alone and in Combination with Add-Back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids in Premenopausal Women

治験実施医療機関：
計 95 施設（ブルガリア、チェコ共和国、ハンガリー、ラトビア、リトアニア、ポーランド、ルーマニア、ウクライナ、米国）

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2017 年 6 月 20 日 治験終了日：2020 年 10 月 4 日	第 III 相

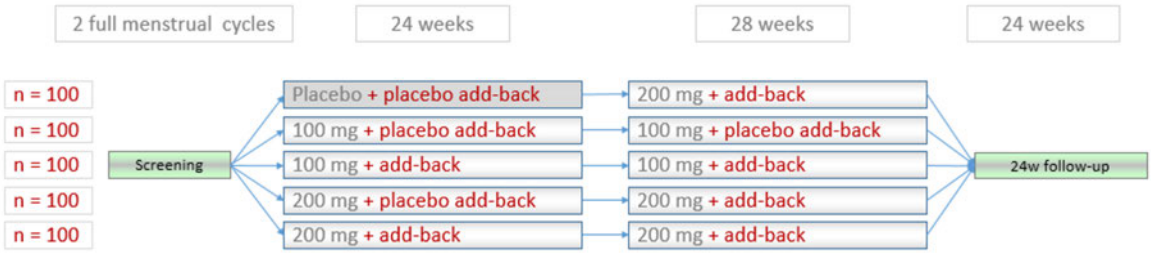
目的：
<u>有効性</u>
主要目的
閉経前女性を対象に、KLH-2109 を単独投与及び ABT 併用投与したときの子宮筋腫に伴う重度月経出血への有効性についてプラセボに対する優越性を検証する。

副次目的
・24 週間 KLH-2109 を単独投与及び ABT 併用投与したときの以下の有効性についてプラセボに対する優越性を検証する。
　－無月経率
　－無月経になるまでの期間
　－ヘモグロビン（Hb）値
　－月経出血
・24 週間 KLH-2109 を単独投与及び ABT 併用投与したときの以下の有効性についてプラセボと比較し、評価する。
　－疼痛
　－症状の重症度及び HRQL
　－子宮体積
　－筋腫核体積
・52 週間 KLH-2109 を単独投与及び ABT 併用投与したときの上記項目を評価する。
・粘膜下筋腫（ベースラインの FIGO 分類が Type 0、1、2 のいずれか）が主要評価項目に及ぼす影響を評価する。

<u>安全性</u>
・KLH-2109 を単独投与及び ABT 併用投与したときの骨密度に対する影響をプラセボと比較し、評価する。
・KLH-2109 を単独投与及び ABT 併用投与したときの安全性を評価する。

治験方法：
本試験は、子宮筋腫に伴う重度月経出血を有する閉経前女性を対象に、KLH-2109 を単独投与及び ABT 併用投与したときの有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。
試験期間は約 85 週間である。試験デザインの概略を下図に示す。
本試験はスクリーニング期から開始した。スクリーニング期は少なくとも 2 回の月経周期を含むこととした。ただし、生理用品の回収漏れにより 1 回目の月経開始 8 日間の経血量が 80 mL 以下であった場合は、3 回目の月経周期を含めることを可とした（日々の経血量は、回収した使用済みの生理用品を中央検査室に送付し測定するアルカリヘマチン法を用いて評価した）。スクリーニング期は washout 期間を除いて 6～17 週間実施し、その期間は被験者に治験薬を投与しなかった。
スクリーニング期の集中測定の結果及びアルカリヘマチン法で測定した経血量を踏まえて、すべての選択基準及び除外基準を確認した。適格となった被験者は、試験の継続意思を確認したうえで、以下の 5 つのいずれかの群に 1：1：1：1：1 の割合で無作為に割り付けた。
・プラセボ（KLH-2109 プラセボ+E2／NETA プラセボ）
・KLH-2109 100 mg（KLH-2109 100 mg+E2／NETA プラセボ）
・KLH-2109 100 mg+ABT（KLH-2109 100 mg+E2 1 mg／NETA 0.5 mg）
・KLH-2109 200 mg（KLH-2109 200 mg+E2／NETA プラセボ）
・KLH-2109 200 mg+ABT（KLH-2109 200 mg+E2 1 mg／NETA 0.5 mg）
IWRS を用いて投与群を割り付けた。盲検性を維持するため、ABT 併用療法を受けない被験者には ABT プラ

セボカプセルを投与した。24 週以降は、プラセボ群は KLH-2109 200 mg+ABT 投与に、KLH-2109 200 mg 群は KLH-2109 200 mg+ABT 投与に切り替えられた。その後、すべての被験者は 28 週間（52 週時まで）投与を継続し、投与終了後 24 週間のフォローアップを実施した。
本試験の解析はすべての被験者の 24 週終了後に、試験の実施、無作為化、結果の評価及び報告書の作成に関与しない非盲検チームが実施した。全体の解析はすべての被験者の 52 週終了後に実施し、CSR を作成した。24 週間のフォローアップ期間の結果は CSR の補遺として報告した。割り付けられた投与群、各被験者のプロゲステロン（P4）及び E2 濃度、アルカリヘマチン法の結果（Day 1 以降）、24 週及び 52 週の試験結果は、76 週の最終データベースロックまで治験担当医師及び被験者に開示しなかった。



被験者数：
1) 計画時
約 500 例（各群 100 例）

2) 解析時

	Placebo	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg+ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg+ABT	Total
Randomized Set	107	107	108	107	106	535
FAS	102	97	101	103	98	501
PPS	83	81	84	89	88	425
SS	105	99	102	104	101	511
Week 52 FAS	89	79	80	88	83	419
Week 52 SS	89	79	81	88	84	421

診断及び組み入れ基準：
本試験には重度月経出血を伴う子宮筋腫を有する 18 歳以上の閉経前女性が登録された。重度月経出血はスクリーニング期の 2 回の月経周期にアルカリヘマチン法で測定した経血量が 80 mL 超であると定義した。黒人女性は子宮筋腫の有病率が高く、症状もより重度であるため、無作為割付では黒人被験者が投与群間で均等になるように層別化した。試験に参加する前に、被験者から書面により同意を取得した。
主な選択基準
・超音波検査で子宮サイズが妊娠 20 週相当より小さい、又は子宮頸部から底部までの長さが 20 cm 未満である患者
・骨盤内超音波検査で長径 12 cm を超える子宮筋腫を有さず、以下のいずれかの基準を満たす患者
　－最長径が 2 cm 以上の子宮筋腫を 1 つ以上有する
　－複数の小さな子宮筋腫を有し、子宮体積が 200 cm^3 以上
・スクリーニング期開始前の月経周期が 21 日以上 40 日以下である患者
・過去 6 ヵ月間にわたり月経期間の大部分で以下のような異常な重度月経出血（重度又は 5 日以上続く）を有する患者
　－複数の生理用品が必要である
　－ふき出す又は溢れ出す感覚を伴う月経出血を有する
　－1 時間に 1 回以上生理用品を交換する状態が 3 時間以上継続する
　－夜間に定期的に生理用品を交換する
　－定期的に寝具に月経血が漏れる
　－仕事、学校又は社会活動に影響を及ぼす重度の出血を有する
・スクリーニング期の 2 回の月経について、アルカリヘマチン法で測定した月経開始後 8 日間の経血量がそれぞれ 80 mL を超える患者（1 回目の月経開始後 8 日間の経血量が 80 mL 以下である場合、3 回目の月経を評価することができる）

主な除外基準
・妊娠中、授乳中又は試験期間内に妊娠希望のある患者
・試験に支障をきたすような子宮の手術歴を有する患者
・漿膜下筋腫のみ（FIGO 分類 Type 7）を有する患者
・治療の有無に関わらず、6 ヵ月以内に手術を要する重篤な症状を有する患者

・乳房検査又はパパニコロウ（PAP）塗抹検査で、治療を要する重要な所見を有する患者
・子宮がん、子宮頸がん、卵巣がん、乳がん又はエストロゲン依存性腫瘍の既往歴を有する患者
・子宮内膜の異型増殖又は腺がんの既往歴を有する患者
・スクリーニング時の超音波検査又は子宮内膜生検で 2 cm を超える子宮ポリープ又はその他の臨床的に重要な婦人科疾患が確認された患者
・著しく石灰化した子宮筋腫及び／又は子宮を有する患者
・診断のつかない異常子宮出血を有する患者
・重度の凝固障害（血友病やフォン・ヴィレブランド病など）を有する患者
・骨粗鬆症の重大なリスク又は骨粗鬆症の既往歴を有する患者、その他の代謝性骨疾患の既往歴を有する患者
・スクリーニング時の ALT、AST、GGT 又は総ビリルビンのうち、いずれかが基準値上限の 2 倍以上である患者
・E2／NETA の ABT 併用療法の禁忌に該当する患者

治験薬：
KLH-2109 錠は活性物質 100 mg を含有する経口投与用フィルムコーティング錠である。
KLH-2109 プラセボ錠は KLH-2109 錠と識別不能な経口投与用フィルムコーティング錠である。
ABT カプセルは E2 1.0 mg／NETA 0.5 mg を含有する経口投与用カプセル剤である。
被験者には下記の通り、KLH-2109 錠及び ABT カプセルを 1 日 1 回経口投与した。

投与群	投与量（KLH-2109）	投与量（ABT）
KLH-2109 200 mg 群	KLH-2109 錠を 2 錠	ABT プラセボカプセルを 1 カプセル
KLH-2109 200 mg+ABT 群		ABT カプセルを 1 カプセル
KLH-2109 100 mg 群	KLH-2109 錠を 1 錠及び KLH-2109 プラセボ錠を 1 錠	ABT プラセボカプセルを 1 カプセル
KLH-2109 100 mg+ABT 群		ABT カプセルを 1 カプセル
プラセボ群	KLH-2109 プラセボ錠を 2 錠	ABT プラセボカプセルを 1 カプセル

投与期間：
52 週間

評価基準：
有効性
主要評価項目
24 週時前 28 日間の経血量が減少（経血量が 80 mL 以下であり、かつベースラインから 50%以上減少）した被験者の割合

順位付け副次評価項目
・24 週時までの経血量が減少（経血量が 80 mL 以下であり、かつベースラインから 50%以上減少）するまでの期間
・24 週時の無月経率
・24 週時までの無月経になるまでの期間
・24 週時前 28 日間の子宮出血日数
・貧血を有する被験者の 24 週時の Hb 値

その他の副次評価項目
・52 週時までの経血量が減少（経血量が 80 mL 以下であり、かつベースラインから 50%以上減少）するまでの期間
・52 週時の無月経率
・52 週時までの無月経になるまでの期間
・52 週時までの 28 日間ごとの子宮出血日数
・貧血を有する被験者の 12、36、52 及び 64 週時の Hb 値
・12、24、36、52 及び 64 週時の NRS スコア
・52 週時までの 28 日間ごとの経血量（mL）
・52 週時までの 28 日間ごとの経血量が減少（経血量が 80 mL 以下であり、かつベースラインから 50%以上減少）した被験者の割合
・12、24、36、52 及び 64 週時の UFS-QoL で評価した症状の重症度スコア
・12、24、36、52 及び 64 週時の UFS-QoL で評価した HRQL スコア
・12、24、36、52 及び 64 週時の EQ-5D-5L で評価した QOL スコア
・12、24、36、52 及び 64 週時の PGI-I
・12、24、36、52 及び 64 週時の筋腫核体積
・12、24、36、52 及び 64 週時の子宮体積
・粘膜下筋腫（ベースラインの FIGO 分類が Type 0、1、2 のいずれか）が主要評価項目に及ぼす影響

安全性
・24、52 及び 76 週時の腰椎、大腿骨近位部（total hip）及び大腿骨近位部（頚部）の骨密度（DXA 法）
・TEAE の発現頻度及び重症度
・臨床検査（血液学、凝固パラメータ、生化学、脂質及び血清ホルモン）のベースラインからの臨床的に重要な変化
・24 及び 52 週時の生検により組織学的に評価した子宮内膜のベースラインからの病理学的変化
・その他の安全性パラメータ（体重、バイタルサイン、ECG、婦人科学的検査、乳房検査及び子宮内膜厚）のベースラインからの変化

統計手法：

52 週時まで

24 週時までの有効性評価項目の主要解析対象集団は FAS とした。FAS は、無作為化された全被験者のうち、いずれかの治療期用治験薬を 1 回以上投与され、治療期用治験薬の初回投与前に除外基準 19（骨粗鬆症又はその他の代謝性骨疾患に関する基準）又は除外基準 20（肝機能検査値に関する基準）に抵触しなかった被験者と定義した。被験者は無作為割付された投与群に基づき解析された。有効性評価項目の一部は PPS（FAS から 24 週時までに治験実施計画書から重要な逸脱をした被験者を除いた集団）でも評価した。
安全性評価項目の主要解析対象集団は SS とした。SS は、無作為化された全被験者のうち、いずれかの治療期用治験薬を 1 回以上投与された被験者と定義した。被験者は実際に投与した治療に基づき解析された。
52 週時までのデータは、24 週時以降に治療期用治験薬を 1 回以上投与された被験者を含む Week 52 FAS 又は Week 52 SS を用いて解析した。フォローアップ期のデータは、フォローアップ期に移行した被験者を含む Follow-up FAS 又は Follow-up SS を用いて解析した。
主要評価項目、順位付け副次評価項目及び骨密度評価を含む 24 週間のデータは、無作為化された全被験者が 24 週来院を終了するか治験を中止した時点で、試験の実施、無作為化、結果の評価又は報告書の作成に関与しない非盲検チームが解析した。その後、すべての被験者が 52 週来院を完了した後に全体の解析を行った。また、76 週の最終データベースロック後にフォローアップ期の解析を行った。治験責任医師と被験者には、76 週の最終データベースロックまで割り付けられた投与群は盲検化されたままであった。

<u>有効性の解析方法</u>
各 KLH-2109 群は個別にプラセボ群と比較した。多重性を考慮し、主要評価項目の有意水準を 0.0125 とした。全体の第一種の過誤を制御するため、主要評価項目及び順位付け副次評価項目の各 KLH-2109 群とプラセボ群との比較に閉検定手順を用いた。

主要評価項目
主解析では FAS を対象に、合計経血量に基づき 24 週時前 28 日間の経血量の減少をカテゴリカル変数（改善／非改善）として解析した。
アルカリヘマチン法の中央検査データが欠測した日は、出血がなかった／出血量が 0 であったとして扱った。有効性の欠如又は有害事象のために早期に中止した被験者、子宮筋腫に対する手術又は放射線学的介入を受けた被験者は、非改善として扱った。その他の理由で 24 週時以前に投与を中止した被験者は、最後に日誌を記入した日の前 28 日間に基づく結果とした。データが 28 日未満であった被験者は、非改善として集計した。
・経血量が減少した被験者の割合を各 KLH-2109 群とプラセボ群で比較したとき治療効果がないという帰無仮説を立て、層別因子である人種で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を実施した。CMH 検定によりオッズ比を推定し、95%信頼区間（CI）及び p 値とともに示した。また、投与群ごとの割合及び正確な 95% CI（Clopper-Pearson）、各 KLH-2109 群とプラセボ群間の共通リスク差及び 95% CI（stratified Newcombe）を示した。Breslow-Day 検定を用いてオッズ比の均質性を評価した。
・解析結果の頑健性を確認するため、欠測データに対して異なる仮定をした感度分析を実施した。電子日誌に子宮出血の記入があるが、対応するアルカリヘマチン法のデータがない場合、データを補完した。
主解析は、PPS 及び 4 つの部分集団（月経周期の長さが 28 日以下、月経周期の長さが 28 日超、過度な重度月経出血を有する（ベースラインの経血量が第 3 四分位点以上）、ベースラインの FIGO 分類が Type 0、1 又は 2 の筋腫を少なくとも一つ有する）に対しても実施した。

順位付け副次評価項目
順位付け副次評価項目は 24 週時までのデータを用いて評価した。一部の解析は PPS でも実施した。
・経血量が減少するまでの期間及び無月経になるまでの期間を以下のとおり解析した。
  - Kaplan-Meier 法を用いて、経血量減少／無月経が認められた被験者の発現割合を推定し、累積発現曲線を投与群別に表示した。時点ごとに発現割合の点推定値及び Greenwood の分散推定値を用いた両側 95%CI を示した。また、Kaplan-Meier 推定値の四分位点及び両側 95%CI を示した。24 週時までに経血量減少／無月経が認められなかった被験者は右側打ち切りとした。
  - 経血量減少／無月経までの期間の主解析として、層別 log-rank 検定（人種により層別）を用いて各 KLH-2109 群とプラセボ群を比較した。副次解析では、治療（5 つの投与群すべて）及び人種（層別因子）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて、各 KLH-2109 群とプラセボ群のハザード比を推定し、両側 95% CI とともに示した。
・24 週時の無月経率は、主要評価項目と同じ方法で解析した。感度分析として、生理用品が回収されなかった

が電子日誌で出血を報告した被験者を出血ありとして集計した。
・24 週時前 28 日間の子宮出血日数は、ベースラインの値（スクリーニング期の最初の 2 回の連続した適正な月経周期で測定された子宮出血日数の平均値）及び人種を共変量とする負の二項モデル及びゼロ過剰負の二項モデルを用いて解析した。ゼロ過剰負の二項モデルがデータに最も当てはまると判断された。推定された最小二乗平均値と群間差を 95% CI 及び p 値とともに示した。
・24 週時までの Hb 値は、FAS のうち貧血を有する被験者（ベースラインの Hb 値が 12 g/dL 未満）を対象に、ベースラインを共変量、人種（層別因子）、投与群及び時点を固定効果とした反復測定混合効果モデルにより、各 KLH-2109 群とプラセボ群を比較した。時点を被験者内の繰り返し変数として考慮し、時点とベースライン、群及び人種との交互作用項をモデルに含めた。推定された最小二乗平均値と群間差を 95%CI 及び p 値とともに示した。

その他の副次評価項目
以下のその他の副次評価項目は FAS 及び Week 52 FAS を対象に解析した。フォローアップ期間のデータを含む解析には Follow-up FAS を対象とした。
・52 週時までの経血量が減少（80 mL 以下であり、かつベースラインから 50%以上減少）するまでの期間
・52 週時の無月経率
・52 週時までの無月経になるまでの期間
・52 週時までの 28 日間ごとの子宮出血日数
・貧血を有する被験者の 12、36、52 及び 64 週時の Hb 値
・12、24、36、52 及び 64 週時の NRS スコア
・52 週時までの 28 日間ごとの経血量（mL）
・52 週時までの 28 日間ごとの経血量が減少（経血量が 80 mL 以下であり、かつベースラインから 50%以上減少）した被験者の割合
・12、24、36、52 及び 64 週時の UFS-QoL で評価した症状の重症度スコア
・12、24、36、52 及び 64 週時の UFS-QoL で評価した HRQL スコア
・12、24、36、52 及び 64 週時の EQ-5D-5L で評価した QOL スコア
・12、24、36、52 及び 64 週時の PGI-I
・12、24、36、52 及び 64 週時の筋腫核体積
・12、24、36、52 及び 64 週時の子宮体積
・粘膜下筋腫（ベースラインの FIGO 分類が Type 0、1 又は 2）が主要評価項目に及ぼす影響
24 週時以降の時点については要約統計量のみを示した。一部の評価項目は図示した。

<u>安全性の解析方法</u>
骨密度について、解剖学的部位（腰椎、大腿骨近位部（total hip）、大腿骨近位部（頚部））ごとに、各時点の実測値、ベースラインからの変化量、ベースラインからの変化率を示した。ベースラインの骨密度及び人種（層別因子）を共変量とした共分散分析を用いて、24 週時の骨密度のベースラインからの変化率を各 KLH-2109 群とプラセボ群で比較した。ベースラインからの変化率の信頼区間も算出した。プラセボと比較したときの 24 週時の ABT の効果は、KLH-2109 の単独投与群と ABT 併用投与群のベースラインからの変化率を用量ごとに比較することで評価した。52 週時の骨密度は、ベースラインからの変化率の要約統計量のみを示した。プラセボと比較したときの 52 週時の ABT の効果は、ベースラインの骨密度と人種（層別因子）を共変量とする共分散分析を用いて、KLH-2109 100 mg の単独投与群と ABT 併用投与群のベースラインからの変化率を比較することで評価した。
その他の安全性データ（曝露、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、心電図、婦人科学的検査及び乳房検査、前治療歴及び併用治療）は記述的に要約した。有害事象及び病歴は MedDRA バージョン 23.0 を用いてコード化し、併用薬は WHO Drug dictionary version B3 WHO DDE - Mar 2017 を用いてコード化した。

フォローアップ期
フォローアップ期のデータの解析方法は、5.3.5.1.4 の CSR Addendum に示した。

2.7.6.15.2 被験者の内訳

無作為化された 535 例のうち、FAS には 501 例が採用され、PPS には 425 例が採用された。424 例（84.6%）が 24 週を完了した（プラセボ群 88.2%、100 mg 群 82.5%、100 mg+ABT 群 80.2%、200 mg 群 85.4%及び 200 mg+ABT 群 86.7%）。Week 52 FAS には 419 例が採用され、FAS の 501 例のうち 315 例（62.9%）が 52 週を完了した（プラセボ／200 mg+ABT 群 70.6%、100 mg 群 57.7%、100 mg+ABT 群 60.4%、200 mg／200 mg+ABT 群 54.4%及び 200 mg+ABT 群 71.4%）。フォローアップ FAS には 337 例が採用された。

SS には 511 例が採用され、Week 52 SS には 421 例が採用された。フォローアップ SS には

339 例が採用された。

2.7.6.15.3 被験者背景

被験者背景は各投与群でおおむね同程度であった。FAS では、平均年齢が 42.9 歳であり、白人が 95%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 5%であった。ベースラインの平均体重は 74.06 kg であり、平均 BMI は 27.02 kg/m^2 であった。すべての被験者が重度月経出血（2 回以上の連続した月経周期にアルカリヘマチン法で測定した経血量が 80 mL 超）を有しており、ベースラインの平均経血量は 216.53 mL であった。ベースラインの平均 Hb 値は 11.46 g/dL であった。Hb 値が 12 g/dL 未満の被験者が 56.7%、10 g/dL 未満の被験者が 18.6%であり、FAS の半数以上が貧血を有していた。

2.7.6.15.4 有効性

主要評価項目

FAS において、24 週時前 28 日間に経血量が減少（経血量が 80 mL 以下であり、かつベースラインから 50%以上減少と定義）した被験者の割合を表 2.7.6.15.4-1 に示した。

24 週時前 28 日間に経血量が減少した被験者の割合は、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で有意に高かった。FAS を対象とした主解析によると、24 週時前 28 日間に経血量が減少した被験者の割合（95% CI）は、100 mg 群 56.7%（46.3; 66.7）、100 mg+ABT 群 77.2%（67.8; 85.0）、200 mg 群 77.7%（68.4; 85.3）、200 mg+ABT 群 93.9%（87.1; 97.7）及びプラセボ群 29.4%（20.8; 39.3）であった（プラセボ群との比較でいずれも p<0.001、CMH 検定）。PPS でも類似した結果であった。感度分析として欠測データを補完した解析及び 24 週完了例を対象とした解析の結果は、主解析の結果と一貫していた。

表 2.7.6.15.4-1　24 週時前 28 日間に経血量が減少した被験者の割合（FAS）

	Placebo (N=102)	Linzagolix 100 mg (N=97)	Linzagolix 100 mg +ABT (N=101)	Linzagolix 200 mg (N=103)	Linzagolix 200 mg +ABT (N=98)	Total (N=501)
Reduced menstrual blood loss*, n (%)						
n (missing)	102 (0)	97 (0)	101 (0)	103 (0)	98 (0)	501 (0)
Yes	30 (29.4)	55 (56.7)	78 (77.2)	80 (77.7)	92 (93.9)	335 (66.9)
No	72 (70.6)	42 (43.3)	23 (22.8)	23 (22.3)	6 (6.1)	166 (33.1)
Proportion	29.4	56.7	77.2	77.7	93.9	
95% CI (1)	20.8; 39.3	46.3; 66.7	67.8; 85.0	68.4; 85.3	87.1; 97.7	
Common Risk Difference (2)		27.13	48.33	48.27	64.35	
95% CI (2)		13.36; 39.50	35.24; 58.92	35.08; 58.86	52.49; 72.98	
CMH (3)						
Odds Ratio		3.14	9.72	7.95	35.11	
95% CI		1.74; 5.64	4.97; 18.99	4.29; 14.75	14.06; 87.68	
p-value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

ABT: add-back therapy; CI: confidence interval; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.
* Defined as MBL ≤80 mL and ≥50% reduction from baseline.
(1) Clopper-Pearson 95% CI.
(2) Common risk (proportion) difference between each OBE2109 group and placebo, with race as stratification factor, along with stratified Newcombe confidence limits.
(3) Cochran-Mantel-Haenszel test with race as stratification factor.
Each active treatment group is compared versus placebo at the 0.0125 level of significance.
(Source: 5.3.5.1.4 Table 11)

月経周期の長さ、過度な重度月経出血を有する被験者及び少なくとも一つの粘膜下筋腫（ベースラインの FIGO 分類で Type 0、1 又は 2 のいずれかに該当）を有する被験者別の部分集団解析及び年齢区分別（40 歳未満、40 歳以上 43 歳未満、43 歳以上 46 歳未満及び 46 歳以上）の追加部分集団解析では、すべての部分集団で同様の傾向を示した。これらの解析において、24 週時に経血量が減少した被験者の割合は、すべての KLH-2109 群でプラセボ群よりも高かった。治療効果が最も大きかったのは 200 mg+ABT 群で、最も小さかったのは 100 mg 群であった。なお、対象集団に占める黒人女性の割合が全体の 5%であり非常に低かったこと及び子宮体積が 200 cm^3 以上となる複数の子宮筋腫を有する被験者がいなかったことから、人種及び筋腫核体積別の部分集団解析は行わなかった。

順位付け副次評価項目

すべての順位付け副次評価項目において、いずれの KLH-2109 群でもプラセボ群と比較して臨床的に意義があり統計学的に有意な改善が示された（有意水準 0.0125）。

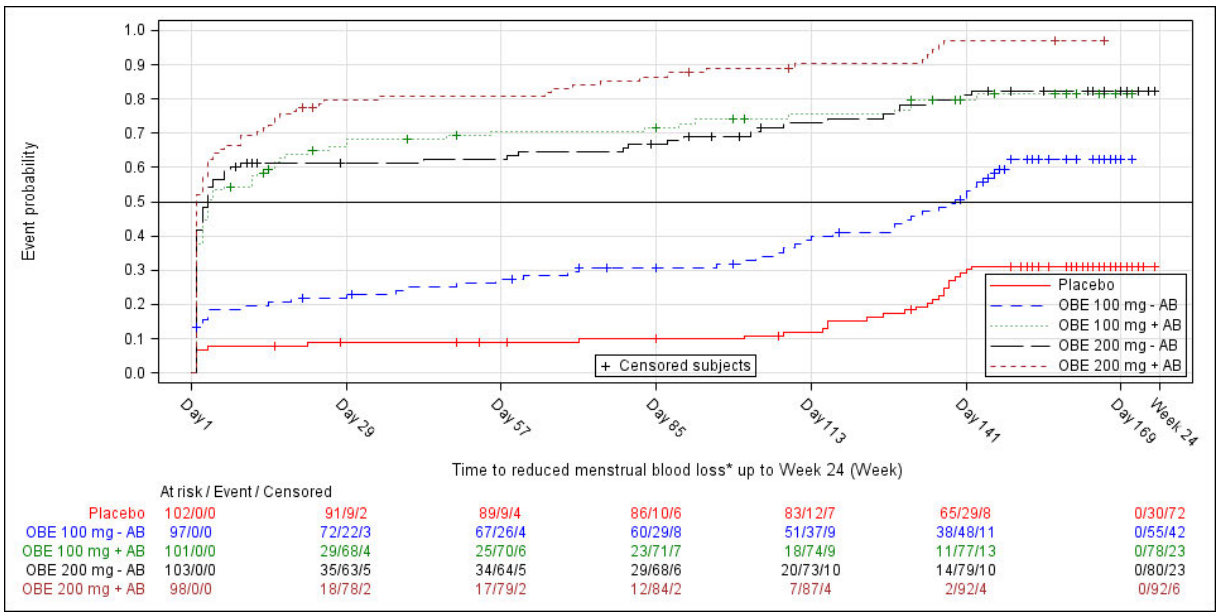
1) 24 週時までの経血量が減少するまでの期間

24 週時までの経血量が減少するまでの期間及びその Kaplan-Meier 曲線を表 2.7.6.15.4-2 及び図 2.7.6.15.4-1 に示した。経血量が減少するまでの期間は、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で短く、特に 200 mg 群で短かった。経血量が減少するまでの期間の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 推定値は、100 mg 群 138.0 日（112.0; 148.0）、100 mg+ABT 群 3.0 日（2.0; 14.0）、200 mg 群 3.0 日（1.0; 7.0）及び 200 mg+ABT 群 1.0 日（1.0; 3.0）であった（いずれも p<0.001）。プラセボ群の中央値は推定できず、経血量が減少した被験者の割合は 29.4%であった。

表 2.7.6.15.4-2　24 週時までの経血量が減少するまでの期間（FAS）

	Placebo (N=102)	Linzagolix 100 mg (N=97)	Linzagolix 100 mg +ABT (N=101)	Linzagolix 200 mg (N=103)	Linzagolix 200 mg +ABT (N=98)
Kaplan-Meier estimates (days)					
Events, n (%)	30 (29.4)	55 (56.7)	78 (77.2)	80 (77.7)	92 (93.9)
Censored, n (%)	72 (70.6)	42 (43.3)	23 (22.8)	23 (22.3)	6 (6.1)
Q1 (95% CI)	137.0 (122.0; NE)	39.0 (3.0; 102.0)	1.0 (NE; NE)	1.0 (NE; NE)	1.0 (NE; NE)
Median (95% CI)	NE	138.0 (112.0; 148.0)	3.0 (2.0; 14.0)	3.0 (1.0; 7.0)	1.0 (1.0; 3.0)
Q3 (95% CI)	NE	NE	108.0 (25.0; NE)	125.0 (79.0; NE)	16.0 (6.0; 65.0)
Hazard ratios (1)		2.42	5.64	5.47	8.65
95% CI (1)		1.55; 3.77	3.68; 8.66	3.58; 8.37	5.65; 13.25
Stratified log-rank test p-value (2)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

ABT: add-back therapy; CI: confidence interval; NE: not estimable; Q1: first quartile; Q3: third quartile.
(1) Estimated hazard ratios and 95% CIs obtained from stratified Cox model with treatment group as main effect and race as stratification factor.
(2) p-value obtained from a 2-sided stratified log-rank test for each OBE2109 group versus placebo comparison using race as stratification factor.
Each active treatment group is compared versus placebo at the 0.0125 level of significance.
(Source: 5.3.5.1.4 Table 15).



AB: add-back; OBE: OBE2109 (linzagolix).
* Defined as MBL ≤80 mL and ≥50% reduction from baseline.
(Source: 5.3.5.1.4 Figure 8).

図 2.7.6.15.4-1　　24 週時までの経血量が減少するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

2)　24 週時の無月経率

24 週時の無月経率を表 2.7.6.15.4-3 に示した。無月経率は、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で有意に高かった（いずれも p<0.001、CMH 検定）。無月経率（95% CI）は、100 mg 群 34.0%（24.7; 44.3）、100 mg+ABT 群 63.4%（53.2; 72.7）、200 mg 群 70.9%（61.1; 79.4）、200 mg+ABT 群 80.6%（71.4; 87.9）及びプラセボ群 11.8%（6.2; 19.6）であり、感度分析として欠測データを補完した解析の結果は、主解析の結果と一貫していた。

表 2.7.6.15.4-3　　24 週時の無月経率（FAS）

	Placebo (N=102)	Linzagolix 100 mg (N=97)	Linzagolix 100 mg +ABT (N=101)	Linzagolix 200 mg (N=103)	Linzagolix 200 mg +ABT (N=98)	Total (N=501)
Amenorrhea*, n (%)						
n (missing)	102 (0)	97 (0)	101 (0)	103 (0)	98 (0)	501 (0)
Yes	12 (11.8)	33 (34.0)	64 (63.4)	73 (70.9)	79 (80.6)	261 (52.1)
No	90 (88.2)	64 (66.0)	37 (36.6)	30 (29.1)	19 (19.4)	240 (47.9)
Proportion	11.8	34.0	63.4	70.9	80.6	
95% CI (1)	6.2; 19.6	24.7; 44.3	53.2; 72.7	61.1; 79.4	71.4; 87.9	
Common Risk Difference (2)		22.26	51.94	59.01	68.77	
95% CI (2)		10.48; 33.28	39.37; 61.92	46.60; 68.32	56.82; 77.07	
CMH (3)						
Odds Ratio		3.83	14.17	17.29	31.38	
95% CI		1.84; 7.94	6.76; 29.71	8.38; 35.66	14.27; 69.02	
p-value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

ABT: add-back therapy; CI: confidence interval; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.
* Defined as having no data from the alkaline hematin method from the central laboratory or volume below the lower limit of quantification over at least a 35-day interval and without showing bleeding after this interval.
(1) Clopper-Pearson 95% CI.
(2) Common risk (proportion) difference between each OBE2109 group and placebo, with race as stratification factor, along with stratified Newcombe confidence limits.
(3) Cochran-Mantel-Haenszel test with race as stratification factor.
Each active treatment group is compared versus placebo at the 0.0125 level of significance.

(Source: 5.3.5.1.4 Table 16)

3) 24 週時までの無月経になるまでの期間

24 週時までの無月経になるまでの期間を表 2.7.6.15.4-4 に示した。無月経になるまでの期間は、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で短く（いずれも p<0.001）、特に 200 mg 群及び200 mg+ABT群で短かった。無月経になるまでの期間の第一四分位点（95% CI）の Kaplan-Meier 推定値は、100 mg 群 104.0 日（55.0; 128.0）、100 mg+ABT 群 6.0 日（4.0; 17.0）、200 mg 群 3.0 日（1.0; 5.0）及び 200 mg+ABT 群 2.0 日（1.0; 4.0）であった。プラセボ群の第一四分位点は推定できず、無月経率は 11.8%であった。

表 2.7.6.15.4-4 24 週時までの無月経になるまでの期間（FAS）

	Placebo (N=102)	Linzagolix 100 mg (N=97)	Linzagolix 100 mg +ABT (N=101)	Linzagolix 200 mg (N=103)	Linzagolix 200 mg +ABT (N=98)
Kaplan-Meier estimates (days)					
Events, n (%)	12 (11.8)	33 (34.0)	64 (63.4)	73 (70.9)	79 (80.6)
Censored, n (%)	90 (88.2)	64 (66.0)	37 (36.6)	30 (29.1)	19 (19.4)
Q1 (95% CI)	NE	104.0 (55.0; 128.0)	6.0 (4.0; 17.0)	3.0 (1.0; 5.0)	2.0 (1.0; 4.0)
Median (95% CI)	NE	NE	61.0 (26.0; 92.0)	10.0 (6.0; 60.0)	15.0 (5.0; 37.0)
Q3 (95% CI)	NE	NE	NE (132.0; NE)	NE (102.0; NE)	98.0 (67.0; NE)
Hazard ratios (1)		3.47	8.90	11.89	14.29
95% CI (1)		1.79; 6.73	4.80; 16.53	6.44; 21.96	7.76; 26.32
Stratified log-rank test p-value (2)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

ABT: add-back therapy; CI: confidence interval; NE: not estimable; Q1: first quartile; Q3: third quartile.
(1) Estimated hazard ratios and 95% CIs obtained from stratified Cox model with treatment group as main effect and race as stratification factor.
(2) p-value obtained from a 2-sided stratified log-rank test for each OBE2109 group versus placebo comparison using race as stratification factor.
Each active treatment group is compared versus placebo at the 0.0125 level of significance.
(Source: 5.3.5.1.4 Table 17)

4) 24 週時前 28 日間の子宮出血日数

24 週時前 28 日間の子宮出血日数を表 2.7.6.15.4-5 に示した。24 週時前 28 日間の子宮出血日数は、プラセボ群と比較して KLH-2109 群で有意に減少した。推定された子宮出血日数の平均値は、100 mg 群 2.4 日、100 mg+ABT 群 1.6 日、200 mg 群 1.1 日、200 mg+ABT 群 0.9 日及びプラセボ群 4.1 日であった（いずれも p<0.001、ゼロ過剰負の二項モデル、尤度比検定）。

表 2.7.6.15.4-5　24 週時前 28 日間の子宮出血日数–ゼロ過剰負の二項モデル（FAS）

	Placebo (N=102)	Linzagolix 100 mg (N=97)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=101)	Linzagolix 200 mg (N=103)	Linzagolix 200 mg + ABT (N=98)	
Zero-Inflation Probability Model (1)						
Probability	0.169	0.514	0.762	0.793	0.853	
95% CI	0.105; 0.260	0.349; 0.677	0.609; 0.868	0.648; 0.889	0.726; 0.927	
Negative Binomial Regression Model (2)						
LSMean	4.889	5.015	6.544	5.200	6.181	
95% CI	3.966; 6.027	3.933; 6.395	5.030; 8.512	3.857; 7.010	4.558; 8.383	
Overall Mean (3)	4.064	2.435	1.559	1.074	0.907	
Likelihood Ratio Test (4)						
p-value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
Bayesian information criterion (BIC)						1439.632

ABT: add-back therapy; CI: confidence interval; LSMean: least squares mean.
Analysis using a zero-inflated negative binomial model using maximum likelihood estimation, with actual value as response variable.
(1) The zero-inflation probability model includes treatment group as main effect.
(2) The regression model for the mean includes treatment group as main effect and baseline value and race as covariates. LSMeans are computed for the regression model only and not for the zero-inflation probability model.
(3) The overall mean is calculated as (1 - Probability) * LSMean.
(4) Testing joint null hypothesis of no treatment effect in zero-inflation probability model and the regression model for the mean.
Each active treatment group is compared versus placebo at the 0.0125 level of significance.
A smaller value of Bayesian information criterion (BIC) represents a better model fit.
(Source: 5.3.5.1.4 Table 19)

5)　24 週時の貧血を有する被験者の Hb 値

貧血を有する被験者（ベースラインの Hb 値が 12 g/dL 未満）の Hb 値を表 2.7.6.15.4-6 に示した。貧血を有する被験者 284 例の 24 週時の Hb 値の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、100 mg 群 0.94 g/dL（0.43; 1.45）、100 mg+ABT 群 1.61 g/dL（1.09; 2.13）、200 mg 群 1.72 g/dL（1.21; 2.24）及び 200 mg+ABT 群 1.88 g/dL（1.36; 2.39）であり、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で有意に高かった（いずれも p<0.001、反復測定混合効果モデル）。

表 2.7.6.15.4-6　貧血を有する被験者の Hb 値（FAS）

	Placebo (N=51)	Linzagolix 100 mg (N=61)	Linzagolix 100 mg +ABT (N=59)	Linzagolix 200 mg (N=57)	Linzagolix 200 mg +ABT (N=56)
Week 12					
LSMean	10.71	11.45	11.51	11.93	11.94
95% CI	10.23; 11.19	10.98; 11.92	11.03; 11.99	11.46; 12.40	11.47; 12.42
LSMeans Difference with Placebo		0.74	0.80	1.22	1.24
95% CI		0.26; 1.22	0.32; 1.29	0.72; 1.72	0.74; 1.73
p-value		0.003	0.001	<0.001	<0.001
Week 24					
LSMean	10.56	11.49	12.16	12.28	12.44
95% CI	10.05; 11.07	10.99; 11.99	11.65; 12.68	11.79; 12.77	11.95; 12.93
LSMeans Difference with Placebo		0.94	1.61	1.72	1.88
95% CI		0.43; 1.45	1.09; 2.13	1.21; 2.24	1.36; 2.39
p-value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

ABT: add-back therapy; CI: confidence interval; LSMean: least squares mean.
Analysis using mixed model repeated measures with actual value as response variable, baseline hemoglobin value, treatment, visit and race as covariates and including treatment, baseline value and race by visit interactions.
Each active treatment group is compared versus placebo at the 0.0125 level of significance.
(Source: 5.3.5.1.4 Table 20)

その他の副次評価項目

24 週時までに、NRS スコア、28 日間ごとの経血量及び経血量が減少した被験者の割合、UFS-QoL で評価した症状の重症度スコア及び HRQL 合計スコア、並びに子宮体積は、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で改善を示した。筋腫核体積は、プラセボ群と比較して 200 mg 群でベースラインから大幅に減少した。24 週時の PGI-I で「非常に良くなった」又は「良くなった」と回答した被験者の割合は、プラセボ群と比較して 100 mg+ABT 群、200 mg 群及び 200 mg+ABT 群で高かった。その後の有効性の評価では、52 週間の投与期間にわたって治療効果が維持されていることが示された。プラセボ／200 mg+ABT 群が 200 mg+ABT 投与に切り替えた後の有効性の結果は、投与開始時から KLH-2109 を投与していた群の結果とおおむね一貫していた。

- 無月経率

52 週時の無月経率は、24 週時と同程度又はそれ以上であり、治療効果が維持されていることが示された。52 週時の無月経率（95% CI）は、プラセボ／200 mg+ABT 群 78.7%（68.7; 86.6）、100 mg 群 43.0%（31.9; 54.7）、100 mg+ABT 群 82.5%（72.4; 90.1）、200 mg／200 mg+ABT 群 78.4%（68.4; 86.5）及び 200 mg+ABT 群 86.7%（77.5; 93.2）であった。

- 28 日間ごとの子宮出血日数

28 日間ごとの子宮出血日数は、投与開始後 1～28 日及び 29～56 日に KLH-2109 群で速やかに減少し、その後はおおむね安定していた。1～28 日に 100 mg+ABT 群を除く KLH-2109 群で、29～56 日にすべての KLH-2109 群でプラセボ群との明らかな差が認められた。52 週間を通じて同一の治療を継続した群では、ベースラインからの変化量は 24 週（168 日）以降もおおむね安定していた。

- 貧血を有する被験者の Hb 値

Week 52 FAS で貧血を有する被験者（ベースラインの Hb 値が 12 g/dL 未満）233 例のうち、24 週時で Hb 値が 12 g/dL 以上に改善した被験者の割合は、KLH-2109 群では 50.0～73.3%であったのに対し、プラセボ群／200 mg+ABT 群では 25.6%であった。52 週時で Hb 値が 12 g/dL 以上に改善した被験者の割合は 40.5～92.5%であった（プラセボ／200 mg+ABT 群 83.8%、100 mg 群 40.5%、100 mg+ABT 群 89.7%、200 mg／200 mg+ABT 群 71.0%及び 200 mg+ABT 群 92.5%）。治験実施計画書に従い、Hb 値が 10 g/dL 未満の被験者には、12 g/dL 以上に回復するまで鉄が補充された。

- NRS スコア

NRS スコア（0 が痛みなし、10 が考えられる最大の痛みを表す）のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で大きかった。24 週時のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、100 mg 群−1.18（−1.89; −0.46）、100 mg+ABT 群−1.47（−2.17; −0.78）、200 mg 群−2.11（−2.81; −1.41）及び 200 mg+ABT 群−1.83（−2.54; −1.13）であった。ベースラインの NRS スコアが 4 以上（中等度から重度の疼痛）の被験者のうち、最終来院時の NRS スコアが 1 以下（痛みなし又はごく軽度の疼痛）であった被験者の割合（95% CI）は、100 mg 群 22.2%（12.7; 34.5）、100 mg+ABT 群 31.1%（19.9; 44.3）、

200 mg 群 41.5%（29.4; 54.4）、200 mg+ABT 群 42.0%（28.2; 56.8）及びプラセボ群 9.3%（3.1; 20.3）であった。さらに、追加のカテゴリー別解析では、ベースラインで軽度（NRS スコア 1～3）、中等度（NRS スコア 4～6）又は重度（NRS スコア 7～10）の疼痛を有した被験者のうち、24 週時に 1 カテゴリー以上改善した被験者の割合（95% CI）は、100 mg 群 66.3%（54.8; 76.4）、100 mg+ABT 群 61.4%（50.1; 71.9）、200 mg 群 79.0%（68.5; 87.3）、200 mg+ABT 群 66.2%（54.3; 76.8）及びプラセボ群 41.0%（30.3; 52.3）であった。また、ベースラインで中等度又は重度の疼痛を有した被験者のうち 2 カテゴリー以上改善した被験者の割合、ベースラインで重度の疼痛を有した被験者のうち 3 カテゴリー以上改善した被験者の割合も同様に、プラセボ群と比較して KLH-2109 群で高かった。52 週時にベースラインから NRS スコアが減少した被験者の割合は、24 週時とおおむね同程度又はそれ以上であった。

- 28 日間ごとの経血量

  FAS の平均経血量のベースラインは 216.4 mL であった。KLH-2109 群では、投与開始後 1～28 日の 28 日間に経血量が明らかに減少した。100 mg 群では投与開始後 1 ヵ月以内に効果が最大となり、経血量はベースラインから約 60%減少した。他の KLH-2109 群では投与開始後 2 ヵ月以内に効果が最大となり、経血量はベースラインから約 80～94%減少した。24 週時前 28 日間では、経血量の最小二乗平均値はすべての KLH-2109 群でプラセボ群より小さく、最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、100 mg 群−77.2 mL（−105.7; −48.7）、100 mg+ABT 群−118.0 mL（−146.3; −89.7）、200 mg 群−120.7 mL（−148.9; −92.5）及び 200 mg+ABT 群−139.1 mL（−167.5; −110.8）であった。経血量が 80 mL 未満、40 mL 未満及び 10 mL 未満であった被験者の割合（追加解析）は、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で高かった。24 週時前 28 日間の経血量が 10 mL 未満であった被験者の割合（95% CI）は、100 mg 群 57.4%（46.8; 67.6）、100 mg+ABT 群 78.4%（68.8; 86.1）、200 mg 群 80.6%（71.4; 87.9）、200 mg+ABT 群 85.4%（76.7; 91.8）及びプラセボ群 21.0%（13.5; 30.3）であった。経血量は 24 週以降もおおむね安定していた。

- 28 日間ごとの経血量の減少

  経血量が減少した被験者の割合は、投与開始後 28 日間からすべての KLH-2109 群でプラセボ群よりも高く、投与開始後 2 ヵ月以内に効果が最大に達した。24 週時以降、KLH-2109 群で経血量が減少した被験者の割合は 52 週時までおおむね安定していた。52 週時前 28 日間に経血量が減少した被験者の割合は、プラセボ／200 mg+ABT 群 83.1%、100 mg 群 53.2%、100 mg+ABT 群 91.3%、200 mg 群 84.1%及び 200 mg+ABT 群 91.6%であった。

- UFS-QoL で評価した症状の重症度スコア及び HRQL 合計スコア

  UFS-QoL で評価した症状の重症度スコア及び HRQL 合計スコアは、12 及び 24 週時でプラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で明らかに改善した。改善の大きさは 12 及び 24 週時で同程度であり、200 mg 群で最大、100 mg 群で最小であった。

  症状の重症度スコアについて、24 週時のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボとの差（95% CI）は、100 mg 群−8.66（−13.95; −3.37）、100 mg+ABT 群−14.21（−19.39; −9.03）、200 mg 群−20.83（−26.02; −15.64）及び 200 mg+ABT 群−22.73（−27.97; −17.50）であっ

た。52 週時の 200 mg／200 mg+ABT 群のベースラインからの変化量は、24 週時と同程度であった。24 週時以降の症状の重症度スコアは、52 週間を通じて同一の治療を継続した群のうち、100 mg+ABT 群ではベースラインからさらに減少したが、100 mg 群及び 200 mg+ABT 群ではおおむね安定していた。

HRQL 合計スコアについて、24 週時のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、100 mg 群 10.30（4.01; 16.59）、100 mg+ABT 群 12.60（6.45; 18.75）、200 mg 群 19.84（13.67; 26.02）、200 mg+ABT 群 20.32（14.11; 26.53）であった。KLH-2109 群の HRQL 合計スコアのベースラインからの改善は、24 週時以降もおおむね維持された。12、24、36 及び 52 週時では、UFS-QoL の concern、activities、energy/mood、 control、self-conscious のサブスケールはすべての KLH-2109 群でベースラインから改善した。sexual function のサブスケール（追加解析）では、100 mg 群及び 200 mg 群で明らかな有効性を示した。

- EQ-5D-5L

EQ-5D-5L Index スコア及び VAS スコアは、プラセボ群を含むすべての投与群でベースラインからの改善が認められたが、群間差は認められなかった。なお、ベースラインの EQ-5D-5L スコアは、多くの被験者が「問題はない」又は「少し問題がある」と回答し、おおむね良好な QOL を示していた。

- PGI-I

PGI-I は、KLH-2109 群の多くの被験者で 12 及び 24 週時にベースラインからの改善が認められた。24 週時に「非常に良くなった」又は「良くなった」と回答した被験者の割合（95% CI）は、100 mg 群 48.7%（37.2; 60.3）、100 mg+ABT 群 73.5%（62.7; 82.6）、200 mg 群 75.0%（64.4; 83.8）、200 mg+ABT 群 86.4%（77.0; 93.0）及びプラセボ群 33.3%（23.6; 44.3）であった。52 週時に「非常に良くなった」又は「良くなった」と回答した被験者の割合は、プラセボ／200 mg+ABT 群 84.7%、100 mg 群 50.9%、100 mg+ABT 群 90.8%、200 mg／200 mg+ABT 群 86.9%及び 200 mg+ABT 群 89.2%であった。

- 筋腫核体積

筋腫核体積は、24 週時でプラセボ群と比較して 200 mg 群及び 200 mg+ABT 群でより大きく減少し、200 mg 群で最も減少した。24 週時のベースラインに対する比の最小二乗平均値（95% CI）は、100 mg 群 0.845（0.676; 1.055）、100 mg+ABT 群 0.934（0.746; 1.170）、200 mg 群 0.508（0.409; 0.631）、200 mg+ABT 群 0.790（0.634; 0.985）及びプラセボ群 1.037（0.837; 1.285）であった。（24 週時の筋腫核体積の平均値は、ベースラインに対してそれぞれ 84.5%、93.4%、50.8%、79.0%及び 103.7%の割合であった）。52 週時の筋腫核体積のベースラインからの平均変化量（非変換）は、プラセボ／200 mg+ABT 群、100 mg 群、100 mg+ABT 群及び 200 mg+ABT 群でおおむね同程度であり、−10.27～−16.04 mL であった。また、200 mg／200 mg+ABT 群は-36.37 mL であり、おおよそ 2 倍の変化量を示した。

- 子宮体積

子宮体積は、24 週時でプラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群でベースラインより減少し、200 mg 群で最も減少した。24 週時のベースラインに対する比の最小二乗平均値（95% CI）

は、100 mg 群 0.851（0.751; 0.963）、100 mg+ABT 群 0.876（0.773; 0.993）、200 mg 群 0.566（0.502; 0.639）、200 mg+ABT 群 0.801（0.709; 0.906）及びプラセボ群 1.035（0.918; 1.167）であった。52 週時の子宮体積のベースラインからの平均変化量（未変換）は、100 mg 群を除き、投与群間で同程度であった（プラセボ／200 mg+ABT 群−31.83 mL、100 mg 群 94.98 mL、100 mg+ABT 群−49.29 mL、200 mg／200 mg+ABT 群−64.84 mL 及び 200 mg+ABT 群−46.27 mL）。

フォローアップ期

フォローアップ期の有効性の結果の詳細は、5.3.5.1.4 CSR Addendum に示した。

有効性評価項目（貧血を有する患者の Hb 値、NRS スコアで評価した疼痛症状、UFS-QoL で評価した症状の重症度スコア、筋腫核体積、子宮体積及び PGI-I）のベースラインからの変化は、64 週時を含めて維持された。

2.7.6.15.5 安全性

2.7.6.15.5.1 52 週

本試験では、KLH-2109 100 mg 及び 200 mg は ABT 併用投与の有無に関わらず、子宮筋腫に伴う重度月経出血を有する閉経前女性に対して、最長 52 週間の治験薬投与において良好な忍容性を示した。

骨密度（DXA 法）

24 週時の骨密度のベースラインからの変化率を表 2.7.6.15.5.1-1 に示した。KLH-2109 投与によって骨密度が減少した。骨密度が最も減少した解剖学的部位は、E2 抑制の影響を最も受けやすい腰椎であった。KLH-2109 を単独投与したときの 24 週時の腰椎における骨密度の変化率の平均値（95%CI 下限値）は、100 mg 群−2.07%（−2.63）及び 200 mg 群−4.03%（−4.68）であった。ABT を併用投与したときの 24 週時の骨密度の変化率の平均値（95%CI 下限値）は、100 mg+ABT 群−1.00%（−1.57）及び 200 mg+ABT 群−1.35%（−1.96）であり、ABT 併用投与によって骨密度への影響が軽減した。大腿骨近位部（total hip）及び大腿骨近位部（頚部）の骨密度への影響は、腰椎と比較して小さかった。KLH-2109 を単独投与したときの 24 週時の骨密度のベースラインからの変化率の平均値（95%CI 下限値）は、大腿骨近位部（total hip）では 100 mg 群−0.89%（−1.39）及び 200 mg 群−1.90%（−2.43）、大腿骨近位部（頚部）では 100 mg 群−0.88%（−1.62）及び 200 mg 群−2.19%（−2.80）であった。ABT を併用投与したときの 24 週時の骨密度のベースラインからの変化率の平均値（95%CI 下限値）は、大腿骨近位部（total hip）では 100 mg+ABT 群−0.29%（−0.77）及び 200 mg+ABT 群−0.31%（−0.87）、大腿骨近位部（頚部）では 100 mg+ABT 群−0.80%（−1.37）及び 200 mg+ABT 群−0.77%（−1.40）であり、腰椎と同様に大腿骨近位部（total hip）及び大腿骨近位部（頚部）でも ABT 併用投与によって骨密度への影響が軽減した。

表 2.7.6.15.5.1-1　24 週時の骨密度のベースラインからの変化率（SS）

	Placebo (N=105)	Linzagolix 100 mg (N=99)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=102)	Linzagolix 200 mg (N=104)	Linzagolix 200 mg + ABT (N=101)
Lumbar Spine (g/cm^2)					
Baseline					
n (missing)	99 (6)	97 (2)	96 (6)	99 (5)	95 (6)
Mean (SD)	1.074 (0.138)	1.069 (0.112)	1.068 (0.120)	1.066 (0.118)	1.069 (0.125)
%CfB at Week 24					
n (missing)	78 (27)	71 (28)	72 (30)	75 (29)	72 (29)
Mean (SD)	0.538 (2.388)	-2.068 (2.375)	-0.998 (2.435)	-4.032 (2.815)	-1.350 (2.575)
95% CI for the Mean	-0.001; 1.076	-2.630; -1.506	-1.570; -0.425	-4.680; -3.385	-1.956; -0.745
Total Hip (g/cm^2)					
Baseline					
n (missing)	99 (6)	97 (2)	97 (5)	99 (5)	95 (6)
Mean (SD)	0.956 (0.145)	0.952 (0.116)	0.946 (0.113)	0.947 (0.113)	0.961 (0.141)
%CfB at Week 24					
n (missing)	80 (25)	71 (28)	72 (30)	74 (30)	72 (29)
Mean (SD)	0.147 (2.648)	-0.887 (2.123)	-0.286 (2.041)	-1.903 (2.287)	-0.309 (2.383)
95% CI for the Mean	-0.442; 0.736	-1.390; -0.385	-0.765; 0.194	-2.433; -1.373	-0.869; 0.251
Femoral Neck (g/cm^2)					
Baseline					
n (missing)	99 (6)	97 (2)	97 (5)	99 (5)	95 (6)
Mean (SD)	0.895 (0.147)	0.876 (0.101)	0.872 (0.116)	0.875 (0.105)	0.890 (0.131)
%CfB at Week 24					
n (missing)	80 (25)	71 (28)	72 (30)	74 (30)	72 (29)
Mean (SD)	-0.121 (2.948)	-0.882 (3.105)	-0.795 (2.466)	-2.193 (2.624)	-0.774 (2.657)
95% CI for the Mean	-0.777; 0.535	-1.617; -0.147	-1.374; -0.215	-2.801; -1.585	-1.399; -0.150

ABT: add-back therapy; %CfB: percent change from baseline; CI: confidence interval; SD: standard deviation.
（Source: 5.3.5.1.4 Table 82）

24 週時の骨密度のベースラインからの変化率（カテゴリー別）を表 2.7.6.15.5.1-2 に示した。24 週時に骨密度がベースラインから 8%を超えて減少した被験者数は、腰椎で 6 例（1.6%）、大腿骨近位部（total hip）で 3 例（0.8%）及び大腿骨近位部（頚部）で 3 例（0.8%）であった。腰椎の骨密度がベースラインから 3%を超えて減少した被験者の割合は、100 mg 群 35.2%、200 mg 群 67.2%、100 mg+ABT 群 19.4%及び 200 mg+ABT 群 29.2%であり、明らかな用量依存性を示し、ABT 併用群よりも ABT 非併用群で高かった。大腿骨近位部（total hip）及び大腿骨近位部（頚部）の骨密度がベースラインから 3%を超えて減少した被験者の割合は、ABT 非併用群では用量依存的であったが、ABT 併用群では用量によらず同程度であった。

表 2.7.6.15.5.1-2　24 週時の骨密度のベースラインからの変化率（カテゴリー別）（SS）

	Placebo (N=105) n (%)	Linzagolix 100 mg (N=99) n (%)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=102) n (%)	Linzagolix 200 mg (N=104) n (%)	Linzagolix 200 mg + ABT (N=101) n (%)	Total (N=511) n (%)
Lumbar Spine: Percent Change from Baseline at Week 24						
n (missing)	78 (27)	71 (28)	72 (30)	75 (29)	72 (29)	368 (143)
No change or increase	48 (61.5)	12 (16.9)	23 (31.9)	7 (9.3)	19 (26.4)	109 (29.6)
Decrease ≤1.5%	19 (24.4)	19 (26.8)	16 (22.2)	7 (9.3)	19 (26.4)	80 (21.7)
Decrease >1.5% and ≤3%	8 (10.3)	15 (21.1)	19 (26.4)	14 (18.7)	13 (18.1)	69 (18.8)
Decrease >3% and ≤5%	2 (2.6)	19 (26.8)	11 (15.3)	19 (25.3)	15 (20.8)	66 (17.9)

	Placebo (N=105) n (%)	Linzagolix 100 mg (N=99) n (%)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=102) n (%)	Linzagolix 200 mg (N=104) n (%)	Linzagolix 200 mg + ABT (N=101) n (%)	Total (N=511) n (%)
Decrease >5% and ≤7%	0	5 (7.0)	3 (4.2)	14 (18.7)	6 (8.3)	28 (7.6)
Decrease >7% and ≤8%	0	0	0	10 (13.3)	0	10 (2.7)
Decrease >8%	1 (1.3)	1 (1.4)	0	4 (5.3)	0	6 (1.6)
Total Hip: Percent Change from Baseline at Week 24						
n (missing)	80 (25)	71 (28)	72 (30)	74 (30)	72 (29)	369 (142)
No change or increase	47 (58.8)	20 (28.2)	31 (43.1)	10 (13.5)	31 (43.1)	139 (37.7)
Decrease ≤1.5%	16 (20.0)	31 (43.7)	26 (36.1)	24 (32.4)	23 (31.9)	120 (32.5)
Decrease >1.5% and ≤3%	9 (11.3)	13 (18.3)	7 (9.7)	23 (31.1)	11 (15.3)	63 (17.1)
Decrease >3% and ≤5%	5 (6.3)	1 (1.4)	6 (8.3)	11 (14.9)	5 (6.9)	28 (7.6)
Decrease >5% and ≤7%	2 (2.5)	5 (7.0)	2 (2.8)	4 (5.4)	1 (1.4)	14 (3.8)
Decrease >7% and ≤8%	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	2 (0.5)
Decrease >8%	1 (1.3)	0	0	2 (2.7)	0	3 (0.8)
Femoral Neck: Percent Change from Baseline at Week 24						
n (missing)	80 (25)	71 (28)	72 (30)	74 (30)	72 (29)	369 (142)
No change or increase	43 (53.8)	28 (39.4)	28 (38.9)	15 (20.3)	27 (37.5)	141 (38.2)
Decrease ≤1.5%	15 (18.8)	18 (25.4)	17 (23.6)	16 (21.6)	17 (23.6)	83 (22.5)
Decrease >1.5% and ≤3%	11 (13.8)	9 (12.7)	15 (20.8)	16 (21.6)	15 (20.8)	66 (17.9)
Decrease >3% and ≤5%	5 (6.3)	9 (12.7)	8 (11.1)	15 (20.3)	9 (12.5)	46 (12.5)
Decrease >5% and ≤7%	5 (6.3)	5 (7.0)	3 (4.2)	8 (10.8)	3 (4.2)	24 (6.5)
Decrease >7% and ≤8%	1 (1.3)	0	1 (1.4)	3 (4.1)	1 (1.4)	6 (1.6)
Decrease >8%	0	2 (2.8)	0	1 (1.4)	0	3 (0.8)

ABT: add-back therapy.
（Source: 5.3.5.1.4 Table 83）

24 週時の骨密度測定で、いずれかの解剖学的部位で骨密度がベースラインから 8%を超えて減少又は z-スコアが−2.5 以下となり治験薬の投与中止に至った被験者数は、100 mg 群 3 例（3.0%）、100 mg+ABT 群 1 例（1.0%）、200 mg 群 7 例（6.7%）及び 200 mg+ABT 群 2 例（2.0%）で、全体で 13 例（2.5%）であった。

52 週時までの骨密度のベースラインからの変化率を表 2.7.6.15.5.1-3 に示した。プラセボ／200 mg+ABT 群を含むすべての群で 52 週時に骨密度が減少した。24 週時と同様に、骨密度が最も減少した解剖学的部位は、E2 抑制の影響を最も受けやすい腰椎であった。骨密度が最も減少したのは 200 mg／200 mg+ABT 群で、次いで 100 mg 群であった。200 mg／200 mg+ABT 群の 52 週時の骨密度のベースラインからの変化量は 24 週時よりも小さく、ABT 併用投与によって骨密度がある程度回復したことが示唆された。24 週時以降も同一用量の投与を継続した群では、52 週時にも継続的な骨密度の減少が認められたが、治療期第 I 期（Day 1 から 24 週時）と比較して減少は緩やかであった。52 週時の腰椎における骨密度のベースラインからの変化率の平均値（95%CI 下限値）は、プラセボ／200 mg+ABT 群−0.536%（−1.251）、100 mg 群−2.401%（−3.142）、100 mg+ABT 群−1.479%（−2.016）、200 mg／200 mg+ABT 群−3.062%（−3.823）及び 200 mg+ABT 群−2.026%（−2.808）であった。52 週時の骨密度のベースラインからの変化率の平均値（95%CI 下限値）は、大腿骨近位部（total hip）では、プラセボ／200 mg+ABT 群−0.141%（−0.740）、100 mg 群−0.991%（−1.525）、100 mg+ABT 群−0.445%（−1.074）、200 mg／200 mg+ABT 群−1.292%（−1.869）及び 200 mg+ABT 群−0.316%（−0.918）、大腿骨近位部（頚部）では、プラセボ／200 mg+ABT 群−0.774%（−1.457）、100 mg 群−0.917%（−1.696）、

100 mg+ABT 群 −0.418%（−1.155）、200 mg／200 mg+ABT 群 −1.780%（−2.456）及び 200 mg+ABT 群−0.386%（−1.128）であった。24 週時と同様に、大腿骨近位部（total hip）及び大腿骨近位部（頚部）の骨密度への影響は、腰椎と比較して小さかった。

表 2.7.6.15.5.1-3　52 週時までの骨密度のベースラインからの変化率（Week 52 SS）

	Placebo/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=89)	Linzagolix 100 mg (N=79)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=81)	Linzagolix 200 mg/ 200 mg + ABT (N=87)	Linzagolix 200 mg + ABT (N=84)
Lumbar Spine (g/cm^2)					
Baseline					
n (missing)	86 (3)	78 (1)	78 (3)	85 (2)	81 (3)
Mean (SD)	1.074 (0.130)	1.072 (0.111)	1.070 (0.121)	1.076 (0.117)	1.067 (0.118)
%CfB at Week 24					
n (missing)	76 (13)	70 (9)	69 (12)	74 (13)	72 (12)
Mean (SD)	0.602 (2.381)	-2.098 (2.379)	-0.960 (2.375)	-4.070 (2.814)	-1.350 (2.575)
95% CI for the Mean	0.057; 1.146	-2.665; -1.531	-1.531; -0.390	-4.722; -3.418	-1.956; -0.745
%CfB at Week 52					
n (missing)	66 (23)	55 (24)	54 (27)	53 (34)	60 (24)
Mean (SD)	-0.536 (2.907)	-2.401 (2.740)	-1.479 (1.967)	-3.062 (2.762)	-2.026 (3.028)
95% CI for the Mean	-1.251; 0.179	-3.142; -1.660	-2.016; -0.942	-3.823; -2.300	-2.808; -1.244
Total Hip (g/cm^2)					
Baseline					
n (missing)	86 (3)	78 (1)	78 (3)	84 (3)	81 (3)
Mean (SD)	0.955 (0.136)	0.959 (0.117)	0.949 (0.115)	0.955 (0.110)	0.963 (0.128)
%CfB at Week 24					
n (missing)	77 (12)	70 (9)	69 (12)	73 (14)	72 (12)
Mean (SD)	0.161 (2.686)	-0.877 (2.137)	-0.305 (2.065)	-1.907 (2.303)	-0.309 (2.383)
95% CI for the Mean	-0.448; 0.771	-1.386; -0.367	-0.801; 0.191	-2.444; -1.369	-0.869; 0.251
%CfB at Week 52					
n (missing)	66 (23)	55 (24)	54 (27)	52 (35)	60 (24)
Mean (SD)	-0.141 (2.437)	-0.991 (1.976)	-0.445 (2.308)	-1.292 (2.072)	-0.316 (2.330)
95% CI for the Mean	-0.740; 0.459	-1.525; -0.457	-1.074; 0.185	-1.869; -0.716	-0.918; 0.286
Femoral Neck (g/cm^2)					
Baseline					
n (missing)	86 (3)	78 (1)	78 (3)	84 (3)	81 (3)
Mean (SD)	0.897 (0.143)	0.875 (0.092)	0.874 (0.120)	0.882 (0.100)	0.889 (0.119)
%CfB at Week 24					
n (missing)	77 (12)	70 (9)	69 (12)	73 (14)	72 (12)
Mean (SD)	-0.113 (2.995)	-0.850 (3.115)	-0.820 (2.480)	-2.178 (2.639)	-0.774 (2.657)
95% CI for the Mean	-0.792; 0.567	-1.593; -0.108	-1.416; -0.225	-2.794; -1.563	-1.399; -0.150
%CfB at Week 52					
n (missing)	66 (23)	55 (24)	54 (27)	52 (35)	60 (24)
Mean (SD)	-0.774 (2.777)	-0.917 (2.881)	-0.418 (2.699)	-1.780 (2.427)	-0.386 (2.870)
95% CI for the Mean	-1.457; -0.092	-1.696; -0.138	-1.155; 0.319	-2.456; -1.105	-1.128; 0.355

ABT: add-back therapy; %CfB: percent change from baseline; CI: confidence interval; SD: standard deviation.
（Source: 5.3.5.1.4 Table 87）

52 週時までの骨密度のベースラインからの変化率（カテゴリー別）を表 2.7.6.15.5.1-4 に示した。52 週時に骨密度がベースラインから 8%を超えて減少した被験者数は、腰椎で 6 例（2.1%）、大腿骨近位部（頚部）で 2 例（0.7%）であり、大腿骨近位部（total hip）では認められなかった。52 週時に腰椎の骨密度がベースラインから 3%を超えて減少した被験者の割合は、24 週時と同様に用量依存性を示し、ABT 併用投与によって減少した。大腿骨近位部（total hip）

及び大腿骨近位部（頚部）の骨密度がベースラインから 3%を超えて減少した被験者の割合は、100 mg 群及び 200 mg／200 mg+ABT 群で用量依存的であったが、100 mg+ABT 群及び 200 mg+ABT 群では同程度であった。

表 2.7.6.15.5.1-4　52 週時までの骨密度のベースラインからの変化率（カテゴリー別）（Week 52 SS）

	Placebo/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=89) n (%)	Linzagolix 100 mg (N=79) n (%)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=81) n (%)	Linzagolix 200 mg/ 200 mg + ABT (N=87) n (%)	Linzagolix 200 mg + ABT (N=84) n (%)	Total (N=421) n (%)
Lumbar Spine						
Percent Change from Baseline at Week 24						
n (missing)	76 (13)	70 (9)	69 (12)	74 (13)	72 (12)	362 (59)
No change or increase	48 (63.2)	11 (15.7)	22 (31.9)	7 (9.5)	19 (26.4)	107 (29.6)
Decrease ≤1.5%	18 (23.7)	19 (27.1)	16 (23.2)	6 (8.1)	19 (26.4)	79 (21.8)
Decrease >1.5% and ≤3%	7 (9.2)	15 (21.4)	19 (27.5)	14 (18.9)	13 (18.1)	68 (18.8)
Decrease >3% and ≤5%	2 (2.6)	19 (27.1)	10 (14.5)	19 (25.7)	15 (20.8)	65 (18.0)
Decrease >5% and ≤7%	0	5 (7.1)	2 (2.9)	14 (18.9)	6 (8.3)	27 (7.5)
Decrease >7% and ≤8%	0	0	0	10 (13.5)	0	10 (2.8)
Decrease >8%	1 (1.3)	1 (1.4)	0	4 (5.4)	0	6 (1.7)
Percent Change from Baseline at Week 52						
n (missing)	66 (23)	55 (24)	54 (27)	53 (34)	60 (24)	288 (133)
No change or increase	28 (42.4)	9 (16.4)	10 (18.5)	6 (11.3)	11 (18.3)	64 (22.2)
Decrease ≤1.5%	15 (22.7)	10 (18.2)	17 (31.5)	9 (17.0)	16 (26.7)	67 (23.3)
Decrease >1.5% and ≤3%	12 (18.2)	16 (29.1)	15 (27.8)	13 (24.5)	15 (25.0)	71 (24.7)
Decrease >3% and ≤5%	8 (12.1)	10 (18.2)	11 (20.4)	13 (24.5)	6 (10.0)	48 (16.7)
Decrease >5% and ≤7%	1 (1.5)	8 (14.5)	1 (1.9)	9 (17.0)	11 (18.3)	30 (10.4)
Decrease >7% and ≤8%	0	1 (1.8)	0	1 (1.9)	0	2 (0.7)
Decrease >8%	2 (3.0)	1 (1.8)	0	2 (3.8)	1 (1.7)	6 (2.1)
Total Hip						
Percent Change from Baseline at Week 24						
n (missing)	77 (12)	70 (9)	69 (12)	73 (14)	72 (12)	362 (59)
No change or increase	46 (59.7)	20 (28.6)	29 (42.0)	10 (13.7)	31 (43.1)	136 (37.6)
Decrease ≤1.5%	14 (18.2)	31 (44.3)	26 (37.7)	24 (32.9)	23 (31.9)	118 (32.6)
Decrease >1.5% and ≤3%	9 (11.7)	12 (17.1)	6 (8.7)	22 (30.1)	11 (15.3)	61 (16.9)
Decrease >3% and ≤5%	5 (6.5)	1 (1.4)	6 (8.7)	11 (15.1)	5 (6.9)	28 (7.7)
Decrease >5% and ≤7%	2 (2.6)	5 (7.1)	2 (2.9)	4 (5.5)	1 (1.4)	14 (3.9)
Decrease >7% and ≤8%	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	2 (0.6)
Decrease >8%	1 (1.3)	0	0	2 (2.7)	0	3 (0.8)
Percent Change from Baseline at Week 52						
n (missing)	66 (23)	55 (24)	54 (27)	52 (35)	60 (24)	287 (134)
No change or increase	26 (39.4)	17 (30.9)	25 (46.3)	14 (26.9)	28 (46.7)	110 (38.3)
Decrease ≤1.5%	24 (36.4)	17 (30.9)	11 (20.4)	12 (23.1)	13 (21.7)	77 (26.8)
Decrease >1.5% and ≤3%	10 (15.2)	11 (20.0)	13 (24.1)	11 (21.2)	14 (23.3)	59 (20.6)
Decrease >3% and ≤5%	6 (9.1)	10 (18.2)	2 (3.7)	15 (28.8)	4 (6.7)	37 (12.9)
Decrease >5% and ≤7%	0	0	3 (5.6)	0	1 (1.7)	4 (1.4)
Decrease >7% and ≤8%	0	0	0	0	0	0
Decrease >8%	0	0	0	0	0	0
Femoral Neck						
Percent Change from Baseline at Week 24						
n (missing)	77 (12)	70 (9)	69 (12)	73 (14)	72 (12)	362 (59)
No change or increase	41 (53.2)	28 (40.0)	26 (37.7)	15 (20.5)	27 (37.5)	137 (37.8)
Decrease ≤1.5%	15 (19.5)	18 (25.7)	17 (24.6)	16 (21.9)	17 (23.6)	83 (22.9)
Decrease >1.5% and ≤3%	10 (13.0)	9 (12.9)	15 (21.7)	16 (21.9)	15 (20.8)	65 (18.0)

	Placebo/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=89) n (%)	Linzagolix 100 mg (N=79) n (%)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=81) n (%)	Linzagolix 200 mg/ 200 mg + ABT (N=87) n (%)	Linzagolix 200 mg + ABT (N=84) n (%)	Total (N=421) n (%)
Decrease >3% and ≤5%	5 (6.5)	8 (11.4)	7 (10.1)	14 (19.2)	9 (12.5)	44 (12.2)
Decrease >5% and ≤7%	5 (6.5)	5 (7.1)	3 (4.3)	8 (11.0)	3 (4.2)	24 (6.6)
Decrease >7% and ≤8%	1 (1.3)	0	1 (1.4)	3 (4.1)	1 (1.4)	6 (1.7)
Decrease >8%	0	2 (2.9)	0	1 (1.4)	0	3 (0.8)
Percent Change from Baseline at Week 52						
n (missing)	66 (23)	55 (24)	54 (27)	52 (35)	60 (24)	287 (134)
No change or increase	23 (34.8)	24 (43.6)	22 (40.7)	14 (26.9)	26 (43.3)	109 (38.0)
Decrease ≤1.5%	18 (27.3)	6 (10.9)	12 (22.2)	10 (19.2)	12 (20.0)	58 (20.2)
Decrease >1.5% and ≤3%	15 (22.7)	11 (20.0)	15 (27.8)	11 (21.2)	14 (23.3)	66 (23.0)
Decrease >3% and ≤5%	7 (10.6)	9 (16.4)	4 (7.4)	11 (21.2)	6 (10.0)	37 (12.9)
Decrease >5% and ≤7%	0	3 (5.5)	1 (1.9)	6 (11.5)	0	10 (3.5)
Decrease >7% and ≤8%	2 (3.0)	2 (3.6)	0	0	1 (1.7)	5 (1.7)
Decrease >8%	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.7)	2 (0.7)

ABT: add-back therapy.
（Source: 5.3.5.1.4 Table 88）

骨密度の減少が認められたものの、z-スコアの中央値は 24 及び 52 週時ともに、おおむね 0 以上を維持していた。

TEAE

1) TEAE

治療期第 I 期の TEAE の要約を表 2.7.6.15.5.1-5 に、治療期第 I 期の主な TEAE（2%以上）を表 2.7.6.15.5.1-6 に示した。治療期第 I 期の TEAE の発現割合は、プラセボ群 44.8%、100 mg 群 50.5%、100 mg+ABT 群 44.1%、200 mg 群 59.6%及び 200 mg+ABT 群 51.5%であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 群で高かった。発現割合は用量依存的に増加し、ABT 併用群と比較して ABT 非併用群で高かった。治療期第 I 期に最も多く認められた TEAE は、ほてり（14.1%）、貧血（10.4%）及び頭痛（7.0%）であった。ほてりの発現割合は、プラセボ群 3.8%、100 mg 群 14.1%、100 mg+ABT 群 7.8%、200 mg 群 31.7%及び 200 mg+ABT 群 12.9%であり、すべての KLH-2109 群でプラセボ群より高く、用量依存的な増加が認められたが、ABT 併用投与によって減少した。貧血の発現割合は、プラセボ群 10.5%、100 mg 群 19.2%、100 mg+ABT 群 9.8%、200 mg 群 3.8%及び 200 mg+ABT 群 8.9%であり、プラセボ群と比較して 100 mg 群を除く KLH-2109 群で低く、200 mg 群で最も低かった。頭痛の発現割合は、プラセボ群 5.7%、100 mg 群 4.0%、100 mg+ABT 群 4.9%、200 mg 群 13.5%及び 200 mg+ABT 群 6.9%であり、200 mg 群で最も高かった。

治療期第 II 期（24 週時から 52 週時）の TEAE の要約を表 2.7.6.15.5.1-7 に、治療期第 II 期の主な TEAE（2%以上）を表 2.7.6.15.5.1-8 に示した。治療期第 II 期の TEAE の発現割合は、プラセボ／200 mg+ABT 群 31.5%、100 mg 群 27.8%、100 mg+ABT 群 33.3%、200 mg／200 mg+ABT 群 34.5%及び 200 mg+ABT 群 25.0%であり、治療期第 I 期より低かった。また、発現割合は 200 mg+ABT 群でわずかに低かったのを除き、用量によらず同程度であった。治療期第 II 期に最も多く認められた TEAE は、貧血（2.9%）、ほてり（2.4%）及び膣出血（2.4%）であった。治療期第 II 期の血管症状の発現は顕著ではなかった。ほてりの発現割合は、プラセボ／

200 mg+ABT 群 3.4%、100 mg 群 2.5%、100 mg+ABT 群 1.2%、200 mg／200 mg+ABT 群 1.1%及び 200 mg+ABT 群 3.6%であり、200 mg+ABT 群及びプラセボ／200 mg+ABT 群で最も高く、200 mg／200 mg+ABT 群で最も低かった。膣出血の発現割合は、プラセボ／200 mg+ABT 群 1.1%、100 mg 群 3.8%、100 mg+ABT 群 1.2%、200 mg／200 mg+ABT 群 4.6%及び 200 mg+ABT 群 1.2%であり、治療期第 I 期に ABT を併用しなかった群で高かった。貧血の発現割合は、プラセボ／200 mg+ABT 群で最も高く 6.7%であったのに対し、他の投与群では 2.5%以下であった。

重度の TEAE は治療期第 I 期、第 II 期ともにほとんど認められなかった。重度の TEAE の発現割合は治療期第 I 期では被験者全体で 4.9%であり、200 mg 群で最も高かった（6.7%）。治療期第 II 期では被験者全体で 3.3%であり、100 mg 群及び 100 mg+ABT 群で最も高く（それぞれ 5.1%及び 4.9%）、200 mg／200 mg+ABT 群で最も低かった（1.1%）

表 2.7.6.15.5.1-5　Day 1 から 24 週時の TEAE の要約（SS）

Subjects with:	Placebo (N=105)		Linzagolix 100 mg (N=99)		Linzagolix 100 mg + ABT (N=102)		Linzagolix 200 mg (N=104)		Linzagolix 200 mg + ABT (N=101)		Total (N=511)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Any TEAE	47 (44.8)	89	50 (50.5)	125	45 (44.1)	100	62 (59.6)	169	52 (51.5)	118	256 (50.1)	601
Severe TEAE	4 (3.8)	4	5 (5.1)	5	6 (5.9)	6	7 (6.7)	9	3 (3.0)	3	25 (4.9)	27
TEAE related to linzagolix	14 (13.3)	26	31 (31.3)	60	21 (20.6)	41	44 (42.3)	100	32 (31.7)	52	142 (27.8)	279
TEAE related to ABT	11 (10.5)	21	18 (18.2)	37	15 (14.7)	33	24 (23.1)	53	21 (20.8)	33	89 (17.4)	177
Serious TEAE	2 (1.9)	2	1 (1.0)	1	5 (4.9)	5	1 (1.0)	1	1 (1.0)	1	10 (2.0)	10
Serious TEAE related to linzagolix	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
Serious TEAE related to ABT	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
TEAE leading to permanent discontinuation of IMP	7 (6.7)	13	7 (7.1)	13	7 (6.9)	10	11 (10.6)	22	7 (6.9)	11	39 (7.6)	69
Fatal TEAE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

ABT: add-back therapy; E: events; IMP: investigational medicinal product; TEAE: treatment-emergent adverse event.
（Source: 5.3.5.1.4 Table 53）

表 2.7.6.15.5.1-6　Day 1 から 24 週時の主な TEAE（2%以上）（SS）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (N=105)		Linzagolix 100 mg (N=99)		Linzagolix 100 mg + ABT (N=102)		Linzagolix 200 mg (N=104)		Linzagolix 200 mg + ABT (N=101)		Total (N=511)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Subjects with at least one TEAE	47 (44.8)	89	50 (50.5)	125	45 (44.1)	100	62 (59.6)	169	52 (51.5)	118	256 (50.1)	601
血管障害	6 (5.7)	6	15 (15.2)	19	13 (12.7)	13	36 (34.6)	40	14 (13.9)	15	84 (16.4)	93
ほてり	4 (3.8)	4	14 (14.1)	16	8 (7.8)	8	33 (31.7)	36	13 (12.9)	14	72 (14.1)	78
高血圧	1 (1.0)	1	2 (2.0)	3	5 (4.9)	5	2 (1.9)	3	1 (1.0)	1	11 (2.2)	13
血液およびリンパ系障害	14 (13.3)	15	20 (20.2)	21	12 (11.8)	12	5 (4.8)	5	11 (10.9)	11	62 (12.1)	64
貧血	11 (10.5)	12	19 (19.2)	20	10 (9.8)	10	4 (3.8)	4	9 (8.9)	9	53 (10.4)	55
生殖系および乳房障害	9 (8.6)	10	10 (10.1)	13	10 (9.8)	18	13 (12.5)	14	11 (10.9)	13	53 (10.4)	68
骨盤痛	3 (2.9)	3	4 (4.0)	4	3 (2.9)	5	4 (3.8)	4	3 (3.0)	3	17 (3.3)	19
腟出血	2 (1.9)	2	2 (2.0)	2	3 (2.9)	4	3 (2.9)	3	5 (5.0)	5	15 (2.9)	16
感染症および寄生虫症	7 (6.7)	8	5 (5.1)	8	7 (6.9)	7	11 (10.6)	13	12 (11.9)	14	42 (8.2)	50
上咽頭炎	1 (1.0)	1	2 (2.0)	2	2 (2.0)	2	2 (1.9)	2	4 (4.0)	5	11 (2.2)	12

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (N=105)		Linzagolix 100 mg (N=99)		Linzagolix 100 mg + ABT (N=102)		Linzagolix 200 mg (N=104)		Linzagolix 200 mg + ABT (N=101)		Total (N=511)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
神経系障害	8 (7.6)	10	6 (6.1)	6	5 (4.9)	8	14 (13.5)	26	9 (8.9)	19	42 (8.2)	69
頭痛	6 (5.7)	8	4 (4.0)	4	5 (4.9)	7	14 (13.5)	23	7 (6.9)	17	36 (7.0)	59
臨床検査	6 (5.7)	8	12 (12.1)	17	4 (3.9)	7	10 (9.6)	15	9 (8.9)	16	41 (8.0)	63
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	1	4 (4.0)	4	2 (2.0)	2	5 (4.8)	5	4 (4.0)	4	16 (3.1)	16
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.9)	3	4 (4.0)	4	3 (2.9)	3	3 (2.9)	3	3 (3.0)	3	16 (3.1)	16
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	1	3 (3.0)	3	1 (1.0)	1	3 (2.9)	3	4 (4.0)	4	12 (2.3)	12
筋骨格系および結合組織障害	8 (7.6)	8	5 (5.1)	8	4 (3.9)	5	9 (8.7)	11	7 (6.9)	8	33 (6.5)	40
関節痛	2 (1.9)	2	4 (4.0)	5	1 (1.0)	1	5 (4.8)	5	3 (3.0)	3	15 (2.9)	16
胃腸障害	3 (2.9)	3	3 (3.0)	5	12 (11.8)	15	8 (7.7)	12	3 (3.0)	4	29 (5.7)	39
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (5.7)	6	6 (6.1)	6	2 (2.0)	2	4 (3.8)	4	4 (4.0)	4	22 (4.3)	22
精神障害	1 (1.0)	1	4 (4.0)	5	3 (2.9)	6	9 (8.7)	10	5 (5.0)	7	22 (4.3)	29
皮膚および皮下組織障害	3 (2.9)	4	5 (5.1)	8	1 (1.0)	1	10 (9.6)	10	2 (2.0)	2	21 (4.1)	25
多汗症	1 (1.0)	1	2 (2.0)	2	0 (0.0)	0	7 (6.7)	7	0 (0.0)	0	10 (2.0)	10

ABT: add-back therapy; E: events.
If a subject has multiple events within a system organ class or preferred term, the subject is counted once.
Events are sorted in decreasing order of frequency in the total column, by SOC and within a SOC by PT.
Dictionary Coding: MedDRA Version 23.0.
（Source: 5.3.5.1.4 Table 55）

表 2.7.6.15.5.1-7　24 週時から 52 週時の TEAE の要約（Week 52 SS）

Subjects with:	Placebo/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=89)		Linzagolix 100 mg (N=79)		Linzagolix 100 mg + ABT (N=81)		Linzagolix 200 mg/ 200 mg + ABT (N=87)		Linzagolix 200 mg + ABT (N=84)		Total (N=421)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Any TEAE	28 (31.5)	62	22 (27.8)	38	27 (33.3)	47	30 (34.5)	38	21 (25.0)	65	128 (30.4)	250
Severe TEAE	3 (3.4)	5	4 (5.1)	4	4 (4.9)	5	1 (1.1)	1	2 (2.4)	2	14 (3.3)	17
TEAE related to linzagolix	10 (11.2)	23	11 (13.9)	15	7 (8.6)	11	12 (13.8)	13	11 (13.1)	17	51 (12.1)	79
TEAE related to ABT	9 (10.1)	18	6 (7.6)	7	6 (7.4)	10	8 (9.2)	9	7 (8.3)	12	36 (8.6)	56
Serious TEAE	3 (3.4)	3	1 (1.3)	1	2 (2.5)	2	2 (2.3)	2	1 (1.2)	1	9 (2.1)	9

Subjects with:	Placebo/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=89)		Linzagolix 100 mg + ABT (N=79)		Linzagolix 100 mg + ABT (N=81)		Linzagolix 200 mg/ 200 mg + ABT (N=87)		Linzagolix 200 mg + ABT (N=84)		Total (N=421)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Serious TEAE related to linzagolix	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	2 (0.5)	2
Serious TEAE related to ABT	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	3 (0.7)	3
TEAE leading to permanent discontinuation of IMP	4 (4.5)	4	7 (8.9)	8	3 (3.7)	3	6 (6.9)	6	1 (1.2)	1	21 (5.0)	22
Fatal TEAE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

ABT: add-back therapy; E: events; IMP: investigational medicinal product; TEAE: treatment-emergent adverse event.
（Source: 5.3.5.1.4 Table 54）

表 2.7.6.15.5.1-8　24 週時から 52 週時の主な TEAE（2%以上）（Week 52 SS）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=89)		Linzagolix 100 mg + ABT (N=79)		Linzagolix 100 mg + ABT (N=81)		Linzagolix 200 mg/ 200 mg + ABT (N=87)		Linzagolix 200 mg + ABT (N=84)		Total (N=421)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Subjects with at least one TEAE	28 (31.5)	62	22 (27.8)	38	27 (33.3)	47	30 (34.5)	38	21 (25.0)	65	128 (30.4)	250
生殖系および乳房障害	10 (11.2)	18	6 (7.6)	8	5 (6.2)	9	12 (13.8)	13	4 (4.8)	4	37 (8.8)	52
腟出血	1 (1.1)	1	3 (3.8)	3	1 (1.2)	1	4 (4.6)	4	1 (1.2)	1	10 (2.4)	10
感染症および寄生虫症	7 (7.9)	9	8 (10.1)	9	8 (9.9)	9	5 (5.7)	5	6 (7.1)	7	34 (8.1)	39
上咽頭炎	2 (2.2)	2	1 (1.3)	1	3 (3.7)	3	1 (1.1)	1	2 (2.4)	3	9 (2.1)	10
臨床検査	6 (6.7)	7	4 (5.1)	4	2 (2.5)	3	3 (3.4)	3	5 (6.0)	9	20 (4.8)	26
血管障害	5 (5.6)	5	3 (3.8)	3	5 (6.2)	5	2 (2.3)	2	5 (6.0)	6	20 (4.8)	21
ほてり	3 (3.4)	3	2 (2.5)	2	1 (1.2)	1	1 (1.1)	1	3 (3.6)	4	10 (2.4)	11
血液およびリンパ系障害	6 (6.7)	6	2 (2.5)	3	2 (2.5)	2	1 (1.1)	1	1 (1.2)	1	12 (2.9)	13
貧血	6 (6.7)	6	2 (2.5)	3	2 (2.5)	2	1 (1.1)	1	1 (1.2)	1	12 (2.9)	13
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	4 (4.9)	4	4 (4.6)	4	3 (3.6)	3	12 (2.9)	12
神経系障害	1 (1.1)	1	2 (2.5)	2	3 (3.7)	5	2 (2.3)	5	1 (1.2)	22	9 (2.1)	35

ABT: add-back therapy; E: events.
If a subject has multiple events within a system organ class or preferred term, the subject is counted once.
Events are sorted in decreasing order of frequency in the total column, by SOC and within a SOC by PT.
Dictionary Coding: MedDRA Version 23.0.
（Source: 5.3.5.1.4 Table 56）

2) 治験薬との因果関係ありと判断された TEAE

治療期第I期の治験薬との因果関係ありと判断された主なTEAE（2%以上）を表 2.7.6.15.5.1-9 及び表 2.7.6.15.5.1-10 に示した。治験担当医師によって KLH-2109 との因果関係ありと判断された主な TEAE は、治療期第 I 期ではほてり、頭痛及び膣出血であり、治療期第 II 期ではほてり、膣出血及び骨密度低下であった。KLH-2109 との因果関係ありと判断された TEAE の発現状況は、TEAE の発現状況と全体的に同様であった。治験担当医師によって ABT との因果関係ありと判断された主な TEAE は、治療期第 I 期ではほてり、膣出血及び頭痛であり、治療期第 II 期では膣出血であった。

表 2.7.6.15.5.1-9 Day 1 から 24 週時の KLH-2109 との因果関係ありと判断された主な TEAE（2%以上）（SS）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (N=105) n (%)	Linzagolix 100 mg (N=99) n (%)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=102) n (%)	Linzagolix 200 mg (N=104) n (%)	Linzagolix 200 mg + ABT (N=101) n (%)	Total (N=511) n (%)
Subjects with at least one linzagolix-related TEAE	14 (13.3)	31 (31.3)	21 (20.6)	44 (42.3)	32 (31.7)	142 (27.8)
血管障害	4 (3.8)	15 (15.2)	10 (9.8)	33 (31.7)	14 (13.9)	76 (14.9)
ほてり	4 (3.8)	14 (14.1)	8 (7.8)	32 (30.8)	13 (12.9)	71 (13.9)
生殖系および乳房障害	2 (1.9)	7 (7.1)	8 (7.8)	7 (6.7)	8 (7.9)	32 (6.3)
膣出血	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (2.9)	2 (1.9)	4 (4.0)	12 (2.3)
神経系障害	5 (4.8)	4 (4.0)	1 (1.0)	10 (9.6)	2 (2.0)	22 (4.3)
頭痛	4 (3.8)	3 (3.0)	0 (0.0)	10 (9.6)	2 (2.0)	19 (3.7)
臨床検査	2 (1.9)	5 (5.1)	2 (2.0)	6 (5.8)	5 (5.0)	20 (3.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	10 (2.0)
精神障害	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (2.9)	8 (7.7)	4 (4.0)	18 (3.5)
胃腸障害	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (3.9)	5 (4.8)	3 (3.0)	16 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.9)	4 (4.0)	1 (1.0)	4 (3.8)	2 (2.0)	13 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.9)	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (3.8)	3 (3.0)	13 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	8 (7.7)	0 (0.0)	13 (2.5)

ABT: add-back therapy; TEAE: treatment-emergent adverse event.
If a subject has multiple events within a system organ class or preferred term, the subject is counted once.
Events are sorted in decreasing order of frequency in the total column, by SOC and within a SOC by PT.
The causality assessment of an AE to linzagolix was done by the investigator.
Dictionary Coding: MedDRA Version 23.0.
（Source: 5.3.5.1.4 Table 59）

表 2.7.6.15.5.1-10 Day 1 から 24 週時の ABT との因果関係ありと判断された主な TEAE（2%以上）（SS）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (N=105) n (%)	Linzagolix 100 mg (N=99) n (%)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=102) n (%)	Linzagolix 200 mg (N=104) n (%)	Linzagolix 200 mg + ABT (N=101) n (%)	Total (N=511) n (%)
Subjects with at least one ABT-related TEAE	11 (10.5)	18 (18.2)	15 (14.7)	24 (23.1)	21 (20.8)	89 (17.4)
血管障害	2 (1.9)	8 (8.1)	5 (4.9)	12 (11.5)	5 (5.0)	32 (6.3)
ほてり	2 (1.9)	7 (7.1)	3 (2.9)	12 (11.5)	5 (5.0)	29 (5.7)
生殖系および乳房障害	3 (2.9)	5 (5.1)	7 (6.9)	8 (7.7)	7 (6.9)	30 (5.9)
膣出血	2 (1.9)	2 (2.0)	3 (2.9)	2 (1.9)	4 (4.0)	13 (2.5)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (N=105) n (%)	Linzagolix 100 mg (N=99) n (%)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=102) n (%)	Linzagolix 200 mg (N=104) n (%)	Linzagolix 200 mg + ABT (N=101) n (%)	Total (N=511) n (%)
神経系障害	4 (3.8)	2 (2.0)	1 (1.0)	7 (6.7)	2 (2.0)	16 (3.1)
頭痛	3 (2.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	7 (6.7)	2 (2.0)	13 (2.5)
臨床検査	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	5 (4.8)	5 (5.0)	15 (2.9)
胃腸障害	2 (1.9)	1 (1.0)	4 (3.9)	4 (3.8)	3 (3.0)	14 (2.7)

ABT: add-back therapy; TEAE: treatment-emergent adverse event.
If a subject has multiple events within a system organ class or preferred term, the subject is counted once.
Events are sorted in decreasing order of frequency in the total column, by SOC and within a SOC by PT.
The causality assessment of an AE to Add-Back Therapy was done by the investigator.
Dictionary Coding: MedDRA Version 23.0.
（Source: 5.3.5.1.4 Table 60）

3) 死亡、重篤な TEAE

治療期第 I 期の重篤な TEAE を表 2.7.6.15.5.1-11 に、治療期第 II 期の重篤な TEAE を表 2.7.6.15.5.1-12 に示した。死亡例は報告されず、重篤な TEAE はほとんど認められなかった。重篤な TEAE は、治療期第 I 期には 10 例に 10 件、治療期第 II 期には 9 例に 9 件報告された。治験担当医師によって KLH-2109 又は ABT との因果関係ありと判断された重篤な TEAE はほとんど認められなかった。治験薬との因果関係ありと判断された重篤な TEAE として、治療期第 I 期に 100 mg 群で高血圧 1 件が報告され、KLH-2109 及び ABT との因果関係ありと判断された。治療期第 II 期にプラセボ／200 mg+ABT 群で月経過多、200 mg／200 mg+ABT 群で膣出血の 2 件が報告され、KLH-2109 との因果関係ありと判断された。これらの 2 件及び 100 mg+ABT 群の子宮内膜腺癌の計 3 件が ABT との因果関係ありと判断された。

重篤な TEAE の叙述は、第 5 部（添付資料番号：5.3.5.1.4）に記載した。

表 2.7.6.15.5.1-11 Day 1 から 24 週時の重篤な TEAE（SS）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (N=105)		Linzagolix 100 mg (N=99)		Linzagolix 100 mg + ABT (N=102)		Linzagolix 200 mg (N=104)		Linzagolix 200 mg + ABT (N=101)		Total (N=511)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Subjects with at least one serious TEAE	2 (1.9)	2	1 (1.0)	1	5 (4.9)	5	1 (1.0)	1	1 (1.0)	1	10 (2.0)	10
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (2.0)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (0.4)	2
貧血	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (2.0)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (0.4)	2
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	2 (0.4)	2
乳癌	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (2.0)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (0.4)	2
子宮出血	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (2.0)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (0.4)	2
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
椎間板損傷	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
椎間板障害	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
腎および尿路障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	1 (0.2)	1
尿失禁	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	1 (0.2)	1
血管障害	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
高血圧	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1

ABT: add-back therapy; E: events; TEAE: treatment- emergent adverse event.

If a subject has multiple events within a system organ class or preferred term, the subject is counted once.
Events are sorted in decreasing order of frequency in the total column, by SOC and within a SOC by PT.
Dictionary Coding: MedDRA Version 23.0.
（Source: 5.3.5.1.4 Table 61）

表 2.7.6.15.5.1-12 24 週時から 52 週時の重篤な TEAE（SS）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=89)		Linzagolix 100 mg (N=79)		Linzagolix 100 mg + ABT (N=81)		Linzagolix 200 mg/ 200 mg + ABT (N=87)		Linzagolix 200 mg + ABT (N=84)		Total (N=421)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Subjects with at least one serious TEAE	3 (3.4)	3	1 (1.3)	1	2 (2.5)	2	2 (2.3)	2	1 (1.2)	1	9 (2.1)	9
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	2 (2.5)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (0.7)	3
乳癌	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
真珠腫	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
子宮内膜腺癌	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	2 (0.5)	2
月経過多	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
腟出血	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
肝胆道系障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
胆石症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.2)	1
肺気腫	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
皮膚炎	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
血管障害	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
深部静脈血栓症	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1

ABT: add-back therapy; E: events; TEAE: treatment- emergent adverse event.
If a subject has multiple events within a system organ class or preferred term, the subject is counted once.
Events are sorted in decreasing order of frequency in the total column, by SOC and within a SOC by PT.
Dictionary Coding: MedDRA Version 23.0.
（Source: 5.3.5.1.4 Table 14.3.2.1.4）

4) 治験薬の投与中止に至った TEAE

治療期第 I 期の治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.6.15.5.1-13 に示した。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、治療期第 I 期では被験者全体で 7.6%であり、200 mg 群（10.6%）で他の投与群（約 7%）よりも高かった。治療期第 II 期では被験者全体で 5.0%であり、Day 1 から ABT を併用した群（100 mg+ABT 群 3.7%及び 200 mg+ABT 群 1.2%）と比較して、ABT を併用しなかった群（100 mg 群 8.9%）及び 24 週時から ABT を併用した群（プラセボ／200 mg+ABT 群 4.5%及び 200 mg／200 mg+ABT 群 6.9%）で高かった。治験薬の投与中止に至った主な TEAE は、治療期第 I 期ではほてり、γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加及び頭痛、治療期第 II 期では骨密度減少であった。

表 2.7.6.15.5.1-13 Day 1 から 24 週時の治験薬の投与中止に至った TEAE（SS）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (N=105) n (%)	Linzagolix 100 mg (N=99) n (%)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=102) n (%)	Linzagolix 200 mg (N=104) n (%)	Linzagolix 200 mg + ABT (N=101) n (%)	Total (N=511) n (%)
Subjects with at least one TEAE leading to permanent discontinuation of IMP	7 (6.7)	7 (7.1)	7 (6.9)	11 (10.6)	7 (6.9)	39 (7.6)
神経系障害	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	9 (1.8)
頭痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	5 (1.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.4)
片頭痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
血管障害	2 (1.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	9 (1.8)
ほてり	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	8 (1.6)
高血圧	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査	3 (2.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	8 (1.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	6 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	8 (1.6)
骨盤痛	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (0.6)
月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
腟出血	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	7 (1.4)
悪心	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.6)
嘔吐	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.6)
腹部膨満	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
下痢	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	6 (1.2)
関節痛	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.4)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
関節腫脹	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
骨粗鬆症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
四肢痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (0.8)
悪寒	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
空腹	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.4)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.4)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
動悸	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (N=105) n (%)	Linzagolix 100 mg (N=99) n (%)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=102) n (%)	Linzagolix 200 mg (N=104) n (%)	Linzagolix 200 mg + ABT (N=101) n (%)	Total (N=511) n (%)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

ABT: add-back therapy; IMP: investigational medicinal product; TEAE: treatment-emergent adverse event.
If a subject has multiple events within a system organ class or preferred term, the subject is counted once.
Events are sorted in decreasing order of frequency in the total column, by SOC and within a SOC by PT.
Dictionary Coding: MedDRA Version 23.0.
（Source: 5.3.5.1.4 Table 62）

治療期第 I 期及び第 II 期のすべての TEAE を「2.7.6.21 付録」の表 2.7.6.21-9 及び表 2.7.6.21-11 に、KLH-2109 との因果関係ありと判断されたすべての TEAE を表 2.7.6.21-10 及び表 2.7.6.21-12 に示した。

臨床検査

経血量の減少及び貧血を有する被験者での鉄補充に伴って、ヘマトクリット、Hb 及び赤血球パラメータは KLH-2109 投与中に増加した。また、フェリチンの増加も KLH-2109 群で認められた。

治療期第 I 期に、ALT、AST、GGT 及び ALP のベースラインからの増加が主に KLH-2109 単独投与群、特に 200 mg 群で認められた。これらのパラメータの値は、治験薬の投与を継続したにも関わらず、治療期第 II 期にベースラインへと回復した。ALT 及び／又は AST のグレード 2 以上（基準値上限の 3 倍超）の上昇が KLH-2109 投与中の 11 例、主に 200 mg+ABT 群で認められたが、そのうち総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍を超えた又は国際標準化比（INR）が 1.5 を超えた被験者は認められなかった。4 例は治験薬以外の原因が考えられた。そのうち 1 例は急性 C 型肝炎と診断され、3 例は CK の上昇に伴う AST の上昇を認めたが、ALT の上昇はごく軽度であり筋肉由来であることが示唆された。また、他の 2 例はリチャレンジ陰性となった。CK のグレード 4（基準値上限の 10 倍超）の上昇が KLH-2109 投与中の 4 例に認められ、1 例は基準値上限の 50 倍を超えていた。これらの被験者は全員 AST 上昇を伴っており、1 例は直前に激しい運動療法を開始していた。

総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドは、KLH-2109 群でベースラインから用量に応じてわずかに上昇したが、ABT 併用投与によって軽減した。また、200 mg 群で最も上昇した。HDL コレステロールはベースラインからほとんど変化しなかった。治療期第 II 期に脂質の値は、200 mg／200 mg+ABT 群で ABT 併用開始後にベースラインへと回復したが、100 mg 群では 24 週時と同程度であった。

24 及び 52 週時までの血清 E2 及び P4 濃度を表 2.7.6.15.5.1-14 及び表 2.7.6.15.5.1-15 に示した。血清 E2 濃度は KLH-2109 投与開始後、特に ABT 非併用群で速やかに低下した。24 週時の血清 E2 濃度が 20 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満（骨密度の減少を最小限に抑えつつ、子宮筋腫に伴う症状の改善が期待される目標範囲）であった被験者の割合は、100 mg 群 26.4%、100 mg+ABT 群 41.3%、200 mg 群 15.6%及び 200 mg+ABT 群 51.3%であった。治療期第 II 期では、100 mg 群及び 200 mg／200 mg+ABT 群で血清 E2 濃度のベースラインへの回復が認められたが、100 mg+ABT 群及び 200 mg+ABT 群の血清 E2 濃度は比較的安定していた。治験期間中

に、P4 濃度が排卵及び黄体活性を示唆する 10.0 nmol/L を超えた被験者の割合は、他の投与群と比較して 100 mg 群で高かった。

表 2.7.6.15.5.1-14 24 週時までの血清 E2 及び P4 濃度（SS）

	Placebo (N=105)	Linzagolix 100 mg (N=99)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=102)	Linzagolix 200 mg (N=104)	Linzagolix 200 mg + ABT (N=101)
Estradiol (E2) (pg/mL)					
Baseline					
n (missing)	98 (7)	90 (9)	89 (13)	87 (17)	90 (11)
Mean (SD)	86.26 (88.75)	74.84 (82.47)	93.57 (88.18)	86.86 (89.77)	79.38 (78.21)
Median	53.50	47.00	62.00	58.00	57.50
Week 4					
n (missing)	91 (14)	89 (10)	86 (16)	87 (17)	84 (17)
Mean (SD)	111.44 (99.90)	57.80 (62.80)	58.34 (56.31)	20.05 (43.14)	44.32 (33.40)
Median	74.00	34.00	42.00	5.20	39.00
Week 12					
n (missing)	89 (16)	82 (17)	87 (15)	85 (19)	86 (15)
Mean (SD)	116.33 (97.72)	47.85 (53.24)	58.58 (60.59)	20.47 (34.42)	47.06 (31.27)
Median	79.00	25.50	46.00	6.50	39.00
Week 24					
n (missing)	83 (22)	72 (27)	75 (27)	77 (27)	78 (23)
Mean (SD)	131.48 (98.31)	61.56 (65.67)	63.23 (48.89)	20.50 (31.06)	47.56 (41.21)
Median	115.00	46.00	51.00	7.70	38.50
Progesterone (P4) (nmol/L)					
Baseline					
n (missing)	104 (1)	99 (0)	100 (2)	100 (4)	100 (1)
Mean (SD)	1.74 (8.23)	2.39 (7.10)	3.22 (10.46)	3.09 (8.75)	2.65 (7.59)
Median	0.60	0.60	0.60	0.64	0.60
Week 4					
n (missing)	97 (8)	93 (6)	92 (10)	96 (8)	92 (9)
Mean (SD)	6.25 (16.11)	5.34 (12.41)	1.06 (4.80)	2.13 (8.21)	1.87 (9.15)
Median	0.57	0.45	0.38	0.35	0.32
Week 12					
n (missing)	95 (10)	90 (9)	91 (11)	94 (10)	91 (10)
Mean (SD)	12.37 (18.05)	5.59 (14.38)	1.90 (7.64)	1.86 (7.57)	1.96 (8.63)
Median	2.45	0.45	0.35	0.38	0.29
Week 24					
n (missing)	89 (16)	78 (21)	82 (20)	87 (17)	85 (16)
Mean (SD)	12.67 (18.18)	7.13 (12.25)	2.17 (8.58)	1.92 (8.87)	1.10 (4.14)
Median	1.62	0.64	0.37	0.41	0.35

ABT: add-back therapy; SD: standard deviation.
（Source: 5.3.5.1.4 Table 66）

表 2.7.6.15.5.1-15 52 週時までの血清 E2 及び P4 濃度（Week 52 SS）

	Placebo/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=89)	Linzagolix 100 mg (N=79)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=81)	Linzagolix 200 mg/ 200 mg +ABT (N=87)	Linzagolix 200 mg + ABT (N=84)
Estradiol (E2) (pg/mL)					
Baseline					
n (missing)	83 (6)	71 (8)	73 (8)	72 (15)	73 (11)
Mean (SD)	86.07 (94.07)	82.63 (90.52)	92.79 (88.60)	82.06 (84.24)	70.65 (56.66)
Median	52.00	48.00	61.00	58.00	55.00

	Placebo/ Linzagolix 200 mg + ABT (N=89)	Linzagolix 100 mg (N=79)	Linzagolix 100 mg + ABT (N=81)	Linzagolix 200 mg/ 200 mg +ABT (N=87)	Linzagolix 200 mg + ABT (N=84)
Week 24					
n (missing)	83 (6)	71 (8)	74 (7)	77 (10)	76 (8)
Mean (SD)	131.48 (98.31)	61.91 (66.07)	63.23 (49.23)	20.50 (31.06)	47.56 (41.68)
Median	115.00	46.00	50.50	7.70	38.50
Week 52					
n (missing)	72 (17)	55 (24)	62 (19)	60 (27)	72 (12)
Mean (SD)	60.01 (68.75)	71.85 (87.00)	75.10 (70.45)	49.99 (44.14)	52.70 (64.62)
Median	37.50	56.00	58.50	36.00	39.00
Progesterone (P4) (nmol/L)					
Baseline					
n (missing)	89 (0)	79 (0)	81 (0)	84 (3)	83 (1)
Mean (SD)	1.94 (8.89)	1.51 (3.93)	2.83 (9.72)	3.30 (9.45)	2.64 (8.05)
Median	0.70	0.51	0.64	0.64	0.57
Week 24					
n (missing)	89 (0)	77 (2)	81 (0)	86 (1)	83 (1)
Mean (SD)	12.67 (18.18)	7.22 (12.30)	2.18 (8.63)	1.93 (8.92)	1.11 (4.19)
Median	1.62	0.67	0.35	0.41	0.35
Week 52					
n (missing)	75 (14)	59 (20)	69 (12)	62 (25)	73 (11)
Mean (SD)	2.09 (7.35)	7.83 (16.21)	2.97 (9.40)	2.27 (6.72)	1.90 (6.25)
Median	0.45	0.80	0.45	0.41	0.45

ABT: add-back therapy; SD: standard deviation.
（Source: 5.3.5.1.4 Table 70）

その他の安全性パラメータ

KLH-2109 が QTcF に臨床的に重要な影響を与えるという結果は認められなかった。

バイタルサイン、身体検査、婦人科学的検査、乳房検査、経膣超音波検査及び子宮内膜生検で臨床的に意義のある変化は認められなかった。臨床的に問題があると考えられる個々の所見は TEAE として報告された。

2.7.6.15.5.2 フォローアップ期

フォローアップ期の安全性の結果の詳細は、5.3.5.1.4 CSR Addendum に示した。

フォローアップ期に骨密度の回復傾向が認められた。一部の血液学パラメータはベースライン値への回復傾向を示したが、ほとんどのパラメータはベースラインとの差が保たれていた。また、懸念される安全性シグナルは認められなかった。

2.7.6.15.6 結論

KLH-2109 100 mg 及び 200 mg は、ABT 併用投与の有無に関わらず、子宮筋腫を有する女性の重度月経出血を有意かつ速やかに減少させた。また、高い無月経率及びベースラインの Hb 値が 12 g/dL 未満であった被験者の Hb 値の改善が示された。

KLH-2109 100 mg 及び 200 mg は、ABT 併用投与の有無に関わらず、子宮筋腫に伴う疼痛を有意に減少させ、その他の子宮筋腫に伴う症状（UFS-QoL で評価した症状の重症度スコア）及び HRQL（UFS-QoL で評価した HRQL 合計スコア）をプラセボと比較して有意に改善した。

これらの評価項目における有効性は、100 mg 及び 200 mg ともに 52 週の投与期間で維持された。

KLH-2109 100 mg 及び 200 mg は ABT 併用投与の有無に関わらず、最長 52 週間の治験薬投与において良好な忍容性を示した。ホルモン関連の副作用は KLH-2109 の作用機序と一貫しており、ABT 併用投与によって軽減した。治療期第 I 期に最も多く認められた TEAE はほてりであり、KLH-2109 を単独投与したときの発現割合は、100 mg 群 14.1%及び 200 mg 群 31.7%であった。また、ABT を併用投与したときの発現割合は、100 mg+ABT 群 7.8%及び 200 mg+ABT 群 12.9%であり、ABT 併用投与によって減少した。作用機序から予想されるとおり、KLH-2109 投与によって用量に応じた骨密度の減少が認められた。24 週時の腰椎（骨密度変化の影響を最も受けやすい部位）における骨密度のベースラインからの変化率の平均値（95%CI 下限値）は、100 mg+ABT 群−1.00%（−1.57）、100 mg 群−2.07%（−2.63）及び 200 mg+ABT 群−1.35%（−1.96）及び 200 mg 群−4.03%（−4.68）であった。24 週時以降も同一用量を投与した群では、骨密度のさらなる減少が認められたが、減少は 24 週時までよりも緩やかであった。これは閉経期に認められるように、骨密度の変化率が経時的にプラトーに達する可能性を示唆している。200 mg 群での骨密度の変化は GnRH アゴニストでの変化に相当し、骨保護のために ABT が併用投与されない限り、200 mg の 6 ヵ月を超える投与は推奨されないことを示唆している。

200 mg+ABT 群は、52 週時まで骨密度への影響を抑制しつつ、重度月経出血を改善することが示された。100 mg 群では、経血量が有意に減少すると同時に、24 週時の骨密度への影響が抑制され、24 週時以降すべての解剖学的部位で骨密度の減少の速度が緩やかであった。このことから ABT が禁忌の患者又は ABT 投与を希望しない患者に対しては 100 mg の投与が有効である。200 mg 群は 24 週時の骨密度に顕著な影響を与えたが、一方で子宮体積及び筋腫核体積（副次評価項目）を有意に減少した唯一の用量であり、圧迫症状の緩和とともに重度月経出血の速やかな減少が望まれる短期投与（6 ヵ月未満）に適していると考えられる。

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

添付資料 5.3.5.4.1（参考資料）

2.7.6.16.1 試験方法

治験の標題：KLH-2109 の子宮内膜症患者を対象とした前期第 II 相臨床試験（1）

治験実施医療機関：日本の計 8 施設

治験期間：
治験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）
治験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）

開発のフェーズ：
第 II 相

目的：
子宮内膜症患者を対象として、KLH-2109 50 又は 200 mg を 1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与したときの安全性及び有効性について検討する。

治験方法：
KLH-2109 50 又は 200 mg を、1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与する。なお、月経開始 2～5 日目より投与を開始する。

表 1　投与量及び投与方法

投与群	朝食後
KLH-2109 50 mg 群	◎
KLH-2109 200 mg 群	●●

◎：KLH-2109 50 mg 錠、●：KLH-2109 100 mg 錠

被験者数（計画時及び解析時）：
1) 目標症例数：20 例（1 群 10 例）
2) 登録症例数：27 例

【目標症例数の設定根拠】
本治験の目的は、初めて子宮内膜症患者を対象とし、外来下で投薬することから、投与開始後早期の安全性を慎重に検討すること、及び子宮内膜症患者に対する有効性を探索的に検討することであり、これらの検討に必要な症例数として各群 10 例と設定した。

3) 解析対象症例数：
(1) 最大の解析対象集団：24 例（KLH-2109 50 mg 群：12 例、KLH-2109 200 mg 群：12 例）
(2) 安全性解析対象集団：24 例（KLH-2109 50 mg 群：12 例、KLH-2109 200 mg 群：12 例）

診断及び組入れ基準：
本治験の参加に本人から文書による同意の得られた子宮内膜症患者のうち、以下の選択基準を満たし、かつ、除外基準に抵触しない被験者を対象とする。
1) 選択基準
(1) 年齢 20 歳以上（同意取得時）の女性患者
(2) スクリーニング検査時に以下のいずれかの基準により、子宮内膜症と診断されている患者
・開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症と診断された患者
・開腹又は腹腔鏡検査の非施行患者のうち、スクリーニング検査直近の月経以前に実施された画像診断により卵巣チョコレート嚢胞が確認され、子宮内膜症と診断された患者
(3) スクリーニング検査時の画像診断（経膣超音波検査）により卵巣チョコレート嚢胞が確認された患者
(4) スクリーニング検査時に子宮内膜症に起因すると考えられる以下(1)～(3)の自覚症状及び他覚所見をいずれも有する患者

(1) 月経時の骨盤痛	月経時の「骨盤痛」で「軽度」以上
(2) 月経時以外の骨盤痛	月経時以外の「骨盤痛」で「ごく軽度」以上
(3) 他覚所見	他覚所見における「ダグラス窩の硬結」又は「子宮可動性の制限」の所見のうち、少なくとも 1 所見で「ごく軽度」以上

(5) スクリーニング検査時の妊娠検査において陰性と判定された患者
(6) 月経周期日数が 25～38 日の間にある患者
(7) 治験期間中継続して外来受診が可能な患者
2) 除外基準
(1) 診断のつかない異常性器出血のある患者
(2) 子宮又は卵巣を全摘出した患者
(3) スクリーニング検査前 8 週以内に以下に示す薬物治療を受けた患者

・GnRH アゴニスト
・GnRH アンタゴニスト
・黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを主成分とするホルモン薬、黄体・卵胞ホルモン配合剤
・テストステロン誘導体
・卵胞ホルモン拮抗薬
・アロマターゼ阻害薬
・子宮内膜炎、月経困難などの適応を有する漢方薬

(4) 子宮内膜症に対する GnRH アゴニストによる治療効果が得られなかった患者
(5) スクリーニング検査前 12 週以内に、経腟アルコール固定、開腹、腹腔鏡などによる子宮内膜症に対する外科治療を受けた患者
(6) 長径 7 cm 以上の卵巣チョコレート嚢胞を有する患者
(7) 悪性腫瘍を合併している、あるいは合併が疑われる所見を認める患者
(8) スクリーニング検査時の ALT、AST 又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上の患者
(9) 臨床上問題となる腎疾患を有する患者
スクリーニング検査時の臨床検査値において以下の基準に抵触する患者

項目	除外基準
血中クレアチニン	2.0 mg/dL 以上
尿蛋白	2+以上

(10) 重篤な心・血管障害又は内分泌疾患を有し、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断する患者
(11) うつ病を合併している患者
(12) スクリーニング検査時の血圧測定において、「収縮期血圧 160 mmHg 以上」又は「拡張期血圧 100 mmHg 以上」の患者
(13) 高度の常習飲酒者又はアルコール中毒の既往のある患者
(14) 高度の薬物過敏症の既往がある患者
(15) 妊婦、授乳中の患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者、又は避妊に関する医師の指導を遵守できない患者
(16) 同意取得前 12 週以内に他の治験薬を服用した患者
(17) その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験対象として不適切と判断された患者

治験薬、用量及び投与方法：
(1) KLH-2109 50 mg 錠：1 錠中に KLH-2109 フリー体として 50 mg を含有する微黄色フィルムコーティング錠
(2) KLH-2109 100 mg 錠：1 錠中に KLH-2109 フリー体として 100 mg を含有する微黄色フィルムコーティング錠

用法・用量：
KLH-2109 50 又は 200 mg を、1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与する。なお、月経開始 2～5 日目より投与を開始する。

投与期間：8 週間

評価基準：
1) 有効性評価項目
・ 月経時の骨盤痛*の重症度
・ 月経時以外の骨盤痛*の重症度
・ 月経時の骨盤痛*に対する NRS スコア
・ 月経時以外の骨盤痛*に対する NRS スコア
・ 一時的な疼痛（排便痛、内診時疼痛、性交痛）の重症度
・ 他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限）の重症度
・ 画像診断による病巣部の状態（卵巣チョコレート嚢胞及び子宮の大きさ）
・ QOL 評価（SF-36）
・ 月経時の鎮痛薬の使用状況
・ 月経時以外の鎮痛薬の使用状況
・ 内分泌学的検査（LH、FSH、E2、プロゲステロン）
・ 血清 CA125
・ 月経の有無

*: 骨盤痛とは、下腹痛、腰痛などの骨盤周辺の疼痛症状のうち、一時的な疼痛（排便痛、内診時疼痛、性交痛）を除いたものを指す。

2) 安全性評価項目
・ 有害事象の発現状況（Primary SOC（MedDRA 器官別大分類）別、PT（MedDRA 基本語）別）
・ 副作用の発現状況（Primary SOC（MedDRA 器官別大分類）別、PT（MedDRA 基本語）別）
・ 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固能検査、尿検査）
・ 生理学的検査（血圧、脈拍数、体重）
・ 12 誘導心電図

・ 再来月経の確認

統計手法：

1) 有効性

(1) 骨盤痛の重症度

・骨盤痛の重症度改善率

骨盤痛の重症度における改善とは、月経時であれば骨盤痛の重症度の程度が「なし」又は「ごく軽度」、月経時以外であれば骨盤痛の重症度の程度が「なし」を改善と定義する。各評価時点において、評価対象期間の日数に対する改善と判定された日数の割合を骨盤痛の重症度改善率として算出する。骨盤痛の重症度改善率及びその変化量（各評価時点の重症度改善率 − 前観察来院時の重症度改善率）について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。また、月経時及び月経時以外の骨盤痛の重症度改善率について同様の解析を行う。

・骨盤痛の平均重症度スコア

各評価時点において、評価対象期間における骨盤痛の平均重症度スコアを算出する。骨盤痛の平均重症度スコア及びその変化量（各評価時点の平均重症度スコア − 前観察来院時の平均重症度スコア）について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。また、月経時及び月経時以外の骨盤痛の平均重症度スコアについて同様の解析を行う。

・骨盤痛の最大重症度スコア

各評価時点において、評価対象期間における骨盤痛の最大重症度スコアを算出する。また、骨盤痛の最大重症度スコア変化量（各評価時点の最大重症度スコア − 前観察期来院時の最大重症度スコア）について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。

(2) 骨盤痛に対する NRS スコア

月経時及び月経時以外の骨盤痛に対する NRS スコア及びその変化量（各評価時点の NRS スコア − 前観察来院時の NRS スコア）について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。

(3) 一時的な疼痛（排便痛、内診時疼痛、性交痛）の重症度

一時的な疼痛（排便痛、内診時疼痛、性交痛）の重症度について、群ごとに各評価時点のスコアの頻度集計を行う。

(4) 他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限）の重症度

他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限）の重症度について、群ごとに各評価時点のスコアの頻度集計を行う。

(5) 鎮痛薬の使用率

各評価時点において、評価対象期間の日数に対する鎮痛薬の使用が「あり」とされた日数の割合を鎮痛薬の使用率として算出する。鎮痛薬の使用率及びその変化量（各評価時点の鎮痛薬の使用率 − 前観察来院時の鎮痛薬の使用率）について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。また、月経時及び月経時以外の鎮痛薬の使用率について同様の解析を行う。

(6) 卵巣チョコレート嚢胞及び子宮の大きさ

卵巣チョコレート嚢胞及び子宮の大きさについて、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。

(7) QOL 評価（SF-36）

QOL 評価（SF-36）について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。

(8) 内分泌学的検査及び血清 CA125

内分泌学的検査及び血清 CA125 について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。

(9) 月経の有無

月経の有無について、群ごとに各評価時点の頻度集計を行う。

2) 安全性

(1) 有害事象及び副作用

有害事象及び副作用について、群ごとに有害事象及び副作用の発現例数及び発現率を求める。また、有害事象及び副作用を Primary SOC 及び PT に分類し、発現例数及び発現率を求める。

(2) 生理学的検査及び臨床検査

定量値について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出し、スクリーニング時と治療期最終評価時の測定値の散布図を作成する。定性値について、群ごとに各評価時点の頻度集計を行い、スクリーニング時と治療期最終評価時の測定値のクロス集計を行う。

(3) 性器出血

出血日数及び出血の程度の割合について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。

(4) 再来月経の日数

再来月経開始までの日数について、群ごとに要約統計量を算出する。

治験スケジュール表

来院日	スクリーニング	前観察期	治療期 c)				後観察期 d)		
			1 週	4 週	8 週	治療期中止時	後観察 28 日目	後観察 56 日目	後観察期中止時
来院タイミング	−77～−27 a)	−39～−2 b)	2～15 b)	22～43 e)	50～71 e)		21～42 e)	22～70 e), f)	
被験者同意 g)	●								
被験者背景	●								
適格性確認	●	●							
症例登録	● 1 次	● 2 次							
治験薬処方		●		●					
服薬状況の確認				●	●	●			
症状日誌の配布 h)	●	●	●	●	●	●	● i)		
症状日誌の回収		●	●	●	●	●	●	●	●
症状日誌による調査									
治験薬服用状況			←	—	—	→			
基礎体温	←	—	—	—	—	—	—	—	→
出血の有無	←	—	—	—	—	—	—	—	→
骨盤痛の重症度	←	—	—	—	—	—	—	—	→
鎮痛薬の使用状況	←	—	—	—	—	—	—	—	→
骨盤痛に対する NRS		●		●	●	●	●	●	●
一時的な疼痛の重症度	●	●		●	●	●	●	●	●
他覚所見の重症度	●	●	●	●	●	●	●	●	●
画像診断による病巣部の状態 j)	●	●	●	●	●	●	●	●	●
QOL 評価（SF-36）		●		●	●	●	●	●	●
内分泌学的検査		●	●	●	●	●	●	●	●
血清 CA125	●				●	●			
生理学的検査	●		●	●	●	●	●		● k)
12 誘導心電図	●		●	●	●	●	●		● k)
臨床検査	●		●	●	●	●	●		● k)
妊娠検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●
月経の有無		●	●	●	●	●			
再来月経の確認							●	●	●
有害事象	←	—	—	—	—	—	—	—	→
併用薬 併用療法確認	←	—	—	—	—	—	—	—	→

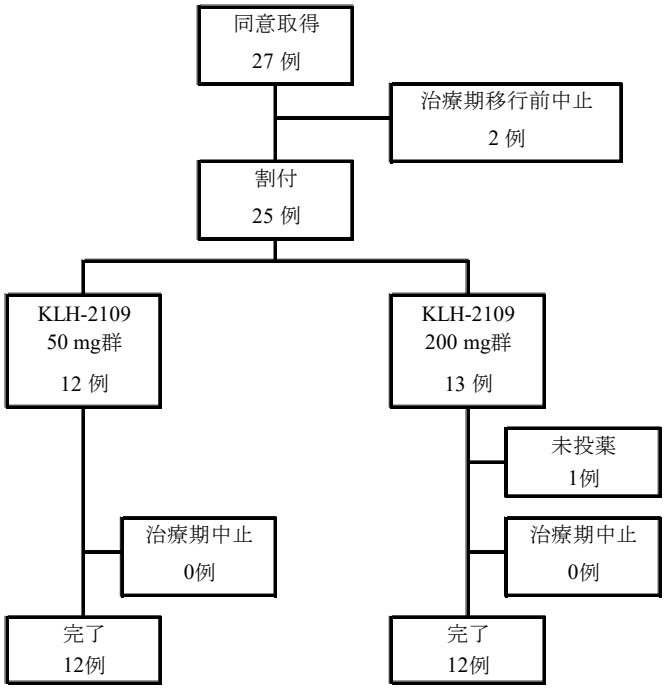
a) 月経終了後から次の月経開始前までの間に来院する。
b) 月経終了後、できる限り早い時期に来院する。
c) 投与開始日を 1 日目とする。
d) 8 週時（又は中止時）来院日の翌日を後観察 1 日目とする。
e) 来院予定日が月経と重なった場合は月経が終了してからできる限り早い時期に来院する。
f) 後観察 28 日目の来院日までに、月経が認められなかった場合は、後観察 56 日目に来院する。ただし、後観察 28 日目の来院翌日から後観察 56 日目の来院前までに月経が疑われた場合は、月経の終了後できる限り早い時期に来院し、後観察 56 日目の来院は不要とする
g) 文書同意は、必ずスクリーニング検査開始前（本治験で規定された検査を実施する前）までに取得する。
h) スクリーニング検査翌日より症状日誌による記録を行う。症状日誌は被験者自身が毎日記録し、各来院時に持参するよう指導する。
i) 後観察 28 日目の来院時までに月経が確認されなかった場合は、症状日誌を配布する。
j) 卵巣チョコレート嚢胞及び子宮の大きさを確認する。
k) 後観察 28 日目の来院時までの中止時のみ実施する。
(Source: 5.3.5.4.1、表 9.5-1)

2.7.6.16.2 被験者の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.16.2-1 に示した。

本人から文書による同意が得られた被験者は 27 例であり、治験の組入対象として適格であると判断された 25 例に治験薬の無作為割付けが行われたが、そのうち、未投薬例は 1 例であった。投与群別の被験者数は、50 及び 200 mg 群ともに 12 例であった。

本治験の治療期中止例に該当はなく、治験薬の投与を終了し、後観察期に移行したうちの 1 例が後観察期中止例に該当した。



(Source: 5.3.5.4.1、図 10.1-1)

図 2.7.6.16.2-1　　症例の内訳

2.7.6.16.3 被験者背景

有効性の主解析対象集団である最大の解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性について、被験者背景を表 2.7.6.16.3-1 及び表 2.7.6.16.3-2 に示した。

最大の解析対象集団における被験者背景について、年齢は 34.7±7.3 及び 35.5±6.8 歳（平均値±標準偏差、50 及び 200 mg 群の順、以下同様）、体重は 53.20±7.12 及び 53.67±9.15 kg、BMI は 21.04±3.46 及び 21.28±3.11 kg/m^2、子宮内膜症の罹病期間は 6.7±7.9 及び 4.3±5.3 年であった。また、Beecham 分類による症例の内訳は、50 mg 群については 12 例中 2、5、5 及び 0 例（ステージ I、II、III 及び IV の順、以下同様）、200 mg 群については 12 例中 2、8、2 及び 0 例であった。投与群間に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.16.3-1　被験者の背景～分布～最大の解析対象集団

			KLH-2109 50 mg		KLH-2109 200 mg	
			n	%	n	%
N			12	---	12	---
Beecham's classification	Stage I		2	16.7	2	16.7
	Stage II		5	41.7	8	66.7
	Stage III		5	41.7	2	16.7
	Stage IV		0	0.0	0	0.0
Diagnostic method for Endometriosis	Laparotomy or Laparoscopy		1	8.3	2	16.7
	Diagnostic imaging		11	91.7	10	83.3
r-AFS classification	Stage I		0	---	0	---
	Stage II		0	---	0	---
	Stage III		0	---	0	---
	Stage IV		0	---	0	---
	Unknown		1	---	2	---
Medical history	No		8	66.7	9	75.0
	Yes		4	33.3	3	25.0
Complication	No		4	33.3	2	16.7
	Yes		8	66.7	10	83.3
Age (years)	<30		3	25.0	3	25.0
	30≤ <40		6	50.0	6	50.0
	40≤		3	25.0	3	25.0
BW (kg)	<50		5	41.7	4	33.3
	50≤ <60		4	33.3	6	50.0
	60≤		3	25.0	2	16.7
Number of pregnancies (times)	0		9	75.0	7	58.3
	1≤		3	25.0	5	41.7
Number of births (times)	0		10	83.3	9	75.0
	1≤		2	16.7	3	25.0
Disease duration (years)	<5		8	66.7	8	66.7
	5≤		4	33.3	4	33.3
Menstrual pelvic pain severity (Screening)	Absent		0	0.0	0	0.0
	Slight		0	0.0	0	0.0
	Mild		2	16.7	3	25.0
	Moderate		10	83.3	9	75.0
	Severe		0	0.0	0	0.0
Nonmenstrual pelvic pain severity (Screening)	Absent		0	0.0	0	0.0
	Slight		3	25.0	3	25.0
	Mild		8	66.7	8	66.7
	Moderate		1	8.3	1	8.3
	Severe		0	0.0	0	0.0
Temporary pain severity	Defaecation pain	Absent	7	58.3	9	75.0
		Slight	4	33.3	1	8.3
		Mild	1	8.3	2	16.7
		Moderate	0	0.0	0	0.0
		Severe	0	0.0	0	0.0
	Pain on pelvic examination	Absent	1	8.3	1	8.3
		Slight	1	8.3	3	25.0
		Mild	4	33.3	5	41.7
		Moderate	5	41.7	3	25.0
		Severe	1	8.3	0	0.0
	Dyspareunia	Absent	5	41.7	7	58.3
		Slight	0	0.0	1	8.3
		Mild	3	25.0	2	16.7
		Moderate	0	0.0	0	0.0
		Severe	0	0.0	0	0.0
		Not applicable	4	33.3	2	16.7

			KLH-2109 50 mg		KLH-2109 200 mg	
			n	%	n	%
N			12	---	12	---
Objective findings severity	Douglas pouch induration	Absent	4	33.3	4	33.3
		Slight	2	16.7	2	16.7
		Mild	2	16.7	4	33.3
		Moderate	4	33.3	2	16.7
		Severe	0	0.0	0	0.0
	Limited uterine mobility	Absent	0	0.0	1	8.3
		Slight	4	33.3	7	58.3
		Mild	5	41.7	2	16.7
		Moderate	3	25.0	2	16.7
		Severe	0	0.0	0	0.0

(Source: 5.3.5.4.1、表 11.2-1)

表 2.7.6.16.3-2　被験者の背景～要約統計量～最大の解析対象集団

		Group	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Age (years)		KLH-2109 50 mg	12	34.7	7.3	23	36	45
		KLH-2109 200 mg	12	35.5	6.8	28	35	47
Height (cm)		KLH-2109 50 mg	12	159.41	5.51	153.0	158.0	170.0
		KLH-2109 200 mg	12	158.68	5.13	152.5	157.7	167.0
BW (kg)		KLH-2109 50 mg	12	53.20	7.12	43.2	52.8	66.9
		KLH-2109 200 mg	12	53.67	9.15	45.0	50.9	78.9
BMI (kg/m^2)		KLH-2109 50 mg	12	21.04	3.46	16.9	20.8	28.2
		KLH-2109 200 mg	12	21.28	3.11	17.6	20.7	28.6
Menarche age (years)		KLH-2109 50 mg	12	11.7	1.5	9	12	14
		KLH-2109 200 mg	12	11.9	1.4	10	12	15
Menstrual duration (days)		KLH-2109 50 mg	12	6.1	1.2	5	6	8
		KLH-2109 200 mg	12	6.2	0.7	5	6	7
Menstrual cycle (interview) (days)		KLH-2109 50 mg	12	28.7	2.0	25	30	30
		KLH-2109 200 mg	12	29.5	1.3	27	30	32
Disease duration (years)		KLH-2109 50 mg	12	6.7	7.9	0	3	22
		KLH-2109 200 mg	12	4.3	5.3	0	2	15
Improvement rate of pelvic pain severity (%)	Overall	KLH-2109 50 mg	12	72.45	15.54	42.9	78.9	89.7
		KLH-2109 200 mg	12	79.21	17.26	31.3	83.5	94.3
	Menstrual	KLH-2109 50 mg	12	41.37	22.75	0.0	48.7	66.7
		KLH-2109 200 mg	12	56.93	22.52	14.3	53.6	85.7
	Nonmenstrual	KLH-2109 50 mg	12	80.50	18.99	38.2	89.7	96.7
		KLH-2109 200 mg	12	84.67	20.97	25.0	92.4	100.0
Average severity scores of pelvic pain	Overall	KLH-2109 50 mg	12	0.54	0.24	0.2	0.5	1.0
		KLH-2109 200 mg	12	0.48	0.29	0.2	0.4	1.2
	Menstrual	KLH-2109 50 mg	12	1.74	0.62	1.0	1.6	2.7
		KLH-2109 200 mg	12	1.42	0.61	0.5	1.4	2.5
	Nonmenstrual	KLH-2109 50 mg	12	0.25	0.26	0.0	0.1	0.9
		KLH-2109 200 mg	12	0.23	0.30	0.0	0.1	1.1
Maximum severity scores of pelvic pain	Overall	KLH-2109 50 mg	12	3.2	0.7	2	3	4
		KLH-2109 200 mg	12	3.1	0.7	2	3	4
	Menstrual	KLH-2109 50 mg	12	3.2	0.7	2	3	4
		KLH-2109 200 mg	12	3.1	0.7	2	3	4
	Nonmenstrual	KLH-2109 50 mg	12	1.5	0.5	1	2	2
		KLH-2109 200 mg	12	1.8	1.1	0	2	4
NRS of pelvic pain	Menstrual	KLH-2109 50 mg	12	5.2	1.7	3	5	9
		KLH-2109 200 mg	12	4.9	2.4	2	5	9
	Nonmenstrual	KLH-2109 50 mg	12	1.8	2.1	0	1	7
		KLH-2109 200 mg	12	1.7	2.1	0	1	6

(Source: 5.3.5.4.1、表 11.2-2)

2.7.6.16.4 有効性

- 月経時の骨盤痛の重症度改善率は、50 及び 200 mg 群で、前観察期がそれぞれ 41.37±22.75 及び 56.93±22.52%であったのに対し、治療期 8 週時ではそれぞれ 70.74±28.14 及び 100.0±0.00%であった。一方、月経時以外の骨盤痛の重症度改善率は、前観察期がそれぞれ 80.50±18.99 及

び84.67±20.97%であったのに対し、治療期8週時ではそれぞれ93.10±11.00及び88.65±28.58%であった。

- 月経時の骨盤痛の平均重症度スコアは、50及び200 mg群で、前観察期がそれぞれ1.74±0.62及び1.42±0.61であったのに対し、治療期8週時ではそれぞれ0.94±0.98及び0.00±0.00であった。一方、月経時以外の骨盤痛の平均重症度スコアは、前観察期がそれぞれ0.25±0.26及び0.23±0.30であったのに対し、治療期8週時ではそれぞれ0.06±0.12及び0.12±0.29であった。
- 月経時の骨盤痛の最大重症度スコアは、50及び200 mg群で、前観察期がそれぞれ3.2±0.7及び3.1±0.7であったのに対し、治療期8週時ではそれぞれ1.8±1.7及び0.0±0.0であった。一方、月経時以外の骨盤痛の最大重症度スコアは、前観察期がそれぞれ1.5±0.5及び1.8±1.1であったのに対し、治療期8週時ではそれぞれ0.8±0.6及び0.3±0.5であった。
- 月経時の骨盤痛に対するNRSスコアは、50及び200 mg群で、前観察期がそれぞれ5.2±1.7及び4.9±2.4であったのに対し、治療期8週時ではそれぞれ2.8±2.9及び0.0±0.0であった。一方、月経時以外の骨盤痛に対するNRSスコアは、前観察期がそれぞれ1.8±2.1及び1.7±2.1であったのに対し、治療期8週時ではそれぞれ1.1±1.4及び0.5±1.0であった。
- 一時的な疼痛の重症度について、排便痛が「なし」と評価された被験者の割合は、50及び200 mg群で、前観察期がそれぞれ7/12及び9/12例であったのに対し、治療期8週時ではそれぞれ8/12及び10/11例であった。内診時疼痛が「中等度以上」と評価された被験者の割合は、50及び200 mg群で、前観察期がそれぞれ6/12及び3/12例であったのに対し、治療期8週時ではそれぞれ1/12及び0/11例であった。また、「なし」と評価された被験者の割合は、前観察期がそれぞれ1/12及び1/12例であったのに対し、治療期8週時ではそれぞれ2/12及び6/11例であった。性交痛が「なし」と評価された被験者の割合は、50及び200 mg群で、前観察期がそれぞれ5/8及び7/10例であったのに対し、治療期8週時ではそれぞれ6/9及び7/10例であった。
- 他覚所見の重症度について、ダグラス窩の硬結が「中等度以上」と評価された被験者の割合は、50及び200 mg群で、前観察期がそれぞれ4/12及び2/12例であったのに対し、治療期8週時ではそれぞれ0/12及び1/11例であった。また、「なし」と評価された被験者の割合は前観察期がそれぞれ4/12及び4/12例であったのに対し、治療期8週時ではそれぞれ3/12及び7/11例であった。子宮可動性の制限が「中等度以上」と評価された被験者の割合は、50及び200 mg群で、前観察期がそれぞれ3/12及び2/12例であったのに対し、治療期8週時ではそれぞれ1/12及び0/11例であった。また、「なし」と評価された被験者の割合は、前観察期がそれぞれ0/12及び1/12例であったのに対し、治療期8週時ではそれぞれ2/12及び5/11例であった。
- 月経時の骨盤痛に対する鎮痛薬の使用率は、50及び200 mg群で、前観察期がそれぞれ30.89±24.82及び29.64±20.78%であったのに対し、治療期8週時ではそれぞれ16.58±16.33及び0.00±0.00%であった。
- 卵巣チョコレート嚢胞の体積縮小率は、50及び200 mg群で、治療期4週時ではそれぞれ5.5±71.2及び11.3±33.3%、治療期8週時ではそれぞれ7.5±43.4及び10.2±50.8%であった。
- 子宮の体積縮小率は、50及び200 mg群で、治療期4週時ではそれぞれ6.6±26.5及び

33.8±23.4%、治療期 8 週時ではそれぞれ 5.1±28.4 及び 32.5±43.2%であった。

- SF-36 による QOL 評価において、KLH-2109 50 及び 200 mg 群のいずれの投与群においても治療期に体の痛みに対して改善を示した。
- 内分泌学的検査について、血清中 E2 濃度は、50 及び 200 mg 群で、前観察期がそれぞれ 105.7±70.6 及び 80.3±38.9 pg/mL であったのに対し、治療期 8 週時ではそれぞれ 60.4±29.6 及び 25.9±40.0 pg/mL であった。また、治療期 8 週時の測定値を濃度別に分類すると、50 及び 200 mg 群で、20 pg/mL 以下であったのはそれぞれ 0 及び 11 例、20～50 pg/mL であったのはそれぞれ 4 及び 0 例、50 pg/mL 以上であったのはそれぞれ 8 及び 1 例であった。血清中 LH、FSH 及びプロゲステロン濃度においても治療期中は低下傾向が認められた。
- 血清 CA125 値は、50 及び 200 mg 群で、スクリーニング時がそれぞれ 23.79±15.97 及び 32.05±31.00 U/mL であったのに対し、治療期 8 週時ではそれぞれ 14.65±8.34 及び 17.35±13.08 U/mL であった。
- 治療期中に月経が消失した被験者は、50 mg 群 3/12 例（25%）及び 200 mg 群 12/12 例（100%）であった。

2.7.6.16.5 安全性

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.16.5-1 に示した。

- 有害事象の発現率は、50 mg 群 91.7%（11/12 例）及び 200 mg 群 100%（12/12 例）であった。
- 副作用の発現率は、50 mg 群 66.7%（8/12 例）及び 200 mg 群 83.3%（10/12 例）であった。
- いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象（発現率 10%以上）は、「不正子宮出血」5 及び 8 例（50 及び 200 mg 群の順、以下同様）、「ほてり」2 及び 8 例、「鼻咽頭炎」4 及び 5 例、「血中コレステロール増加」0 及び 3 例、「低比重リポ蛋白増加」0 及び 3 例、「頭痛」1 及び 2 例、「浮動性めまい」0 及び 2 例、「腹痛」0 及び 2 例、「筋骨格硬直」0 及び 2 例、「月経過多」0 及び 2 例、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」0 及び 2 例、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」3 及び 1 例、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」2 及び 1 例であった。
- いずれかの投与群で 2 例以上に発現した副作用（発現率 10%以上）は、「不正子宮出血」5 及び 8 例（50 及び 200 mg 群の順、以下同様）、「ほてり」2 及び 8 例、「浮動性めまい」0 及び 2 例、「月経過多」0 及び 2 例、「血中コレステロール増加」0 及び 2 例、「低比重リポ蛋白増加」0 及び 2 例であった。
- 有害事象の程度は 50 mg 群で発現した「感情不安定」及び「血中クレアチニンホスホキナーゼ増加」（同一被験者で発現）、200 mg 群で発現した「頭痛」が中等度であり、50 mg 群で発現した「乳癌」が高度であった。それ以外の有害事象の程度は軽度であった。
- 本治験では死亡例は認められなかった。死亡を除く重篤な有害事象として、「乳癌」が 50 mg 群 1 例に認められたが、治験薬投与終了後の発現であり、治験薬との因果関係は「無」と判定された。
- 重篤を除く重要な有害事象（治験中止又は休薬に至った有害事象）は認められなかった。

表 2.7.6.16.5-1　有害事象及び副作用の発現状況

	Adverse Event				Adverse Drug Reaction			
Group	KLH-2109 50 mg		KLH-2109 200 mg		KLH-2109 50 mg		KLH-2109 200 mg	
N	12		12		12		12	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	11	91.7	12	100.0	8	66.7	10	83.3
感染症および寄生虫症	5	41.7	6	50.0	1	8.3	0	0.0
毛包炎	1	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻咽頭炎	4	33.3	5	41.7	0	0.0	0	0.0
外陰部腟カンジダ症	1	8.3	0	0.0	1	8.3	0	0.0
細菌性腟炎	0	0.0	1	8.3	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乳癌	1	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	1	8.3	0	0.0	1	8.3	0	0.0
食欲減退	1	8.3	0	0.0	1	8.3	0	0.0
精神障害	1	8.3	2	16.7	1	8.3	2	16.7
不安	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	8.3
感情不安定	1	8.3	1	8.3	1	8.3	1	8.3
神経系障害	1	8.3	5	41.7	1	8.3	4	33.3
浮動性めまい	0	0.0	2	16.7	0	0.0	2	16.7
頭痛	1	8.3	2	16.7	1	8.3	1	8.3
傾眠	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	8.3
眼障害	0	0.0	2	16.7	0	0.0	1	8.3
結膜炎	0	0.0	1	8.3	0	0.0	0	0.0
眼部腫脹	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	8.3
耳および迷路障害	1	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
難聴	1	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳鳴	1	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	1	8.3	0	0.0	1	8.3	0	0.0
上室性期外収縮	1	8.3	0	0.0	1	8.3	0	0.0
血管障害	2	16.7	8	66.7	2	16.7	8	66.7
ほてり	2	16.7	8	66.7	2	16.7	8	66.7
胃腸障害	1	8.3	6	50.0	1	8.3	2	16.7
腹部不快感	1	8.3	1	8.3	1	8.3	1	8.3
腹痛	0	0.0	2	16.7	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	0	0.0	1	8.3	0	0.0	0	0.0
便秘	0	0.0	1	8.3	0	0.0	0	0.0
悪心	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	8.3
皮膚および皮下組織障害	1	8.3	3	25.0	1	8.3	2	16.7
脱毛症	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	8.3
皮膚炎	1	8.3	0	0.0	1	8.3	0	0.0
湿疹	0	0.0	1	8.3	0	0.0	0	0.0
多汗症	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	8.3
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	3	25.0	0	0.0	1	8.3
筋痙縮	0	0.0	1	8.3	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	0	0.0	2	16.7	0	0.0	1	8.3
腎および尿路障害	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	8.3
頻尿	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	8.3
生殖系および乳房障害	5	41.7	9	75.0	5	41.7	9	75.0
月経過多	0	0.0	2	16.7	0	0.0	2	16.7
不正子宮出血	5	41.7	8	66.7	5	41.7	8	66.7
外陰腟そう痒症	0	0.0	1	8.3	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	8.3	0	0.0	1	8.3	0	0.0
異常感	1	8.3	0	0.0	1	8.3	0	0.0
臨床検査	6	50.0	6	50.0	1	8.3	3	25.0

	Adverse Event				Adverse Drug Reaction			
Group	KLH-2109 50 mg		KLH-2109 200 mg		KLH-2109 50 mg		KLH-2109 200 mg	
N	12		12		12		12	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	2	16.7	0	0.0	1	8.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	8.3
血中コレステロール増加	0	0.0	3	25.0	0	0.0	2	16.7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	25.0	1	8.3	0	0.0	0	0.0
Ｃ－反応性蛋白増加	1	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	16.7	1	8.3	0	0.0	0	0.0
低比重リポ蛋白増加	0	0.0	3	25.0	0	0.0	2	16.7
血中ミオグロビン増加	1	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プロトロンビン時間短縮	1	8.3	1	8.3	1	8.3	1	8.3

(Source: 5.3.5.4.1、表 12.2-1)

- 生理学的検査、12 誘導心電図及び臨床検査において、臨床的に問題となる変動及び所見は認められなかった。
- 性器出血日数の割合は、50 及び 200 mg 群で、前観察期がそれぞれ 23.08 及び 21.78%であったのに対し、治療期 8 週時ではそれぞれ 21.75 及び 1.48%であった。また、治療期中、出血の程度（出血量）が「通常程度」及び「高度」の出血日数の割合が減少した。
- 再来月経開始までの日数（治験薬投与終了後、次の月経開始までの日数）は、50 mg 群 24.3 日（19～28 日）、200 mg 群 29.7 日（18～39 日）（いずれも平均値（最小値～最大値））であった。

2.7.6.16.6 結論

KLH-2109 50 又は 200 mg を 1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与することにより、子宮内膜症症状を改善することが示され、改善傾向は 200 mg 群でより顕著であった。また、血清中 E2 濃度の抑制も 50 mg 群と比較して 200 mg 群で明らかに強く、全例において月経が消失したことから、骨盤痛などの改善効果は E2 濃度抑制に依存している可能性が示唆された。副作用として、不正子宮出血及び低エストロゲン症状（ほてり及び頭痛など）が比較的高頻度に認められたが、程度は軽度であり、投与中止に至る被験者はいなかった。また、臨床検査値、12 誘導心電図及び生理学的検査値に臨床的に問題となる変動及び所見は認められなかった。

以上、本治験において、KLH-2109 の子宮内膜症患者における探索的な有効性及び安全性が確認されたが、今後、本薬の子宮内膜症症状に対する改善効果をより適切に評価するためにプラセボ群を対照とした二重盲検下で、有効性及び安全性をさらに検討することが必要であると考えられた。

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

添付資料 5.3.5.4.2（参考資料）

2.7.6.17.1 試験方法

治験の標題：KLH-2109 の子宮内膜症患者を対象とした前期第 II 相臨床試験（2）

治験実施医療機関：日本の計 20 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（最初の被験者の同意取得日） 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）	第 II 相

目的：
子宮内膜症患者を対象として、KLH-2109 50、100、200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、朝食後に 12 週間経口投与したときの有効性及び安全性について検討する。

治験方法：
KLH-2109 50、100、200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、朝食後に 12 週間経口投与する。なお、月経開始 2～5 日目より投与を開始する。

被験者数（計画時及び解析時）：
1) 目標症例数：1 群 25 例、計 100 例
2) 登録症例数：163 例

【目標症例数の設定根拠】
本治験の目的は、子宮内膜症患者に対する有効性を検討することであり、これらの検討に必要な症例数として各群 25 例と設定した。

3) 解析対象症例数：
(1) 最大の解析対象集団：107 例（50 mg 群：29 例、100 mg 群：26 例、200 mg 群：28 例、プラセボ群：24 例）
(2) 安全性解析対象集団：107 例（50 mg 群：29 例、100 mg 群：26 例、200 mg 群：28 例、プラセボ群：24 例）

診断及び組入れ基準：
本治験の参加に本人から文書による同意の得られた子宮内膜症患者のうち、以下の選択基準を満たし、かつ、除外基準に抵触しない被験者を対象とする。

1) 選択基準
(1) 年齢 20 歳以上（同意取得時）の女性患者
(2) スクリーニング検査時に以下のいずれかの基準により、子宮内膜症と診断されている患者
・ 開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症と診断された患者
・ 開腹又は腹腔鏡検査の非施行患者のうち、スクリーニング検査直近の月経以前に実施された画像診断により卵巣チョコレート嚢胞が確認され、子宮内膜症と診断された患者
(3) スクリーニング検査時及び前観察期来院時の画像診断（経腟超音波検査）により卵巣チョコレート嚢胞が確認された患者
(4) 前観察期来院前 52 週以内の MRI 検査により卵巣チョコレート嚢胞が確認された患者
(5) スクリーニング検査時及び前観察期来院時に子宮内膜症に起因すると考えられる以下(a)～(c)の自覚症状及び他覚所見をいずれも有する患者

(a) 月経時の骨盤痛	月経時の「骨盤痛」で「中等度」以上
(b) 月経時以外の骨盤痛	月経時以外の「骨盤痛」で「軽度」以上
(c) 他覚所見	他覚所見における「ダグラス窩の硬結」又は「子宮可動性の制限」の所見のうち、少なくとも 1 所見で「ごく軽度」以上

(6) スクリーニング検査時の妊娠検査において陰性と判定された患者
(7) 月経周期日数が 25～38 日の間にある患者
(8) 治験期間中継続して外来受診が可能な患者
2) 除外基準
(1) 診断のつかない異常性器出血のある患者
(2) 子宮又は卵巣を全摘出した患者
(3) スクリーニング検査前 8 週以内に以下に示す薬物治療を受けた患者
・ GnRH アゴニスト
・ GnRH アンタゴニスト
・ 黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを主成分とするホルモン薬、黄体・卵胞ホルモン配合剤

・ テストステロン誘導体
・ 卵胞ホルモン拮抗薬
・ アロマターゼ阻害薬

(4) 子宮内膜症に対する GnRH アゴニストによる治療効果が得られなかった患者
(5) スクリーニング検査前 12 週以内に、経腟アルコール固定、開腹、腹腔鏡などによる子宮内膜症に対する外科治療を受けた患者
(6) 長径 7 cm 以上の卵巣チョコレート嚢胞を有する患者
(7) 悪性腫瘍を合併している、あるいは合併が疑われる所見を認める患者
(8) スクリーニング検査時の ALT、AST 又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上の患者
(9) 臨床上問題となる腎疾患を有する患者
スクリーニング検査時の臨床検査値において以下の基準に抵触する患者

項目	除外基準
血中クレアチニン	2.0 mg/dL 以上
尿蛋白	2+以上

(10) 重篤な心・血管障害又は内分泌疾患を有し、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断する患者
(11) うつ病を合併している患者
(12) スクリーニング検査時の血圧測定において、「収縮期血圧 160 mmHg 以上」又は「拡張期血圧 100 mmHg 以上」の患者
(13) 高度の常習飲酒者又はアルコール中毒の既往のある患者
(14) 高度の薬物過敏症の既往がある患者
(15) 妊婦、授乳中の患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者、又は避妊に関する医師の指導を遵守できない患者
(16) KLH-2109 の治験薬を服用したことがある患者
(17) 同意取得前 12 週以内に他の治験薬を服用した患者
(18) その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験対象として不適切と判断された患者

治験薬、用量及び投与方法：

1) KLH-2109 50 mg 錠：1 錠中に KLH-2109 フリー体として 50 mg を含有する微黄色フィルムコーティング錠
2) KLH-2109 100 mg 錠：1 錠中に KLH-2109 フリー体として 100 mg を含有する微黄色フィルムコーティング錠
3) KLH-2109 プラセボ錠：1 錠中に KLH-2109 フリー体として 0 mg を含有する微黄色フィルムコーティング錠

なお、KLH-2109 プラセボ錠は KLH-2109 50 及び 100 mg 錠と識別不能。

【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。

用法・用量：
KLH-2109 50、100、200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、朝食後に 12 週間経口投与する。なお、月経開始 2～5 日目より投与を開始する。

投与期間：12 週間

評価基準：
1) 有効性評価項目

・ 月経時の骨盤痛*の重症度
・ 月経時以外の骨盤痛*の重症度
・ 月経時の骨盤痛*に対する NRS スコア
・ 月経時以外の骨盤痛*に対する NRS スコア
・ 一時的な疼痛（排便痛、内診時疼痛、性交痛）の重症度
・ 他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限）の重症度
・ 画像診断による病巣部の状態（卵巣チョコレート嚢胞、子宮及び子宮筋腫核の大きさ）
・ QOL 評価（SF-36）
・ 月経時の鎮痛薬の使用状況
・ 月経時以外の鎮痛薬の使用状況
・ 内分泌学的検査（LH、FSH、E2、プロゲステロン）
・ 血清 CA125
・ 貧血に関する臨床検査（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清鉄、フェリチン）

・ 月経の有無

*: 骨盤痛とは、下腹痛、腰痛などの骨盤周辺の疼痛症状のうち、一時的な疼痛（排便痛、内診時疼痛、性交痛）を除いたものを指す。

2) 安全性評価項目

・ 有害事象の発現状況（Primary SOC（MedDRA 器官別大分類）別、PT（MedDRA 基本語）別）
・ 副作用の発現状況（Primary SOC（MedDRA 器官別大分類）別、PT（MedDRA 基本語）別）
・ 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固能検査、尿検査）
・ 生理学的検査（血圧、脈拍数、体重）
・ 12 誘導心電図
・ 子宮内膜厚
・ 再来月経の確認
・ 性器出血

統計手法：

1) 有効性

(1) 骨盤痛の重症度（日々の評価）、骨盤痛に対する NRS スコア及び鎮痛薬の使用率

被験者ごとの症状日誌から、評価対象期間ごとの骨盤痛の重症度改善率、骨盤痛の平均重症度スコア、骨盤痛の最大重症度スコア、骨盤痛に対する平均 NRS スコア、骨盤痛に対する最大 NRS スコア及び鎮痛薬の使用率を算出し、それらについて、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出し、平均値と標準偏差を図示する。また、これらの前観察期からの変化量について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出し、2 標本 t 検定を用いて、プラセボ群と KLH-2109 投与群との比較を行う。さらに、平均値と標準偏差を図示する。

評価対象期間における月経時及び月経時以外の上記の評価について同様の解析を行う。なお、有効性の解析の有意水準はすべて両側 5%とする。

(2) 骨盤痛の重症度（来院時の評価）

月経時及び月経時以外の骨盤痛の重症度（来院時の評価）について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出し、平均値と標準偏差を図示する。また、これらの前観察期からの変化量について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出し、2 標本 t 検定を用いて、プラセボ群と KLH-2109 投与群との比較を行う。さらに、平均値と標準偏差を図示する。

(3) 一時的な疼痛の重症度及び他覚所見の重症度

一時的な疼痛及び他覚所見の重症度について、群ごとに各評価時点のスコアの頻度集計を行う。また、スコアの割合を図示する。

(4) 卵巣チョコレート嚢胞及び子宮の大きさ

卵巣チョコレート嚢胞体積及び子宮体積について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。卵巣チョコレート嚢胞体積縮小率及び子宮体積縮小率について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出し、2 標本 Wilcoxon 検定を用いて、プラセボ群と KLH-2109 投与群との比較を行う。さらに、平均値と標準偏差を図示する。

(5) 子宮筋腫核の大きさ（子宮筋腫合併例のみ）

子宮筋腫核体積について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。子宮筋腫核体積縮小率について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出し、2 標本 Wilcoxon 検定を用いて、プラセボ群と KLH-2109 投与群との比較を行う。さらに、平均値と標準偏差を図示する。

(6) QOL 評価（SF-36）

QOL 評価（SF-36）の下位尺度について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。

(7) 内分泌学的検査

内分泌学的検査について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出し、平均値と標準偏差を図示する。E2 について、被験者ごとに治療期 4 週時から治療期 12 週時の平均値及び中央値を算出し、E2 の平均値及び中央値について、群ごとに要約統計量を算出する。E2 の平均値及び中央値を、それぞれ 30 pg/mL 未満、30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満、50 pg/mL 以上に区分し、群ごとに頻度集計を行う。

(8) 血清 CA125

血清 CA125 について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。

(9) 貧血に関する臨床検査（子宮筋腫合併例のみ）

貧血に関する臨床検査について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。

(10) 月経の有無

治療期の月経の有無について、群ごとに頻度集計を行う。

(11) 再来月経時の骨盤痛に対する評価

再来月経時の骨盤痛に対する評価について、治療期の月経なしの被験者を対象として群ごとに前観察期及び再来月経時の要約統計量を算出する。また、変化量について、治療期の月経なしの被験者を対象として群ごとに要約統計量を算出する。

2) 安全性

(1) 有害事象及び副作用の解析

有害事象及び副作用について、群ごとに発現件数、発現例数及び発現率を求め、Fisher の直接確率計算法を用いた 4 群全体での比較、並びにプラセボ群に対する各 KLH-2109 投与群の対比較を行う。検定の

有意水準は両側 5%とする。有害事象及び副作用について、群ごとに全体、Primary SOC 及び PT 別の発現例数を求め、発現率を算出する。さらに、有害事象及び副作用について程度別に全体、Primary SOC 及び PT 別の発現件数を、有害事象について因果関係別に全体、Primary SOC 及び PT 別の発現件数を、それぞれ求める。

(2) 生理学的検査
生理学的検査項目について、群ごとに各評価時点における要約統計量を算出する。また、群ごとに投与前後の測定値の散布図を示す。

(3) 臨床検査
臨床検査（定量値）について、群ごとに各評価時点における要約統計量を算出する。臨床検査（定性値）について、群ごとに各評価時点の測定値の頻度集計を行う。臨床検査（定量値）について、スクリーニング値、投与後最小値、投与後最大値を、「正常値」、「低値」及び「高値」に分類し、群ごとにシフトテーブルを作成する。また、臨床検査（定量値）について、群ごとに投与前後の測定値の散布図を示し、臨床検査（定性値）について、群ごとに投与前後の測定値のクロス集計を行う。

(4) 性器出血
出血日数の割合について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。また、出血の程度の割合について同様の解析を行う。月経時以外の最大出血程度について、群ごとに各評価時点のスコアの頻度集計を行う。

(5) 再来月経の日数
再来月経開始までの日数について、治療期の月経なしの被験者を対象として群ごとに要約統計量を算出する。

(6) 子宮内膜厚
子宮内膜厚について、各評価時点において被験者ごとの測定値を 15 mm 未満、15 mm 以上に区分し、群ごとに各評価時点の頻度集計を行う。また、個々の被験者の測定値を重ね合わせた推移図を群ごとに作成する。

治験スケジュール表

来院日	前観察期 前 52 週	スクリーニング	前観察期	治療期 d)					後観察期 e)		
				1 週	4 週	8 週	12 週	治療期中止時	後観察期 4 週	後観察期 8 週	後観察期中止時
来院タイミング	–	−77～−27 a)	−39～−2 b)	2～15 c)	22～43 f)	50～71 f)	78～99 f)	–	21～42 f)	22～70 f, g)	–
被験者同意 h)		●									
被験者背景		●									
MRI 検査 i)	←―――	―――	―――→								
適格性確認		●	●								
症例登録		● 1 次	● 2 次								
治験薬処方			●		●	●					
服薬状況の確認					●	●	●	●			
症状日誌の配布 j)		●	●	●	●	●	●	●	● k)		
症状日誌の回収			●	●	●	●	●	●	●	●	●
症状日誌による調査											
治験薬服用状況				←―――	―――	―――	―――→				
基礎体温		←―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――→
出血の有無		←―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――→
骨盤痛の重症度		←―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――→
骨盤痛に対する NRS		←―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――→
鎮痛薬の使用状況		←―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――→
骨盤痛の重症度（来院時の評価）			●		●	●	●	●	●	●	●
一時的な疼痛の重症度		●	●		●	●	●	●	●	●	●
他覚所見の重症度		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
画像診断による病巣部の状態 l)		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
QOL 評価（SF-36）			●		●	●	●	●	●	●	●
内分泌学的検査			●	●	●	●	●	●	●	●	●
血清 CA125		●					●	●			
貧血に関する臨床検査 m)			●	●	●	●	●	●	●	●	●
生理学的検査		●		●	●	●	●	●	●		● o)
12 誘導心電図		●		●	●	●	●	●	●		● o)
子宮内膜厚		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査 n)		●		●	●	●	●	●	●		● o)
妊娠検査		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
子宮頸部細胞診		● p)									
月経の有無			●	●	●	●	●	●			
再来月経の確認									●	●	●
有害事象		←―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――→
併用薬 併用療法確認		←―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――→

a) 月経終了後から次の月経開始前までの間に来院する。b) 月経終了後、できる限り早い時期に来院する。c) 原則として月経終了後、できる限り早い時期に来院する。d) 治験薬投与開始日を 1 日目とする。e) 治療期 12 週時（又は治療期中止時）来院日の翌日を後観察期 1 日目とする。f) 来院予定日が月経と重なった場合は月経が終了してからできる限り早い時期に来院する。g) 後観察期 4 週時の来院日までに、月経が認められなかった場合は、後観察期 8 週時に来院する。ただし、後観察期 4 週時の来院翌日から後観察期 8 週時の来院前までに月経が疑われた場合は、月経の終了後できる限り早い時期に来院し、後観察期 8 週時の来院は不要とする。h) 文書同意は、必ずスクリーニング検査開始前（本治験で規定された検査を実施する前）までに取得する。i) 前観察期前 52 週以内の結果を用いて適格性確認を実施することは可能とする。j) スクリーニング検査翌日より症状日誌による記録を行う。症状日誌は被験者自身が毎日記録し、各来院時に持参するよう指導する。k) 後観察期 4 週時の来院時までに月経が確認されなかった場合は、症状日誌を配布する。l) 卵巣チョコレート嚢胞、子宮及び子宮筋腫核の大きさを確認する（子宮筋腫核の大きさは子宮筋腫合併例のみ測定）。m) 子宮筋腫合併例のみ実施する。n) 臨床検査は、原則、空腹時で午前中に実施する。o) 後観察期 4 週時の来院時までの後観察期中止時のみ実施する。p) スクリーニング前 12 週以内の子宮頸部細胞診結果が実施医療機関に存在する場合は、不要とする。

(Source: 5.3.5.4.2、表 9.5-1)

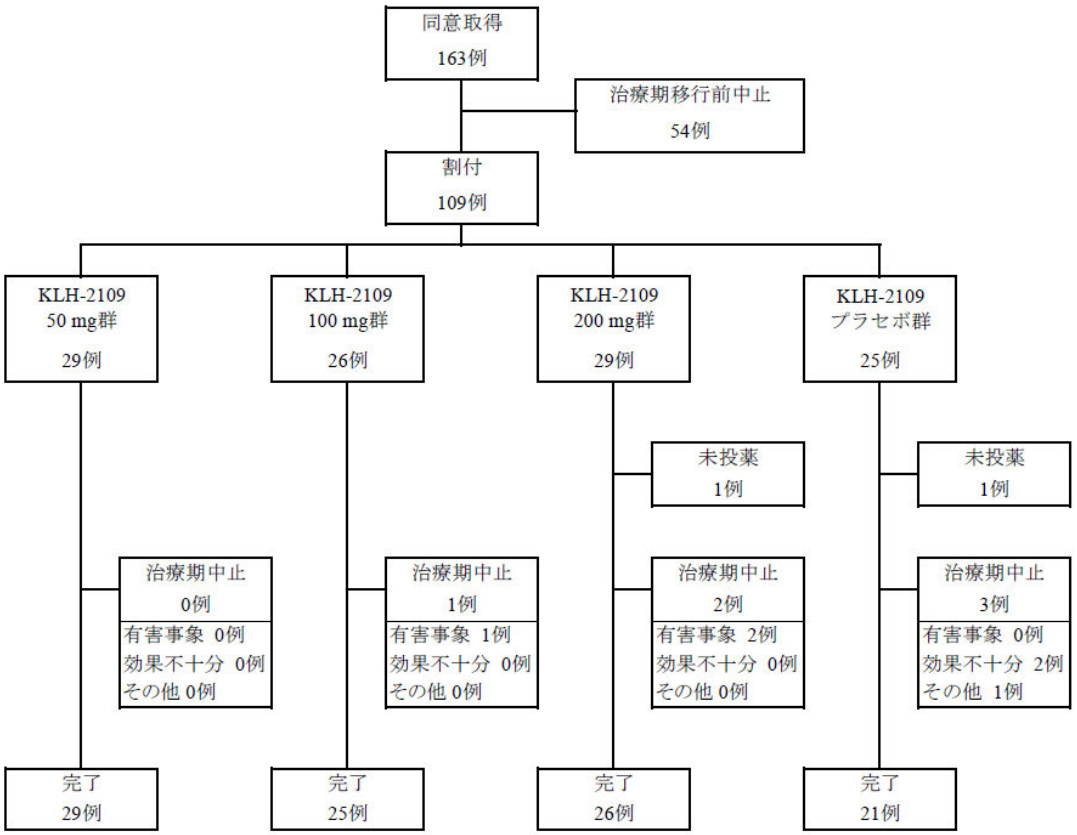
2.7.6.17.2 被験者の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.17.2-1 に、治験薬が割り付けられた症例の、治療期における中止の有無及び中止理由を表 2.7.6.17.2-1 に示した。

本人から文書による同意が得られた被験者は 163 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 109 例に治験薬の無作為割付けが行われたが、そのうち、未投薬例は KLH-2109 200 mg 群及びプラセボ群各 1 例の計 2 例であった。いずれの未投薬例も、治験薬割付け後に除外基準抵触又は抵触の可能性が確認されたため、治験薬投与開始前に治験を中止した。治験薬が投与された被験者は、29、26、28 及び 24 例（50、100、200 及びプラセボ群の順、以下同様）の計 107 例であった。治療期中止例は 0、1、2 及び 3 例の計 6 例であり、治験薬投与完了例は 29、25、26 及び 21 例の計 101 例であった。

治験薬が割り付けられた症例の、治療期における中止理由の内訳は、「有害事象」が 100 mg 群 1 例、200 mg 群 2 例、「効果不十分」がプラセボ群 2 例、「その他」がプラセボ群 1 例であった。

後観察期中止例は、100 mg 群 1 例及びプラセボ群 2 例の計 3 例であった。



(Source: 5.3.5.4.2、図 10.1-1)

図 2.7.6.17.2-1　　症例の内訳

表 2.7.6.17.2-1　　中止の有無及び中止理由

Item	Category	KLH-2109 50 mg		KLH-2109 100 mg		KLH-2109 200 mg		Placebo		Fisher's exact test
		n	%	n	%	n	%	n	%	
All allocated subjects	---	29	---	26	---	29	---	25	---	---
Study completion [a)]	Completed	29	100.0	25	96.2	26	89.7	21	84.0	P=0.086
	Discontinued	0	0.0	1	3.8	3	10.3	4	16.0	
Reason for discontinuation	Adverse event	0	---	1	---	2	---	0	---	---
	Abnormal LFTs [b)]	0	---	0	---	0	---	0	---	
	Lack of efficacy	0	---	0	---	0	---	2	---	
	Others	0	---	0	---	1	---	2	---	

a)　The number of subjects who fulfilled the treatment period.
b)　Beyond 2.5 times reference value upper bound in liver function tests (ALT or AST).
(Source: 5.3.5.4.2、表 10.1-1)

2.7.6.17.3 被験者背景

有効性の主要解析対象集団である最大の解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性について被験者背景の分布及び要約統計量を、それぞれ表 2.7.6.17.3-1 及び表 2.7.6.17.3-2 に示した。

最大の解析対象集団における被験者背景について、年齢は 34.8±6.0 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、36.2±7.3、35.4±6.9 及び 35.9±6.5 歳（KLH-2109 50、100、200 mg 群及びプラセボ群の順、以下同様）、体重は 53.49±7.20、55.39±7.66、54.84±6.63 及び 52.52±5.01 kg、子宮内膜症の罹病期間は 3.6±4.2、4.3±4.4、4.1±4.2 及び 4.5±6.0 年、BMI は 21.14±2.83、21.40±2.92、21.91±2.42 及び 20.33±1.58 kg/m^2 であった。なお、投与群間の不均衡は認められなかった。

表 2.7.6.17.3-1　被験者の背景～分布～最大の解析対象集団

		Overall		KLH-2109 50 mg		KLH-2109 100 mg		KLH-2109 200 mg		Placebo		Statistical tests [a]
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
N		107	---	29	---	26	---	28	---	24	---	---
Diagnostic method for Endometriosis	Laparotomy or Laparoscopy	16	15.0	2	6.9	6	23.1	6	21.4	2	8.3	---
	Diagnostic imaging	91	85.0	27	93.1	20	76.9	22	78.6	22	91.7	
r-AFS classification	Stage I	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	---
	Stage II	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	
	Stage III	1	---	0	---	0	---	0	---	1	---	
	Stage IV	3	---	1	---	1	---	1	---	0	---	
	Unknown	12	---	1	---	5	---	5	---	1	---	
Medical history	No	81	75.7	20	69.0	20	76.9	23	82.1	18	75.0	---
	Yes	26	24.3	9	31.0	6	23.1	5	17.9	6	25.0	
Complication	No	11	10.3	4	13.8	2	7.7	3	10.7	2	8.3	---
	Yes	96	89.7	25	86.2	24	92.3	25	89.3	22	91.7	
Prior medication	No	63	58.9	17	58.6	17	65.4	17	60.7	12	50.0	---
	Yes	44	41.1	12	41.4	9	34.6	11	39.3	12	50.0	
Prior surgery	No	88	82.2	27	93.1	20	76.9	21	75.0	20	83.3	---
	Yes	19	17.8	2	6.9	6	23.1	7	25.0	4	16.7	
Uterine myoma	No	56	52.3	17	58.6	14	53.8	15	53.6	10	41.7	P=0.669 [b]
	Yes	51	47.7	12	41.4	12	46.2	13	46.4	14	58.3	
Adenomyosis uteri	No	85	79.4	23	79.3	21	80.8	22	78.6	19	79.2	P=0.999 [b]
	Yes	22	20.6	6	20.7	5	19.2	6	21.4	5	20.8	
Beecham classification	Stage I	9	8.4	2	6.9	2	7.7	4	14.3	1	4.2	P=0.730 [c]
	Stage II	60	56.1	19	65.5	16	61.5	11	39.3	14	58.3	
	Stage III	37	34.6	8	27.6	8	30.8	13	46.4	8	33.3	
	Stage IV	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	
Age (years)	<30	22	20.6	5	17.2	6	23.1	6	21.4	5	20.8	---
	30≤ <40	48	44.9	17	58.6	8	30.8	12	42.9	11	45.8	
	40≤	37	34.6	7	24.1	12	46.2	10	35.7	8	33.3	

			Overall		KLH-2109 50 mg		KLH-2109 100 mg		KLH-2109 200 mg		Placebo		Statistical tests [a)]
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
BW (kg)	<50		29	27.1	9	31.0	7	26.9	7	25.0	6	25.0	---
	50≤ <60		59	55.1	15	51.7	11	42.3	17	60.7	16	66.7	
	60≤		19	17.8	5	17.2	8	30.8	4	14.3	2	8.3	
BMI (kg/m^2)	<25		100	93.5	27	93.1	23	88.5	26	92.9	24	100.0	---
	25≤		7	6.5	2	6.9	3	11.5	2	7.1	0	0.0	
Number of pregnancies (times)	0		79	73.8	23	79.3	16	61.5	24	85.7	16	66.7	---
	1≤		28	26.2	6	20.7	10	38.5	4	14.3	8	33.3	
Number of births (times)	0		86	80.4	24	82.8	20	76.9	25	89.3	17	70.8	---
	1≤		21	19.6	5	17.2	6	23.1	3	10.7	7	29.2	
Disease duration (years)	<5		73	68.2	22	75.9	17	65.4	18	64.3	16	66.7	---
	5≤		34	31.8	7	24.1	9	34.6	10	35.7	8	33.3	
Severity of temporary pain	Defaecation pain	Absent	59	55.1	17	58.6	11	42.3	17	60.7	14	58.3	---
		Slight	14	13.1	3	10.3	4	15.4	4	14.3	3	12.5	
		Mild	26	24.3	7	24.1	8	30.8	7	25.0	4	16.7	
		Moderate	7	6.5	2	6.9	3	11.5	0	0.0	2	8.3	
		Severe	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	
	Pain on pelvic examination	Absent	13	12.1	2	6.9	3	11.5	4	14.3	4	16.7	---
		Slight	20	18.7	9	31.0	4	15.4	3	10.7	4	16.7	
		Mild	54	50.5	14	48.3	13	50.0	15	53.6	12	50.0	
		Moderate	20	18.7	4	13.8	6	23.1	6	21.4	4	16.7	
		Severe	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
	Dyspareunia	Absent	42	39.3	15	51.7	9	34.6	8	28.6	10	41.7	---
		Slight	13	12.1	0	0.0	2	7.7	8	28.6	3	12.5	
		Mild	23	21.5	1	3.4	9	34.6	7	25.0	6	25.0	
		Moderate	4	3.7	4	13.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
		Severe	1	0.9	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	
		Not applicable	24	22.4	9	31.0	6	23.1	4	14.3	5	20.8	

			Overall		KLH-2109 50 mg		KLH-2109 100 mg		KLH-2109 200 mg		Placebo		Statistical tests [a)]
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Severity of objective findings	Douglas pouch induration	Absent	13	12.1	4	13.8	2	7.7	4	14.3	3	12.5	---
		Slight	34	31.8	10	34.5	7	26.9	5	17.9	12	50.0	
		Mild	38	35.5	11	37.9	13	50.0	11	39.3	3	12.5	
		Moderate	22	20.6	4	13.8	4	15.4	8	28.6	6	25.0	
		Severe	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
	Limited uterine mobility	Absent	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---
		Slight	42	39.3	15	51.7	11	42.3	6	21.4	10	41.7	
		Mild	43	40.2	10	34.5	11	42.3	14	50.0	8	33.3	
		Moderate	22	20.6	4	13.8	4	15.4	8	28.6	6	25.0	
		Severe	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	

a) Statistical tests are performed among dose groups only, not overall.
b) Fisher's exact test.
c) Kruskal-Wallis test.
(Source: 5.3.5.4.2、表 11.2-1)

表 2.7.6.17.3-2　被験者の背景～要約統計量～最大の解析対象集団

		Group	N	Mean	SD	Min	Median	Max	One way ANOVA
Age (years)		Overall	107	35.5	6.6	23	36	48	---
		KLH-2109 50 mg	29	34.8	6.0	24	36	46	
		KLH-2109 100 mg	26	36.2	7.3	23	38	48	
		KLH-2109 200 mg	28	35.4	6.9	24	38	48	
		Placebo	24	35.9	6.5	24	37	46	
Height (cm)		Overall	107	159.68	5.10	148.0	160.0	169.5	---
		KLH-2109 50 mg	29	159.09	4.59	148.0	159.6	167.8	
		KLH-2109 100 mg	26	160.95	5.68	148.0	160.1	169.2	
		KLH-2109 200 mg	28	158.19	4.80	150.0	157.5	169.0	
		Placebo	24	160.74	5.12	149.9	160.9	169.5	
BW (kg)		Overall	107	54.09	6.74	38.4	53.7	73.7	---
		KLH-2109 50 mg	29	53.49	7.20	38.4	52.7	73.7	
		KLH-2109 100 mg	26	55.39	7.66	43.0	54.1	67.6	
		KLH-2109 200 mg	28	54.84	6.63	40.9	56.0	72.4	
		Placebo	24	52.52	5.01	42.0	52.3	63.3	
BMI (kg/m^2)		Overall	107	21.22	2.54	16.8	20.7	29.7	---
		KLH-2109 50 mg	29	21.14	2.83	17.4	20.3	29.7	P=0.158
		KLH-2109 100 mg	26	21.40	2.92	16.8	20.7	27.8	
		KLH-2109 200 mg	28	21.91	2.42	17.5	22.3	26.7	
		Placebo	24	20.33	1.58	17.5	20.4	22.8	
Menarche age (years)		Overall	107	12.4	1.2	10	12	15	---
		KLH-2109 50 mg	29	12.3	1.2	11	12	14	
		KLH-2109 100 mg	26	12.6	1.2	11	13	15	
		KLH-2109 200 mg	28	12.4	1.4	10	12	15	
		Placebo	24	12.5	1.2	10	12	15	
Menstrual duration (days)		Overall	107	6.1	1.4	3	6	10	---
		KLH-2109 50 mg	29	6.4	1.4	5	6	10	
		KLH-2109 100 mg	26	5.6	1.6	3	5	10	
		KLH-2109 200 mg	28	6.3	1.3	4	6	10	
		Placebo	24	6.1	1.0	4	6	8	
Menstrual cycle (days)		Overall	107	28.4	2.1	25	28	35	---
		KLH-2109 50 mg	29	28.3	2.2	25	28	35	
		KLH-2109 100 mg	26	28.5	1.7	25	28	33	
		KLH-2109 200 mg	28	29.0	2.6	25	28	35	
		Placebo	24	27.8	1.7	25	28	33	
Disease duration (years)		Overall	107	4.1	4.7	0	2	25	---
		KLH-2109 50 mg	29	3.6	4.2	0	2	18	
		KLH-2109 100 mg	26	4.3	4.4	0	3	16	
		KLH-2109 200 mg	28	4.1	4.2	0	3	13	
		Placebo	24	4.5	6.0	0	2	25	
Severity of pelvic pain	Menstrual	Overall	107	3.2	0.4	3	3	4	---
		KLH-2109 50 mg	29	3.3	0.5	3	3	4	
		KLH-2109 100 mg	26	3.2	0.4	3	3	4	
		KLH-2109 200 mg	28	3.1	0.3	3	3	4	
		Placebo	24	3.1	0.3	3	3	4	
	Nonmenstrual	Overall	107	2.2	0.5	2	2	4	---
		KLH-2109 50 mg	29	2.2	0.4	2	2	3	
		KLH-2109 100 mg	26	2.4	0.6	2	2	4	
		KLH-2109 200 mg	28	2.1	0.3	2	2	3	
		Placebo	24	2.3	0.5	2	2	3	

		Group	N	Mean	SD	Min	Median	Max	One way ANOVA
Improvement rate of pelvic pain severity (%)	Overall	Overall	107	46.55	32.17	0.0	57.8	96.6	---
		KLH-2109 50 mg	29	49.56	32.42	0.0	58.6	96.6	
		KLH-2109 100 mg	26	40.90	30.94	0.0	44.6	88.5	
		KLH-2109 200 mg	28	42.63	34.49	0.0	44.5	95.8	
		Placebo	24	53.60	30.55	0.0	62.6	90.9	
	Menstrual	Overall	107	34.70	24.07	0.0	36.4	88.9	---
		KLH-2109 50 mg	29	40.82	25.92	0.0	50.0	88.9	
		KLH-2109 100 mg	26	34.45	21.50	0.0	33.3	71.4	
		KLH-2109 200 mg	28	30.51	25.02	0.0	31.0	80.0	
		Placebo	24	32.45	23.26	0.0	34.9	75.0	
	Nonmenstrual	Overall	107	49.82	37.15	0.0	60.9	100.0	---
		KLH-2109 50 mg	29	51.65	37.43	0.0	63.6	100.0	
		KLH-2109 100 mg	26	42.29	35.23	0.0	48.8	95.2	
		KLH-2109 200 mg	28	46.24	39.80	0.0	44.7	100.0	
		Placebo	24	59.95	35.41	0.0	69.7	100.0	
Average severity of pelvic pain	Overall	Overall	107	1.12	0.70	0.2	0.9	3.0	---
		KLH-2109 50 mg	29	1.10	0.75	0.2	0.8	3.0	P=0.601
		KLH-2109 100 mg	26	1.20	0.70	0.3	1.1	3.0	
		KLH-2109 200 mg	28	1.19	0.71	0.2	1.1	2.7	
		Placebo	24	0.96	0.63	0.3	0.8	2.9	
	Menstrual	Overall	107	1.97	0.67	0.6	1.8	4.0	---
		KLH-2109 50 mg	29	1.87	0.75	0.6	1.8	3.6	P=0.766
		KLH-2109 100 mg	26	2.01	0.62	0.9	2.0	3.4	
		KLH-2109 200 mg	28	2.05	0.60	0.6	2.1	3.2	
		Placebo	24	1.96	0.70	0.8	1.9	4.0	
	Nonmenstrual	Overall	107	0.87	0.77	0.0	0.7	3.0	---
		KLH-2109 50 mg	29	0.89	0.83	0.0	0.5	2.9	P=0.483
		KLH-2109 100 mg	26	0.98	0.75	0.0	0.8	3.0	
		KLH-2109 200 mg	28	0.92	0.80	0.0	0.8	2.9	
		Placebo	24	0.66	0.65	0.0	0.5	2.4	
Maximum severity of pelvic pain	Overall	Overall	107	3.3	0.5	3	3	4	---
		KLH-2109 50 mg	29	3.4	0.5	3	3	4	
		KLH-2109 100 mg	26	3.3	0.5	3	3	4	
		KLH-2109 200 mg	28	3.2	0.4	3	3	4	
		Placebo	24	3.3	0.4	3	3	4	
	Menstrual	Overall	107	3.3	0.4	3	3	4	---
		KLH-2109 50 mg	29	3.4	0.5	3	3	4	
		KLH-2109 100 mg	26	3.2	0.4	3	3	4	
		KLH-2109 200 mg	28	3.2	0.4	3	3	4	
		Placebo	24	3.2	0.4	3	3	4	
	Nonmenstrual	Overall	107	2.1	1.0	0	2	4	---
		KLH-2109 50 mg	29	2.1	1.2	0	2	4	
		KLH-2109 100 mg	26	2.3	0.9	1	2	4	
		KLH-2109 200 mg	28	2.1	1.0	0	2	4	
		Placebo	24	1.9	1.1	0	2	4	
Average NRS of pelvic pain	Overall	Overall	107	2.04	1.58	0.2	1.5	7.1	---
		KLH-2109 50 mg	29	2.07	1.81	0.3	1.4	7.1	P=0.964
		KLH-2109 100 mg	26	1.93	1.41	0.3	1.5	6.4	
		KLH-2109 200 mg	28	2.15	1.55	0.2	1.9	5.8	
		Placebo	24	2.00	1.59	0.3	1.7	6.3	
	Menstrual	Overall	107	3.58	1.76	0.7	3.3	9.3	---
		KLH-2109 50 mg	29	3.38	1.87	0.7	2.7	7.3	P=0.432
		KLH-2109 100 mg	26	3.32	1.52	1.0	2.9	6.9	
		KLH-2109 200 mg	28	3.60	1.56	0.8	3.3	6.4	
		Placebo	24	4.07	2.06	1.0	4.0	9.3	
	Nonmenstrual	Overall	107	1.59	1.64	0.0	1.1	7.0	---
		KLH-2109 50 mg	29	1.69	1.90	0.0	0.9	7.0	P=0.884
		KLH-2109 100 mg	26	1.54	1.46	0.1	1.1	6.7	
		KLH-2109 200 mg	28	1.70	1.69	0.0	1.2	6.0	
		Placebo	24	1.38	1.52	0.0	0.9	5.1	

		Group	N	Mean	SD	Min	Median	Max	One way ANOVA
Maximum NRS of pelvic pain	Overall	Overall	107	6.3	1.9	3	6	10	---
		KLH-2109 50 mg	29	6.2	1.8	3	6	9	
		KLH-2109 100 mg	26	6.1	2.2	3	6	10	
		KLH-2109 200 mg	28	6.1	1.7	3	6	10	
		Placebo	24	6.7	1.9	4	7	10	
	Menstrual	Overall	107	6.1	1.8	2	6	10	---
		KLH-2109 50 mg	29	6.0	1.7	2	6	8	
		KLH-2109 100 mg	26	5.7	2.0	3	6	10	
		KLH-2109 200 mg	28	6.0	1.7	3	6	10	
		Placebo	24	6.7	1.9	4	7	10	
	Nonmenstrual	Overall	107	4.0	2.4	0	4	9	---
		KLH-2109 50 mg	29	4.1	2.6	0	4	9	
		KLH-2109 100 mg	26	4.0	2.3	1	3	9	
		KLH-2109 200 mg	28	3.9	2.2	0	4	8	
		Placebo	24	4.1	2.5	0	4	9	

(Source: 5.3.5.4.2、表 11.2-2)

2.7.6.17.4 有効性

- 治療期最終評価時の骨盤痛の重症度改善率（「月経時又は月経時以外を問わない」、「月経時」又は「月経時以外」）の前観察期からの変化量は、すべての KLH-2109 投与群でプラセボ群と比較して有意な改善、又は改善傾向が認められた。
- 治療期最終評価時の骨盤痛の平均重症度スコア（月経時又は月経時以外を問わない）の前観察期からの変化量は、それぞれ−0.67±0.55（平均値±標準偏差、以下同様）、−0.76±0.65、−0.75±0.48 及び−0.12±0.52（KLH-2109 50、100、200 mg 群及びプラセボ群の順、以下同様）であり、すべての KLH-2109 投与群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（いずれも P<0.001、2 標本 t 検定）。月経時では、それぞれ−1.17±0.85、−1.93±0.69、−2.01±0.69 及び−0.27±0.78 であり、すべての KLH-2109 投与群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（いずれも P<0.001、2 標本 t 検定）。月経時以外では、それぞれ−0.56±0.61、−0.55±0.71、−0.50±0.52 及び−0.06±0.56 であり、すべての KLH-2109 投与群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（P=0.003、P=0.010 及び P=0.005（50、100 及び 200 mg 群の順）、2 標本 t 検定）。
- 治療期最終評価時の骨盤痛の最大重症度スコア（「月経時又は月経時以外を問わない」、「月経時」又は「月経時以外」）の前観察期からの変化量は、すべての KLH-2109 投与群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。
- 治療期最終評価時の骨盤痛に対する平均 NRS スコア（月経時又は月経時以外を問わない）の前観察期からの変化量は、それぞれ−1.13±1.08、−1.27±1.35、−1.33±0.97 及び−0.19±1.18 であり、すべての KLH-2109 投与群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（P=0.003、P=0.004 及び P<0.001（50、100 及び 200 mg 群の順）、2 標本 t 検定）。月経時では、それぞれ−1.84±1.76、−3.22±1.57、−3.54±1.66 及び−0.45±1.56 であり、すべての KLH-2109 投与群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（P=0.003、P<0.001 及び P<0.001（50、100 及び 200 mg 群の順）、2 標本 t 検定）。月経時以外では、それぞれ−0.98±1.19、−0.88±1.47、−0.88±0.94 及び−0.07±1.25 であり、すべての KLH-2109 投与群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（P=0.009、P=0.040 及び P=0.009（50、100 及び 200 mg 群の順）、2 標本 t 検定）。
- 治療期最終評価時の骨盤痛に対する最大 NRS スコア（「月経時又は月経時以外を問わない」、

「月経時」又は「月経時以外」）の前観察期からの変化量は、すべての KLH-2109 投与群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

- 治療期最終評価時の骨盤痛の重症度（来院時の評価）（「月経時」又は「月経時以外」）の前観察期からの変化量は、プラセボ群と比較して改善傾向が認められた。
- 一時的な疼痛（排便痛、内診時疼痛及び性交痛）の重症度を「なし」と評価した被験者の割合は、治療期最終評価時では前観察期と比較していずれも増加していた。
- 他覚所見（ダグラス窩の硬結及び子宮可動性の制限）の重症度が「なし」と評価された被験者の割合は、治療期最終評価時では前観察期と比較していずれも増加していた。
- 治療期最終評価時の鎮痛薬使用率（月経時又は月経時以外を問わない）の前観察期からの変化量は、それぞれ−7.51±8.31、−13.75±20.01、−11.39±14.23 及び 3.48±8.67%であり、すべての KLH-2109 投与群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（いずれも P<0.001、2 標本 t 検定）。月経時では、それぞれ−24.72±25.94、−35.95±33.28、−31.33±25.72 及び 6.01±21.47%であり、すべての KLH-2109 投与群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（いずれも P<0.001、2 標本 t 検定）。月経時以外では、それぞれ−2.72±6.99、−7.58±18.28、−4.93±13.67 及び 3.26±9.86%であり、すべての KLH-2109 投与群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（P=0.012、P=0.013 及び P=0.018（50、100 及び 200 mg 群の順）、2 標本 t 検定）。
- 治療期最終評価時における、前観察期からの卵巣チョコレート嚢胞体積縮小率は、それぞれ 28.861±48.567、35.206±40.949、36.287±43.026 及び−16.164±55.679%であり、すべての KLH-2109 投与群でプラセボ群と比較して有意な縮小が認められ（いずれも P<0.001、Wilcoxon 順位和検定）、縮小率は用量依存的であった。
- 治療期最終評価時における、前観察期からの子宮体積縮小率は、それぞれ 16.655±22.357、23.993±62.155、46.814±21.728 及び−5.618±28.084%であり、すべての KLH-2109 投与群でプラセボ群と比較して有意な縮小が認められた（P=0.002、P<0.001、P<0.001（50、100 及び 200 mg 群の順）、Wilcoxon 順位和検定）。
- 子宮筋腫合併例の、治療期最終評価時における前観察期からの子宮筋腫核体積縮小率は、それぞれ 10.432±57.263、1.587±80.186、32.155±61.620 及び 29.660±48.790%であった。
- SF-36 を用いた QOL 評価における体の痛みは、前観察期ではそれぞれ 43.38±15.19、48.92±16.15、53.46±16.12 及び 44.83±18.99 であったのに対し、治療期最終評価時ではそれぞれ 68.52±23.16、70.88±20.29、76.26±20.85 及び 54.61±17.29 であった。
- E2 は、すべての KLH-2109 投与群で治療期 1 週時から低下が認められ、治療期間中も持続した低下が認められた。その測定値は、前観察期ではそれぞれ 81.0±47.8(65) pg/mL（平均値±標準偏差（中央値）、以下同様）、79.3±54.1(59)、112.3±95.3(80)及び 144.9±134.6(111) pg/mL であったのに対し、治療期最終評価時ではそれぞれ 64.6±61.7(42)、33.1±60.3(17)、27.1±49.9(11)及び 119.5±74.7(102) pg/mL であり、KLH-2109 投与群で用量依存的な低下が認められた。また、被験者ごとに算出した治療期 4～12 週時の E2 の測定値の平均値は、それぞれ 51.80±31.76 pg/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、30.37±36.28、17.49±25.48 及び 124.62±75.12 pg/mL であり、中央値は、それぞれ 44.24±28.99、25.20±27.31、16.61±25.27 及び 120.91±91.35 pg/mL であった。

- LH は、前観察期ではそれぞれ 8.045±10.719、5.498±3.245、6.023±4.046 及び 11.066±11.265 mIU/mL であったのに対し、治療期最終評価時ではそれぞれ 5.148±7.086、2.946±2.838、0.751±1.131 及び 8.625±10.313 mIU/mL であった。FSH は、前観察期ではそれぞれ 6.852±5.132、6.869±7.198、6.528±7.081 及び 7.410±3.627 mIU/mL であったのに対し、治療期最終評価時ではそれぞれ 5.653±2.668、5.235±1.986、2.723±2.127 及び 5.699±3.743 mIU/mL であった。プロゲステロンは、前観察期ではそれぞれ 1.66±3.33、3.12±5.10、4.09±6.78 及び 3.57±6.80 ng/mL であったのに対し、治療期最終評価時ではそれぞれ 2.42±3.86、0.88±1.20、0.60±0.26 及び 6.41±6.93 ng/mL であった。
- 血清 CA125 は、スクリーニング時ではそれぞれ 31.25±24.42、39.86±51.90、33.43±29.59 及び 32.33±24.83 U/mL であったのに対し、治療期最終評価時ではそれぞれ 17.29±11.34、22.03±36.53、13.86±7.76 及び 26.25±15.89 U/mL であった。
- 子宮筋腫合併例の赤血球数は、前観察期ではそれぞれ 430.1±39.1、408.6±29.7、399.2±34.6 及び 417.1±37.7×104/μL であったのに対し、治療期最終評価時ではそれぞれ 422.3±29.2、418.2±36.4、426.5±36.0 及び 413.0±30.9×104/μL であった。ヘモグロビンは、前観察期ではそれぞれ 12.38±1.27、11.88±1.37、11.72±1.89 及び 12.01±1.12 g/dL であったのに対し、治療期最終評価時ではそれぞれ 12.44±1.07、12.46±1.19、12.68±1.58 及び 11.86±1.37 g/dL であった。ヘマトクリットは、前観察期ではそれぞれ 37.45±3.42、35.93±3.51、35.22±5.11 及び 36.44±2.88%であったのに対し、治療期最終評価時ではそれぞれ 37.33±3.01、37.48±3.51、37.86±4.04 及び 35.79±3.62%であった。血清鉄は、前観察期ではそれぞれ 67.9±30.0、82.3±37.7、63.5±42.3 及び 71.7±38.6 μg/dL であったのに対し、治療期最終評価時ではそれぞれ 97.0±53.9、96.5±48.7、100.3±44.4 及び 66.1±46.7 μg/dL であった。フェリチンは、前観察期ではそれぞれ 19.47±14.07、26.10±25.70、18.20±19.34 及び 20.93±26.44 ng/mL であったのに対し、治療期最終評価時ではそれぞれ 22.62±14.64、28.02±32.04、31.01±27.90 及び 16.04±20.74 ng/mL であった。
- 治療期中に月経が消失した被験者の割合は、50 mg 群 27.6%（8/29 例）、100 mg 群 73.1%（19/26 例）、200 mg 群 96.4%（27/28 例）、及びプラセボ群 0.0%（0/24 例）であった。
- いずれも再来月経時の骨盤痛の、重症度改善率の前観察期からの変化量は、17.23±37.58、9.79±23.25 及び 21.30±35.02%（50、100 及び 200 mg 群の順、以下同様）、平均重症度スコアの前観察期からの変化量は、−0.51±0.90、−0.17±0.57 及び−0.45±0.89、最大重症度スコアの前観察期からの変化量は、−0.3±0.9、−0.2±0.9 及び−0.6±1.1、平均 NRS スコアの前観察期からの変化量は、−1.00±1.74、−0.24±0.97 及び−0.67±1.87、最大 NRS スコアの前観察期からの変化量は、−0.3±2.8、−0.5±1.5 及び−0.9±2.9、重症度（来院時の評価）の前観察期からの変化量は、−0.4±0.9、−0.3±0.8 及び−0.5±1.1 であった。

2.7.6.17.5 安全性

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.17.5-1 に示した。

- 有害事象の発現率は、それぞれ KLH-2109 50 mg 群 82.8%（24/29 例）、100 mg 群 92.3%（24/26 例）、200 mg 群 96.4%（27/28 例）及びプラセボ群 87.5%（21/24 例）であった。
- 副作用の発現率は、それぞれ 50 mg 群 72.4%（21/29 例）、100 mg 群 84.6%（22/26 例）、200 mg 群 89.3%（25/28 例）及びプラセボ群 41.7%（10/24 例）であり、すべての KLH-2109 投与群

でプラセボ群と比較して有意差が認められた（P=0.029、P=0.002 及び P<0.001（50、100 及び 200 mg 群の順）、Fisher の直接確率計算法）。

- いずれかの KLH-2109 投与群で発現率 10%以上の副作用は、「ほてり」（13.8、34.6、57.1 及び 4.2%）（50、100、200 mg 群及びプラセボ群の順、以下同様）、「不正子宮出血」（55.2、50.0、46.4 及び 16.7%）、「グアナーゼ増加」（10.3、3.8、21.4 及び 0.0%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（6.9、7.7、17.9 及び 0.0%）、「頭痛」（3.4、7.7、17.9 及び 0.0%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（10.3、7.7、14.3 及び 0.0%）、「浮動性めまい」（6.9、0.0、14.3 及び 0.0%）、「γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加」（6.9、7.7、10.7 及び 0.0%）、「血中コレステロール増加」（6.9、3.8、10.7 及び 4.2%）、「多汗症」（6.9、3.8、10.7 及び 0.0%）、「低比重リポ蛋白増加」（3.4、3.8、10.7 及び 4.2%）及び「倦怠感」（0.0、0.0、10.7 及び 4.2%）であった。
- 有害事象の程度別の発現状況は「軽度」95、103、125 及び 69 件、「中等度」6、7、3 及び 2 件、「高度」0、1、0 及び 0 件であった。程度が「高度」の事象は、「肺炎」であった。副作用の程度別の発現状況は「軽度」77、69、93 及び 22 件、「中等度」3、3、3 及び 2 件であった。程度が「高度」の副作用はなかった。程度が「中等度」であった副作用は、「ほてり」3 件（100 mg 群 1 件及び 200 mg 群 2 件）、「頭痛」2 件（100 及び 200 mg 群各 1 件）、「下腹部痛」1 件（100 mg 群）、「浮動性めまい」、「下痢」及び「嘔吐」各 1 件（いずれも 50 mg 群）、「片頭痛」及び「発熱」各 1 件（いずれもプラセボ群）であった。
- 有害事象の因果関係別の発現状況は「有」43、31、36 及び 6 件（50、100、200 mg 群及びプラセボ群の順、以下同様）、「疑い」37、41、60 及び 18 件、「無」21、39、32 及び 47 件であった。
- 本治験では死亡例は認められなかった。死亡を除く重篤な有害事象として、「肺炎」が 100 mg 群 1 例に認められた。
- 重篤を除く重要な有害事象（治験中止又は休薬に至った有害事象）は、100 mg 群で 1 例 4 件、200 mg 群で 2 例 3 件に認められ、いずれも副作用と判断された。

表 2.7.6.17.5-1　有害事象及び副作用の発現状況

	Adverse event								Adverse drug reaction							
Group	KLH-2109 50 mg		KLH-2109 100 mg		KLH-2109 200 mg		Placebo		KLH-2109 50 mg		KLH-2109 100 mg		KLH-2109 200 mg		Placebo	
N	29		26		28		24		29		26		28		24	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	24	82.8	24	92.3	27	96.4	21	87.5	21	72.4	22	84.6	25	89.3	10	41.7
感染症および寄生虫症	5	17.2	10	38.5	8	28.6	12	50.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻咽頭炎	4	13.8	9	34.6	6	21.4	10	41.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
細菌性膣炎	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	0	0.0	2	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肺炎	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
足部白癬	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
膣感染	1	3.4	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
風疹	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰部膣カンジダ症	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外耳炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
扁桃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
クラミジア感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管腫	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0
食欲減退	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0
精神障害	1	3.4	0	0.0	2	7.1	0	0.0	1	3.4	0	0.0	1	3.6	0	0.0
不眠症	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0
感情不安定	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
気分変化	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	4	13.8	5	19.2	12	42.9	6	25.0	4	13.8	3	11.5	11	39.3	4	16.7
頭痛	1	3.4	3	11.5	6	21.4	2	8.3	1	3.4	2	7.7	5	17.9	0	0.0
浮動性めまい	2	6.9	1	3.8	4	14.3	0	0.0	2	6.9	0	0.0	4	14.3	0	0.0

	Adverse event								Adverse drug reaction							
Group	KLH-2109 50 mg		KLH-2109 100 mg		KLH-2109 200 mg		Placebo		KLH-2109 50 mg		KLH-2109 100 mg		KLH-2109 200 mg		Placebo	
N	29		26		28		24		29		26		28		24	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
傾眠	1	3.4	0	0.0	2	7.1	2	8.3	1	3.4	0	0.0	2	7.1	2	8.3
体位性めまい	1	3.4	1	3.8	0	0.0	1	4.2	1	3.4	1	3.8	0	0.0	1	4.2
片頭痛	1	3.4	0	0.0	0	0.0	1	4.2	1	3.4	0	0.0	0	0.0	1	4.2
眼障害	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
角膜炎	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
動悸	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	4	13.8	10	38.5	16	57.1	2	8.3	4	13.8	9	34.6	16	57.1	1	4.2
ほてり	4	13.8	10	38.5	16	57.1	2	8.3	4	13.8	9	34.6	16	57.1	1	4.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0.0	1	3.6	1	4.2	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0
アレルギー性咳嗽	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0
上気道の炎症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	4	13.8	8	30.8	8	28.6	5	20.8	1	3.4	4	15.4	2	7.1	2	8.3
悪心	0	0.0	0	0.0	3	10.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0
下痢	1	3.4	1	3.8	2	7.1	1	4.2	1	3.4	1	3.8	1	3.6	1	4.2
腹部不快感	0	0.0	1	3.8	2	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0
上腹部痛	1	3.4	1	3.8	1	3.6	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
歯周炎	0	0.0	1	3.8	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口唇炎	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	4.2	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
下腹部痛	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
裂肛	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
痔核	2	6.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯痛	1	3.4	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
嘔吐	1	3.4	0	0.0	0	0.0	1	4.2	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
齲歯	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腹痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肛門周囲痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2
皮膚および皮下組織障害	4	13.8	2	7.7	4	14.3	2	8.3	2	6.9	2	7.7	4	14.3	0	0.0
多汗症	2	6.9	1	3.8	3	10.7	0	0.0	2	6.9	1	3.8	3	10.7	0	0.0
ざ瘡	0	0.0	1	3.8	1	3.6	1	4.2	0	0.0	1	3.8	1	3.6	0	0.0

	Adverse event								Adverse drug reaction							
Group	KLH-2109 50 mg		KLH-2109 100 mg		KLH-2109 200 mg		Placebo		KLH-2109 50 mg		KLH-2109 100 mg		KLH-2109 200 mg		Placebo	
N	29		26		28		24		29		26		28		24	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
湿疹	2	6.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
接触性皮膚炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	2	6.9	5	19.2	3	10.7	2	8.3	0	0.0	2	7.7	0	0.0	1	4.2
筋骨格硬直	0	0.0	1	3.8	2	7.1	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
関節痛	1	3.4	1	3.8	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
背部痛	1	3.4	1	3.8	1	3.6	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頚部痛	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
側腹部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2
ミオキミア	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0.0	2	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0
排尿困難	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頻尿	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0
生殖系および乳房障害	17	58.6	14	53.8	14	50.0	6	25.0	16	55.2	14	53.8	14	50.0	5	20.8
不正子宮出血	16	55.2	13	50.0	13	46.4	4	16.7	16	55.2	13	50.0	13	46.4	4	16.7
月経過多	2	6.9	1	3.8	2	7.1	1	4.2	2	6.9	1	3.8	2	7.1	1	4.2
乳房不快感	0	0.0	1	3.8	1	3.6	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.6	0	0.0
乳汁漏出症	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0
子宮頚管ポリープ	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰腟そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	3.4	3	11.5	4	14.3	3	12.5	1	3.4	2	7.7	3	10.7	2	8.3
倦怠感	0	0.0	0	0.0	4	14.3	1	4.2	0	0.0	0	0.0	3	10.7	1	4.2
浮腫	0	0.0	2	7.7	1	3.6	0	0.0	0	0.0	2	7.7	1	3.6	0	0.0
発熱	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2
末梢性浮腫	1	3.4	0	0.0	0	0.0	1	4.2	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
易刺激性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2
臨床検査	8	27.6	8	30.8	15	53.6	8	33.3	8	27.6	5	19.2	12	42.9	3	12.5
グアナーゼ増加	3	10.3	1	3.8	6	21.4	0	0.0	3	10.3	1	3.8	6	21.4	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	6.9	2	7.7	5	17.9	0	0.0	2	6.9	2	7.7	5	17.9	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	10.3	2	7.7	4	14.3	0	0.0	3	10.3	2	7.7	4	14.3	0	0.0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	2	6.9	3	11.5	3	10.7	1	4.2	2	6.9	2	7.7	3	10.7	0	0.0
血中コレステロール増加	2	6.9	1	3.8	3	10.7	1	4.2	2	6.9	1	3.8	3	10.7	1	4.2

	Adverse event								Adverse drug reaction							
Group	KLH-2109 50 mg		KLH-2109 100 mg		KLH-2109 200 mg		Placebo		KLH-2109 50 mg		KLH-2109 100 mg		KLH-2109 200 mg		Placebo	
N	29		26		28		24		29		26		28		24	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
低比重リポ蛋白増加	2	6.9	1	3.8	3	10.7	1	4.2	1	3.4	1	3.8	3	10.7	1	4.2
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2	6.9	1	3.8	2	7.1	1	4.2	2	6.9	1	3.8	2	7.1	1	4.2
遊離脂肪酸増加	0	0.0	0	0.0	2	7.1	1	4.2	0	0.0	0	0.0	2	7.1	0	0.0
血中トリグリセリド増加	1	3.4	1	3.8	1	3.6	0	0.0	1	3.4	0	0.0	1	3.6	0	0.0
血中ビリルビン増加	0	0.0	1	3.8	1	3.6	2	8.3	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	4.2
尿中ケトン体陽性	0	0.0	1	3.8	1	3.6	2	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2
血圧上昇	0	0.0	1	3.8	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高比重リポ蛋白増加	2	6.9	0	0.0	1	3.6	0	0.0	2	6.9	0	0.0	1	3.6	0	0.0
白血球数増加	0	0.0	0	0.0	1	3.6	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0
体重減少	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
糖鎖抗原 19－9 増加	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	3.4	2	7.7	0	0.0	1	4.2	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	3.4	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.4	1	3.8	0	0.0	0	0.0
血中尿素減少	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
C－反応性蛋白増加	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	2	6.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
総蛋白増加	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板数増加	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中鉄減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘマトクリット減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プロトロンビン時間延長	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	1	3.8	0	0.0	2	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
挫傷	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肉離れ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
熱傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外科および内科処置	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
人工流産	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

SOCs and PTs were coded using MedDRA version 15.0. Causality was assessed in three level ("Related", "Possible" or "Not related").
An event of "related" or "possible" was defined as adverse drug reaction.
(Source: 5.3.5.4.2、表 12.2-3)

- 臨床検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。
- 生理学的検査及び 12 誘導心電図について、臨床的に問題となる変動及び所見は認められなかった。
- 性器出血日数の割合は、前観察期ではそれぞれ 26.81±8.42%（平均値±標準偏差、以下同様）、23.65±5.97、28.31±9.52 及び 28.76±12.62%（50、100、200 mg 群及びプラセボ群の順、以下同様）であったのに対して、治療期最終評価時では 19.47±15.90、7.14±16.84、2.30±8.49 及び 28.11±15.68%であった。月経時以外の性器出血が「なし」であった被験者の割合は、前観察期ではそれぞれ 16/29 例（55.2%）、21/26 例（80.8%）、20/28 例（71.4%）及び 17/24 例（70.8%）であったのに対して、治療期最終評価時では 20/29 例（69.0%）、19/26 例（73.1%）、26/28 例（92.9%）及び 16/24 例（66.7%）であった。
- 再来月経開始までの日数は、50 mg 群 19.6±8.1 日（3～31 日）、100 mg 群 28.7±6.4 日（19～48 日）及び 200 mg 群 29.3±5.2 日（12～39 日）（いずれも平均値±標準偏差（最小値～最大値））であった。プラセボ群では、治療期に月経が消失した症例はなかった。
- 治験薬投与後に子宮内膜厚が 15 mm 以上の被験者の割合は、すべての KLH-2109 投与群で前観察期と比較して大きな変動は認められなかった。

2.7.6.17.6 結論

KLH-2109 50、100 又は 200 mg を 1 日 1 回、朝食後に 12 週間経口投与することにより、血清中 E2 濃度低下及び月経の消失した被験者の割合には用量依存的な効果が認められ、いずれの KLH-2109 投与群も骨盤痛を改善することが示された。副作用として、不正子宮出血、低エストロゲン症状と推定される事象（ほてり及び頭痛など）、及び肝機能検査値に関連する事象が比較的高頻度に認められたが、程度はほとんどが軽度であった。有害事象の発現により治験薬投与中止に至った被験者は、100 mg 群 1 例及び 200 mg 群 2 例の計 3 例、治験薬の休薬に至った被験者は、200 mg 群 1 例であった。なお、12 誘導心電図及び生理学的検査値に臨床的に問題となる変動及び所見は認められなかった。

以上、子宮内膜症患者を対象とした本治験において、KLH-2109 投与群のプラセボ群に対する有効性及び安全性が確認された。今後は、本治験で有効性が確認された投与量で、より長期間にわたる投与を実施し、これまでの臨床試験で比較的高頻度に認められている肝機能検査値に関連する副作用、及び E2 濃度の過度の低下による骨塩量への影響を中心とした、安全性のより詳細な検討が必要と考えられた。

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

添付資料 5.3.5.4.3（参考資料）

2.7.6.18.1 試験方法

治験の標題：KLH-2109 の子宮内膜症患者を対象とした前期第 II 相臨床試験（3）	
治験実施医療機関：日本の計 6 施設	
治験期間： 治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）	開発のフェーズ： 第 II 相

目的：
子宮内膜症患者を対象として、KLH-2109 75 又は 150 mg を 1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与したときの有効性及び安全性について検討する。

治験方法：
KLH-2109 75 又は 150 mg を、1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与する。なお、月経開始 2～5 日目より投与を開始する。

被験者数（計画時及び解析時）：
1) 目標症例数：1 群 10 例、計 20 例
2) 登録症例数：28 例

【目標症例数の設定根拠】
本治験の目的は、子宮内膜症患者に対する有効性を探索的に検討することであり、これらの検討に必要な症例数として各群 10 例と設定した。

3) 解析対象症例数：
(1) 最大の解析対象集団：21 例（KLH-2109 75 mg 群：11 例、KLH-2109 150 mg 群：10 例）
(2) 安全性解析対象集団：21 例（KLH-2109 75 mg 群：11 例、KLH-2109 150 mg 群：10 例）

診断及び組入れ基準：
本治験の参加に本人から文書による同意の得られた子宮内膜症患者のうち、以下の選択基準を満たし、かつ、除外基準に抵触しない被験者を対象とする。

1) 選択基準
(1) 年齢 20 歳以上（同意取得時）の女性患者
(2) スクリーニング検査時に以下のいずれかの基準により、子宮内膜症と診断されている患者
- 開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症と診断された患者
- 開腹又は腹腔鏡検査の非施行患者のうち、スクリーニング検査直近の月経以前に実施された画像診断により卵巣チョコレート嚢胞が確認され、子宮内膜症と診断された患者

(3) スクリーニング検査時及び前観察期来院時の画像診断（経腟超音波検査）により卵巣チョコレート嚢胞が確認された患者
(4) スクリーニング検査時に子宮内膜症に起因すると考えられる以下 a)～c)の自覚症状及び他覚所見をいずれも有する患者

a) 月経時の骨盤痛	月経時の「骨盤痛」で「軽度」以上
b) 月経時以外の骨盤痛	月経時以外の「骨盤痛」で「ごく軽度」以上
c) 他覚所見	他覚所見における「ダグラス窩の硬結」又は「子宮可動性の制限」の所見のうち、少なくとも 1 所見で「ごく軽度」以上

(5) スクリーニング検査時の妊娠検査において陰性と判定された患者
(6) 月経周期日数が 25～38 日の間にある患者
(7) 治験期間中継続して外来受診が可能な患者

2) 除外基準
(1) 診断のつかない異常性器出血のある患者
(2) 子宮又は卵巣を全摘出した患者
(3) スクリーニング検査前 8 週以内に以下に示す薬物治療を受けた患者
- GnRH アゴニスト
- GnRH アンタゴニスト
- 黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを主成分とするホルモン薬、黄体・卵胞ホルモン配合剤
- テストステロン誘導体
- 卵胞ホルモン拮抗薬
- アロマターゼ阻害薬

(4) 子宮内膜症に対する GnRH アゴニストによる治療効果が得られなかった患者

(5) スクリーニング検査前 12 週以内に、経腟アルコール固定、開腹、腹腔鏡などによる子宮内膜症に対する外科治療を受けた患者
(6) 長径 7 cm 以上の卵巣チョコレート嚢胞を有する患者
(7) 悪性腫瘍を合併している、あるいは合併が疑われる所見を認める患者
(8) スクリーニング検査時の ALT、AST 又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上の患者
(9) 臨床上問題となる腎疾患を有する患者
スクリーニング検査時の臨床検査値において以下の基準に抵触する患者

項目	除外基準
血中クレアチニン	2.0 mg/dL 以上
尿蛋白	2+以上

(10) 重篤な心・血管障害又は内分泌疾患を有し、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断する患者
(11) うつ病を合併している患者
(12) スクリーニング検査時の血圧測定において、「収縮期血圧 160 mmHg 以上」又は「拡張期血圧 100 mmHg 以上」の患者
(13) 高度の常習飲酒者又はアルコール中毒の既往のある患者
(14) 高度の薬物過敏症の既往がある患者
(15) 妊婦、授乳中の患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者、又は避妊に関する医師の指導を遵守できない患者
(16) 同意取得前 12 週以内に他の治験薬を服用した患者
(17) その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験対象として不適切と判断された患者

治験薬、用量及び投与方法：
KLH-2109 75 mg 錠：1 錠中に KLH-2109 フリー体として 75 mg を含有する微黄色フィルムコーティング錠

用法・用量：
KLH-2109 75 又は 150 mg を、1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与する。なお、月経開始 2～5 日目より投与を開始する。

投与期間：8 週間

評価基準：
1) 有効性評価項目
- 月経時の骨盤痛*の重症度
- 月経時以外の骨盤痛*の重症度
- 月経時の骨盤痛*に対する NRS スコア
- 月経時以外の骨盤痛*に対する NRS スコア
- 一時的な疼痛（排便痛、内診時疼痛、性交痛）の重症度
- 他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限）の重症度
- 画像診断による病巣部の状態（卵巣チョコレート嚢胞、子宮及び子宮筋腫核の大きさ）
- QOL 評価（SF-36）
- 月経時の鎮痛薬の使用状況
- 月経時以外の鎮痛薬の使用状況
- 内分泌学的検査（LH、FSH、E2、プロゲステロン）
- 血清 CA125
- 貧血に関する臨床検査（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清鉄、フェリチン）
- 月経の有無

*: 骨盤痛とは、下腹痛、腰痛などの骨盤周辺の疼痛症状のうち、一時的な疼痛（排便痛、内診時疼痛、性交痛）を除いたものを指す。

2) 安全性評価項目
- 有害事象の発現状況（Primary SOC（MedDRA 器官別大分類）別、PT（MedDRA 基本語）別）
- 副作用の発現状況（Primary SOC（MedDRA 器官別大分類）別、PT（MedDRA 基本語）別）
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固能検査、尿検査）
- 生理学的検査（血圧、脈拍数、体重）
- 12 誘導心電図
- 性器出血
- 子宮内膜厚
- 再来月経の確認

統計手法：
1) 有効性
(1) 骨盤痛の重症度（日々の評価）、骨盤痛に対する NRS スコア及び鎮痛薬の使用率
被験者ごとの症状日誌から、評価対象期間ごとの骨盤痛の重症度改善率、骨盤痛の平均重症度スコア、骨盤痛の最大重症度スコア、骨盤痛に対する平均 NRS スコア、骨盤痛に対する最大 NRS スコア

及び鎮痛薬の使用率を算出し、それらについて、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出し、平均値と標準偏差を図示する。また、これらの前観察期からの変化量について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出し、平均値と標準偏差を図示する。
評価対象期間における月経時及び月経時以外の上記の評価について同様の解析を行う。

(2) 骨盤痛の重症度（来院時の評価）
月経時及び月経時以外の骨盤痛の重症度（来院時の評価）について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出し、平均値と標準偏差を図示する。また、これらの前観察期からの変化量について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出し、平均値と標準偏差を図示する。

(3) 一時的な疼痛の重症度及び他覚所見の重症度
一時的な疼痛及び他覚所見の重症度について、群ごとに各評価時点のスコアの頻度集計を行う。また、スコアの割合を図示する。

(4) 卵巣チョコレート嚢胞及び子宮の大きさ
卵巣チョコレート嚢胞体積及び子宮体積について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。
卵巣チョコレート嚢胞体積縮小率及び子宮体積縮小率について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出し、平均値と標準偏差を図示する。

(5) 子宮筋腫核の大きさ（子宮筋腫合併例のみ）
子宮筋腫核体積について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。子宮筋腫核体積縮小率について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出し、平均値と標準偏差を図示する。

(6) QOL 評価（SF-36）
QOL 評価（SF-36）の下位尺度について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。

(7) 内分泌学的検査
内分泌学的検査について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出し、平均値と標準偏差を図示する。E2 について、被験者ごとに治療期 4 及び 8 週時の中央値を算出し、群ごとに要約統計量を算出する。E2 の中央値を、それぞれ 30 pg/mL 未満、30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満、50 pg/mL 以上に区分し、群ごとに頻度集計を行う。

(8) 血清 CA125
血清 CA125 について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。

(9) 貧血に関する臨床検査（子宮筋腫合併例のみ）
貧血に関する臨床検査について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。

(10) 月経の有無
治療期の月経の有無について、群ごとに頻度集計を行う。

(11) 再来月経時の骨盤痛に対する評価
再来月経時の骨盤痛に対する評価について、治療期の月経なしの被験者を対象として群ごとに前観察期及び再来月経時の要約統計量を算出する。また、変化量について、治療期の月経なしの被験者を対象として群ごとに要約統計量を算出する。

2) 安全性

(1) 有害事象及び副作用の解析
有害事象及び副作用について、群ごとに発現件数、発現例数及び発現率を求める。有害事象及び副作用について、群ごとに全体、Primary SOC 及び PT 別の発現例数を求め、発現率を算出する。さらに、有害事象及び副作用について程度別に全体、Primary SOC 及び PT 別の発現件数を、有害事象について因果関係別に全体、Primary SOC 及び PT 別の発現件数を、それぞれ求める。

(2) 生理学的検査
生理学的検査項目について、群ごとに各評価時点における要約統計量を算出する。また、群ごとに投与前後の測定値の散布図を示す。

(3) 臨床検査
臨床検査（定量値）について、群ごとに各評価時点における要約統計量を算出する。臨床検査（定性値）について、群ごとに各評価時点の測定値の頻度集計を行う。臨床検査（定量値）について、スクリーニング値、投与後最小値、投与後最大値を、「正常値」、「低値」及び「高値」に分類し、群ごとにシフトテーブルを作成する。また、臨床検査（定量値）について、群ごとに投与前後の測定値の散布図を示し、臨床検査（定性値）について、群ごとに投与前後の測定値のクロス集計を行う。

(4) 性器出血
出血日数の割合について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出する。また、出血の程度の割合について同様の解析を行う。月経時以外の最大出血程度について、群ごとに各評価時点のスコアの頻度集計を行う。

(5) 再来月経の日数
再来月経開始までの日数について、治療期の月経なしの被験者を対象として群ごとに要約統計量を算出する。

(6) 子宮内膜厚
子宮内膜厚について、各評価時点において被験者ごとの測定値を 15 mm 未満、15 mm 以上に区分し、群ごとに各評価時点の頻度集計を行う。また、個々の被験者の測定値を重ね合わせた推移図を群ご

とに作成する。

治験スケジュール表

来院日	スクリーニング	前観察期	治療期 d)				後観察期 e)		
			1 週	4 週	8 週	治療期中止時	後観察期 4 週	後観察期 8 週	後観察期中止時
来院タイミング	−77～−27 a)	−39～−2 b)	2～15 c)	22～43 f)	50～71 f)	–	21～42 f)	22～70 f), g)	–
被験者同意 h)	●								
被験者背景	●								
適格性確認	●	●							
症例登録	● 1 次	● 2 次							
治験薬処方		●		●					
服薬状況の確認				●	●	●			
症状日誌の配布 i)	●	●	●	●	●	●	● j)		
症状日誌の回収		●	●	●	●	●	●	●	●
症状日誌による調査									
治験薬服用状況			←	—	—	→			
基礎体温	←	—	—	—	—	—	—	—	→
出血の有無	←	—	—	—	—	—	—	—	→
骨盤痛の重症度	←	—	—	—	—	—	—	—	→
骨盤痛に対する NRS	←	—	—	—	—	—	—	—	→
鎮痛薬の使用状況	←	—	—	—	—	—	—	—	→
骨盤痛の重症度（来院時の評価）		●		●	●	●	●	●	●
一時的な疼痛の重症度	●	●		●	●	●	●	●	●
他覚所見の重症度	●	●	●	●	●	●	●	●	●
画像診断による病巣部の状態 k)	●	●	●	●	●	●	●	●	●
QOL 評価（SF-36）		●		●	●	●	●	●	●
内分泌学的検査		●	●	●	●	●	●	●	●
血清 CA125	●				●	●			
貧血に関する臨床検査 l)		●	●	●	●	●	●	●	●
生理学的検査	●		●	●	●	●	●		● n)
12 誘導心電図	●		●	●	●	●	●		● n)
子宮内膜厚	●	●	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査 m)	●		●	●	●	●	●		● n)
妊娠検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●
子宮頸部細胞診	● o)								
月経の有無		●	●	●	●	●			
再来月経の確認							●	●	●
有害事象	←	—	—	—	—	—	—	—	→
併用薬 併用療法確認	←	—	—	—	—	—	—	—	→

a) 月経終了後から次の月経開始前までの間に来院する。b) 月経終了後、できる限り早い時期に来院する。c) 原則として月経終了後、できる限り早い時期に来院する。d) 治験薬投与開始日を 1 日目とする。e) 治療期 8 週時（又は治療期中止時）来院日の翌日を後観察期 1 日目とする。f) 来院予定日が月経と重なった場合は月経が終了してからできる限り早い時期に来院する。g) 後観察期 4 週時の来院日までに、月経が認められなかった場合は、後観察期 8 週時に来院する。ただし、後観察期 4 週時の来院翌日から後観察期 8 週時の来院前までに月経が疑われた場合は、月経の終了後できる限り早い時期に来院し、後観察期 8 週時の来院は不要とする。h) 文書同意は、必ずスクリーニング検査開始前（本治験で規定された検査を実施する前）までに取得する。i) スクリーニング検査翌日より症状日誌による記録を行う。症状日誌は被験者自身が毎日記載し、各来院時に持参するよう指導する。j) 後観察期 4 週時の来院時までに月経が確認されなかった場合は、症状日誌を配布する。k) 卵巣チョコレート嚢胞、子宮及び子宮筋腫核の大きさを確認する（子宮筋腫核の大きさは子宮筋腫合併例のみ測定）。l) 子宮筋腫合併例のみ実施する。m) 臨床検査は、原則、空腹時で午前中に実施する。n) 後観察期 4 週時の来院時までの後観察期中止時のみ実施する。o) スクリーニング前 12 週以内の子宮頸部細胞診結果が実施医療機関に存在する場合は、不要とする。

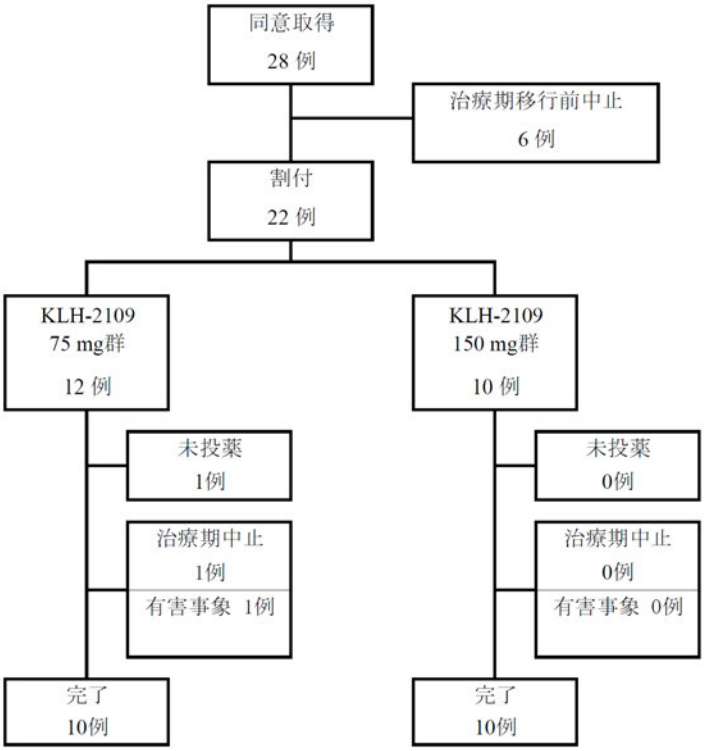
(Source: 5.3.5.4.3、表 9.5-1)

2.7.6.18.2 被験者の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.18.2-1 に示した。

本人から文書による同意が得られた被験者は 28 例であり、治験の対象として適格であると判断された 22 例に治験薬の無作為割付けが行われたが、そのうち未投薬例は KLH-2109 75 mg 群の 1 例のみであった。治験薬が投与された被験者は、75 mg 群 11 例及び 150 mg 群 10 例であった。治療期中止例は 75 mg 群の 1 例のみであり、治験薬投与完了例は 75 mg 群 10 例及び 150 mg 群 10 例であった。未投薬例 1 例は、選択基準に違反、又は除外基準に抵触したため、治験薬投与開始前に治験を中止した。

治験薬が割り付けられた症例の治療期における中止理由の内訳は、「有害事象」が 75 mg 群 1 例であった。



(Source: 5.3.5.4.3、図 10.1-1)

図 2.7.6.18.2-1　　症例の内訳

2.7.6.18.3 被験者背景

有効性の主解析対象集団である最大の解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性について被験者背景を表 2.7.6.18.3-1 及び表 2.7.6.18.3-2 に示した。

最大の解析対象集団における被験者背景について、年齢は 35.4±7.2 及び 33.9±6.1 歳（平均値±標準偏差、KLH-2109 75 及び 150 mg 群の順、以下同様）、体重は 54.85±7.16 及び 51.18±8.02 kg、BMI は 21.14±2.48 及び 20.35±2.16 kg/m^2、子宮内膜症の罹病期間は 3.6±5.0 及び 4.1±5.6 年であった。また、Beecham 分類による症例の内訳は、75 mg 群では 11 例中 1、5、5 及び 0 例（ステージ I、II、III 及び IV の順、以下同様）、150 mg 群では 10 例中 0、9、1 及び 0 例であった。投与群間に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.18.3-1　被験者の背景～分布～最大の解析対象集団

			Overall		KLH-2109 75 mg		KLH-2109 150 mg	
			n	%	n	%	n	%
N			21	---	11	---	10	---
Diagnostic method for Endometriosis	Laparotomy or Laparoscopy		2	9.5	2	18.2	0	0.0
	Diagnostic imaging		19	90.5	9	81.8	10	100.0
r-AFS classification	Stage I		0	---	0	---	0	---
	Stage II		0	---	0	---	0	---
	Stage III		0	---	0	---	0	---
	Stage IV		0	---	0	---	0	---
	Unknown		2	---	2	---	0	---
Medical history	No		16	76.2	9	81.8	7	70.0
	Yes		5	23.8	2	18.2	3	30.0
Complication	No		2	9.5	1	9.1	1	10.0
	Yes		19	90.5	10	90.9	9	90.0
Prior medication	No		11	52.4	3	27.3	8	80.0
	Yes		10	47.6	8	72.7	2	20.0
Prior surgery	No		19	90.5	9	81.8	10	100.0
	Yes		2	9.5	2	18.2	0	0.0
Uterine myoma	No		14	66.7	8	72.7	6	60.0
	Yes		7	33.3	3	27.3	4	40.0
Adenomyosis uteri	No		18	85.7	9	81.8	9	90.0
	Yes		3	14.3	2	18.2	1	10.0
Beecham classification	Stage I		1	4.8	1	9.1	0	0.0
	Stage II		14	66.7	5	45.5	9	90.0
	Stage III		6	28.6	5	45.5	1	10.0
	Stage IV		0	0.0	0	0.0	0	0.0
Age (years)	<30		5	23.8	3	27.3	2	20.0
	30≤ <40		10	47.6	4	36.4	6	60.0
	40≤		6	28.6	4	36.4	2	20.0
BW (kg)	<50		8	38.1	2	18.2	6	60.0
	50≤ <60		8	38.1	6	54.5	2	20.0
	60≤		5	23.8	3	27.3	2	20.0
BMI (kg/m^2)	<25		19	90.5	10	90.9	9	90.0
	25≤		2	9.5	1	9.1	1	10.0
Number of pregnancies (times)	0		14	66.7	6	54.5	8	80.0
	1≤		7	33.3	5	45.5	2	20.0
Number of births (times)	0		17	81.0	9	81.8	8	80.0
	1≤		4	19.0	2	18.2	2	20.0
Disease duration (years)	<5		15	71.4	8	72.7	7	70.0
	5≤		6	28.6	3	27.3	3	30.0
Severity of temporary pain	Defaecation pain	Absent	8	38.1	3	27.3	5	50.0
		Slight	8	38.1	6	54.5	2	20.0
		Mild	3	14.3	1	9.1	2	20.0
		Moderate	2	9.5	1	9.1	1	10.0
		Severe	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Pain on pelvic examination	Absent	5	23.8	1	9.1	4	40.0
		Slight	6	28.6	2	18.2	4	40.0
		Mild	7	33.3	7	63.6	0	0.0
		Moderate	3	14.3	1	9.1	2	20.0
		Severe	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Dyspareunia	Absent	3	14.3	1	9.1	2	20.0
		Slight	6	28.6	4	36.4	2	20.0
		Mild	3	14.3	1	9.1	2	20.0
		Moderate	1	4.8	1	9.1	0	0.0
		Severe	1	4.8	0	0.0	1	10.0
		Not applicable	7	33.3	4	36.4	3	30.0

			Overall		KLH-2109 75 mg		KLH-2109 150 mg	
			n	%	n	%	n	%
N			21	---	11	---	10	---
Severity of objective findings	Douglas pouch induration	Absent	2	9.5	0	0.0	2	20.0
		Slight	10	47.6	6	54.5	4	40.0
		Mild	6	28.6	4	36.4	2	20.0
		Moderate	3	14.3	1	9.1	2	20.0
		Severe	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Limited uterine mobility	Absent	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Slight	13	61.9	8	72.7	5	50.0
		Mild	6	28.6	3	27.3	3	30.0
		Moderate	2	9.5	0	0.0	2	20.0
		Severe	0	0.0	0	0.0	0	0.0

(Source: 5.3.5.4.3、表 11.2-1)

表 2.7.6.18.3-2　被験者の背景～要約統計量～最大の解析対象集団

		Group	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Age (years)		Overall	21	34.7	6.6	24	35	47
		KLH-2109 75 mg	11	35.4	7.2	24	37	44
		KLH-2109 150 mg	10	33.9	6.1	25	33	47
Height (cm)		Overall	21	159.68	5.44	151.0	159.0	172.1
		KLH-2109 75 mg	11	161.02	5.26	155.5	159.0	172.1
		KLH-2109 150 mg	10	158.20	5.53	151.0	157.8	165.0
BW (kg)		Overall	21	53.10	7.62	43.4	50.9	66.6
		KLH-2109 75 mg	11	54.85	7.16	43.4	54.5	66.6
		KLH-2109 150 mg	10	51.18	8.02	43.4	48.5	66.0
BMI (kg/m^2)		Overall	21	20.76	2.31	17.5	20.3	26.3
		KLH-2109 75 mg	11	21.14	2.48	17.5	20.9	26.3
		KLH-2109 150 mg	10	20.35	2.16	17.7	20.0	25.1
Menarche age (years)		Overall	21	12.1	1.0	10	12	14
		KLH-2109 75 mg	11	12.0	1.1	10	12	14
		KLH-2109 150 mg	10	12.2	0.9	11	12	14
Menstrual duration (days)		Overall	21	6.0	0.9	4	6	7
		KLH-2109 75 mg	11	5.7	0.9	4	6	7
		KLH-2109 150 mg	10	6.4	0.7	5	7	7
Menstrual cycle (days)		Overall	21	29.0	2.2	26	28	35
		KLH-2109 75 mg	11	28.5	1.3	26	28	30
		KLH-2109 150 mg	10	29.6	2.9	26	29	35
Disease duration (years)		Overall	21	3.9	5.2	0	2	19
		KLH-2109 75 mg	11	3.6	5.0	0	1	14
		KLH-2109 150 mg	10	4.1	5.6	0	3	19
Severity of pelvic pain	Menstrual	Overall	21	3.2	0.6	2	3	4
		KLH-2109 75 mg	11	3.2	0.8	2	3	4
		KLH-2109 150 mg	10	3.2	0.4	3	3	4
	Nonmenstrual	Overall	21	1.9	0.9	1	2	4
		KLH-2109 75 mg	11	1.6	0.8	1	1	3
		KLH-2109 150 mg	10	2.1	0.9	1	2	4
Improvement rate of pelvic pain severity (%)	Overall	Overall	21	49.83	31.55	0.0	61.5	92.6
		KLH-2109 75 mg	11	55.66	31.13	0.0	64.3	92.6
		KLH-2109 150 mg	10	43.41	32.37	0.0	55.8	80.0
	Menstrual	Overall	21	43.77	27.16	0.0	50.0	77.8
		KLH-2109 75 mg	11	49.61	27.62	0.0	60.0	75.0
		KLH-2109 150 mg	10	37.34	26.55	0.0	29.2	77.8
	Nonmenstrual	Overall	21	51.84	34.31	0.0	63.2	100.0
		KLH-2109 75 mg	11	58.05	33.48	0.0	68.2	100.0
		KLH-2109 150 mg	10	45.01	35.65	0.0	58.9	86.4

		Group	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Average severity of pelvic pain	Overall	Overall	21	1.01	0.69	0.3	0.8	2.4
		KLH-2109 75 mg	11	0.97	0.75	0.3	0.6	2.4
		KLH-2109 150 mg	10	1.06	0.66	0.4	0.8	2.4
	Menstrual	Overall	21	1.89	0.79	0.7	1.8	3.4
		KLH-2109 75 mg	11	1.75	0.68	1.0	1.7	3.0
		KLH-2109 150 mg	10	2.05	0.90	0.7	2.1	3.4
	Nonmenstrual	Overall	21	0.76	0.72	0.0	0.4	2.3
		KLH-2109 75 mg	11	0.74	0.80	0.0	0.4	2.3
		KLH-2109 150 mg	10	0.78	0.66	0.1	0.6	2.2
Maximum severity of pelvic pain	Overall	Overall	21	3.4	0.6	2	3	4
		KLH-2109 75 mg	11	3.4	0.7	2	3	4
		KLH-2109 150 mg	10	3.4	0.5	3	3	4
	Menstrual	Overall	21	3.3	0.6	2	3	4
		KLH-2109 75 mg	11	3.3	0.8	2	3	4
		KLH-2109 150 mg	10	3.3	0.5	3	3	4
	Nonmenstrual	Overall	21	2.0	1.1	0	2	4
		KLH-2109 75 mg	11	1.8	1.1	0	2	3
		KLH-2109 150 mg	10	2.3	1.1	1	3	4
Average NRS of pelvic pain	Overall	Overall	21	1.66	1.36	0.3	1.4	5.4
		KLH-2109 75 mg	11	1.44	1.28	0.3	0.9	4.6
		KLH-2109 150 mg	10	1.91	1.46	0.5	1.7	5.4
	Menstrual	Overall	21	3.04	1.63	0.9	2.8	6.0
		KLH-2109 75 mg	11	2.54	1.45	1.0	2.2	5.7
		KLH-2109 150 mg	10	3.59	1.70	0.9	3.3	6.0
	Nonmenstrual	Overall	21	1.23	1.39	0.0	0.6	5.2
		KLH-2109 75 mg	11	1.05	1.29	0.0	0.5	4.3
		KLH-2109 150 mg	10	1.42	1.53	0.1	1.1	5.2
Maximum NRS of pelvic pain	Overall	Overall	21	5.8	1.9	2	6	8
		KLH-2109 75 mg	11	5.4	2.2	2	6	8
		KLH-2109 150 mg	10	6.2	1.5	4	6	8
	Menstrual	Overall	21	5.5	1.9	2	5	8
		KLH-2109 75 mg	11	5.0	2.2	2	4	8
		KLH-2109 150 mg	10	6.0	1.4	4	6	8
	Nonmenstrual	Overall	21	3.3	2.3	0	3	8
		KLH-2109 75 mg	11	2.9	2.3	0	2	7
		KLH-2109 150 mg	10	3.7	2.3	1	3	8

(Source: 5.3.5.4.3、表 11.2-2)

2.7.6.18.4 有効性

- 治療期最終評価時及び後観察期全期間における骨盤痛の重症度改善率（「月経時又は月経時以外を問わない」、「月経時」、「月経時以外」）の前観察期からの変化量は、KLH-2109 75 及び 150 mg 群で改善傾向が認められた。
- 治療期最終評価時における骨盤痛の平均重症度スコア（月経時又は月経時以外を問わない）の前観察期からの変化量はそれぞれ−0.64±0.61 及び−0.92±0.70（平均値±標準偏差、KLH-2109 75 及び 150 mg 群の順、以下同様）であった。後観察期全期間ではそれぞれ−0.71±0.68 及び −0.38±0.75 であった。治療期最終評価時における月経時の骨盤痛の平均重症度スコアの前観察期からの変化量はそれぞれ−1.39±0.79 及び−2.05±0.90 であった。後観察期全期間ではそれぞれ−0.87±0.75 及び−0.38±0.56 であった。治療期最終評価時における月経時以外の骨盤痛の平均重症度スコアの前観察期からの変化量はそれぞれ−0.46±0.68 及び−0.64±0.70 であった。後観察期全期間ではそれぞれ−0.62±0.76 及び−0.29±0.75 であった。
- 治療期最終評価時及び後観察期全期間における骨盤痛の最大重症度スコア（「月経時又は月経時以外を問わない」、「月経時」、「月経時以外」）の前観察期からの変化量は、KLH-2109 75 及び 150 mg 群で改善傾向が認められた。
- 治療期最終評価時における骨盤痛に対する平均 NRS スコア（月経時又は月経時以外を問わな

い）の前観察期からの変化量はそれぞれ−0.94±1.02 及び−1.68±1.47（平均値±標準偏差、KLH-2109 75 及び 150 mg 群の順、以下同様）であった。後観察期全期間ではそれぞれ−1.00±1.07 及び−0.76±1.61 であった。治療期最終評価時における月経時の骨盤痛に対する平均 NRS スコアの前観察期からの変化量はそれぞれ−1.98±1.55 及び−3.59±1.70 であった。後観察期全期間ではそれぞれ−1.11±1.19 及び−0.63±1.28 であった。治療期最終評価時における月経時以外の骨盤痛に対する平均 NRS スコアの前観察期からの変化量はそれぞれ−0.66±1.06 及び−1.19±1.54 であった。後観察期全期間では−0.86±1.15 及び−0.64±1.63 であった。

- 治療期最終評価時及び後観察期全期間における骨盤痛に対する最大 NRS スコア（「月経時又は月経時以外を問わない」、「月経時」、「月経時以外」）の前観察期からの変化量は、KLH-2109 75 及び 150 mg 群で改善傾向が認められた。
- 治療期最終評価時の骨盤痛の重症度（来院時の評価）（「月経時」又は「月経時以外」）の前観察期からの変化量は、KLH-2109 75 及び 150 mg 群で改善傾向が認められた。
- 一時的な疼痛の重症度（排便痛、内診時疼痛及び性交痛）の重症度を「なし」と評価した被験者の割合は、治療期最終評価時では前観察期と比較していずれも増加していた。
- 他覚所見（ダグラス窩の硬結及び子宮可動性の制限）の重症度が「なし」と評価された被験者の割合は、治療期最終評価時では前観察期と比較していずれも増加していた。
- 治療期最終評価時における鎮痛薬使用率（月経時又は月経時以外を問わない）の前観察期からの変化量はそれぞれ−3.89±5.92 及び−6.64±6.34%（平均値±標準偏差、KLH-2109 75 及び 150 mg 群の順、以下同様）であった。後観察期全期間では−3.01±5.15 及び 0.39±12.07%であった。治療期最終評価時における月経時の骨盤痛に対する鎮痛薬使用率の前観察期からの変化量はそれぞれ−8.16±16.74 及び−24.10±26.24%であった。後観察期全期間ではそれぞれ−3.75±18.46 及び−2.66±13.43%であった。治療期最終評価時における月経時以外の骨盤痛に対する鎮痛薬使用率の前観察期からの変化量はそれぞれ−2.16±7.18 及び−2.00±3.37%であった。後観察期全期間ではそれぞれ−1.34±4.43 及び 1.39±11.02%であった。
- 治療期最終評価時における卵巣チョコレート嚢胞体積の前観察期からの縮小率はそれぞれ 32.298±27.924 及び 37.098±8.990%（平均値±標準偏差、KLH-2109 75 及び 150 mg 群の順、以下同様）、後観察期最終評価時ではそれぞれ 13.647±32.998 及び 30.973±11.125%であった。
- 治療期最終評価時における子宮体積の前観察期からの縮小率はそれぞれ 36.622±17.565 及び 37.685±36.714%（平均値±標準偏差、KLH-2109 75 及び 150 mg 群の順、以下同様）、後観察期最終評価時ではそれぞれ 6.564±24.055 及び−4.392±33.798%であった。
- 治療期最終評価時における子宮筋腫核体積の前観察期からの縮小率はそれぞれ 31.982±54.038 及び 28.735±28.663%（平均値±標準偏差、KLH-2109 75 及び 150 mg 群の順、以下同様）、後観察期最終評価時ではそれぞれ−0.072±72.879 及び−20.122±100.052%であった。
- SF-36 による QOL 評価における体の痛みの評価は、前観察期ではそれぞれ 56.73±18.01 及び 55.90±15.92（平均値±標準偏差、KLH-2109 75 及び 150 mg 群の順、以下同様）であったのに対し、治療期最終評価時ではそれぞれ 69.90±15.25 及び 76.00±21.31、後観察期最終評価時ではそれぞれ 63.36±20.93 及び 57.00±23.25 であった。
- E2 は、前観察期ではそれぞれ 136.3±104.7（93）及び 98.3±86.2（53）pg/mL（平均値±標準偏差（中央値）、KLH-2109 75 及び 150 mg 群の順、以下同様）であったのに対し、治療期最終

評価時ではそれぞれ 22.8±10.3（29）及び 10.6±0.8（10）pg/mL、後観察期最終評価時ではそれぞれ 107.9±42.8（120）及び 85.4±37.8（92）pg/mL であった。また、被験者ごとに算出した治療期 4 及び 8 週時の E2 の測定値の中央値はそれぞれ 31.70±18.06 及び 10.65±0.63 pg/mL であった。

- LH は、前観察期ではそれぞれ 10.438±8.683 及び 7.080±2.813 mIU/mL（平均値±標準偏差（中央値）、KLH-2109 75 及び 150 mg 群の順、以下同様）であったのに対し、治療期最終評価時ではそれぞれ 3.356±1.018 及び 0.826±0.596 mIU/mL、後観察期最終評価時ではそれぞれ 8.292±12.285 及び 5.939±3.163 mIU/mL であった。FSH は、前観察期ではそれぞれ 5.970±4.418 及び 6.402±1.095 mIU/mL であったのに対し、治療期最終評価時ではそれぞれ 6.843±1.597 及び 3.242±1.489 mIU/mL、後観察期最終評価時ではそれぞれ 4.576±3.237 及び 5.210±2.295 mIU/mL であった。プロゲステロンは、前観察期ではそれぞれ 3.86±5.48 及び 2.70±5.50 ng/mL であったのに対し、治療期最終評価時ではそれぞれ 0.56±0.25 及び 0.57±0.15 ng/mL、後観察期最終評価時ではそれぞれ 2.89±5.16 及び 2.78±6.87 ng/mL であった。
- 血清 CA125 値は、スクリーニング時ではそれぞれ 36.83±22.74 及び 27.94±23.25 U/mL（平均値±標準偏差、KLH-2109 75 及び 150 mg 群の順、以下同様）であったのに対し、治療期最終評価時ではそれぞれ 27.64±43.86 及び 9.73±4.03 U/mL であった。
- 貧血に関する臨床検査（子宮筋腫合併例のみ）のうち、ヘモグロビンは、前観察期ではそれぞれ 11.87±1.65 及び 12.55±0.82 g/dL（平均値±標準偏差、KLH-2109 75 及び 150 mg 群の順、以下同様）であったのに対し、治療期最終評価時では、それぞれ 12.23±1.22 及び 12.93±0.74 g/dL、後観察期最終評価時ではそれぞれ 11.77±1.37 及び 12.68±0.90 g/dL であった。
- 治療期中に月経が消失した被験者の割合は、KLH-2109 75 mg 群 7/11 例（63.6%）及び 150 mg 群 10/10 例（100.0%）であった。
- いずれも再来月経時の骨盤痛の、重症度改善率の変化量は、28.57±29.03 及び 8.16±21.98%（平均値±標準偏差、KLH-2109 75 及び 150 mg 群の順、以下同様）、平均重症度スコアの前観察期からの変化量は、−0.97±0.61 及び−0.38±0.56、最大重症度スコアの前観察期からの変化量は、−1.4±1.0 及び−0.2±0.8、平均 NRS スコアの前観察期からの変化量は、−1.16±1.14 及び−0.63±1.28、最大 NRS スコアの前観察期からの変化量は、−1.7±2.7 及び−0.3±1.9、骨盤痛の重症度（来院時の評価）の前観察期からの変化量は、−1.3±1.0 及び−0.3±0.5 であった。

2.7.6.18.5 安全性

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.18.5-1 に示した。

- 有害事象の発現率は、KLH-2109 75 及び 150 mg 群でそれぞれ 81.8%（9/11 例）及び 90.0%（9/10 例）であった。
- 副作用の発現率は、KLH-2109 75 及び 150 mg 群でそれぞれ 72.7%（8/11 例）及び 80.0%（8/10 例）であった。
- いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、「不正子宮出血」5 及び 6 例（KLH-2109 75 及び 150 mg 群の順、以下同様）、「ほてり」3 及び 3 例、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」1 及び 3 例、「グアナーゼ増加」2 及び 2 例、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」1 及び 2 例、「鼻咽頭炎」2 及び 1 例及び「月経過多」2 及び 0 例であった。
- いずれかの投与群で 2 例以上に発現した副作用は、「不正子宮出血」5 及び 6 例（KLH-2109

75 及び 150 mg 群の順、以下同様)、「ほてり」3 及び 3 例、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」1 及び 3 例、「グアナーゼ増加」2 及び 2 例、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」1 及び 2 例及び「月経過多」2 及び 0 例であった。

- 有害事象及び副作用の程度は、いずれの投与群においても「軽度」のみであった。
- 有害事象の因果関係別の発現状況は、「有」19 及び 20 件（KLH-2109 75 及び 150 mg 群の順、以下同様)、「疑い」9 及び 4 件、「無」9 及び 8 件であった。
- 本治験において死亡例は認められなかった。
- 本治験において重篤な有害事象は認められなかった。
- 重篤を除く重要な有害事象（治験中止又は休薬に至った有害事象）は、KLH-2109 75 mg 群において 1 例 1 件認められた。

表 2.7.6.18.5-1　有害事象及び副作用の発現状況

	Adverse event				Adverse drug reaction			
Group	KLH-2109 75 mg		KLH-2109 150 mg		KLH-2109 75 mg		KLH-2109 150 mg	
N	11		10		11		10	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	9	81.8	9	90.0	8	72.7	8	80.0
感染症および寄生虫症	3	27.3	2	20.0	0	0.0	0	0.0
鼻咽頭炎	2	18.2	1	10.0	0	0.0	0	0.0
副鼻腔炎	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
麦粒腫	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰部腟カンジダ症	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	1	9.1	1	10.0	0	0.0	0	0.0
頭痛	1	9.1	1	10.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	3	27.3	3	30.0	3	27.3	3	30.0
ほてり	3	27.3	3	30.0	3	27.3	3	30.0
胃腸障害	2	18.2	1	10.0	1	9.1	1	10.0
腹部不快感	0	0.0	1	10.0	0	0.0	1	10.0
悪心	1	9.1	0	0.0	1	9.1	0	0.0
歯痛	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	18.2	1	10.0	1	9.1	0	0.0
薬疹	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
脱毛症	1	9.1	0	0.0	1	9.1	0	0.0
湿疹	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	9.1	1	10.0	1	9.1	0	0.0
背部痛	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
筋緊張	1	9.1	0	0.0	1	9.1	0	0.0
腎および尿路障害	1	9.1	0	0.0	1	9.1	0	0.0
頻尿	1	9.1	0	0.0	1	9.1	0	0.0
生殖系および乳房障害	5	45.5	7	70.0	5	45.5	7	70.0
不正子宮出血	5	45.5	6	60.0	5	45.5	6	60.0
外陰腟乾燥	0	0.0	1	10.0	0	0.0	1	10.0
月経過多	2	18.2	0	0.0	2	18.2	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	18.2	1	10.0	1	9.1	1	10.0
倦怠感	0	0.0	1	10.0	0	0.0	1	10.0
無力症	1	9.1	0	0.0	1	9.1	0	0.0
発熱	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	4	36.4	4	40.0	3	27.3	4	40.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	9.1	3	30.0	1	9.1	3	30.0
グアナーゼ増加	2	18.2	2	20.0	2	18.2	2	20.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	9.1	2	20.0	1	9.1	2	20.0
血中コレステロール増加	1	9.1	1	10.0	1	9.1	1	10.0

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	KLH-2109 75 mg		KLH-2109 150 mg		KLH-2109 75 mg		KLH-2109 150 mg	
N	11		10		11		10	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
高比重リポ蛋白増加	0	0.0	1	10.0	0	0.0	1	10.0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
低比重リポ蛋白増加	1	9.1	0	0.0	1	9.1	0	0.0
便潜血陽性	1	9.1	0	0.0	1	9.1	0	0.0

SOCs and PTs were coded using MedDRA version 15.1. Causality was assessed in three level ("Related", "Possible" or "Not related"). An event of "related" or "possible" was defined as adverse drug reaction.
(Source: 5.3.5.4.3、表 12.2-1)

- 生理学的検査、12 誘導心電図及び臨床検査において、臨床的に問題となる変動及び所見は認められなかった。
- 性器出血日数の割合は、前観察期ではそれぞれ 24.66±6.00 及び 23.53±4.01%（平均値±標準偏差、KLH-2109 75 及び 150 mg 群の順、以下同様）であったのに対し、治療期最終評価時ではそれぞれ 11.37±13.35 及び 0.00±0.00%、後観察期最終評価時ではそれぞれ 19.04±7.01 及び 17.66±3.77%であった。月経時以外の性器出血が「なし」であった被験者の割合は、前観察期ではそれぞれ 11/11 例（100.0%）及び 9/10 例（90.0%）（KLH-2109 75 及び 150 mg の順、以下同様）であったのに対し、治療期最終評価時では 8/11 例（72.7%）及び 10/10 例（100.0%）、後観察期最終評価時では 10/11 例（90.9%）及び 10/10 例（100.0%）であった。
- 再来月経開始までの日数は、KLH-2109 75 mg 群 24.9±2.2 日（22～28 日）及び 150 mg 群 29.6±2.3 日（26～33 日）（いずれも平均値±標準偏差（最小値～最大値））であった。
- 子宮内膜厚が 15 mm 以上の被験者の割合は、前観察期では KLH-2109 75 mg 群 1/11 例（9.1%）及び 150 mg 群 1/10 例（10.0%）であったのに対し、治療期最終評価時では 75 mg 群 0/11 例（0.0%）及び 150 mg 群 0/10 例（0.0%）、後観察期最終評価時では 75 mg 群 0/11 例（0.0%）及び 150 mg 群 1/10 例（10.0%）であった。

2.7.6.18.6 結論

KLH-2109 75 又は 150 mg を 1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与することにより、血清中 E2 濃度低下及び月経の消失した被験者の割合には用量依存的な効果が認められ、骨盤痛を改善することが示された。副作用として不正子宮出血及び低エストロゲン症状と推定される事象（ほてり）及び肝機能検査値に関連する事象が比較的高頻度に認められたが、程度は軽度であった。有害事象の発現により治験薬投与中止に至った被験者は、75 mg 群 1 例であった。なお、12 誘導心電図及び生理学的検査値に臨床的に問題となる変動及び所見は認められなかった。

以上、子宮内膜症患者を対象とした本治験において、本薬の有効性及び安全性が確認された。今後は、本治験で有効性が確認された投与量で、より長期間にわたる投与を実施し、これまでの臨床試験で比較的高頻度に認められている肝機能検査値に関連する副作用及び E2 濃度の過度の低下による骨塩量への影響を中心とした、安全性のより詳細な検討が必要と考えられた。

2.7.6.19 国内子宮内膜症後期第 II 相試験（KLH1204）

添付資料 5.3.5.4.4（参考資料）

2.7.6.19.1 試験方法

治験の標題：KLH-2109 の子宮内膜症患者を対象とした後期第 II 相臨床試験	
治験実施医療機関：日本の計 95 施設	
治験期間： 治験開始日：2016 年 5 月 9 日 治験終了日：2018 年 3 月 23 日	開発のフェーズ： 第 II 相

目的：

子宮内膜症患者を対象として、KLH-2109 25、50、75、100 mg を 12 週間経口投与したときの有効性及び安全性の用量反応関係について、プラセボを対照とした二重盲検法により検討する（第 I 期）。さらに、KLH-2109 を 24 週まで経口投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討する（第 II 期）。

また、KLH-2109 の有効性及び安全性に対する臨床的位置付けについて、リュープロレリン酢酸塩を参照薬として検討する。

治験方法：

1. 前観察期
   スクリーニング検査から 0 週来院時まで、治験薬は投与せず、経過観察を行う。
2. 治療期第 I 期
- KLH-2109 群及びプラセボ群（盲検下）
  KLH-2109 25、50、75、100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、朝食後に 12 週間経口投与する。第 I 期の治験薬は 0 週来院日（月経 1～5 日目）より投与を開始する。
- リュープロレリン酢酸塩群（非盲検下）
  リュープロレリン酢酸塩 3.75 mg を 4 週に 1 回（計 3 回）、実施医療機関において皮下投与する。ただし、0 週時の体重が 50 kg 未満の場合、医師の判断によりリュープロレリン酢酸塩 1.88 mg の投与も可とする。投与量は治験期間を通じて 0 週時と同一用量とする。治験薬は 0 週時来院日（月経 1～5 日目）より投与を開始する。

3. 治療期第 II 期
- KLH-2109 群（盲検下）
  第 I 期にて KLH-2109 を投与した群は、継続して同一用量を 1 日 1 回、朝食後に 12 週間経口投与する。第 I 期にてプラセボを投与した群は、KLH-2109 25、50、75 又は 100 mg を 1 日 1 回、朝食後に 12 週間経口投与する。第 II 期の治験薬は 12 週来院日より投与を開始する。
- リュープロレリン酢酸塩群（非盲検下）
  第 I 期と同一用量を 4 週に 1 回（計 3 回）、実施医療機関において皮下投与する。

4. 後観察期
   治療期終了後又は治療期中止後 8 週間を後観察期とし、治験薬は投与しない。

被験者数（計画時及び解析時）：

1) 被験者数（計画時）：
KLH-2109 各群及びプラセボ群は 1 群 80 例、リュープロレリン酢酸塩群は 40 例、計 440 例

【被験者数の設定根拠】

前期第 II 相臨床試験（KLH1202 試験）における治療期最終評価時の骨盤痛に対する平均 NRS スコアの前観察期からの変化量は、プラセボ群−0.19±1.18（平均値±標準偏差）に対して、KLH-2109 50、100 及び 200 mg 群は、それぞれ−1.13±1.08、−1.27±1.35 及び−1.33±0.97 であった。

本試験では、2 標本 t 検定を用いてプラセボ群に対する KLH-2109 50 mg 群の優越性を検証するため、プラセボ群に対する KLH-2109 群の変化量の差を 0.8、共通の標準偏差を 1.5、有意水準を両側 5%、検出力を 90%と設定した場合の必要症例数は 1 群当り 75 例となった。これらの症例数に対して、FAS からの除外例を考慮し、1 群当り 80 例を目標症例数として設定した。

なお、24 週までの脱落率を 15%と見込んだ骨密度変化率の解析対象は 1 群当り 68 例であり、この症例数では、投与前からの変化率を−1.0%、標準偏差を 3.0%と仮定した場合、95%信頼区間の下限が−2.2%（FDA が示した骨密度低下の下限値）を上回ることを 90%以上の確率で示すことができる。

リュープロレリン酢酸塩群の目標症例数は、参照群であることから探索的に評価可能と考えられる 40 例と設定した。

2) 解析対象症例数：

(1) Full Analysis Set（FAS）：449 例（KLH-2109 25 mg 群：77 例、50 mg 群：85 例、75 mg 群：74 例、100 mg 群：84 例、プラセボ群：86 例、リュープロレリン酢酸塩群：43 例）

(2) Per Protocol Set（PPS）：405 例（KLH-2109 25 mg 群：70 例、50 mg 群：76 例、75 mg 群：69 例、100 mg 群：79 例、プラセボ群：73 例、リュープロレリン酢酸塩群：38 例）

(3) Safety Set（SS）　：455 例（KLH-2109 25 mg 群：78 例、50 mg 群：86 例、75 mg 群：77 例、100 mg 群：85 例、プラセボ群：86 例、リュープロレリン酢酸塩群：43 例）
診断及び組入れ基準： 本治験の参加に本人から文書による同意の得られた子宮内膜症患者のうち、以下の選択基準を満たし、かつ、除外基準に抵触しない被験者を対象とする。 1. 選択基準 1) 年齢 20 歳以上（同意取得時）の日本人女性患者 2) スクリーニング検査時に以下のいずれかの基準により、子宮内膜症と診断されている患者 ・ 開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症と診断された患者 ・ スクリーニング検査直近の月経以前に実施された画像診断により卵巣チョコレート嚢胞が確認され、子宮内膜症と診断された患者 3) スクリーニング検査時及び 0 週時の画像診断（経腟超音波検査）により卵巣チョコレート嚢胞が確認された患者 4) 0 週時前 52 週以内の MRI 検査により卵巣チョコレート嚢胞が確認された患者 5) スクリーニング検査時及び 0 週時に子宮内膜症に起因すると考えられる以下(1)及び(2)の自覚症状を有する患者。なお、「0 週時を含む月経」の直前の月経開始日から、「0 週時を含む月経」開始の前日までの骨盤痛は症状日誌により確認する。 (1) 月経時の骨盤痛：月経時の「骨盤痛」で「中等度」以上が 1 日以上 (2) 月経時以外の骨盤痛：月経時以外の「骨盤痛」で「軽度」以上が 1 日以上 6) スクリーニング検査時及び 0 週時に子宮内膜症に起因すると考えられる「ダグラス窩の硬結」又は「子宮可動性の制限」の所見のうち、少なくとも 1 所見で「ごく軽度」以上の症状を有する患者 7) スクリーニング検査時及び 0 週時の妊娠検査において陰性と判定された患者 8) 月経周期日数が 25～38 日の間にある患者 9) 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 10) 治験期間中継続して外来受診が可能な患者 2. 除外基準 1) 診断のつかない異常性器出血のある患者 2) 子宮内膜症に起因しない慢性腹痛（過敏性腸症候群（IBS）、間質性膀胱炎など）を合併する患者 3) 同意取得前 8 週以内に骨盤内感染症を発症した患者 4) 子宮又は両側卵巣を全摘出した患者 5) スクリーニング検査前 24 週以内に GnRH アゴニストによる薬物治療を受けた患者 6) スクリーニング検査前 12 週以内に以下に示す薬物治療を受けた患者 ・ GnRH アンタゴニスト ・ 黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを主成分とするホルモン薬、黄体・卵胞ホルモン配合剤 ・ テストステロン誘導体 ・ 選択的エストロゲン受容体モジュレーター ・ アロマターゼ阻害薬 ・ 副腎皮質ステロイド製剤（外用を除く） 7) スクリーニング検査前 12 週以内に、経腟アルコール固定、開腹、腹腔鏡などによる子宮内膜症に対する外科治療を受けた患者 8) GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストの治療効果が得られなかった患者 9) 長径 7 cm 以上の卵巣チョコレート嚢胞を有する患者 10) 3 cm を超える子宮筋腫を合併している患者 11) 悪性腫瘍の合併又は同意取得前 5 年以内に既往歴を有する、あるいは疑われる所見を認める患者 12) スクリーニング検査時及び 0 週時の ALT、AST 又は総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上の患者 13) 臨床上問題となる腎疾患を有する患者 14) スクリーニング検査時及び 0 週時の血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上の患者 15) 重篤な心・血管障害又は内分泌疾患を有し、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断する患者 16) 骨粗鬆症、骨量減少症又はその他の代謝性骨疾患の既往歴又は合併のある患者 17) うつ病などの精神疾患を合併している患者 18) スクリーニング検査時及び 0 週時の血圧測定において、収縮期血圧が 180 mmHg 以上、又は拡張期血圧 110 mmHg 以上の患者、又は降圧薬による血圧コントロールが不良の患者 19) 薬物乱用（不法薬物の使用と定義する）又はアルコール依存症の合併又は既往歴を有する患者 20) 高度の薬物過敏症の既往歴を有する患者 21) リュープロレリン酢酸塩又は合成 LHRH、LHRH 誘導体に対して過敏症の既往歴を有する患者 22) 妊娠中、授乳中の患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者、又は適切な避妊法が実施できない患者 23) 過去に KLH-2109 を服薬したことのある患者 24) 同意取得前 12 週以内に他の治験薬を投与した患者 25) 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格と判断する患者
治験薬： 1. 被験薬

1) KLH-2109 25 mg 錠：
1 錠中に KLH-2109 フリー体として 25 mg を含有する黄白色～淡黄色のフィルムコーティング錠
2) KLH-2109 50 mg 錠：
1 錠中に KLH-2109 フリー体として 50 mg を含有する黄白色～淡黄色のフィルムコーティング錠
2. 対照薬
1) KLH-2109 25 mg プラセボ錠：
1 錠中に KLH-2109 として 0 mg を含有する黄白色～淡黄色のフィルムコーティング錠
なお、KLH-2109 25 mg プラセボ錠は KLH-2109 25 mg 錠と識別不能
2) KLH-2109 50 mg プラセボ錠：
1 錠中に KLH-2109 として 0 mg を含有する黄白色～淡黄色のフィルムコーティング錠
なお、KLH-2109 50 mg プラセボ錠は KLH-2109 50 mg 錠と識別不能
3. 参照薬
1) 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 を含有する粉末部本体と液体部（懸濁用液 1 mL）が一体となっている注射用キット
2) 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 を含有する粉末部本体と液体部（懸濁用液 1 mL）が一体となっている注射用キット

用法・用量：
1. 治療期第 I 期
・ KLH-2109 群及びプラセボ群（盲検下）
KLH-2109 25、50、75、100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、朝食後に 12 週間経口投与する。
・ リュープロレリン酢酸塩群（非盲検下）
リュープロレリン酢酸塩 3.75 mg を 4 週に 1 回（計 3 回）、実施医療機関において皮下投与する。ただし、0 週時の体重が 50 kg 未満の場合、医師の判断によりリュープロレリン酢酸塩 1.88 mg の投与も可とする。
2. 治療期第 II 期
・ KLH-2109 群（盲検下）
第 I 期にて KLH-2109 を投与した群は、継続して同一用量を 1 日 1 回、朝食後に 12 週間経口投与する。第 I 期にてプラセボを投与した群は、KLH-2109 25、50、75 又は 100 mg を 1 日 1 回、朝食後に 12 週間経口投与する。
・ リュープロレリン酢酸塩群（非盲検下）
第 I 期と同一用量を 4 週に 1 回（計 3 回）、実施医療機関において皮下投与する。

【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：
治療期第 I 期：12 週間
治療期第 II 期：12 週間

評価基準：
1) 有効性
(1) 主要評価項目
・ 骨盤痛*に対する NRS スコア
（主要評価変数は第 I 期終了時の骨盤痛に対する平均 NRS スコアの変化量とする。）
(2) 副次評価項目
・ 月経時の骨盤痛*に対する NRS スコア
・ 月経時以外の骨盤痛*に対する NRS スコア
・ 骨盤痛*の重症度
・ 月経時の骨盤痛*の重症度
・ 月経時以外の骨盤痛*の重症度
・ 一時的な疼痛（排便痛、内診時疼痛、性交痛）の重症度
・ 他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限）の重症度
・ 画像診断による病巣部の状態（卵巣チョコレート嚢胞及び子宮の大きさ）
・ QOL 評価（EHP-30）
・ PGIC（Patient Global Impression of Change）
・ 鎮痛薬の使用状況
・ 内分泌学的検査（LH、FSH、エストラジオール、プロゲステロン）
・ 血清 CA125

・ 月経の有無
*: 骨盤痛とは、下腹痛、腰痛などの骨盤周辺の疼痛症状のうち、一時的な疼痛（排便痛、内診時疼痛、性交痛）を除いたものを指す。
2) 安全性
・ 有害事象の発現状況
・ 副作用の発現状況
・ 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
・ バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重
・ 骨代謝マーカー（BAP、血清 NTx）
・ 骨密度（DXA 法）
・ 12 誘導心電図
・ 性器出血
・ 子宮内膜厚
・ 再来月経の確認
3) 薬物動態
・ KLH-2109（未変化体）及び KP017（主要代謝物）の血漿中濃度

統計手法：
1) 有効性
(1) 主要評価変数である「第 I 期終了時の骨盤痛に対する平均 NRS スコアの変化量」について、群を固定効果、0 週時の骨盤痛に対する平均 NRS スコアを共変量とした共分散分析を行い、調整済み平均値の群間差（KLH-2109 群 − プラセボ群）の点推定値とその両側 95%信頼区間及び標準誤差を示す。多重性の調整は閉手順を用いる。群ごとに共分散分析の対象となった例数、変化量の調整済み平均値とその両側 95%信頼区間及び標準誤差を示す。
(2) 骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量、骨盤痛に対する平均 NRS スコア及び骨盤痛に対する平均 NRS スコアの奏効率を評価する。被験者ごとに対象評価期間における骨盤痛に対する平均 NRS スコア、骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量及び変化率を算出する。骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量及び骨盤痛に対する平均 NRS スコアは、第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに要約統計量を示す。骨盤痛に対する平均 NRS スコアの奏効率は、第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに奏効例の例数及び割合を示す。骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量について、第 I 期においては、2 標本 t 検定を用いて、プラセボ群と各 KLH-2109 投与群との比較を行う。骨盤痛に対する平均 NRS スコアの奏効率について、骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化率が 30%以上改善した被験者を奏効例とし、第 I 期においては、Fisher の直接確率計算法を用いて、プラセボ群と各 KLH-2109 投与群との比較を行う。
(3) 骨盤痛に対する最大 NRS スコア変化量及び骨盤痛に対する最大 NRS スコアを評価する。被験者ごとに対象評価期間における骨盤痛に対する最大 NRS スコアを算出する。骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量及び骨盤痛に対する平均 NRS スコアと同様の解析を行う。
(4) 骨盤痛の平均重症度スコア変化量、骨盤痛の平均重症度スコア及び骨盤痛の平均重症度スコアの奏効率を評価する。骨盤痛に対する平均 NRS スコアと同様の解析を行う。
(5) 骨盤痛の最大重症度スコア変化量及び骨盤痛の最大重症度スコアを評価する。骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量及び骨盤痛に対する平均 NRS スコアと同様の解析を行う。
(6) 一時的な疼痛の重症度（排便痛、内診時疼痛、性交痛）を評価する。第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに例数及び割合を示す。
(7) 他覚所見の重症度（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限）を評価する。第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに例数及び割合を示す。
(8) 卵巣チョコレート嚢胞体積及び子宮体積並びに卵巣チョコレート嚢胞体積縮小率及び子宮体積縮小率を評価する。第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに要約統計量を示す。
(9) QOL 評価（EHP-30）のドメインスコア（Pain、Control and Powerlessness、Emotional Well-being、Social Support、Self-Image）を評価する。第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに要約統計量を示す。
(10) PGIC について、第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに全般的症状の例数及び割合を示す。第 I 期においては、2 標本 Wilcoxon 検定を用いて、プラセボ群と各 KLH-2109 投与群との比較を行う。
(11) 鎮痛薬の使用率変化量及び鎮痛薬の使用率を評価する。被験者ごとに評価対象期間の日数に対する骨盤痛を理由に鎮痛薬が使用された日数の割合を鎮痛薬の使用率として算出する。骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量及び骨盤痛に対する平均 NRS スコアと同様の解析を行う。
(12) 内分泌学的検査（LH、FSH、エストラジオール、プロゲステロン）及び内分泌学的検査値の被験者ごとの推移を評価する。第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに要約統計量及び四分位点を示す。
(13) 血清 CA125 について、第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに要約統計量及び四分位点を示す。
(14) 月経の有無について、第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに例数及び割合を示す。
(15) 骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量について、体重、骨盤痛に対する平均 NRS スコア重症度、リュープロレリン酢酸塩群及び月経の有無を区分した部分集団解析を行う。解析内容は、骨盤痛に対する平均 NRS スコアに準じる。
(16) 骨盤痛に対する平均 NRS スコアの有効性指標及び Anchor を用いた Anchor Method により臨床的に意味のある変化（Cutoff 値）を推定し、推定した Cutoff 値に基づき、定義された奏効例の例数及び割合を算出す

る。

2) 安全性

(1) 有害事象及び副作用について、第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに発現件数、発現例数及び発現率とその両側 95%信頼区間を示す。第 I 期においては、χ^2 検定を用いた全群での比較及び Fisher の直接確率計算法を用いたプラセボ群に対する各 KLH-2109 投与群の対比較を行う。また、プラセボ群に対する各 KLH-2109 投与群の発現率の群間差とその両側 95%信頼区間を示す。

(2) 全体、死亡に至った事象、死亡を除く重篤な事象、中止及び休薬に至った事象について、第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに発現件数、発現例数及び発現率を示す。

(3) 第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに全体、Primary SOC 及び PT 別に発現例数、発現率及び程度別の発現件数を示す。

(4) バイタルサイン及び体重について、第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに要約統計量及び投与前後の測定値の散布図を示す。

(5) 臨床検査値（定量値）について、第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに要約統計量を示し、投与前後の測定値の散布図を示す。臨床検査値（定性値）について、第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに測定値の例数及び割合を示す。第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに投与前後の測定値について、低値、正常又は高値（定性値は正常又は高値）の例数及び割合を示しシフトテーブルを作成する。

(6) 血清 NTx 及び BAP を対象に、第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに要約統計量及び四分位点を示す。

(7) 腰椎（L2～L4）及び大腿骨近位部（頸部及び全骨）の骨密度を解析対象とし、骨密度の変化率を算出する。第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに骨密度の要約統計量を示す。第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに骨密度変化率の要約統計量を示し、平均値とその両側 95%信頼区間を算出する。

(8) 被験者ごとに対象評価期間の日数に対する性器出血あり（又は程度ごと）の日数の割合を出血日数の割合として算出する。出血日数の割合について、第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに要約統計量を示す。出血の程度の割合について同様の解析を行う。

(9) 被験者ごとに対象評価期間における月経時以外の最大の出血の程度（評価対象期間に性器出血がない場合は「出血なし」）を算出する。月経時以外の最大出血程度について、第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに例数及び割合を示す。

(10) 第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに子宮内膜厚及び子宮内膜厚変化量の要約統計量を示す。各対象評価時点において被験者ごとの測定値を 15 mm 未満、15 mm 以上に区分し、第 I 期及び第 II 期の解析群ごとに例数及び割合を示す。

(11) 再来月経開始までの日数を算出する。治療期月経なしの症例を対象にプラセボ先行群を除く第 II 期の解析群ごとに再来月経開始までの日数について要約統計量を示す。治療期月経なしの症例を対象にプラセボ先行群を除く第 II 期の解析群ごとに再来月経までの日数について 28 日以下、28 日超 56 日以下、56 日超、評価不能及び未確認の区分に該当する例数及び割合を示す。

3) 薬物動態

(1) 血漿中 KLH-2109（未変化体）濃度及び血漿中 KP017（主要代謝物）濃度を解析対象とし、KLH-2109 群及びプラセボ先行群別に、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。KLH-2109 群及びプラセボ先行群別に、対象評価時点における要約統計量を示す。

治験スケジュール表

来院日	同意取得時	前観察期 a)	治療期								後観察期 b)		
			第Ⅰ期				第Ⅱ期						
		スクリーニング	0 週	4 週	8 週	12 週 c)	16 週	20 週	24 週	治療期中止時	後観察期 4 週	後観察期 8 週	後観察期中止時
来院回数 d)	—	1	2	3	4	5	6	7	8	—	9	10	—
来院範囲（日）	—	−81～−27 e)	1 f)	22～43	50～71	78～99	106～127	134～155	162～183	—	21～42 g)	22～70 g)	—
被験者同意 h)	●												
被験者背景		●											
MRI 検査 i)	←	―	→										
適格性確認		●	●										
症例登録	1 次	2 次	3 次										
治験薬処方			●	●	●	●	●	●					
投与状況の確認				●	●	●	●	●	●	●			
症状日誌の記録 j)													
治験薬服用の有無、服薬時刻			←	―	―	―	―	―	―	→			
基礎体温の測定有無、測定値		←	―	―	―	―	―	―	―	→	→	→	→
出血の有無、程度		←	―	―	―	―	―	―	―	→	→	→	→
骨盤痛に対する NRS スコア		←	―	―	―	―	―	―	―	→	→	→	→
骨盤痛の重症度		←	―	―	―	―	―	―	―	→	→	→	→
鎮痛薬の使用の有無		←	―	―	―	―	―	―	―	→	→	→	→
一時的な疼痛の重症度		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
他覚所見の重症度		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
画像診断による病巣部の状態 k)		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
QOL 評価（EHP-30）			●			●			●	●	●	●	●
PGIC						●			●	●	●	●	●
バイタルサイン、体重		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		● l)
臨床検査 m)		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		● l)
内分泌学的検査 m)		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血清 CA125 m)		●				●			●	●			
骨密度測定 n)		←	―	→		●			●	●			
骨代謝マーカー m)		●	●			●			●	●	●		●
12 誘導心電図		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		● l)
子宮内膜厚		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
子宮頸部細胞診		● o)											
薬物動態 p)			●	●	● q)	●	●	●	●	● r)			

来院日	同意取得時	前観察期 a)	治療期								後観察期 b)		
			第 I 期				第 II 期						
		スクリーニング	0 週	4 週	8 週	12 週 c)	16 週	20 週	24 週	治療期中止時	後観察期 4 週	後観察期 8 週	後観察期中止時
来院回数 d)	—	1	2	3	4	5	6	7	8	—	9	10	—
来院範囲（日）	—	−81～−27 e)	1 f)	22～43	50～71	78～99	106～127	134～155	162～183	—	21～42 g)	22～70 g)	—
妊娠検査		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
月経の有無			●	●	●	●	●	●	●	●			
再来月経の確認											●	●	●
有害事象	←												→
併用薬、併用療法確認	←												→

a) スクリーニング検査後、治験薬投与前に月経 1 周期を含む。
b) 24 週時（又は治療期中止時）来院日の翌日を後観察期 1 日目とする。来院予定日が月経と重なった場合は、月経終了後できる限り早い時期に来院する。
c) 12 週時の調査・観察・検査・評価項目は、治療期第 II 期の治験薬を投与する前に実施する。
d) 来院日数は、0 週時（治験薬投与開始日）を 1 日、投与前日を−1 日とする。
e) 月経終了後から次の月経開始前までに来院する。
f) 月経 1～5 日目に来院する。
g) 後観察期 4 週時の来院日までに、月経が認められなかった場合は、後観察期 8 週時も来院する。ただし、後観察期 4 週時の来院翌日から後観察期 8 週時の来院予定日より前に月経が疑われた場合は、月経の終了後できる限り早い時期に来院し、後観察期 8 週時の評価及び検査を実施する。
h) 文書同意は、必ずスクリーニング検査開始前（本治験で規定された検査を実施する前）までに取得する。
i) 0 週来院時前 52 週以内の MRI 結果を用いて適格性確認を実施することは可能とする。
j) 後観察期 4 週時の来院時までに月経が確認されなかった場合は、後観察期 8 週まで記録する。
k) 卵巣チョコレート嚢胞及び子宮の大きさを確認する。
l) 後観察期 4 週時の来院時までの後観察期中止時のみ実施する。
m) 治療期は治験薬の投与前に実施する（8 週を除く）。
n) 前観察期（スクリーニング検査時から 0 週時まで）の骨密度測定時のみ胸腰椎部の X 線測定を行う。
o) スクリーニング検査前 12 週以内の子宮頸部細胞診結果が実施医療機関に存在する場合は不要とする。
p) 治験薬投与前に採血を行う（8 週を除く）。0 及び 4 週時は治験薬の投与 2 時間後の採血も行う（リュープロレリン酢酸塩群を除く）。
q) 治験薬を投与してから来院する（リュープロレリン酢酸塩群を除く）。
r) 治験薬の投与は行わず、採血を実施する。
(Source: 5.3.5.4.4、表 9.5.1-1)

2.7.6.19.2 被験者の内訳

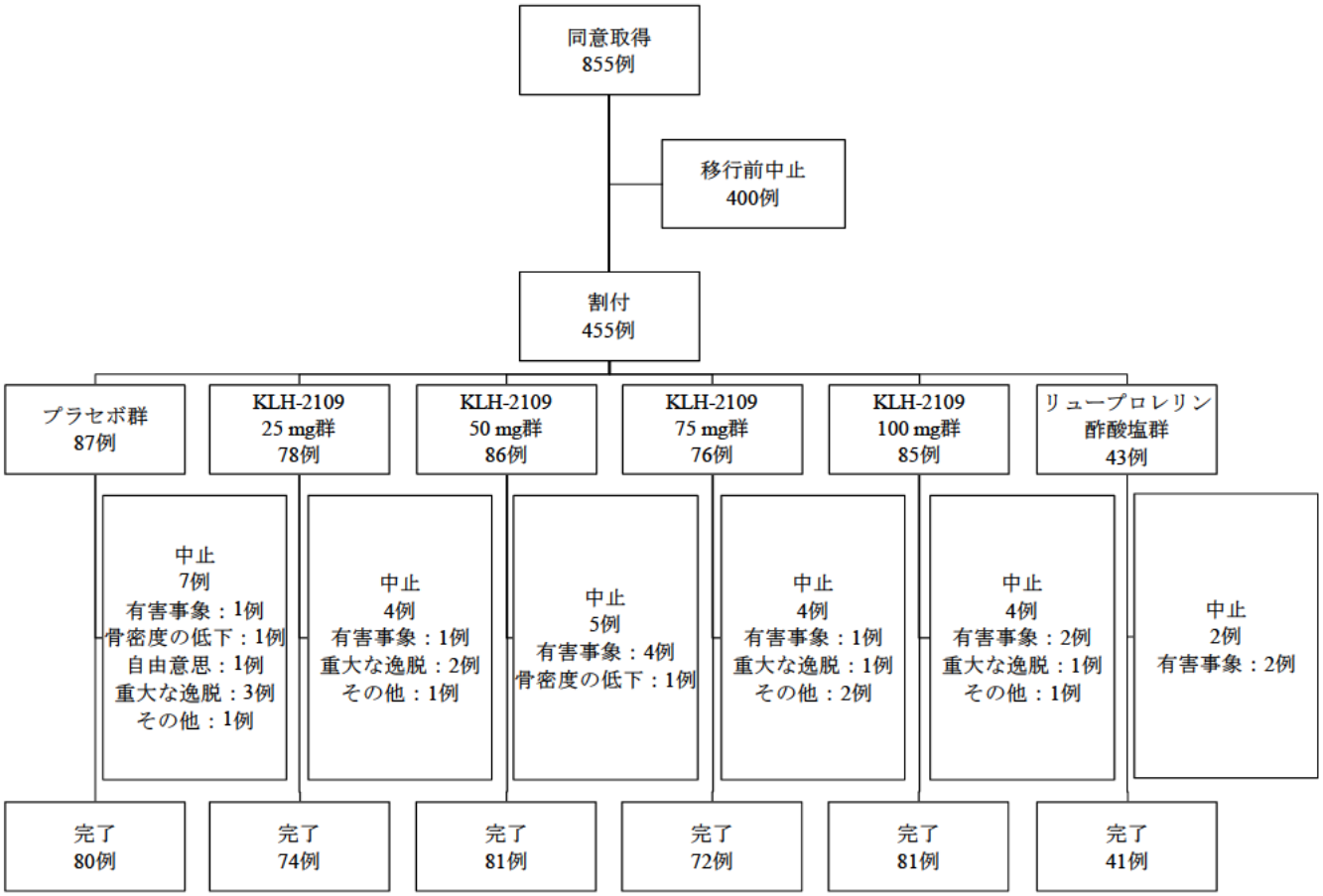
被験者の内訳図 2.7.6.19.2-1 及び図 2.7.6.19.2-2 に、中止の有無及び中止理由を表 2.7.6.19.2-1～表 2.7.6.19.2-3 に示した。

本人から文書の同意が得られた被験者は 855 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 455 例に治験薬の無作為割付けが行われた。割り付けられた投与群別の被験者数は、プラセボ群 87 例、KLH-2109 25 mg 群 78 例、50 mg 群 86 例、75 mg 群 76 例、100 mg 群 85 例及びリュープロレリン酢酸塩群 43 例であった。第 I 期プラセボ群であった症例の全期間（第 I 期、第 II 期及び後観察期を含む）の内訳は、P-25 mg 群 23 例、P-50 mg 群 21 例、P-75 mg 群 22 例及び P-100 mg 群 21 例であった。

第 I 期完了例はプラセボ群 80 例、KLH-2109 25 mg 群 74 例、50 mg 群 81 例、75 mg 群 72 例、100 mg 群 81 例及びリュープロレリン酢酸塩群 41 例であった。全期間完了例は KLH-2109 25 mg 群 70 例、50 mg 群 79 例、75 mg 群 68 例、100 mg 群 81 例、P-25 mg 群 22 例、P-50 mg 群 17 例、P-75 mg 群 21 例、P-100 mg 群 18 例及びリュープロレリン酢酸塩群 41 例であった。

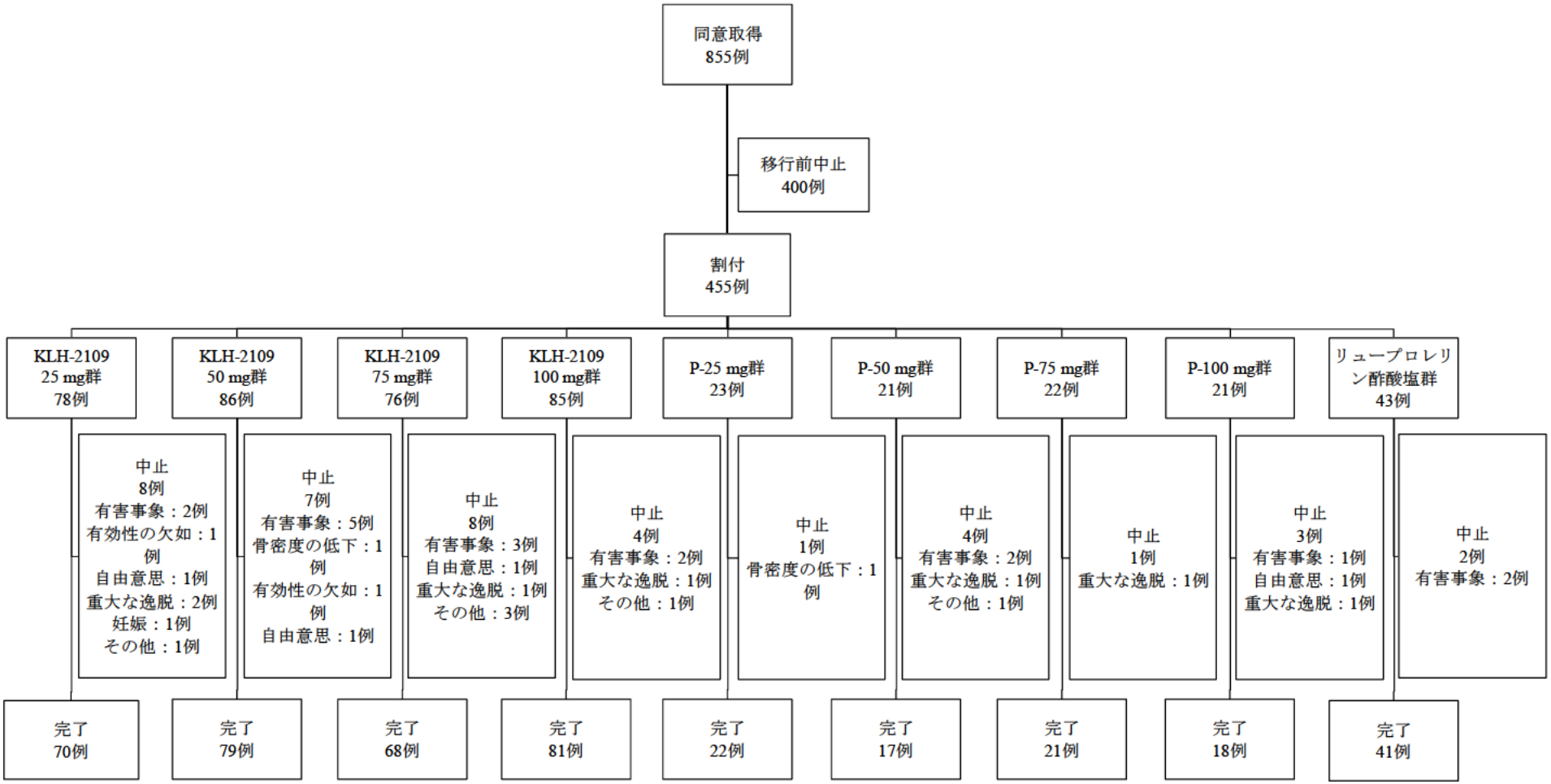
第 I 期の中止例は、プラセボ群 7 例（8.0%）、KLH-2109 25 mg 群 4 例（5.1%）、50 mg 群 5 例（5.8%）、75 mg 群 4 例（5.3%）、100 mg 群 4 例（4.7%）及びリュープロレリン酢酸塩群 2 例（4.7%）であり、中止の有無について χ^2 検定を用いてリュープロレリン酢酸塩を除く群間の比較を行ったところ、P=0.895 と中止の有無については群間に不均衡は認められなかった。

全期間の中止例は、KLH-2109 25 mg 群 8 例（10.3%）、50 mg 群 7 例（8.1%）、75 mg 群 8 例（10.5%）、100 mg 群 4 例（4.7%）、P-25 mg 群 1 例（4.3%）、P-50 mg 群 4 例（19.0%）、P-75 mg 群 1 例（4.5%）、P-100 mg 群 3 例（14.3%）及びリュープロレリン酢酸塩群 2 例（4.7%）であり、群間で大きな差異は認められなかった。



(Source: 5.3.5.4.4、図 10.1-1)

図 2.7.6.19.2-1　　被験者の内訳～第 I 期



(Source: 5.3.5.4.4、図 10.1-2)

図 2.7.6.19.2-2　　被験者の内訳～全期間

表 2.7.6.19.2-1　　中止の有無及び中止理由～第 I 期

Item	Category	KLH-2109 25 mg		KLH-2109 50 mg		KLH-2109 75 mg		KLH-2109 100 mg		Placebo		Leuprorelin		Chi-squared
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Test
Allocation	---	78	---	86	---	76	---	85	---	87	---	43	---	---
Study Completion	Completed	74	94.9	81	94.2	72	94.7	81	95.3	80	92.0	41	95.3	P=0.895
	Discontinued	4	5.1	5	5.8	4	5.3	4	4.7	7	8.0	2	4.7	
Reason for Discontinuation	Adverse Event	1	---	4	---	1	---	2	---	1	---	2	---	
	Abnormal LFTs	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	
	Decrease in BMD	0	---	1	---	0	---	0	---	1	---	0	---	
	Lack of Efficacy	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	
	Withdrawal by Subject	0	---	0	---	0	---	0	---	1	---	0	---	
	Protocol Deviation	2	---	0	---	1	---	1	---	3	---	0	---	
	Pregnancy	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	
	Others	1	---	0	---	2	---	1	---	1	---	0	---	
Actual Treatment	---	78	---	86	---	77	---	85	---	86	---	43	---	---
Study Completion	Completed	74	94.9	81	94.2	72	93.5	81	95.3	80	93.0	41	95.3	P=0.970
	Discontinued	4	5.1	5	5.8	5	6.5	4	4.7	6	7.0	2	4.7	
Reason for Discontinuation	Adverse Event	1	---	4	---	1	---	2	---	1	---	2	---	
	Abnormal LFTs	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	
	Decrease in BMD	0	---	1	---	0	---	0	---	1	---	0	---	
	Lack of Efficacy	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	
	Withdrawal by Subject	0	---	0	---	0	---	0	---	1	---	0	---	
	Protocol Deviation	2	---	0	---	2	---	1	---	2	---	0	---	
	Pregnancy	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	
	Others	1	---	0	---	2	---	1	---	1	---	0	---	

(Source: 5.3.5.4.4、表 10.1-1)

表 2.7.6.19.2-2　　中止の有無及び中止理由～全期間

Item	Category	KLH-2109 25 mg n	KLH-2109 25 mg %	KLH-2109 50 mg n	KLH-2109 50 mg %	KLH-2109 75 mg n	KLH-2109 75 mg %	KLH-2109 100 mg n	KLH-2109 100 mg %	Leuprorelin n	Leuprorelin %
Allocation	---	78	---	86	---	76	---	85	---	43	---
Study Completion	Completed	70	89.7	79	91.9	68	89.5	81	95.3	41	95.3
	Discontinued	8	10.3	7	8.1	8	10.5	4	4.7	2	4.7
Reason for Discontinuation	Adverse Event	2	---	5	---	3	---	2	---	2	---
	Abnormal LFTs	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---
	Decrease in BMD	0	---	1	---	0	---	0	---	0	---
	Lack of Efficacy	1	---	1	---	0	---	0	---	0	---
	Withdrawal by Subject	1	---	1	---	1	---	0	---	0	---
	Protocol Deviation	2	---	0	---	1	---	1	---	0	---
	Pregnancy	1	---	0	---	0	---	0	---	0	---
	Others	1	---	0	---	3	---	1	---	0	---
Actual Treatment	---	78	---	86	---	77	---	85	---	43	---
Study Completion	Completed	70	89.7	79	91.9	68	88.3	81	95.3	41	95.3
	Discontinued	8	10.3	7	8.1	9	11.7	4	4.7	2	4.7
Reason for Discontinuation	Adverse Event	2	---	5	---	3	---	2	---	2	---
	Abnormal LFTs	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---
	Decrease in BMD	0	---	1	---	0	---	0	---	0	---
	Lack of Efficacy	1	---	1	---	0	---	0	---	0	---
	Withdrawal by Subject	1	---	1	---	1	---	0	---	0	---
	Protocol Deviation	2	---	0	---	2	---	1	---	0	---
	Pregnancy	1	---	0	---	0	---	0	---	0	---
	Others	1	---	0	---	3	---	1	---	0	---

(Source: 5.3.5.4.4、表 10.1-2)

表 2.7.6.19.2-3　　中止の有無及び中止理由～全期間（プラセボ先行群）

Item	Category	P-25 mg n	P-25 mg %	P-50 mg n	P-50 mg %	P-75 mg n	P-75 mg %	P-100 mg n	P-100 mg %
Allocation	---	23	---	21	---	22	---	21	---
Study Completion	Completed	22	95.7	17	81.0	21	95.5	18	85.7
	Discontinued	1	4.3	4	19.0	1	4.5	3	14.3
Reason for Discontinuation	Adverse Event	0	---	2	---	0	---	1	---
	Abnormal LFTs	0	---	0	---	0	---	0	---
	Decrease in BMD	1	---	0	---	0	---	0	---
	Lack of Efficacy	0	---	0	---	0	---	0	---
	Withdrawal by Subject	0	---	0	---	0	---	1	---
	Protocol Deviation	0	---	1	---	1	---	1	---
	Pregnancy	0	---	0	---	0	---	0	---
	Others	0	---	1	---	0	---	0	---
Actual Treatment	---	22	---	19	---	21	---	19	---
Study Completion	Completed	22	100.0	17	89.5	21	100.0	18	94.7
	Discontinued	0	0.0	2	10.5	0	0.0	1	5.3
Reason for Discontinuation	Adverse Event	0	---	1	---	0	---	1	---
	Abnormal LFTs	0	---	0	---	0	---	0	---
	Decrease in BMD	0	---	0	---	0	---	0	---
	Lack of Efficacy	0	---	0	---	0	---	0	---
	Withdrawal by Subject	0	---	0	---	0	---	0	---
	Protocol Deviation	0	---	1	---	0	---	0	---
	Pregnancy	0	---	0	---	0	---	0	---
	Others	0	---	0	---	0	---	0	---

(Source: 5.3.5.4.4、表 10.1-3)

2.7.6.19.3 被験者背景

有効性の主解析対象集団である FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性について群ごとの被験者背景を表 2.7.6.19.3-1 及び表 2.7.6.19.3-2 に示した。

FAS では、年齢は、プラセボ群、KLH-2109 25、50、75、100 mg 群及びリュープロレリン酢酸塩群で 36.3～37.2 歳（各群の平均値、以下同様）、体重は 54.75～57.15 kg、BMI は 21.26～

22.42 kg/m^2、子宮内膜症の罹病期間は 2.8～5.0 年及び骨盤痛に対する平均 NRS スコアは 2.25～2.58 であり、いずれの背景項目も群間で大きな違いは認められなかった。また、体重及び骨盤痛に対する平均 NRS スコアについて、第 I 期の解析群を対象に、一元配置分散分析を用いて群間の不均衡の検討を行った結果、いずれの背景項目も群間の不均衡は認められなかった（有意水準 15%、それぞれ P=0.474 及び P=0.531）。

表 2.7.6.19.3-1　被験者背景～頻度～FAS

Item	Category	Overall		KLH-2109 25 mg		KLH-2109 50 mg		KLH-2109 75 mg		KLH-2109 100 mg		Placebo		Leuprorelin	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
N	---	449	---	77	---	85	---	74	---	84	---	86	---	43	---
Diagnostic Method for Endometriosis	Laparotomy or Laparoscopy	56	12.5	12	15.6	9	10.6	9	12.2	11	13.1	10	11.6	5	11.6
	Diagnostic Imaging	393	87.5	65	84.4	76	89.4	65	87.8	73	86.9	76	88.4	38	88.4
Prior Surgery	No	361	80.4	61	79.2	71	83.5	59	79.7	68	81.0	67	77.9	35	81.4
	Yes	88	19.6	16	20.8	14	16.5	15	20.3	16	19.0	19	22.1	8	18.6
Adenomyosis Uteri	No	323	71.9	55	71.4	58	68.2	51	68.9	59	70.2	68	79.1	32	74.4
	Yes	126	28.1	22	28.6	27	31.8	23	31.1	25	29.8	18	20.9	11	25.6
Uterine Myoma	No	318	70.8	50	64.9	60	70.6	56	75.7	59	70.2	63	73.3	30	69.8
	Yes	131	29.2	27	35.1	25	29.4	18	24.3	25	29.8	23	26.7	13	30.2
r-AFS Classification	Stage I	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0
	Stage II	5	1.1	2	2.6	1	1.2	1	1.4	0	0.0	1	1.2	0	0.0
	Stage III	9	2.0	0	0.0	1	1.2	1	1.4	3	3.6	3	3.5	1	2.3
	Stage IV	7	1.6	1	1.3	2	2.4	2	2.7	1	1.2	1	1.2	0	0.0
	Unknown	34	7.6	9	11.7	5	5.9	5	6.8	6	7.1	5	5.8	4	9.3
	Not Tested	393	87.5	65	84.4	76	89.4	65	87.8	73	86.9	76	88.4	38	88.4
Beecham Classification	Stage I	35	7.8	5	6.5	6	7.1	9	12.2	8	9.5	7	8.1	0	0.0
	Stage II	249	55.5	48	62.3	46	54.1	40	54.1	46	54.8	41	47.7	28	65.1
	Stage III	153	34.1	21	27.3	31	36.5	22	29.7	29	34.5	36	41.9	14	32.6
	Stage IV	12	2.7	3	3.9	2	2.4	3	4.1	1	1.2	2	2.3	1	2.3
Age (years)	<30	77	17.1	11	14.3	15	17.6	16	21.6	15	17.9	16	18.6	4	9.3
	30<= <40	200	44.5	37	48.1	39	45.9	25	33.8	34	40.5	42	48.8	23	53.5
	40<=	172	38.3	29	37.7	31	36.5	33	44.6	35	41.7	28	32.6	16	37.2
Weight (kg)	<50	124	27.6	21	27.3	22	25.9	26	35.1	21	25.0	21	24.4	13	30.2
	50<=	325	72.4	56	72.7	63	74.1	48	64.9	63	75.0	65	75.6	30	69.8
BMI (kg/m^2)	<25	383	85.3	68	88.3	76	89.4	65	87.8	69	82.1	68	79.1	37	86.0
	25<=	66	14.7	9	11.7	9	10.6	9	12.2	15	17.9	18	20.9	6	14.0
Number of Pregnancies (times)	0	245	54.6	38	49.4	46	54.1	35	47.3	46	54.8	55	64.0	25	58.1
	1<=	204	45.4	39	50.6	39	45.9	39	52.7	38	45.2	31	36.0	18	41.9
Number of Births (times)	0	274	61.0	46	59.7	49	57.6	42	56.8	51	60.7	59	68.6	27	62.8
	1<=	175	39.0	31	40.3	36	42.4	32	43.2	33	39.3	27	31.4	16	37.2
Disease Duration (years)	<5	291	64.8	49	63.6	54	63.5	49	66.2	52	61.9	57	66.3	30	69.8
	5<=	158	35.2	28	36.4	31	36.5	25	33.8	32	38.1	29	33.7	13	30.2

Item		Category	Overall		KLH-2109 25 mg		KLH-2109 50 mg		KLH-2109 75 mg		KLH-2109 100 mg		Placebo		Leuprorelin	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Severity of Temporary Pain	Defecation Pain	Absent	150	33.4	22	28.6	27	31.8	23	31.1	30	35.7	34	39.5	14	32.6
		Slight	74	16.5	14	18.2	17	20.0	18	24.3	13	15.5	10	11.6	2	4.7
		Mild	123	27.4	22	28.6	21	24.7	21	28.4	24	28.6	21	24.4	14	32.6
		Moderate	81	18.0	17	22.1	14	16.5	11	14.9	11	13.1	19	22.1	9	20.9
		Severe	21	4.7	2	2.6	6	7.1	1	1.4	6	7.1	2	2.3	4	9.3
	Pain on Pelvic Examination	Absent	40	8.9	9	11.7	9	10.6	3	4.1	7	8.3	7	8.1	5	11.6
		Slight	53	11.8	6	7.8	12	14.1	12	16.2	13	15.5	8	9.3	2	4.7
		Mild	156	34.7	28	36.4	30	35.3	30	40.5	27	32.1	30	34.9	11	25.6
		Moderate	165	36.7	29	37.7	27	31.8	21	28.4	32	38.1	37	43.0	19	44.2
		Severe	35	7.8	5	6.5	7	8.2	8	10.8	5	6.0	4	4.7	6	14.0
	Dyspareunia	Absent	99	32.7	16	28.1	19	35.8	17	34.0	22	37.3	17	30.4	8	28.6
		Slight	61	20.1	10	17.5	11	20.8	12	24.0	17	28.8	8	14.3	3	10.7
		Mild	71	23.4	13	22.8	9	17.0	12	24.0	13	22.0	14	25.0	10	35.7
		Moderate	49	16.2	15	26.3	8	15.1	6	12.0	3	5.1	13	23.2	4	14.3
		Severe	23	7.6	3	5.3	6	11.3	3	6.0	4	6.8	4	7.1	3	10.7
		Not applicable	146	---	20	---	32	---	24	---	25	---	30	---	15	---
Severity of Objective Findings	Douglas Pouch Induration	Absent	43	9.6	7	9.1	6	7.1	7	9.5	9	10.7	8	9.3	6	14.0
		Slight	97	21.6	16	20.8	18	21.2	19	25.7	21	25.0	18	20.9	5	11.6
		Mild	140	31.2	27	35.1	23	27.1	24	32.4	27	32.1	24	27.9	15	34.9
		Moderate	142	31.6	22	28.6	31	36.5	19	25.7	23	27.4	34	39.5	13	30.2
		Severe	27	6.0	5	6.5	7	8.2	5	6.8	4	4.8	2	2.3	4	9.3
	Limited Uterine Mobility	Absent	26	5.8	4	5.2	8	9.4	7	9.5	3	3.6	3	3.5	1	2.3
		Slight	106	23.6	15	19.5	16	18.8	15	20.3	25	29.8	22	25.6	13	30.2
		Mild	170	37.9	37	48.1	28	32.9	32	43.2	27	32.1	32	37.2	14	32.6
		Moderate	118	26.3	17	22.1	24	28.2	16	21.6	25	29.8	24	27.9	12	27.9
		Severe	29	6.5	4	5.2	9	10.6	4	5.4	4	4.8	5	5.8	3	7.0
Overall average NRS score of pelvic pain		<4	379	84.4	62	80.5	69	81.2	66	89.2	70	83.3	77	89.5	35	81.4
		4<=	70	15.6	15	19.5	16	18.8	8	10.8	14	16.7	9	10.5	8	18.6

(Source: 5.3.5.4.4、表 11.2-1)

表 2.7.6.19.3-2　被験者背景～要約統計量～FAS

Item	Group	N	Mean	SD	Min	Median	Max	One-way ANOVA
Age (years)	KLH-2109 25 mg	77	37.2	6.6	21	38	49	---
	KLH-2109 50 mg	85	36.3	6.6	20	37	47	
	KLH-2109 75 mg	74	36.5	6.8	23	38	47	
	KLH-2109 100 mg	84	36.4	6.2	23	38	50	
	Placebo	86	36.3	6.3	22	37	49	
	Leuprorelin	43	36.9	5.7	23	38	45	
	Overall	449	36.6	6.4	20	37	50	
Height (cm)	KLH-2109 25 mg	77	159.86	5.74	148.1	159.9	170.9	---
	KLH-2109 50 mg	85	160.49	5.15	148.0	160.0	175.5	
	KLH-2109 75 mg	74	159.84	5.39	144.7	160.3	172.0	
	KLH-2109 100 mg	84	160.73	5.62	148.0	160.0	174.8	
	Placebo	86	159.55	5.48	145.6	159.0	177.0	
	Leuprorelin	43	160.03	6.07	145.4	160.6	174.0	
	Overall	449	160.10	5.52	144.7	160.0	177.0	
Weight (kg)	KLH-2109 25 mg	77	55.25	8.79	38.4	53.8	79.1	P=0.474
	KLH-2109 50 mg	85	54.75	7.95	38.5	53.9	83.6	
	KLH-2109 75 mg	74	55.34	10.00	40.0	52.8	104.6	
	KLH-2109 100 mg	84	55.95	8.30	44.8	53.7	79.8	
	Placebo	86	57.15	9.95	42.7	54.5	92.0	
	Leuprorelin	43	57.03	11.38	40.8	55.0	96.4	
	Overall	449	55.84	9.26	38.4	54.0	104.6	
BMI (kg/m^2)	KLH-2109 25 mg	77	21.63	3.44	15.9	21.1	32.7	---
	KLH-2109 50 mg	85	21.26	2.95	15.4	20.6	31.5	
	KLH-2109 75 mg	74	21.66	3.74	16.7	20.8	38.4	
	KLH-2109 100 mg	84	21.67	2.97	15.9	21.2	28.6	
	Placebo	86	22.42	3.47	17.2	21.5	31.0	
	Leuprorelin	43	22.25	4.14	16.7	21.5	37.3	
	Overall	449	21.78	3.41	15.4	21.1	38.4	
Menarche Age (years)	KLH-2109 25 mg	77	12.2	1.3	10	12	15	---
	KLH-2109 50 mg	85	12.3	1.4	10	12	17	
	KLH-2109 75 mg	74	12.3	1.3	10	12	16	
	KLH-2109 100 mg	84	12.1	1.2	10	12	15	
	Placebo	86	12.0	1.3	10	12	15	
	Leuprorelin	43	12.1	1.4	10	12	15	
	Overall	449	12.2	1.3	10	12	17	
Menstrual Duration (days)	KLH-2109 25 mg	77	6.5	1.1	3	7	10	---
	KLH-2109 50 mg	85	6.4	1.2	4	7	10	
	KLH-2109 75 mg	74	6.3	1.4	3	6	12	
	KLH-2109 100 mg	84	6.5	1.9	4	7	20	
	Placebo	86	6.0	1.3	3	6	9	
	Leuprorelin	43	6.0	1.5	4	6	12	
	Overall	449	6.3	1.4	3	6	20	
Menstrual Cycle (days)	KLH-2109 25 mg	77	28.7	2.1	25	28	35	---
	KLH-2109 50 mg	85	28.3	2.1	25	28	35	
	KLH-2109 75 mg	74	29.0	2.5	25	28	38	
	KLH-2109 100 mg	84	28.2	2.0	25	28	37	
	Placebo	86	28.2	2.0	25	28	36	
	Leuprorelin	43	28.7	2.4	25	28	37	
	Overall	449	28.5	2.2	25	28	38	
Disease Duration (years)	KLH-2109 25 mg	77	4.9	6.1	0	2	28	---
	KLH-2109 50 mg	85	4.5	5.3	0	2	19	
	KLH-2109 75 mg	74	4.6	5.7	0	3	25	
	KLH-2109 100 mg	84	5.0	5.8	0	4	22	
	Placebo	86	3.9	4.4	0	2	17	
	Leuprorelin	43	2.8	3.2	0	1	12	
	Overall	449	4.4	5.3	0	2	28	

Item		Group	N	Mean	SD	Min	Median	Max	One-way ANOVA
Average NRS score of pelvic pain	Overall	KLH-2109 25 mg	77	2.53	1.56	0.7	2.1	7.6	P=0.531
		KLH-2109 50 mg	85	2.48	1.43	0.5	2.0	6.4	
		KLH-2109 75 mg	74	2.28	1.38	0.5	2.0	7.6	
		KLH-2109 100 mg	84	2.56	1.65	0.6	2.2	7.7	
		Placebo	86	2.25	1.28	0.3	2.0	6.5	
		Leuprorelin	43	2.58	1.88	0.5	1.9	10.0	
		Overall	449	2.44	1.51	0.3	2.0	10.0	
	Menstrual	KLH-2109 25 mg	77	4.14	1.66	0.9	4.2	8.4	---
		KLH-2109 50 mg	85	4.09	1.54	1.2	4.2	7.8	
		KLH-2109 75 mg	74	3.93	1.76	0.8	3.7	8.0	
		KLH-2109 100 mg	84	4.00	1.65	0.7	3.7	8.1	
		Placebo	86	3.77	1.53	0.5	3.5	7.6	
		Leuprorelin	43	4.42	1.92	1.8	4.5	10.0	
		Overall	449	4.03	1.66	0.5	3.9	10.0	
	Nonmenstrual	KLH-2109 25 mg	77	2.03	1.64	0.1	1.4	7.3	---
		KLH-2109 50 mg	85	1.99	1.56	0.2	1.4	6.2	
		KLH-2109 75 mg	74	1.83	1.44	0.2	1.5	7.6	
		KLH-2109 100 mg	84	2.12	1.78	0.1	1.6	7.5	
		Placebo	86	1.82	1.37	0.1	1.6	6.3	
		Leuprorelin	43	2.04	1.98	0.1	1.4	10.0	
		Overall	449	1.97	1.60	0.1	1.5	10.0	
Maximum NRS score of pelvic pain	Overall	KLH-2109 25 mg	77	6.73	1.68	3.0	7.0	10.0	---
		KLH-2109 50 mg	85	6.80	1.60	3.0	7.0	10.0	
		KLH-2109 75 mg	74	6.85	1.83	3.0	7.0	10.0	
		KLH-2109 100 mg	84	6.83	1.66	3.0	7.0	10.0	
		Placebo	86	6.56	1.61	2.0	6.5	10.0	
		Leuprorelin	43	7.23	1.41	4.0	7.0	10.0	
		Overall	449	6.80	1.65	2.0	7.0	10.0	
	Menstrual	KLH-2109 25 mg	77	6.66	1.66	3.0	7.0	10.0	---
		KLH-2109 50 mg	85	6.62	1.62	3.0	7.0	10.0	
		KLH-2109 75 mg	74	6.55	1.82	2.0	7.0	10.0	
		KLH-2109 100 mg	84	6.64	1.68	3.0	7.0	10.0	
		Placebo	86	6.42	1.60	2.0	6.0	10.0	
		Leuprorelin	43	7.19	1.42	4.0	7.0	10.0	
		Overall	449	6.64	1.65	2.0	7.0	10.0	
	Nonmenstrual	KLH-2109 25 mg	77	4.73	1.88	2.0	4.0	10.0	---
		KLH-2109 50 mg	85	4.75	1.91	2.0	5.0	9.0	
		KLH-2109 75 mg	74	4.88	2.08	1.0	4.0	10.0	
		KLH-2109 100 mg	84	4.81	2.00	1.0	4.0	10.0	
		Placebo	86	4.44	1.75	1.0	4.0	10.0	
		Leuprorelin	43	4.84	2.09	1.0	4.0	10.0	
		Overall	449	4.73	1.93	1.0	4.0	10.0	
Average score for severity of pelvic pain	Overall	KLH-2109 25 mg	77	1.40	0.63	0.5	1.3	3.0	---
		KLH-2109 50 mg	85	1.38	0.60	0.4	1.2	2.9	
		KLH-2109 75 mg	74	1.26	0.59	0.3	1.1	2.6	
		KLH-2109 100 mg	84	1.39	0.67	0.4	1.4	3.5	
		Placebo	86	1.29	0.62	0.3	1.2	3.0	
		Leuprorelin	43	1.35	0.75	0.3	1.1	4.0	
		Overall	449	1.34	0.64	0.3	1.2	4.0	
	Menstrual	KLH-2109 25 mg	77	2.15	0.59	0.6	2.2	3.3	---
		KLH-2109 50 mg	85	2.17	0.58	0.8	2.2	3.2	
		KLH-2109 75 mg	74	2.01	0.61	0.9	2.0	3.6	
		KLH-2109 100 mg	84	2.09	0.62	0.7	2.1	3.7	
		Placebo	86	2.02	0.62	0.6	2.1	3.2	
		Leuprorelin	43	2.16	0.70	1.0	2.3	4.0	
		Overall	449	2.10	0.62	0.6	2.1	4.0	
	Nonmenstrual	KLH-2109 25 mg	77	1.16	0.70	0.1	1.0	3.0	---
		KLH-2109 50 mg	85	1.14	0.69	0.1	1.0	3.0	
		KLH-2109 75 mg	74	1.06	0.65	0.1	0.9	2.5	
		KLH-2109 100 mg	84	1.17	0.75	0.1	1.1	3.5	
		Placebo	86	1.09	0.69	0.1	1.0	3.0	
		Leuprorelin	43	1.11	0.81	0.1	0.9	4.0	
		Overall	449	1.12	0.71	0.1	1.0	4.0	

Item		Group	N	Mean	SD	Min	Median	Max	One-way ANOVA
Maximum score for severity of pelvic pain	Overall	KLH-2109 25 mg	77	3.25	0.43	3.0	3.0	4.0	---
		KLH-2109 50 mg	85	3.25	0.43	3.0	3.0	4.0	
		KLH-2109 75 mg	74	3.23	0.42	3.0	3.0	4.0	
		KLH-2109 100 mg	84	3.23	0.42	3.0	3.0	4.0	
		Placebo	86	3.20	0.40	3.0	3.0	4.0	
		Leuprorelin	43	3.23	0.43	3.0	3.0	4.0	
		Overall	449	3.23	0.42	3.0	3.0	4.0	
	Menstrual	KLH-2109 25 mg	77	3.22	0.42	3.0	3.0	4.0	---
		KLH-2109 50 mg	85	3.21	0.41	3.0	3.0	4.0	
		KLH-2109 75 mg	74	3.18	0.38	3.0	3.0	4.0	
		KLH-2109 100 mg	84	3.20	0.40	3.0	3.0	4.0	
		Placebo	86	3.17	0.38	3.0	3.0	4.0	
		Leuprorelin	43	3.23	0.43	3.0	3.0	4.0	
		Overall	449	3.20	0.40	3.0	3.0	4.0	
	Nonmenstrual	KLH-2109 25 mg	77	2.56	0.60	2.0	3.0	4.0	---
		KLH-2109 50 mg	85	2.56	0.63	2.0	2.0	4.0	
		KLH-2109 75 mg	74	2.57	0.66	2.0	2.0	4.0	
		KLH-2109 100 mg	84	2.52	0.61	2.0	2.0	4.0	
		Placebo	86	2.45	0.59	1.0	2.0	4.0	
		Leuprorelin	43	2.56	0.63	2.0	2.0	4.0	
		Overall	449	2.53	0.62	1.0	2.0	4.0	
Analgesics usage rate (%)	Overall	KLH-2109 25 mg	77	20.55	17.54	0.0	16.1	86.2	---
		KLH-2109 50 mg	85	18.37	17.16	0.0	12.0	76.0	
		KLH-2109 75 mg	74	13.78	11.53	0.0	10.9	51.9	
		KLH-2109 100 mg	84	19.95	19.90	0.0	14.0	100.0	
		Placebo	86	14.09	15.09	0.0	10.8	96.4	
		Leuprorelin	43	19.97	18.41	0.0	13.8	100.0	
		Overall	449	17.62	16.89	0.0	13.0	100.0	
	Menstrual	KLH-2109 25 mg	77	47.34	29.16	0.0	50.0	100.0	---
		KLH-2109 50 mg	85	41.72	28.55	0.0	42.9	100.0	
		KLH-2109 75 mg	74	38.73	28.33	0.0	33.3	100.0	
		KLH-2109 100 mg	84	43.50	26.00	0.0	42.9	100.0	
		Placebo	86	38.80	26.81	0.0	33.3	100.0	
		Leuprorelin	43	47.88	29.48	0.0	42.9	100.0	
		Overall	449	42.56	27.98	0.0	40.0	100.0	
	Nonmenstrual	KLH-2109 25 mg	77	12.07	17.25	0.0	4.5	81.8	---
		KLH-2109 50 mg	85	11.14	16.16	0.0	4.8	71.4	
		KLH-2109 75 mg	74	7.15	9.65	0.0	4.0	39.1	
		KLH-2109 100 mg	84	12.43	20.37	0.0	5.0	100.0	
		Placebo	86	6.98	13.98	0.0	0.0	95.2	
		Leuprorelin	43	12.04	19.14	0.0	5.0	100.0	
		Overall	449	10.17	16.39	0.0	4.5	100.0	
BMD (g/cm2)	Lumbar Spine	KLH-2109 25 mg	77	1.0403	0.1499	0.802	1.028	1.446	---
		KLH-2109 50 mg	85	1.0495	0.1423	0.795	1.017	1.510	
		KLH-2109 75 mg	74	1.0565	0.1363	0.829	1.027	1.528	
		KLH-2109 100 mg	83	1.0225	0.1291	0.828	1.008	1.405	
		Placebo	85	1.0528	0.1176	0.811	1.039	1.327	
		Leuprorelin	43	1.0696	0.1425	0.793	1.061	1.430	
		Overall	447	1.0466	0.1359	0.793	1.029	1.528	
	Proximal Femur	KLH-2109 25 mg	76	0.8531	0.1067	0.643	0.854	1.126	---
		KLH-2109 50 mg	82	0.8780	0.1002	0.660	0.855	1.141	
		KLH-2109 75 mg	68	0.8836	0.1050	0.689	0.867	1.125	
		KLH-2109 100 mg	82	0.8403	0.1103	0.663	0.841	1.236	
		Placebo	83	0.8731	0.0984	0.644	0.880	1.084	
		Leuprorelin	40	0.8723	0.0979	0.667	0.864	1.146	
		Overall	431	0.8658	0.1042	0.643	0.860	1.236	

(Source: 5.3.5.4.4、表 11.2-2)

2.7.6.19.4 有効性

- 主要評価変数である第 I 期終了時の骨盤痛に対する平均 NRS スコアの変化量の調整済み平均値[両側 95%信頼区間]は、プラセボ群−0.48 [−0.68、−0.27]に対して、KLH-2109 25 mg 群−0.62 [−0.84、−0.40]、50 mg 群−0.65 [−0.85、−0.44]、75 mg 群−1.06 [−1.28、−0.84]及び 100 mg 群

−1.33 [−1.53、−1.12]であり、骨盤痛に対する平均 NRS スコアの 0 週時からの変化量は用量依存的に低下した。調整済み平均値のプラセボ群との群間差[両側 95%信頼区間]は、KLH-2109 25 mg 群−0.14 [−0.44、0.16]、50 mg 群−0.17 [−0.46、0.12]、75 mg 群−0.58 [−0.88、−0.28]及び 100 mg 群−0.85 [−1.14、−0.56]であり、KLH 2109 75 mg 以上の群でプラセボ群に対する有意差が認められた（ANCOVA、KLH-2109 75 及び 100 mg 群 P<0.001）。

- 第 I 期の骨盤痛に対する平均 NRS スコアは、KLH-2109 投与群で投与開始 4 週時から 12 週時にかけて用量に応じた低下傾向を示した。骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、4 及び 12 週時でそれぞれプラセボ群−0.25±0.78 及び−0.44±0.87 に対して、KLH-2109 25 mg 群−0.55±0.78 及び−0.67±1.04、50 mg 群−0.51±0.90 及び−0.66±1.25、75 mg 群−0.79±0.87 及び−1.02±0.95、100 mg 群−0.84±0.80 及び−1.38±0.99 であり、KLH-2109 75 mg 以上の群で 4 週時からプラセボ群に対して有意に低下した（2 標本 t 検定、4 及び 12 週時の順にそれぞれ KLH-2109 75 mg 群 P<0.001 及び P<0.001、100 mg 群 P<0.001 及び P<0.001）。
  また、骨盤痛に対する平均 NRS スコアは 12 週時以降も低下し、治療期終了時の骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量は、KLH-2109 25 mg 群−0.76±1.05、50 mg 群−0.89±1.31、75 mg 群−1.18±0.94、100 mg 群−1.49±1.14 であった。
  なお、リュープロレリン酢酸塩群の骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量は、4 及び 12 週時で−0.51±1.17 及び−1.53±1.18、治療期終了時は−1.55±1.11 であった。
- 第 I 期終了時の骨盤痛に対する平均 NRS スコアの奏効率は、プラセボ群 45.3%に対して、KLH-2109 25 mg 群 48.1%、50 mg 群 56.5%、75 mg 群 67.6%及び 100 mg 群 81.0%と用量依存的に上昇し、KLH-2109 75 mg 以上の群でプラセボ群に対して有意に高い奏効率を示した（Fisher の直接確率計算法、KLH-2109 75 及び 100 mg 群でそれぞれ P=0.006 及び P<0.001）。
  また、治療期終了時の骨盤痛に対する平均 NRS スコアの奏効率は、KLH-2109 25 mg 群 51.9%、50 mg 群 62.4%、75 mg 群 74.3%及び 100 mg 群 82.1%と用量依存的に上昇した。
  なお、リュープロレリン酢酸塩群の骨盤痛に対する平均 NRS スコアの奏効率は第 I 期終了時 83.7%及び治療期終了時 83.7%であった。
- 第 I 期の骨盤痛に対する最大 NRS スコアは、KLH-2109 投与群で投与開始 4 週時から 12 週時にかけて用量依存的に低下した。第 I 期終了時の最大 NRS スコア変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群−0.55±1.68 に対して、KLH-2109 25 mg 群−1.48±2.37、50 mg 群−1.87±2.23、75 mg 群−3.34±2.65 及び 100 mg 群−3.49±2.21 であり、いずれの KLH-2109 投与群もプラセボ群に対して有意に低下した（2 標本 t 検定、KLH-2109 25 mg 群 P=0.003、50、75 及び 100 mg 群 P<0.001）。
  また、骨盤痛に対する最大 NRS スコアは、12 週時以降も低下し、治療期終了時の最大 NRS スコア変化量は、KLH-2109 25 mg 群−1.70±2.25、50 mg 群−2.25±2.35、75 mg 群−3.03±2.56 及び 100 mg 群−3.63±2.51 であった。
  なお、リュープロレリン酢酸塩群の最大 NRS スコア変化量は、第 I 期終了時−4.67±2.40 及び治療期終了時−4.93±2.26 であった。
- 第 I 期終了時の月経時の骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群−0.44±1.49 に対して、KLH-2109 25 mg 群−1.30±1.84、50 mg 群−1.99±2.48、75 mg 群−3.15±2.19 及び 100 mg 群−3.24±2.10 であり、いずれの KLH-2109 投与群もプラセボ

群に対して有意に低下した（2 標本 t 検定、KLH-2109 25 mg 群 P=0.001、50、75 及び 100 mg 群 P<0.001））。

また、月経時の骨盤痛に対する平均 NRS スコアは、12 週時以降も低下し、治療期終了時の月経時の骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量は、KLH-2109 25 mg 群−1.55±1.99、50 mg 群−2.03±2.23、75 mg 群−2.75±1.92、100 mg 群−3.09±1.89 であった。

なお、リュープロレリン酢酸塩群の月経時の骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量は、第 I 期終了時−4.42±1.92 及び治療期終了時−4.36±2.04 であった。

- 第 I 期終了時の月経時以外の骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群−0.42±0.93 に対して、KLH-2109 25 mg 群−0.49±0.99、50 mg 群−0.44±1.25、75 mg 群−0.68±0.96 及び 100 mg 群−0.98±1.01 であり、KLH-2109 100 mg 群でプラセボ群に対して有意に低下した（2 標本 t 検定、P<0.001）。

  また、月経時以外の骨盤痛に対する平均 NRS スコアは、12 週時以降も低下し、治療期終了時の月経時以外の骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量は、KLH-2109 25 mg 群−0.58±1.00、50 mg 群−0.69±1.35、75 mg 群−0.87±0.99、100 mg 群−1.19±1.22 であった。

  なお、リュープロレリン酢酸塩群の月経時以外の骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量は、第 I 期終了時−0.96±1.25 及び治療期終了時−1.01±1.15 であった。
- 第 I 期の骨盤痛の平均重症度スコアは、KLH-2109 投与群で投与開始 4 週時から 12 週時にかけて用量依存的に低下した。第 I 期終了時の平均重症度スコア変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群−0.28±0.45 に対して、KLH-2109 25 mg 群−0.33±0.48、50 mg 群−0.37±0.56、75 mg 群−0.56±0.47 及び 100 mg 群−0.71±0.48 であり、KLH-2109 75 mg 以上の群でプラセボ群に対して有意に低下した（2 標本 t 検定、KLH-2109 75 及び 100 mg 群 P<0.001）。

  また、骨盤痛の平均重症度スコアは、12 週時以降も低下し、治療期終了時の平均重症度スコア変化量は、KLH-2109 25 mg 群−0.37±0.50、50 mg 群−0.49±0.61、75 mg 群−0.63±0.49 及び 100 mg 群−0.77±0.53 であった。

  なお、リュープロレリン酢酸塩群の平均重症度スコア変化量は、第 I 期終了時−0.77±0.56 及び治療期終了時−0.79±0.57 であった。
- 第 I 期終了時の骨盤痛の平均重症度スコアの奏効率は、プラセボ群 45.3%に対して、KLH-2109 25 mg 群 48.1%、50 mg 群 51.8%、75 mg 群 66.2%及び 100 mg 群 76.2%と用量依存的に上昇し、KLH-2109 75 mg 以上の群でプラセボ群に対して有意に高い奏効率を示した（Fisher の直接確率計算法、KLH-2109 75 及び 100 mg 群それぞれ P=0.010 及び P<0.001）。

  また、治療期終了時の骨盤痛の平均重症度スコアの奏効率は、KLH-2109 25 mg 群 50.6%、50 mg 群 58.8%、75 mg 群 73.0%及び 100 mg 群 79.8%と用量依存的に上昇した。

  なお、リュープロレリン酢酸塩群の骨盤痛の平均重症度スコアの奏効率は、第 I 期終了時 79.1%及び治療期終了時 81.4%であった。
- 一時的な疼痛（排便痛、内診時疼痛及び性交痛）の重症度は、いずれの項目も KLH-2109 投与群で用量に応じた改善傾向を示し、程度が「軽度」以上の割合が減少し、「ごく軽度」及び「なし」の割合が増加した。

  また、いずれの項目も、12 週時以降も用量に応じた改善傾向を示した。

  なお、リュープロレリン酢酸塩群の一時的な疼痛の重症度は、いずれの項目も第 I 期及び全

期間で改善を示した。

- 第 I 期の卵巣チョコレート嚢胞体積及び子宮体積は、KLH-2109 50 mg 群から縮小傾向を示し、75 及び 100 mg 群でさらに縮小した。
  また、12 週時以降も用量に応じた縮小傾向を示し、治療期終了時の卵巣チョコレート嚢胞体積及び子宮体積は、KLH-2109 50 mg 群から縮小傾向を示し、75 及び 100 mg 群でさらに縮小した。
  なお、リュープロレリン酢酸塩群の卵巣チョコレート嚢胞体積及び子宮体積は、いずれも第 I 期及び全期間で縮小した。
- QOL 評価（EHP-30）のドメイン（Pain、Control and Powerlessness、Emotional Well-being、Social Support 及び Self-Image）ごとのスコアは、KLH-2109 投与群でいずれのドメインも用量に応じた改善傾向を示した。
  なお、リュープロレリン酢酸塩群の QOL 評価（EHP-30）は、いずれのドメインでも第 I 期及び全期間で改善を示した。
- 第 I 期の PGIC の全般的症状は、KLH-2109 投与群で用量依存的な改善を示し、第 I 期終了時の全般的症状が「良くなった」及び「非常によくなった」であった症例の割合は、プラセボ群 9.6 及び 2.4%に対し、KLH 2109 25 mg 群 19.7 及び 9.2%、50 mg 群 34.1 及び 11.0%、75 mg 群 37.5 及び 25.0%、100 mg 群 24.1 及び 34.9%であり、いずれの KLH-2109 投与群もプラセボ群に対して有意に改善した（2 標本 Wilcoxon 検定、KLH-2109 25 mg 群 P=0.001、50、75 及び 100 mg 群 P<0.001）。
  また、PGIC の全般的症状は 12 週時以降も用量依存的な改善を示した。
  なお、リュープロレリン酢酸塩群の PGIC の全般的症状は、第 I 期及び全期間で改善を示した。
- 第 I 期の鎮痛薬の使用率は、KLH-2109 投与群で投与開始 4 週時から用量依存的に低下した。
  第 I 期終了時の鎮痛薬の使用率変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群−2.96±9.53%に対して、KLH-2109 25 mg 群−8.62±12.28%、50 mg 群−7.84±15.05%、75 mg 群−10.26±12.52%及び 100 mg 群−14.83±16.41%であり、いずれの KLH-2109 投与群もプラセボ群に対して有意に低下した（2 標本 t 検定、KLH-2109 25 mg 群 P=0.001、50 mg 群 P=0.012、75 及び 100 mg 群 P<0.001）。
  また、鎮痛薬の使用率は、24 週時まで用量依存的に低下した。
  なお、リュープロレリン酢酸塩群の鎮痛薬の使用率は、第 I 期及び全期間で低下した。
- 内分泌学的検査（LH、FSH、エストラジオール及びプロゲステロン）のうち、エストラジオールはプラセボ群に対し KLH-2109 投与群で用量依存的に低下し、第 I 期終了時の測定値（平均値±標準偏差、以下同様）はプラセボ群 114.1±94.0 ng/L に対して、KLH-2109 25 mg 群 90.4±75.3 ng/L、50 mg 群 88.6±84.4 ng/L、75 mg 群 60.7±65.9 ng/L 及び 100 mg 群 41.1±55.8 ng/L であった。
  また、治療期終了時のエストラジオールの測定値は KLH-2109 25 mg 群 114.1±125.7 ng/L、50 mg 群 89.8±89.7 ng/L、75 mg 群 52.2±58.7 ng/L 及び 100 mg 群 55.0±105.3 ng/L であった。治験薬投与終了後は上昇し、後観察期 4 週時の測定値は、KLH-2109 25 mg 群 159.2±133.5 ng/L、50 mg 群 172.6±114.1 ng/L、75 mg 群 187.3±133.5 ng/L 及び 100 mg 群 148.7±121.4 ng/L まで回

復した。

なお、リュープロレリン酢酸塩群のエストラジオールの測定値は、第 I 期終了時、治療期終了時及び後観察期 4 週時で 20.9±49.3、13.1±6.1 及び 49.4±84.3 ng/L であった。

- Anchor Method を用いたレスポンダー解析の結果、第 I 期終了時の骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量が、Moderately Important の Cutoff 値以下であった被験者を奏効例としたときの奏効率は、プラセボ群 27.9%に対して、KLH-2109 25 mg 群 36.4%、50 mg 群 43.5%、75 mg 群 52.7%及び 100 mg 群 66.7%であり、KLH-2109 50 mg 以上の群でプラセボ群に対する有意差が認められた（Fisher の直接確率計算法、KLH-2109 50 mg 群 P=0.038、75 mg 群 P=0.001 及び 100 mg 群 P<0.001）。

  また、第 I 期終了時の骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量が、Moderately Important の Cutoff 値以下及び第 I 期終了時の鎮痛薬の使用率が 0 週時に比べ不変又は低下した被験者を奏効例としたときの奏効率は、プラセボ群 26.7%に対して、KLH-2109 25 mg 群 33.8%、50 mg 群 42.4%、75 mg 群 52.7%及び 100 mg 群 66.7%であり、KLH-2109 50 mg 以上の群でプラセボ群に対する有意差が認められた（Fisher の直接確率計算法、KLH-2109 50 mg 群 P=0.037、75 mg 群 P=0.001 及び 100 mg 群 P<0.001）。

  なお、リュープロレリン酢酸塩の第 I 期終了時の骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量が、Moderately Important の Cutoff 値以下であった被験者を奏効例としたときの奏効率は 72.1%、第 I 期終了時の骨盤痛に対する平均 NRS スコア変化量が、Moderately Important の Cutoff 値以下及び第 I 期終了時の鎮痛薬の使用率が 0 週時に比べ不変又は低下した被験者を奏効例としたときの奏効率は 72.1%であった。

2.7.6.19.5 薬物動態

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

2.7.6.19.6 安全性

有害事象及び副作用の発現状況を 2.7.6.21 付録の表 2.7.6.21-13～表 2.7.6.21-18 に示した。

- 第 I 期の有害事象の発現率は、プラセボ群 45.3%（39/86 例）に対して、KLH-2109 25 mg 群 51.3%（40/78 例）、50 mg 群 60.5%（52/86 例）、75 mg 群 70.1%（54/77 例）、及び 100 mg 群 75.3%（64/85 例）であり、発現率に用量依存的な増加が認められた（χ^2 検定、P<0.001）。また、発現率のプラセボ群との群間差[両側 95%信頼区間]は、KLH-2109 25 mg 群 5.9% [−9.4、21.2]、50 mg 群 15.1% [0.4、29.9]、75 mg 群 24.8% [10.1、39.5]及び 100 mg 群 29.9% [16.0、43.9]であり、KLH-2109 75 mg 以上の群でプラセボ群に対する有意差が認められた（Fisher の直接確率計算法、KLH-2109 75 mg 群 P=0.001 及び 100 mg 群 P<0.001）。

  なお、リュープロレリン酢酸塩群の第 I 期の有害事象の発現率は、93.0%（40/43 例）であっ

た。

- 第 I 期の副作用の発現率は、プラセボ群 18.6%（16/86 例）に対して、KLH-2109 25 mg 群 29.5%（23/78 例）、50 mg 群 40.7%（35/86 例）、75 mg 群 53.2%（41/77 例）、及び 100 mg 群 60.0%（51/85 例）であり、発現率に用量依存的な増加が認められた（χ^2 検定、P<0.001）。また、発現率のプラセボ群との群間差[両側 95%信頼区間]は、KLH-2109 25 mg 群 10.9% [−2.2、23.9]、50 mg 群 22.1% [8.8、35.3]、75 mg 群 34.6% [20.8、48.5]及び 100 mg 群 41.4% [28.1、54.7]であり、KLH-2109 50 mg 以上の用量でプラセボ群に対する有意差が認められた（Fisher の直接確率計算法、KLH-2109 50 mg 群 P=0.002、75 mg 及び 100 mg 群 P<0.001）。
  なお、リュープロレリン酢酸塩群の第 I 期の副作用の発現率は、90.7%（39/43 例）であった。
- 全期間の有害事象の発現率は、KLH-2109 25 mg 群 70.5%（55/78 例）、50 mg 群 72.1%（62/86 例）、75 mg 群 81.8%（63/77 例）、及び 100 mg 群 89.4%（76/85 例）であり、用量依存的な増加が認められた。
  なお、リュープロレリン酢酸塩群の全期間の有害事象の発現率は、97.7%（42/43 例）であった。
- 全期間の副作用の発現率は、KLH-2109 25 mg 群 41.0%（32/78 例）、50 mg 群 44.2%（38/86 例）、75 mg 群 58.4%（45/77 例）、及び 100 mg 群 64.7%（55/85 例）であり、用量依存的な増加が認められた。
  なお、リュープロレリン酢酸塩群の全期間の副作用の発現率は、95.3%（41/43 例）であった。
- 第 I 期、いずれかの KLH-2109 投与群で 5%以上認められた副作用は「不正子宮出血」、「ほてり」、「月経過多」、「頭痛」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」であり、それぞれの発現率は、プラセボ、KLH-2109 25、50、75 及び 100 mg 群の順に、「不正子宮出血」9.3、12.8、22.1、26.0 及び 25.9%、「ほてり」2.3、1.3、9.3、11.7 及び 22.4%、「月経過多」2.3、1.3、4.7、9.1 及び 15.3%、「頭痛」1.2、6.4、4.7、3.9 及び 5.9%、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」0.0、0.0、2.3、6.5 及び 5.9%、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」0.0、0.0、2.3、5.2 及び 4.7%であった。
  なお、リュープロレリン酢酸塩群で 5%以上認められた副作用及びその発現率は「不正子宮出血」60.5%、「ほてり」53.5%、「月経過多」11.6%、「多汗症」11.6%及び「頭痛」7.0%であった。
- 全期間、いずれかの KLH-2109 投与群で 5%以上認められた副作用は「不正子宮出血」、「ほてり」、「月経過多」、「頭痛」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「浮動性めまい」であり、それぞれの発現率は、KLH-2109 25、50、75 及び 100 mg 群の順に、「不正子宮出血」19.2、23.3、27.3 及び 30.6%、「ほてり」3.8、9.3、18.2 及び 24.7%、「月経過多」6.4、7.0、11.7 及び 17.6%、「頭痛」6.4、4.7、3.9 及び 7.1%、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」0.0、2.3、6.5 及び 8.2%、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」0.0、2.3、6.5 及び 4.7%、「浮動性めまい」3.8、1.2、5.2 及び 1.2%であった。
  なお、全期間、リュープロレリン酢酸塩群で 5%以上認められた副作用及びその発現率は「不正子宮出血」60.5%、「ほてり」58.1%、「月経過多」11.6%、「多汗症」11.6%、「頭痛」11.6%、「筋骨格硬直」7.0%、「動悸」7.0%及び「N-テロペプチド」7.0%であった。

- 第 I 期、副作用の程度別の発現状況はプラセボ群「軽度」22 件及び「中等度」2 件、KLH-2109 25 mg 群「軽度」33 件、「中等度」1 件及び「高度」1 件、50 mg 群「軽度」73 件及び「中等度」2 件、75 mg 群「軽度」89 件及び「中等度」1 件、100 mg 群「軽度」115 件及び「中等度」4 件であった。程度が「高度」であった事象は「くも膜下出血」であった。
  なお、リュープロレリン酢酸塩群で第 I 期に発現した副作用の程度別の発現状況は「軽度」76 件及び「中等度」7 件であった。
- 全期間、副作用の程度別の発現状況は KLH-2109 25 mg 群「軽度」55 件、「中等度」1 件及び「高度」2 件、50 mg 群「軽度」98 件及び「中等度」2 件、75 mg 群「軽度」119 件及び「中等度」2 件、100 mg 群「軽度」151 件及び「中等度」6 件であった。程度が「高度」であった事象は「くも膜下出血」及び「月経過多」であった。
  なお、リュープロレリン酢酸塩群で全期間に発現した副作用の程度別の発現状況は「軽度」100 件及び「中等度」9 件であった。
- 重篤な有害事象は KLH-2109 投与中に 6 例 6 件認められ、その内訳は KLH-2109 25 mg 群「くも膜下出血」及び「月経過多」、50 mg 群「腹膜炎」及び「扁桃炎」、75 mg 群「憩室炎」、P-75 mg 群「下腹部痛」各 1 件であった。「くも膜下出血」及び「月経過多」は治験薬との因果関係ありと判断された。また、プラセボ投与中に 1 例 1 件「頭位性回転性めまい」が認められた。後観察期における重篤な有害事象として、KLH-2109 25 mg 群に 1 例 1 件「不正子宮出血」が認められた。なお、本治験で死亡例は認められなかった。
- 臨床検査値、バイタルサイン及び体重に臨床的に問題となる変動及び所見は認められなかった。また、中止の原因となった 12 誘導心電図所見の有害事象が KLH-2109 50 mg 群に 1 件認められたが、その他 12 誘導心電図に臨床的に問題となる所見は認められなかった。
- 24 週時の腰椎の骨密度変化率平均値[両側 95%信頼区間]は、KLH-2109 25 mg 群−0.8115 [−1.3570、−0.2660]、50 mg 群−1.2406 [−1.7332、−0.7481]、75 mg 群−2.7350 [−3.2867、−2.1833]及び 100 mg 群−3.5393% [−4.2584%、−2.8201%]であり、用量依存的に低下した。また、24 週時の大腿骨近位部の骨密度変化率は、KLH-2109 25 mg 群−0.1797 [−0.9527、0.5933]、50 mg 群−0.7534 [−1.1992、−0.3077]、75 mg 群−1.4509 [−1.9670、−0.9347]及び 100 mg 群−2.0865% [−2.6691%、−1.5040%]であり、用量依存的に低下した。
  なお、リュープロレリン酢酸塩群の 24 週時の腰椎及び大腿骨近位部の骨密度変化率平均値は、−4.4217 [−5.1649、−3.6785]及び−2.1128% [−2.8042%、−1.4213%]であった。
- 0 週時及び治療期終了時の性器出血ありの日数の割合（平均値±標準偏差）は、全程度で KLH-2109 25 mg 群 28.65±11.76 及び 22.14±14.60%、50 mg 群 26.43±10.28 及び 22.35±16.25%、75 mg 群 23.53±7.08 及び 12.95±15.06%、100 mg 群 26.42±7.72 及び 8.57±12.44%であり、治療期を通して出血日数の割合は減少した。
  なお、リュープロレリン酢酸塩群の 0 週時及び治療期終了時の性器出血ありの日数の割合は、全程度で 27.48±9.79 及び 1.04±4.56%であった。
- 再来月経までの日数（平均値±標準偏差）は、KLH-2109 25 mg 群 20.0±8.5 日、50 mg 群 25.3±10.9 日、75 mg 群 29.0±7.5 日及び 100 mg 群 31.9±24.0 日であり、KLH-2109 投与例のほとんどが 56 日以下であった。
  なお、リュープロレリン酢酸塩群の再来月経までの日数は 98.7±17.9 日であり、56 日超が

97.7%であった。

2.7.6.19.7 結論

子宮内膜症患者を対象として、KLH-2109 25、50、75、100 mg を 12 週間経口投与したときの有効性及び安全性の用量反応関係を検討した結果、主要評価項目である骨盤痛に対する平均 NRS スコアは用量依存的に改善し、その他いずれの有効性評価項目も用量に応じた改善傾向を示した。安全性では、低エストロゲン症状と推察される事象及び異常子宮出血が比較的高頻度に認められたが、程度はほとんどが軽度であり KLH-2109 100 mg 投与までの忍容性が確認された。

さらに、24 週まで経口投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討した結果、骨盤痛に対する平均 NRS スコア及びその他いずれの有効性評価項目も改善効果は 24 週まで維持された。安全性では、12 週以上の投与による副作用発現の増加は認められず、KLH-2109 100 mg 24 週間投与までの忍容性が確認された。

また、参照薬であるリュープロレリン酢酸塩に対して、骨盤痛に対する平均 NRS スコアは KLH-2109 100 mg でリュープロレリン酢酸塩と同程度の改善を示した。安全性では、KLH-2109 のいずれの用量も、リュープロレリン酢酸塩と比較して副作用の発現は少なくその程度も軽度であり、骨密度の減少も軽度であった。

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

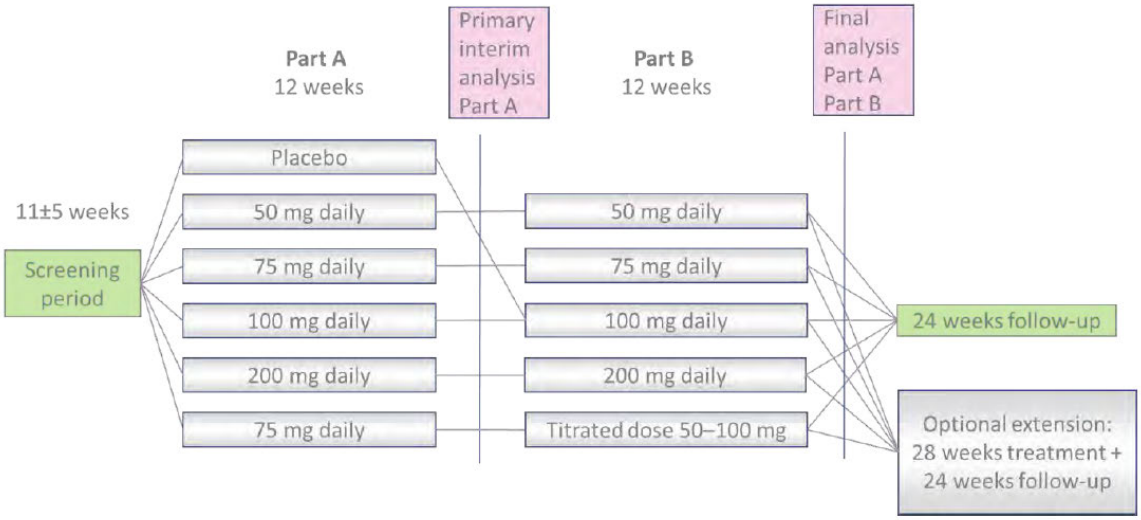
添付資料 5.3.5.4.5（参考資料）

本項ではメインパート（治療期 24 週間）の結果を示した。メインパート終了後フォローアップ期に移行した被験者の 24 週時から 48 週時の結果は CSR Addendum 1 に、延長パートに移行した被験者の 24 週時から 52 週時の結果は CSR Addendum 2 に、フォローアップ期（52 週時から 76 週時）の結果は CSR Addendum 3 に示した。

2.7.6.20.1 試験方法

治験の標題： A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b dose-ranging study to assess the efficacy and safety of OBE2109 in subjects with endometriosis associated pain.	
治験実施医療機関： 計 62 施設（米国、ポーランド、ロシア、ウクライナ）	
治験期間： 治験開始日：2016 年 10 月 11 日 治験終了日：2019 年 7 月 1 日	開発のフェーズ： 後期第 II 相
目的： 有効性（メインパート） 1. 主要目的 中等度から重度の疼痛を有する子宮内膜症患者を対象に、KLH-2109 を複数用量経口投与したときの骨盤痛の軽減に対する有効性について、プラセボを対照として評価する。 2. 副次目的 KLH-2109 を複数用量経口投与したときの以下の有効性について、プラセボを対照として評価する。 ・月経時（子宮出血がある日）及び非月経時（子宮出血がない日）の骨盤痛の軽減 ・性交痛（性交困難）の軽減 ・排便痛（排便困難）の軽減 ・日常生活動作への支障の軽減 ・modified Biberoglu & Behrman（mB&B）スケールに従って被験者が評価した自覚症状（月経困難症、非月経時の骨盤痛、性交痛）及び医師が評価した他覚所見（骨盤圧痛、骨盤硬結）の重症度の軽減 ・骨盤痛に使用する鎮痛薬の減少 ・子宮出血日数の割合及び程度の減少 ・QOL の改善、症状の改善及び重症度に対する被験者の印象 安全性（メインパート） 子宮内膜症患者を対象に、KLH-2109 の安全性及び忍容性を評価する。 薬物動態（PK）及び薬力学（PD）（メインパート） KLH-2109 の薬物動態及び KLH-2109 の曝露と疼痛、エストラジオール（E2）濃度、黄体形成ホルモン（LH）濃度及び骨密度との関係性を評価する。 有効性（延長パート） KLH-2109 を複数用量経口投与したときの以下の有効性の維持について評価する。 ・子宮内膜症関連の疼痛スコア ・日常生活動作への支障 ・骨盤痛に対する鎮痛薬の使用状況 ・子宮出血日数の割合及び程度 ・QOL の改善、症状の改善及び重症度に対する被験者の印象 安全性（延長パート） 疼痛を有する子宮内膜症患者を対象に、KLH-2109 を長期投与したときの安全性及び忍容性に関するデータを収集する。	
治験方法： 本試験は、疼痛を有する子宮内膜症患者を対象に、KLH-2109 の有効性及び安全性を評価する、後期第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量探索、並行群間比較試験である。 メインパートの試験期間（スクリーニング来院から試験終了時来院まで）は、最長 64 週間である。 本試験は 11±5 週間のスクリーニング期から開始した。スクリーニング期は少なくとも 2 回の月経周期を含み、子宮内膜症に伴う疼痛を評価した。スクリーニング期では、治験薬を投与しなかった。	

スクリーニング期間中に収集したデータから、Day 1 に適格性を確認した。被験者は Day 1 にプラセボ群、固定用量（FD）群（KLH-2109 50 mg、75 mg、100 mg 又は 200 mg）又は titrated-dose（TD）群の 6 群のいずれかに無作為に割り付けられた。無作為化後には、24 週間の治療期（パート A 及びパート B 各 12 週間）及びそれに続く 24 週間のフォローアップ期へ移行した。
プラセボ群では、パート A でプラセボを 12 週間投与し、パート B で KLH-2109 100 mg を 12 週間投与した。
TD 群では、パート A で KLH-2109 75 mg を 12 週間投与し、パート B で血清 E2 濃度により漸増（100 mg）、漸減（50 mg）又は用量を維持し、12 週間投与した。平均血清 E2 濃度が 20 pg/mL 未満の被験者は 50 mg に漸減、50 pg/mL を超える被験者は 100 mg に漸増、20～50 pg/mL の被験者は 75 mg を維持した。平均血清 E2 濃度は、4 及び 8 週時の血清 E2 濃度の平均値とした。盲検性を維持するため、血清 E2 濃度は治験担当医師、治験依頼者及び被験者に報告しなかった。
すべての被験者がパート A を終了した後、中間解析を行った。すべての被験者がパート B を終了した後、24 週時までのデータの最終解析を行った。パート A、B ともに、解析前に全データのデータベースへの入力、データクリーニング及びデータロックを行った。治験担当医師、被験者、治験依頼者及び開発業務受託機関（CRO）の担当者に対し、24 週時（パート B 終了）まで投与群の盲検性を維持した。
パート B 終了後、24 週間のフォローアップ期に移行した。また、KLH-2109 の投与継続を希望した被験者は、メインパート終了後に延長パートに移行した。延長パートには、パート A 及び B の全期間（24 週間）を終了した被験者のみが移行できた。延長パートでは、パート B 終了時に投与していた用量を維持したが、200 mg を投与していた被験者は 100 mg に減量した。治験担当医師、被験者及び CRO の担当者に対し、52 週時まで投与群の盲検性を維持した。
延長パート（24 週時から 52 週時までの 28 週間の投与期間）終了後には、24 週間のフォローアップ期（52 週時から 76 週時まで）に移行した。
延長パートに参加したすべての被験者が投与期間（52 週間）を終了し、全データのデータベースへの入力、データクリーニング及びデータロックを行った後、データの解析を行った。



(Source: 5.3.5.4.5 Figure 9-2)

被験者数（計画時及び解析時）：
1) 計画時：
米国、ポーランド、ウクライナ、ロシアの約 60 施設で、女性被験者 330 例とする。

2) 解析時：
Randomized Set： 328 例
Safety Set（SS）：327 例
Full Analysis Set（FAS）：323 例
Week 12 Per Protocol Set（PPS）：283 例
Week 12 PK Set ：237 例
Week 24 PK Set ：265 例
Week 12 PKPD Set：283 例
Week 24 PKPD Set：268 例

主な診断及び組入れ基準：
メインパート
1) 選択基準
1. スクリーニングの 10 年前までに実施した直近の外科的診断（可能な場合は組織学的診断）で、骨盤内の子宮内膜症と診断された患者

2. スクリーニング期間中に中等度から重度の子宮内膜症関連の疼痛を有する患者
3. 正常な月経周期が認められている患者
4. スクリーニング時の BMI が 18 kg/m^{2}以上である患者

2) 除外基準
1. 妊娠中、授乳中又は本試験の投与期間中に妊娠を希望する患者
2. スクリーニング前 60 日以内に、子宮内膜症に対する外科的治療を受けた患者
3. 子宮内膜症に対して GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストの治療効果が得られなかった患者
4. 骨粗鬆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
5. 子宮内膜症に起因しない慢性骨盤痛を有し、鎮痛薬の常用又は継続的な治療を必要とすると治験担当医師が判断した患者、又は子宮内膜症に基づく疼痛の評価に支障を来すと考えられる慢性骨盤痛を有する患者

延長パート

1) 選択基準
1. メインパートのパート A 及び B を完了した患者

2) 除外基準
1. 妊娠中、授乳中、又は本試験の投与期間中に妊娠を希望する患者
2. メインパート中に大腿骨近位部（頚部）、大腿骨近位部（total hip）又は腰椎のいずれかで骨密度が 7%を超えて低下した患者、又は 24 週時の DXA で Z スコアが−2.5 以下であった患者

治験薬：

1. 被験薬

KLH-2109：50 mg、75 mg 及び 100 mg のフィルムコーティング錠

2. 対照薬

プラセボ：50 mg、75 mg 及び 100 mg のフィルムコーティング錠

投与期間：

本試験は、メインパート及び任意参加の延長パートから構成される。メインパートは、11±5 週間のスクリーニング期、24 週間の治療期（パート A 及びパート B 各 12 週間）及び 24 週間のフォローアップ期で構成される。パート B 終了後、希望した被験者は 28 週間の治療期及び 24 週間のフォローアップ期から構成される延長パートへ移行した。

評価基準：

メインパート

1) 有効性評価項目

スクリーニング後、治療期では Day 1、4、8、12、16、20 及び 24 週時に、フォローアップ期では 28、36 及び 48 週時に来院した。

1. 主要評価項目

・治療期 12 週時の、VRS（0～3 の 4 段階）で評価した平均骨盤痛スコア（過去 4 週間に報告された毎日のスコアの平均値）がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合

2. 副次評価項目

・4、8、16、20、24、28、32 及び 36 週時の、VRS で評価した平均骨盤痛スコア（過去 4 週間に報告された毎日のスコアの平均値）がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合
・4、8、12、16、20、24、28、32 及び 36 週時の、NRS（0～10 の 11 段階）で評価した平均骨盤痛スコア（過去 4 週間に報告された毎日のスコアの平均値）がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合
・4、8、12、16、20、24、32 及び 36 週時の、NRS 及び VRS で評価した過去 4 週間の月経時及び非月経時の平均骨盤痛スコアがベースラインから 30%以上減少した被験者の割合
・4、8、12、16、20、24、28、32 及び 36 週時の、NRS 及び VRS で評価した過去 4 週間の月経時、非月経時及びすべての日の平均骨盤痛スコア
・4、8、12、16、20、24、28、32 及び 36 週時の、NRS で評価した最大骨盤痛スコアの平均値（過去 4 週間に報告された骨盤痛スコアのうち、最も高い 5 つのスコアの平均値）
・4、8、12、16、20、24、28、32 及び 36 週時の、過去 4 週間の無月経率（子宮出血がない又は点状出血のみである被験者の割合）
・4、8、12、16、20、24、28、32 及び 36 週時の、過去 4 週間の子宮出血日数（点状出血を除く）
・4、8、12、16、20、24、28、32 及び 36 週時の、NRS 及び VRS で評価した平均性交痛スコア（過去 4 週間に報告された毎日のスコアの平均値）
・4、8、12、16、20、24、28、32 及び 36 週時の、NRS で評価した平均排便痛スコア（過去 4 週間に報告された 1 週間ごとのスコアの平均値）
・4、8、12、16、20、24、28、32 及び 36 週時の、過去 4 週間の骨盤痛に対する鎮痛薬の使用状況
・4、8、12、16、20、24、28、32 及び 36 週時の、過去 4 週間の骨盤痛に対する鎮痛薬の使用日数
・4、8、12、16、20、24、28、32 及び 36 週時の、過去 4 週間に骨盤痛（VRS による評価）を認めた日数
・4、8、12、16、20、24、28、32 及び 36 週時の、過去 4 週間に中等度から重度の骨盤痛（VRS による評価）を認めた日数
・4、8、12、16、20、24、28、32 及び 36 週時の、NRS で評価した過去 4 週間の日常生活動作への支障の平均スコア

・スクリーニング、12、24、28、32 及び 36 週時の、mB&B スケールに従って被験者が評価した自覚症状（月経困難症、非月経時の骨盤痛、性交痛）及び医師が評価した他覚所見（骨盤圧痛、骨盤硬結）の重症度
・12、24 及び 36 週時の EHP-30 スコア
・12、24 及び 36 週時の PGIC スコア
・4、8、12、16、20、24、28、32 及び 36 週時の、過去 4 週間の重症度に対する被験者の印象
・延長パートに参加していない被験者の投与終了から月経回復までの期間

2) 安全性評価項目
・12、24 及び 48 週時の、大腿骨近位部（頚部）、大腿骨近位部（total hip）及び腰椎の骨密度（DXA 法）のベースラインと比較した変化
・TEAE の発現割合及び重症度
・4、8、12、16、20、24、28 及び 36 週時の、臨床検査（血液学、凝固パラメータ、生化学、ホルモン、脂質及び尿検査）のベースラインと比較した変化
・12 及び 24 週時の、生検により組織学的に評価した子宮内膜のベースラインと比較した病理学的変化（24 週時に生検を実施しなかった場合又は 24 週時に良性子宮内膜と診断されなかった場合は 36 週時にも評価する）
・その他の安全性パラメータ（体重、バイタルサイン、婦人科学的検査、乳房検査及び子宮内膜厚）のベースラインと比較した変化

3) 薬物動態及び薬力学評価項目
・Day 1 の投与前及び投与 1.5～2 時間後、4 及び 16 週時の投与前、8、12、20 及び 24 週時の投与後に測定した KLH-2109 及び KP017（主要代謝物）の血漿中濃度

延長パート
1) 安全性評価項目
・52 及び 76 週時の大腿骨近位部（頚部）、大腿骨近位部（total hip）及び腰椎の骨密度（DXA 法）
・TEAE の発現割合及び重症度
・38、52 及び 64 週時の臨床検査（血液学、凝固パラメータ、生化学、ホルモン、脂質及び尿検査）のベースラインと比較した変化
・38 及び 52 週時の、生検により組織学的に評価した子宮内膜のベースラインと比較した病理学的変化（52 週時に生検を実施しなかった場合又は 52 週時に良性子宮内膜と診断されなかった場合は 64 週時にも評価する）
・その他の安全性パラメータ（体重、バイタルサイン、婦人科学的検査、乳房検査及び子宮内膜厚）のベースラインと比較した変化

2) 有効性評価項目
延長パートでは 28、32、36、40、44、48 及び 52 週時に、延長パート後のフォローアップ期間では 56、60 及び 64 週時に来院した。
・28、32、36、40、44、48、52、56、60 及び 64 週時の、VRS で評価した平均骨盤痛スコア（過去 4 週間に報告された毎日のスコアの平均値）がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合
・28、32、36、40、44、48、52、56、60 及び 64 週時の、NRS で評価した平均骨盤痛スコア（過去 4 週間に報告された毎日のスコアの平均値）がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合
・28、32、36、40、44、48、52、56、60 及び 64 週時の、NRS 及び VRS で評価した過去 4 週間の月経時及び非月経時の平均骨盤痛スコアがベースラインから 30%以上減少した被験者の割合
・28、32、36、40、44、48、52、56、60 及び 64 週時の、NRS 及び VRS で評価した過去 4 週間の月経時、非月経時及びすべての日の平均骨盤痛スコア
・28、32、36、40、44、48、52、56、60 及び 64 週時の、NRS で評価した最大骨盤痛スコアの平均値（過去 4 週間に報告された骨盤痛スコアのうち、最も高い 5 つのスコアの平均値）
・28、32、36、40、44、48、52、56、60 及び 64 週時の、過去 4 週間の無月経率（子宮出血がない又は点状出血のみである被験者の割合）
・28、32、36、40、44、48、52、56、60 及び 64 週時の、過去 4 週間の子宮出血日数（点状出血を除く）
・28、32、36、40、44、48、52、56、60 及び 64 週時の、NRS 及び VRS で評価した平均性交痛スコア（過去 4 週間に報告された毎日のスコアの平均値）
・28、32、36、40、44、48、52、56、60 及び 64 週時の、NRS で評価した月ごとの平均排便痛スコア（過去 4 週間に報告された 1 週間ごとのスコアの平均値）
・28、32、36、40、44、48、52、56、60 及び 64 週時の、過去 4 週間の骨盤痛に対する鎮痛薬の使用状況
・28、32、36、40、44、48、52、56、60 及び 64 週時の、過去 4 週間の骨盤痛に対する鎮痛薬の使用日数
・28、32、36、40、44、48、52、56、60 及び 64 週時の、過去 4 週間に骨盤痛（VRS による評価）を認めた日数
・28、32、36、40、44、48、52、56、60 及び 64 週時の、過去 4 週間に中等度から重度の骨盤痛（VRS による評価）を認めた日数

・28、32、36、40、44、48、52、56、60 及び 64 週時の、NRS で評価した過去 4 週間の日常生活動作への支障の平均スコア ・28、32、36、40、44、48、52、56、60 及び 64 週時の、過去 4 週間の重症度に対する被験者の印象 ・38、52 及び 64 週時に、mB&B スケールに従って被験者が評価した自覚症状（月経困難症、非月経時の骨盤痛、性交痛）及び医師が評価した他覚所見（骨盤圧痛、骨盤硬結）の重症度 ・38、52 及び 64 週時の EHP-30 及び PGIC スコア ・投与終了から月経回復までの期間 3) 薬物動態及び薬力学評価項目 ・38 及び 52 週時の投与後に測定した KLH-2109 及び KP017 の血漿中濃度 ・38、52 及び 64 週時の血清 E2、プロゲステロン（P4）及び LH 濃度
統計手法： パート A の解析では、75 mg FD 群及び 75 mg TD 群のデータを合算して KLH-2109 75 mg 群とした。すべての仮説検定及び信頼区間（CI）では、第一種の過誤確率を 5%とした両側検定及び両側 CI を用いた。本試験では多重性の調整は行わなかった。 主要評価項目の解析では、反復測定された 2 値データに対し、モデルに群、時期、ベースライン、時期と群の交互作用及び時期とベースラインの交互作用項を含む一般化推定方程式を用いた一般化線形モデルによる解析を行った。 原則として、連続量の評価項目の群間比較では、データの分布に依存して共分散分析（反復測定データに対しては反復測定混合効果モデル）又は Wilcoxon の順位和検定による解析を行った。2 値データの評価項目の群間比較では一般化線形モデル（反復測定データ）及びカイ二乗検定による解析を行った。カウントデータ（日数など）の群間比較においても一般化線形モデル（反復測定データ）による解析を行った。 必要な場合は、解析前にデータを対数変換した。得られた結果（平均値の差とその CI）は逆変換を行い、幾何平均の比で示した。 すべての有効性及び安全性評価項目は、各群及び全体、また該当する場合は各時点の記述統計量により要約した。 安全性と忍容性のプロファイルはベースラインとの比較で評価し、該当する場合は群間差と記述統計量を示した。 血漿中濃度の記述統計量には、（算術及び幾何）平均値、標準偏差、中央値、第 1 及び第 3 四分位点、最小値 、最大値、変動係数（CV%）及び例数を示した。 薬物動態／薬力学の関係性は、Week 24 PK Set 及び Week 24 PKPD Set を対象に血漿中 KLH-2109 濃度及び PD パラメータ（血清 E2、P4、LH、VRS による骨盤痛の評価及び骨密度）を用いてグラフ化し、視覚的に評価した。血清 E2 値と PD パラメータ（VRS による骨盤痛の評価及び骨密度）の関係性を検討した。

2.7.6.20.2 被験者の内訳

スクリーニングを受けた 716 例のうち、Randomized Set は 328 例であり、SS には 327 例が採用された。高血圧の有害事象により治験薬を投与されなかった 1 例が SS から除外された。

FAS には 323 例が採用され、Randomized Set のうち、治験実施計画書の重大な不遵守のため試験中止となった 5 例が除外された。

Week 12 PPS には 283 例が採用され、45 例が除外された。除外された理由は、重要な治験実施計画書からの逸脱が 28 例、中止が 17 例であった。

Week 12 PK Set には 237 例が採用され、91 例が除外された。除外された理由は、重要な治験実施計画書からの逸脱が 18 例、中止が 19 例であり、プラセボ群であった 54 例も除外された。

Week 24 PK Set には 265 例が採用され、63 例が除外された。除外された理由は、重要な治験実施計画書からの逸脱が 28 例、中止が 35 例であった。

Week 12 PKPD Set には 283 例が採用され、45 例が除外された。除外された理由は、重要な治験実施計画書からの逸脱が 20 例、中止が 25 例であった。

Week 24 PKPD Set には 268 例が採用され、60 例が除外された。除外された理由は、重要な治験実施計画書からの逸脱が 28 例、中止が 32 例であった。

2.7.6.20.3 有効性

- 主要評価項目は、12 週時の VRS で評価した平均骨盤痛スコアの奏効率（過去 4 週間に報告

された毎日のスコアの平均値がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合）とした。平均骨盤痛スコアの奏効率は、プラセボ群 34.5%に対して、KLH-2109 50 mg 群 49.4%、75 mg 群 61.5%、100 mg 群 56.4%及び 200 mg 群 56.3%であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 75 mg、100 mg 及び 200 mg 群で統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.003、p=0.039 及び p＝0.034）。用量反応関係についての検定では、p 値は 0.009 であった。

- 12 週時の VRS で評価した月経時及び非月経時の平均骨盤痛スコアは同様の変化を示した。月経時の平均骨盤痛スコアの奏効率は、プラセボ群 28.5%に対して、KLH-2109 50 mg 群 43.3%、75 mg 群 68.2%、100 mg 群 68.6%及び 200 mg 群 78.9%であった（それぞれ p=0.141、p<0.001、p<0.001 及び p<0.001）。非月経時の平均骨盤痛スコアの奏効率は、プラセボ群 37.1%に対して、KLH-2109 50 mg 群 46.2%、75 mg 群 58.5%、100 mg 群 61.5%及び 200 mg 群 47.7%であった（それぞれ p=0.380、p=0.017、p=0.022 及び p=0.297）。KLH-2109 200 mg 群の非月経時の奏効率は 12 週時 47.7%であったが、8 週時では 57.0%（p=0.022）、24 週時では 72.7%であり、それぞれ KLH-2109 75 mg 及び 100 mg 群と同程度であった。
- VRS で評価した平均骨盤痛スコア、月経時の平均骨盤痛スコア及び非月経時の平均骨盤痛スコアは、4 週時より減少し、24 週時まで効果は維持又は増大した。4 週時の平均骨盤痛スコアの奏効率は、KLH-2109 50 mg 群 38.8%、75 mg 群 40.8%、100 mg 群 42.1%及び 200 mg 群 37.1%であった（それぞれ p=0.065、p=0.019、p=0.030 及び p=0.083）。24 週時の平均骨盤痛スコアの奏効率は、KLH-2109 50 mg 群 52.5%、75 mg 群 70.8%、100 mg 群 66.7%及び 200 mg 群 77.3%であった。24 週時の月経時及び非月経時の平均骨盤痛スコアは、KLH-2109 75 mg、100 mg 及び 200 mg 群で 12 週時と比較して同程度又は低かった。
- NRS による評価でも同様の結果が得られた。12 週時の NRS で評価した平均骨盤痛スコアの奏効率（過去 4 週間に報告された毎日のスコアの平均値がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合）は、プラセボ群 40.3%に対して、KLH-2109 50 mg 群 53.0%、75 mg 群 62.9%、100 mg 群 62.8%及び 200 mg 群 60.6%であった（それぞれ p=0.230、p=0.011、p=0.034 及び p=0.050）。KLH-2109 75 mg、100 mg 及び 200 mg 群では、奏効率と同様に、ベースラインからの変化量もプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.003、p=0.022 及び p=0.010）。KLH-2109 75 mg、100 mg 及び 200 mg 群では、24 週時に平均骨盤痛スコアはさらに減少し、高い奏効率を示した。平均骨盤痛スコアと同様に、月経時の平均骨盤痛スコアは、KLH-2109 75 mg、100 mg 及び 200 mg 群で、4 及び 12 週時にプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。一方、非月経時の平均骨盤痛スコアは、ベースラインからの変化量では KLH-2109 75 mg 群で、奏効率では KLH-2109 75 mg 及び 100 mg 群で、12 週時に統計学的に有意な差が認められた。24 週時の月経時及び非月経時の平均骨盤痛スコアは、KLH-2109 75 mg、100 mg 及び 200 mg 群で 12 週時と比較して同程度又はさらに減少した。
- 性交痛は、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で有意に改善した。VRS で評価した平均性交痛スコアは、プラセボ群を含むすべての群でベースラインと比べ 12 週時に減少した。KLH-2109 200 mg 群で−0.8 と最も大きく減少し、プラセボ群との差の調整済み平均値は−0.39 であり、統計学的に有意であった（p=0.023）。VRS で評価した性交痛スコアは、12 及び 24 週時でおおむね同程度減少した。また、NRS で評価した性交痛スコアもすべての群でベース

ラインと比べ 12 週時に減少したが、プラセボ群と KLH-2109 群との比較では統計学的に有意な差は認められなかった。NRS で評価した性交痛スコアはおおむね、12 週時と比較して 24 週時に大きく減少した。

- 排便痛は、プラセボ群と比較して KLH-2109 75 mg、100 mg 及び 200 mg 群で有意に改善した。12 週時のベースラインからの変化量は、プラセボ群−0.7、KLH-2109 50 mg 群−1.4、75 mg 群−1.9、100 mg 群−2.0 及び 200 mg 群−1.7 であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 75 mg、100 mg 及び 200 mg 群で統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.002、p=0.004 及び p=0.022）。24 週時の NRS で評価した排便痛スコアは、12 週時と比較して同程度又は大きく減少した。
- 12 週時の NRS で評価した最大骨盤痛スコアの平均値は、プラセボ群と比較して KLH-2109 75 mg、100 mg 及び 200 mg 群で統計学的に有意に減少した（いずれも p<0.001）。
- 12 週時の骨盤痛（VRS による評価）を認めた日数のベースラインからの変化量は、プラセボ群−3.0 日、KLH-2109 50 mg 群−4.9 日、75 mg 群−7.2 日、100 mg 群−5.6 日及び 200 mg 群−7.3 日であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 75 mg 及び 200 mg 群で統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p<0.001 及び p=0.008）。中等度から重度の骨盤痛を認めた日数のベースラインからの変化量は、プラセボ群−5.9 日、KLH-2109 50 mg 群−6.8 日、75 mg 群−9.1 日、100 mg 群−8.7 日及び 200 mg 群−8.3 日であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 75 mg 群で統計学的に有意な差が認められた（p=0.006）。骨盤痛を認めた日数は、24 週時にすべての KLH-2109 群でさらに減少し、KLH-2109 75 mg、100 mg 及び 200 mg 群で最も減少した。
- 12 週時の日常生活動作への支障の平均スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群−1.17、KLH-2109 50 mg 群−1.65、75 mg 群−2.06、100 mg 群−1.88 及び 200 mg 群−1.99 であった。プラセボ群と比較して KLH-2109 75 mg、100 mg 及び 200 mg 群でベースラインからの変化量が最も大きく、KLH-2109 75 mg 及び 200 mg 群では統計学的に有意な差が認められたが（それぞれ p=0.005 及び p=0.025）、100 mg 群では認められなかった（p=0.055）。24 週時の日常生活動作への支障の平均スコアは、すべての KLH-2109 群で 12 週時と比較して同程度又はさらに減少した。
- EHP-30 質問票（0～100 でスコアリング、スコアが低いほど良好な健康状態）では、Pain スコア、Control & Powerlessness スコア、Emotional Well-being スコア、Social Support スコア及び Self-Image スコアを評価した。12 週時のベースラインからの変化量は、Pain スコアで最も大きな減少が認められ、プラセボ群−6.6、KLH-2109 50 mg 群−17.3、75 mg 群−19.6、100 mg 群−20.4 及び 200 mg 群−20.3 であり、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で統計的に有意な差が認められた。Control & Powerlessness スコアも、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で 12 週時に統計学的に有意に減少した。Emotional Well-being スコアは 12 週時に、プラセボ群と比較して KLH-2109 50 mg 及び 200 mg 群で統計学的に有意に減少した。Social Support スコア及び Self–Image スコアも 12 週時に、プラセボ群と比較して KLH-2109 200 mg 群で統計学的に有意に減少した。24 週時の各スコアの平均値は、12 週時と比較して同程度又はわずかに減少した。
- 12 週時に PGIC スコアが改善した（「少し良くなった」、「良くなった」又は「非常に良くなった」と回答した）被験者の割合は、プラセボ群 65.1%、KLH-2109 50 mg 群 78.6%、75 mg

群 80.6%、100 mg 群 86.0%及び 200 mg 群 95.7%であり、プラセボ群と比較して 75 mg、100 mg 及び 200 mg 群で統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.048、p=0.024 及び p<0.001）。「良くなった」又は「非常に良くなった」と回答した被験者の割合は、プラセボ群 25.6%、KLH-2109 50 mg 群 35.7%、75 mg 群 49.0%、100 mg 群 48.8%及び 200 mg 群 56.5%であり、プラセボ群と比較して KLH-2109 75 mg、100 mg 及び 200 mg 群で統計学的に有意な差が認められた。

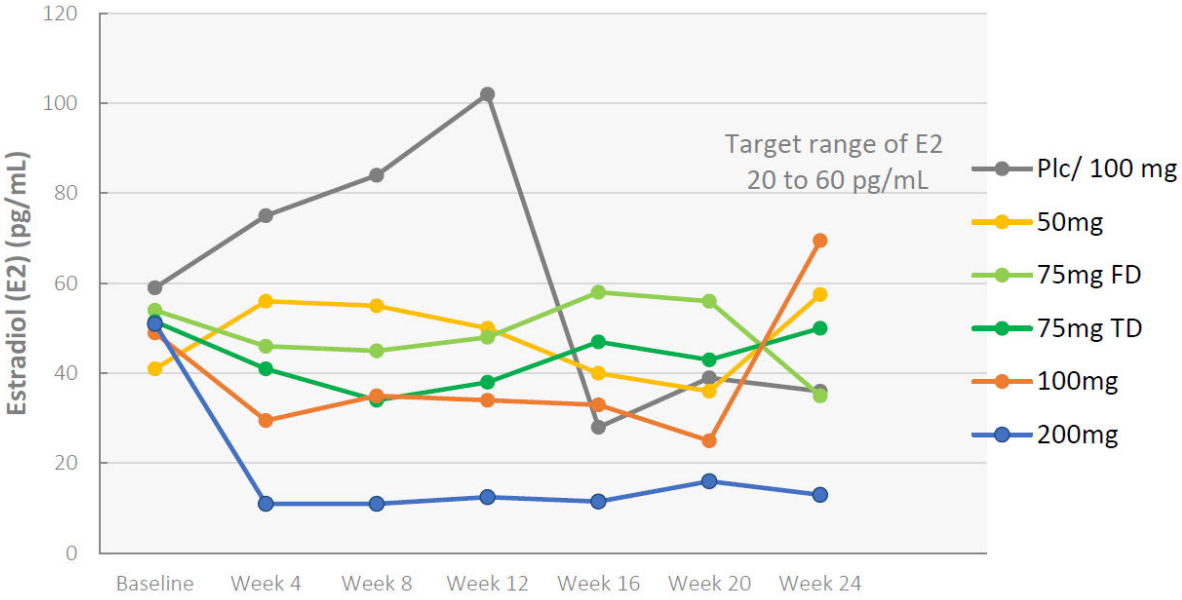
- 12 週時の子宮内膜症の重症度が重度であった被験者の割合は Day 1 と比較して減少し、プラセボ群 20.9%と比較して、すべての KLH-2109 群（4.2%～7.8%）で大きく減少した。子宮内膜症の重症度は、プラセボ群と比較してすべての KLH-2109 群で統計学的に有意に改善した。
- 12 週時の無月経率は、用量依存的に増加し、プラセボ群 4.3%に対し、KLH-2109 50 mg 群 11.1%、75 mg 群 36.3%、100 mg 群 55.8%及び 200 mg 群 80.9%であり、75 mg、100 mg 及び 200 mg 群で統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.247、p<0.001、p<0.001 及び p<0.001）。24 週時の無月経率は、KLH-2109 75 mg、100 mg 及び 200 mg 群で 12 週時と比較して同程度又は減少し、KLH-2109 の用量依存的に増加した。
- 12 週時の子宮出血日数は、KLH-2109 の用量が増加するにつれて減少した。プラセボ群と比較して、KLH-2109 50 mg、75 mg、100 mg 及び 200 mg 群で統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.008、p<0.001、p<0.001 及び p<0.001）。
- ベースラインでは、ほとんどの被験者が骨盤痛に対して鎮痛薬を使用しており、その割合はパート A の投与群で 95.6%～98.2%であった。12 週時の骨盤痛に対する鎮痛薬の使用状況は、プラセボ群 91.7%に対し、すべての KLH-2109 群で減少した（68.9%～76.1%）。鎮痛薬の使用率の低下は、プラセボ群と比較して KLH-2109 75 mg、100 mg 及び 200 mg 群で、統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.030、p=0.012 及び p=0.024）。24 週時の鎮痛薬の使用量は、12 週時よりおおむねわずかに減少した。
- KLH-2109 75 mg TD 群の有効性は 75 mg FD 群とほとんど変わらなかった。VRS 及び NRS で評価した平均骨盤痛スコア、月経時の平均骨盤痛スコア及び非月経時の平均骨盤痛スコアの、24 週時のベースラインからの変化量は、両群間で同程度であった。性交痛、排便痛及び鎮痛薬の使用状況のうち、性交痛スコアのベースラインからの変化量は、75 mg TD 群と比較して 75 mg FD 群で大きかったが、この差は用量調整前の 12 週時ですでに認められていた。無月経率及び子宮出血日数も、両群間でほとんど差はなかった。さらに、血清 E2 濃度が 20～60 pg/mL の範囲にある被験者の割合は、75 mg TD 群で 12 週以降も一貫して増加を示さず、24 週時では、75 mg TD 群 28.6%に対し 75 mg FD 群 34.5%であった。一方、75 mg TD 群では 75 mg FD 群と比較して、PGIC スコアと子宮内膜症の重症度に改善がみられた。24 週時の PGIC スコアが改善した被験者の割合は、75 mg TD 群 97.9%に対し、75 mg FD 群 76.6%であり、子宮内膜症の重症度が中等度又は重度であった被験者の割合は、75 mg TD 群 20.5%に対し、75 mg FD 群 41.7%であった。75 mg TD 群では 12 週時より用量調節を行ったが、24 週時に有効性のさらなる改善は示されなかった。

2.7.6.20.4 薬物動態及び薬力学

- 薬物動態評価では、治験実施計画書に規定した時点で、投与前後の KLH-2109 及び KP017 の血漿中濃度を測定した。平均濃度データから、KLH-2109 の薬物動態は予測可能で、用量依

存的であり、投与期間にわたり安定していることが示された。投与前後の濃度をグループ化したことによる顕著なばらつきが認められたが、KLH-2109 の曝露は用量に対し線形であると考えられた。KP017/KLH-2109 比及び KP017 曝露に時間依存的な変化がないことから、代謝に変化がないことが示された。

- KLH-2109 は用量依存的に LH を抑制し、E2 及び P4 濃度を低下させた。KLH-2109 は低用量で E2 を部分的に抑制し、20～60 pg/mL の範囲内に保ち（中央値は、KLH-2109 75 mg FD 群で 4 週時 46 pg/mL～24 週時 35 pg/mL）、200 mg で投与期間を通じてほぼ完全に E2 を抑制した（中央値は、4 週時 11 pg/mL～24 週時 13 pg/mL）（図 2.7.6.20.4-1）。12 及び 24 週時の血清中 E2 濃度を総合的に考慮すると、20～60 pg/mL の範囲にある被験者の割合は KLH-2109 75 mg 群で最も高かった。すべての KLH-2109 群のすべての時点で、血清中 P4 値の中央値は 3.0 nmol/L 未満であった。



(Source: 5.3.5.4.5 Synopsis)

図 2.7.6.20.4-1　　血清中 E2 濃度の推移

- 曝露反応関係では、血清中 E2 濃度はおおむね KLH-2109 の曝露と逆相関を示し、骨盤痛スコア及び骨密度などの他の評価項目と相関を示した。血漿中 KLH-2109 濃度と血清中 E2 濃度の相関には、抗ミュラー管ホルモン（AMH）及び BMI のカテゴリーによる影響はないと考えられた。24 週間の KLH-2109 の継続的な投与及び E2 抑制は、疼痛の改善の維持又はさらなる改善と関連があった。血漿中 KLH-2109 濃度及び血清中 E2 濃度は骨密度の減少と関連していた。KLH-2109 100 mg 以下の KLH-2109 の曝露及び E2 濃度は、24 週間の投与で臨床的に意義のある骨密度の低下をさせなかった。

2.7.6.20.5 安全性

- 24 週時の大腿骨近位部（頚部）、大腿骨近位部（total hip）及び腰椎の骨密度（DXA 法）は、KLH-2109 75 mg、100 mg 及び 200 mg 群で最も顕著にベースラインから減少した。大腿骨近位部（頚部）の骨密度の変化率（95% CI の下限）は、プラセボ/KLH-2109 100 mg 群 0.005%（−1.11%）、KLH-2109 50 mg 群−0.749%（−1.45%）、75 mg FD 群−0.334%（−1.08%）、75 mg TD

群−1.540%（−2.37%）、100 mg 群−0.986%（−1.88%）及び 200 mg 群−1.992%（−2.88%）であった。変化率を投与群内で比較した結果、KLH-2109 50 mg、75 mg TD、100 mg 及び 200 mg 群で統計学的に有意であった。大腿骨近位部（total hip）の骨密度の変化率（95% CI の下限）は、プラセボ/KLH-2109 100 mg 群 0.191%（−0.57%）、KLH-2109 50 mg 群−0.378%（−0.15%）、75 mg FD 群−0.457%（−1.06%）、75 mg TD 群−0.505%（−1.18%）、100 mg 群−0.278%（−0.88%）及び 200 mg 群−1.690%（−2.45%）であった。変化率を投与群内で比較した結果、KLH-2109 200 mg 群でのみ統計学的に有意な差が認められた。腰椎の骨密度の変化率（95% CI の下限）は、プラセボ/100 mg 群−0.929%（−1.71%）、KLH-2109 50 mg 群 0.137%（−0.83%）、75 mg FD 群−0.798%（−1.57%）、75 mg TD 群−1.000%（−1.71%）、100 mg 群−1.365%（−2.14%）及び 200 mg 群−2.602%（−3.56%）であった。変化率を投与群内で比較した結果、プラセボ/KLH-2109 100 mg、75 mg FD、75 mg TD、100 mg 及び 200 mg 群で統計学的に有意な差が認められた。

- 24 週時の大腿骨近位部（頚部）の骨密度の変化率（カテゴリー別）は、KLH-2109 200 mg 群を除き、ほとんどの被験者で、「変化なし又は増加」又は「3%以下の減少」であった。KLH-2109 200 mg 群の「3～5%以下の減少」であった被験者の割合は、「変化なし又は増加」又は「3%以下の減少」と同程度であった。「7%超の減少」であった被験者数は、KLH-2109 75 mg TD 群 2 例（4.8%）、100 mg 群 1 例（2.7%）及び 200 mg 群 2 例（5.3%）であった。大腿骨近位部（total hip）の骨密度の変化率（カテゴリー別）は、各群のほとんどの被験者で、「変化なし又は増加」又は「3%未満の減少」であった。「3%超の減少」であった被験者は、KLH-2109 200 mg 群で最も多く認められた。また、「7%超の減少」が KLH-2109 200 mg 群で 1 例（2.6%）に認められた。腰椎の骨密度の変化率（カテゴリー別）は、KLH-2109 200 mg 群を除き、各群のほとんどの被験者で、「変化なし又は増加」又は「3%以下の減少」であった。KLH-2109 200 mg 群では、ほとんどの被験者で 3%を超えて減少し、2 例（5.3%）で 7%を超えて減少した。
- ベースライン及び 24 週時の大腿骨近位部（頚部）、大腿骨近位部（total hip）及び腰椎の骨密度の Z スコアの中央値、四分位点及び範囲は、経時的に大きく変化しなかった。すべての群の Z スコアの中央値は、大腿骨近位部（頚部）−0.15～0.25、大腿骨近位部（total hip）−0.05～0.40 及び腰椎−0.30～0.25 であり、24 週時のベースラインからの変化量の中央値は、大腿骨近位部（頚部）−0.02～0.00、大腿骨近位部（total hip）−0.10～0.00 及び腰椎−0.30～0.00 であった。
- スクリーニングから 12 週時（パート A）までの TEAE の発現割合は、プラセボ群 54.5%、KLH-2109 50 mg 群 57.1%、75 mg 群 64.9%、100 mg 群 65.4%及び 200 mg 群 71.0%であり、用量依存的に増加した。治験薬との因果関係ありと判断された TEAE の発現割合は、プラセボ群 30.9%、KLH-2109 50 mg 群 28.6%、75 mg 群 36.8%、100 mg 群 34.6%及び 200 mg 群 54.4%であった。重度の TEAE の発現割合は、プラセボ群 10.9%、KLH-2109 50 mg 群 8.2%、75 mg 群 7.9%、100 mg 群 3.8%及び 200 mg 群 10.5%であり、用量依存的に増加する傾向は認められなかった。重篤な TEAE は 4 例（プラセボ群、KLH-2109 50 mg、100 mg 及び 200 mg 群各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。
- スクリーニング時から 24 週時（パート B）までの TEAE の発現割合は、プラセボ/KLH-2109

100 mg 群 72.7%、50 mg 群 71.4%、75 mg FD 群 74.1%、75 mg TD 群 78.6%、100 mg 群 76.9%及び 200 mg 群 77.2%であり、すべての群で同程度であった。治験薬との因果関係ありと判断された TEAE の発現割合は、プラセボ/KLH-2109 100 mg 群 43.6%、50 mg 群 34.7%、75 mg FD 群 44.8%、75 mg TD 群 42.9%、100 mg 群 46.2%及び 200 mg 群 57.9%であった。重度の TEAE の発現割合は、プラセボ/KLH-2109 100 mg 群 14.5%、50 mg 群 12.2%、75 mg FD 群 3.4%、75 mg TD 群 14.3%、100 mg 群 7.7%及び 200 mg 群 12.3%であり、用量依存的に増加する傾向は認められなかった。

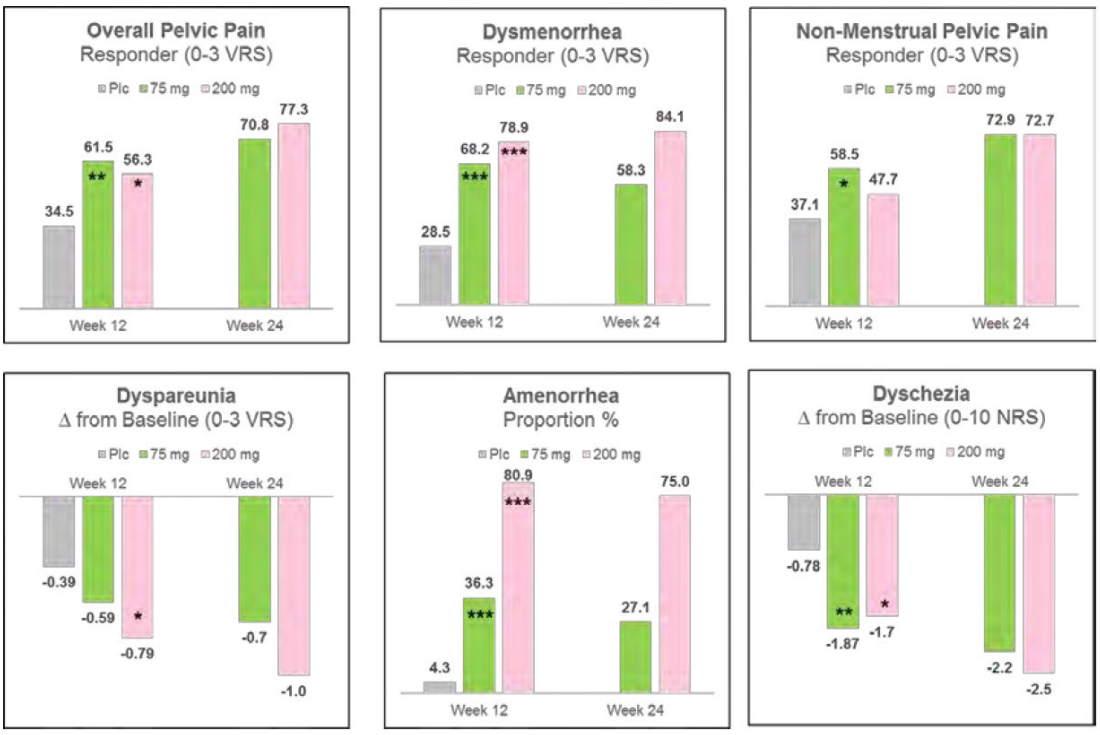
- 治験薬との因果関係ありと判断された主な TEAE は、ほてり及び頭痛であった。Day 1 から 12 週時までのほてりの発現割合は、プラセボ群 10.9%、KLH-2109 50 mg 群 14.3%、75 mg FD 群/TD 群 17.5%、100 mg 群 26.9%及び 200 mg 群 40.4%であり、頭痛の発現割合はプラセボ群 10.9%、50 mg 群 10.2%、75 mg FD 群/TD 群 10.5%、100 mg 群 9.6%及び 200 mg 群 15.8%であった。Day 1 から 24 週時までのほてりの発現割合は、プラセボ/KLH-2109 100 mg 群 20.0%、50 mg 群 18.4%、75 mg FD 群 19.0%、75 mg TD 群 19.6%、100 mg 群 28.8%及び 200 mg 群 43.9%であり、頭痛の発現割合はプラセボ/KLH-2109 100 mg 群 18.2%、50 mg 群 14.3%、75 mg FD 群 12.1%、75 mg TD 群 14.3%、100 mg 群 11.5%及び 200 mg 群 15.8%であった。ほてりの発現頻度は KLH-2109 100 mg 及び 200 mg 群で高かったが、頭痛は各群で同程度であった。治験薬との因果関係ありと判断されたその他の TEAE（いずれかの投与群で 5%超）は、12 週時まででは悪心及び気分動揺、24 週時まででは悪心、気分動揺、ざ瘡及びリビドー減退であった。
- 24 週時までに死亡例は認められなかった。重篤な TEAE は 6 例 6 件のみ認められ、12 週時までに 4 件（刺創、腎盂腎炎、腸炎、肺塞栓症）、12 週時から 24 週時までに 2 件（不正子宮出血、子宮外妊娠）が認められた。治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判断した重篤な TEAE はなかった。子宮外妊娠（被験者[redacted]、KLH-2109 100 mg 群）及び肺塞栓症（被験者[redacted]、KLH-2109 200 mg 群）を認めた被験者は、試験参加を中止した。
- Day 1 から 24 週時までに、投与中止に至った TEAE は 29 例（8.9%）に認められた。主な事象（2 例以上）は、骨密度減少、ほてり、頭痛、腹痛、悪心、気分動揺及び上腹部痛であった。投与中止に至った TEAE は、最も多く認められた群で 8 例であった。
- KLH-2109 100 mg 群 2 例（3.8%）では、ALT 及び AST が基準値上限の 3 倍を超えたが、総ビリルビンは基準値上限の 2 倍を超えなかった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び脂質（HDL コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドを含む）は、いずれの群でもベースラインから臨床的に問題となる変化は認められなかった。
- 12 週時に LDL コレステロール、HDL コレステロール、LDL/HDL コレステロール比及びトリグリセリドが上昇し、24 週時まで維持した。なお、ベースライン後は必ずしも絶食状態で採血されたわけではないため、トリグリセリドの値にばらつきがあった。KLH-2109 200 mg 群で最も上昇し、24 週時に HDL コレステロールが約 8%、LDL コレステロールが約 10%及びトリグリセリドが約 24%上昇したが、LDL/HDL コレステロール比は変化しなかった。KLH-2109 75 mg FD 群では 24 週時に、HDL コレステロールが約 4%、LDL コレステロールが約 7%及びトリグリセリドが約 5%上昇した。24 週時に LDL コレステロールが 160 mg/dL 超

又はトリグリセリドが 200 mg/dL 超であった被験者の割合は、すべての群で 10%未満であり、ベースラインと同程度であった。

- 婦人科学的検査では、「臨床的に重要である異常」と判断された被験者の割合は外陰部、膣及び子宮頸部では少なかったが、子宮及び卵巣では高く、これらの臓器の圧痛に関連するものが多かった。子宮内膜厚及び子宮体積は、12 及び 24 週時において、低用量に比べて高用量の KLH-2109 群（100 mg 及び 200 mg 群）で顕著にベースラインから減少した。子宮内膜生検では安全性に関する懸念はなかった。

2.7.6.20.6 結論

- 疼痛の評価項目及び無月経率（図 2.7.6.20.6-1）、被験者の印象の変化、QOL 評価、子宮内膜症の重症度の有効性データを考慮すると、中等度から重度の子宮内膜症を有する被験者の骨盤痛に対する有効性は、KLH-2109 75 mg FD 群から認められ、200 mg 群で最も高かった。
- KLH-2109 は 12 週間の投与において、安全かつ良好な忍容性を示し、24 週時まで持続した。薬効分類及び作用機序と一致して、治験薬との因果関係ありと判断された主な TEAE はほてりであり、高用量でより顕著に発現した。骨密度の減少は、KLH-2109 75 mg 群では許容範囲内であったが、KLH-2109 200 mg 群では臨床的に影響のある程度であった。
- これらのデータから、KLH-2109 75 mg 1 日 1 回投与（ABT の併用なし）及び 200 mg 1 日 1 回投与（低用量の ABT と併用）の開発が強く支持された。



Week 12 data are estimated from the generalized linear model for overall pelvic pain, dysmenorrhea, non-menstrual pelvic pain and amenorrhea, and are estimated from the linear mixed model for dyspareunia and dyschezia. Week 24 percentages are based on the number of subjects with available score in the respective group.
* = p-value <0.05, ** = p-value <0.01, *** = p-value <0.001, for linzagolix doses compared to placebo.
(Source: 5.3.5.4.5 Synopsis)

図 2.7.6.20.6-1　　疼痛の評価項目及び無月経率

2.7.6.21 付録