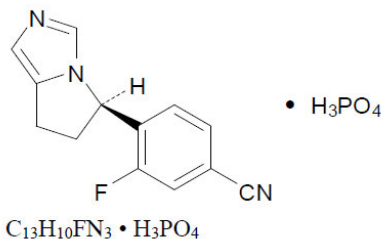


1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	【日本名】4-[(5 <i>R</i>)-6,7-ジヒドロ-5 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>c</i>]イミダゾール-5-イル]-3-フルオロベンズニトリルリン酸塩 【英名】4-[(5 <i>R</i>)-6,7-Dihydro-5 <i>H</i> -pyrrolo[1,2- <i>c</i>]imidazol-5-yl]-3-fluorobenzonitrile monophosphate				
構造式	<div></div> <p>$C_{13}H_{10}FN_3 \cdot H_3PO_4$</p>				
効能・効果	クッシング症候群（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）				
用法・用量	通常、成人にはオシロドロスタットとして1回1mgを1日2回経口投与から開始するが、開始用量は患者の状態に応じて適宜減量する。その後は、患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1回30mgを1日2回とする。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	原体：オシロドロスタットリン酸塩 製剤：イスツリサ錠1mg（1錠中オシロドロスタットとして1mg含有） イスツリサ錠5mg（1錠中オシロドロスタットとして5mg含有）				
毒性	単回投与毒性試験（概略の致死量）				
	動物種		経口投与		
	マウス		150 mg/kg		
	反復投与毒性試験				
	動物種	投与期間 (週間)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	4	経口	0, 1, 5, 50	雄: 5 雌: 1	≥ 1 mg/kg/日：子宮重量↓ ≥ 5 mg/kg/日：卵巣重量↑，卵胞変性（回復性あり） 50 mg/kg/日：流涎，雌の体重↑，肝臓重量↑，副腎重量（雌）↑，腎臓重量（雌）↑，甲状腺重量（雄）↑，肝細胞肥大（回復性あり），肝細胞空胞化，子宮の萎縮（部分的回復性あり），腺粘液分泌の増加，副腎皮質束状帯細胞の肥大及び空胞化（回復性あり）

	ラット	13	経口	0, 0.5, 5, 50	0.5	<p>≥ 0.5 mg/kg/日：肝細胞空胞化（雄）（部分的な回復性）</p> <p>≥ 5 mg/kg/日：自発運動亢進及び立毛（雌），卵胞変性，肝細胞肥大（雄）（回復性あり）</p> <p>50 mg/kg/日：流涎，接触過敏反応，口の赤色汚れ，色素性鼻漏（雄），雌の体重↑，雌の摂餌量↑，肝臓重量↑，卵巢重量↑，子宮重量↓，副腎重量↑（雌），腎臓重量↑（雌），胸腺重量↑（雌），甲状腺重量↑（雄），子宮の萎縮（回復性あり），肝細胞肥大（雌）（回復性あり），肝細胞空胞化（雌）（部分的な回復性），副腎皮質の束状帯細胞の肥大及び空胞化（回復性あり）</p> <p>回復性試験群の雌 6 例中 5 例：発情後期／発情休止期（発情周期の同期化）</p>
--	-----	----	----	---------------	-----	---

毒 性	反復投与毒性試験（続き）					
	動物種	投与 期間 (週間)	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	26	経口	0, 0.2, 2, 20	2	20 mg/kg/日：体重↑（雌），摂 餌量↑，フィブリノーゲン↑ （雌），肝臓，副腎及び卵巣重 量↑（回復性あり），前立腺重 量↓，肝細胞肥大及び空胞化， 副腎皮質肥大（束状帯細胞）， 卵巣黄体肥大（回復性あり）
	イヌ	4	経口	0, 0.5, 1.5, 10	10	≥ 0.5 mg/kg/日（雌）：副腎皮質 球状帯の空胞化（回復性あり） ≥ 1.5 mg/kg/日：粘液便，軟便， 下痢 10 mg/kg/日：流涎，流涙 （雄），副腎重量（雌）↑，副 腎皮質球状帯の空胞化（雄） （回復性あり）
		13	経口	0, 0.1, 1, 10	1	≥ 0.1 mg/kg/日：流涎 0.1 mg/kg/日の雌 1 例及び 10 mg/kg/日の雌 1 例：一過性の ALT／AST ↑ ≥ 1 mg/kg/日（雌）：副腎皮質球 状帯細胞の空胞化（部分的な回 復性） 10 mg/kg/日：流涎，攻撃的行動 （雌 1 例），体重↓，副腎重量 （雌）↑（回復性あり），副腎 皮質球状帯細胞の空胞化（雄） （部分的な回復性）
		39	経口	0, 0.1, 1, 10	10	≥1 mg/kg/日：副腎皮質球状帯細胞 の萎縮（回復性あり）及び空 胞化 10 mg/kg/日：摂餌量↓
ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, AST: アスパラギン酸アミノトランスフェ ラーゼ						
副 作 用	国際共同第 III 相試験において，副作用発現頻度は，93.4%（128/137 例）であり，主な副作用 は，副腎機能不全，悪心 各 27.0%（37/137 例），疲労 21.2%（29/137 例），グルココルチコイ ド欠乏症 20.4%（28/137 例），血中コルチコトロピン増加 15.3%（21/137 例）であった。					
会 社	レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社					

1.12 添付資料一覧

目 次

目 次	2
1 第 3 部	3
2 第 4 部	3
3 第 5 部	10

1 第3部

添付資料 番号	表 題	著者	報 種 類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参 考
3.2 データ又は報告書					
	原薬：オシロドロスタットリン酸塩 製剤：イスツリサ錠 1 mg, 5 mg	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

2 第4部

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報 種 類 (国内／海外)	掲載誌	評価 ／参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Effect of NVP-LCI699-NX-1 on human 11 β -hydroxylase activity in vitro	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-2	Effect of NVP-LCI699 on the activity of recombinant human aldosterone synthase in vitro	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-3	PK-PD profile of the aldosterone synthase inhibitor NVP-LCI699 in a single-dosing screening model in conscious rats	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-4	PK-PD profile of the aldosterone synthase inhibitor NVP-LCI699 in a single-dosing screening model in conscious rats	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-5	PK-PD profiling of aldosterone synthase inhibitors in conscious cynomolgus monkeys: model development and validation with NVP-LCI699	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	Effect of NVP-LCI699-NX-1 on aldosterone production in human adrenocortical carcinoma NCI-H295R cells	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-2	Effect of NVP-LCI698-NX-1 on human aromatase activity in vitro	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-3	Effect of NVP-LCI699-NX-1 on human aromatase activity in vitro	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-4	Effect of LCI699 metabolites on human 11 β -hydroxylase activity in vitro	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-5	Effect of LCI699 metabolites on human aromatase activity in vitro	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-6	Effect of LCI699 metabolites on human aldosterone synthase activity in vitro	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	NVP-LCI699: In vitro Safety Pharmacology Profile	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-2	Electrophysiological Safety Measurements of hERG Currents in Stably Transfected HEK293 Cells	ノバルティス	20 年 月 日～ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価 /参考
4.2.1.3-3	Effects of test article LCI699 on cloned hERG channel surface expression in mammalian cells	██████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	米国	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-4	Effects of LCI699 on cloned ion channels expressed in mammalian cells	██████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	米国	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-5	Electrophysiological study of LCI699 in isolated heart	ノバルティス	20██年██月██日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-6	In vitro evaluation of LCI699, SOM230, LCI699+SOM230 and LCI699+Δglucose for their QT Prolongation Liability, TdP Potential and QRS widening using the Isolated Rabbit Ventricular Wedge	ノバルティス	20██年██月██日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-7	LCI699: A neuropharmacological profile (NPP) after oral (gavage) administration in male rats	██████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	米国	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3-8	A pharmacological assessment of the effects of LCI699 on the respiratory system of the albino rat	██████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3-9	Investigative telemetry study of cardiovascular effects in male dogs after a single oral administration	ノバルティス	20██年██月██日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-10	A pharmacological assessment of the effect of the oral administration of LCI699 on the cardiovascular system of the beagle dog using telemetry	██████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3-11	An oral (gavage) sighting single dose with non-invasive telemetry in male and female monkeys	ノバルティス	20██年██月██日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-12	2-week oral (gavage) and subcutaneous injection dose range finding toxicity study in male monkeys with non-invasive telemetry	ノバルティス	20██年██月██日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3-13	Single oral and subcutaneous dose cardiovascular telemetry study in male Cynomolgus monkeys	██████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3-14	LCI699/SOM230: Single Oral Gavage and/or Subcutaneous Injection Dose Cardiovascular Telemetry in Male Cynomolgus Monkeys	██████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	米国	海外	社内報告書	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Quantitative determination of LCI699 in mouse plasma by LC-MS/MS	ノバルティス	20██年██月██日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-2	Quantitative determination of LCI699 in rat plasma by LC-MS/MS	ノバルティス	20██年██月██日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-3	Validation of a method for the determination of LCI699 in rat plasma (K2EDTA) by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)	ノバルティス	20██年██月██日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-4	Quantitative determination of LCI699 in rabbit plasma and fetal tissue homogenate by LC-MS/MS	ノバルティス	20██年██月██日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-5	Quantitative determination of LCI699 in dog plasma by LC-MS/MS	ノバルティス	20██年██月██日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-6	Quantitative determination of LCI699 in monkey plasma by LC-MS/MS	ノバルティス	20██年██月██日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-7	Exploratory determination of LCI698, the LCI699 enantiomer, by LC-MS/MS in plasma of human, rats, dogs and rabbits	ノバルティス	20██年██月██日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価 /参考
4.2.2.1-8	[¹⁴ C]LCI699 Synthesis and Analysis	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-9	[¹⁴ C]LCI699 Resynthesis and Analysis	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-10	[M+6]LCI699 Synthesis and Analysis	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	Evaluation of steady state exposure of LCI699 following a single intravenous infusion in the rat	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2-2	Absorption, metabolism and excretion of [¹⁴ C]LCI699 following oral and intravenous dosing in dogs	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2-3	Evaluation of steady state exposure of LCI699 following a single intravenous infusion in the dog	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	Tissue distribution following an oral or intravenous dose of [¹⁴ C]LCI699 in the rat	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.3-2	Blood distribution and <i>in vitro</i> binding of [¹⁴ C]LCI699 in the rat, dog, monkey and human plasma and/or serum proteins Amendment no.1	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.3-3	<i>In vitro</i> blood distribution and plasma protein binding of [¹⁴ C]LCI699 in the mice	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	Metabolism of [¹⁴ C]LCI699 in the mouse following multiple oral doses Metabolism report	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.4-2	Chiral analysis of LCI698 in rat serum (Study 0670141) after daily oral administration of LCI699	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.4-3	<i>In vitro</i> metabolism of [¹⁴ C]LCI699 in rat, dog, monkey, and human hepatocytes Amendment no.1	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5-1	Absorption, metabolism and excretion of LCI699 in the rat following an intravenous or oral dose of [¹⁴ C]LCI699	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	LCI699: An acute oral (gavage) toxicity study in mice		20 年 月 日～ 20 年 月 日	米国	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	2-week oral (gavage) dose range-finding toxicity study in mice	ノバルティス	20 年 月 日～ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考

[illegible]

CTD 1.12 添付資料一覧

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価 /参考
4.2.3.3.2-1	Rat Micronucleus Test	■	20 年 月 日～ 20 年 月 日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3.2-2	In vivo alkaline single cell gel electrophoresis analysis in rat liver and peripheral blood leukocytes with LCI699	■	20 年 月 日～ 20 年 月 日	ドイツ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice	■	20 年 月 日～ 20 年 月 日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.4.1-2	A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in rats	■	20 年 月 日～ 20 年 月 日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.3 その他の試験							
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	An oral (gavage) fertility and early embryonic development study in rats	ノバルティス	20 年 月 日～ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	An oral (gavage) embryo-fetal development study in rats	ノバルティス	20 年 月 日～ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.2-2	LCI699/LCI698: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rats	■	20 年 月 日～ 20 年 月 日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.2-3	An oral (gavage) embryo-fetal development dose range-finding study in rabbits	ノバルティス	20 年 月 日～ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.5.2-4	An oral (gavage) embryo-fetal development study in rabbits	ノバルティス	20 年 月 日～ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	An oral (gavage) pre and postnatal developmental toxicity study in the rats	■	20 年 月 日～ 20 年 月 日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
4.2.3.5.4-1	A dose range-finding oral gavage study in the juvenile rat	■	20 年 月 日	カナダ	海外	社内報告書	参考
4.2.3.5.4-2	A 4-week oral gavage study in the juvenile rat with a 6-week recovery period	■	20 年 月 日～ 20 年 月 日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	Assessment of contact sensitizing potential with the murine local lymph node assay (LLNA TIER I)	■	20 年 月 日～ 20 年 月 日	オランダ	海外	社内報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価 /参考
4.2.3.6-2	Primary Skin Irritation/Corrosion Study with LCI699-D11(=AZA) in the Rabbit (4-hour Semi-Occlusive Application)		20 年 月 日～ 20 年 月 日	オランダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
4.2.3.7.3-1	4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period Gene expression analysis of liver	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.3-2	4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period: Evaluation of published rodent liver gene expression signatures for CAR-mediated mode of action and comparison with LCI699 liver gene expression data and historical data from a 4-week phenobarbital study	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.4 依存性試験							
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6-1	In silico prediction of potential mutagenic properties	ノバルティス	—	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.6-2	In silico prediction of potential mutagenic properties	ノバルティス	—	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.6-3	Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 日～ 20 年 月 日	イギリス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.7.6-4	Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 日～ 20 年 月 日	イギリス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.7.6-5	A 4 week oral (gavage) impurity toxicity study in the rat with micronucleus assessment		20 年 月 日～ 20 年 月 日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.7.6-6	A 4 week oral (gavage) impurity (185-14) toxicity study in the rat with micronucleus assessment		20 年 月 日～ 20 年 月 日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.7.6-7	ICH M7 Mutagenicity assessment of impurities	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	UV/vis absorption spectrum for initial phototoxicity assessment	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
4.3 参考文献 (評価／参考の別:参考資料)		
4.3-1	Ahmed A, Schmidt C, Brunner T (2019) Extra-adrenal glucocorticoid synthesis in the intestinal mucosa: between immune homeostasis and immune escape. <i>Front Immunol</i> ; 10:1438.	海外
4.3-2	Alison RH, Capen CC, Prentice DE (1994) Neoplastic lesions of questionable significance to humans. <i>Toxicol Pathol</i> ; 22(2):179-86.	海外
4.3-3	Amaral VC and Nunes GP Jr (2009) Prednisone reduces ketoconazole-induced skeletal defects in rat fetuses. <i>Arch Toxicol</i> ; 83(9):863-71.	海外
4.3-4	Beltrame D, di Salle E, Giavini E, et al. (2001) Reproductive toxicity of exemestane, an antitumoral aromatase inactivator, in rats and rabbits. <i>Reprod Toxicol</i> ; 15(2):195-213.	海外
4.3-5	Bohlender J, Fukamizu A, Lippoldt A, et al. (1997) High human renin hypertension in transgenic rats. <i>Hypertension</i> ; 29(1 Pt 2):428-34.	海外
4.3-6	Bulun SE (2014) Aromatase and estrogen receptor α deficiency. <i>Fertil Steril</i> ; 101(2):323-9.	海外
4.3-7	Capen CC (1997) Mechanistic data and risk assessment of selected toxic end points of the thyroid gland. <i>Toxicol Pathol</i> ; 25(1):39-48.	海外
4.3-8	Creemers SG, Feelders RA, de Jong FH, et al. (2019) Osilodrostat is a potential novel steroidogenesis inhibitor for the treatment of Cushing's syndrome: an <i>in vitro</i> study. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> ; 104:3437-49.	海外
4.3-9	Daniel AB, Strickland J, Allen D, et al. (2018) International regulatory requirements for skin sensitization testing. <i>Regul Toxicol Pharmacol</i> ; 95:52-65.	海外
4.3-10	Davies B and Morris T (1993) Physiological parameters in laboratory animals and humans. <i>Pharma Res</i> ; 10(7):1093-9.	海外
4.3-11	Elcombe CR, Peffer RC, Wolf DC, et al. (2014) Mode of action and human relevance analysis for nuclear receptor-mediated liver toxicity: A case study with phenobarbital as a model constitutive androstane receptor (CAR) activator. <i>Crit Rev Toxicol</i> ; 44(1):64-82.	海外
4.3-12	Friedrich A and Olejniczak K (2011) Evaluation of carcinogenicity studies of medicinal products for human use authorised via the European centralised procedure (1995-2009). <i>Regul Toxicol Pharmacol</i> ; 60(2):225-48.	海外
4.3-13	Gomez-Sanchez EP, Ahmad N, Romero DG, et al. (2005) Is aldosterone synthesized within the rat brain? <i>Am J Physiol Endocrinol Metab</i> ; 288(2):E342-6.	海外
4.3-14	Huang BS, White RA, Ahmad M, et al. (2013) Role of brain corticosterone and aldosterone in central angiotensin II-induced hypertension. <i>Hypertension</i> ; 62(3):564-71.	海外
4.3-15	Junker Walker U and Nogués V (1994) Changes induced by treatment with aromatase inhibitors in testicular Leydig cells of rats and dogs. <i>Exp Toxicol Pathol</i> ; 46(3):211-3.	海外
4.3-16	Kirkland D, Aardema M, Henderson L, et al. (2005) Evaluation of the ability of a battery of three in vitro genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens I. Sensitivity, specificity and relative predictivity. <i>Mutat Res</i> ; 584 (1-2):1-256.	海外
4.3-17	Kishida T, Muto S, Hayashi M, et al. (2008) Strain differences in hepatic cytochrome P450 1A and 3A expression between Sprague-Dawley and Wistar rats. <i>J Toxicol Sci</i> ; 33(4):447-57.	海外
4.3-18	La Vecchia C and Negri E (2014) A review of epidemiological data on epilepsy, phenobarbital, and risk of liver cancer. <i>Eur J Cancer Prev</i> ; 23(1):1-7.	海外
4.3-19	Matthews EJ, Kruhlak NL, Cimino MC, et al. (2006) An analysis of genetic toxicity, reproductive and developmental toxicity, and carcinogenicity data: I. Identification of carcinogens using surrogate endpoints. <i>Regul Toxicol Pharmacol</i> ; 44(2):83-96.	海外
4.3-20	Menard J, Rigel DF, Watson C, et al. (2014) Aldosterone synthase inhibition : cardiorenal protection in animal disease models and translation of hormonal effects to human subjects. <i>J Transl Med</i> ; 12:340.	海外
4.3-21	Meredith EL, Ksander G, Monovich LG, et al. (2013) Discovery and in vivo evaluation of potent dual CYP11B2 (aldosterone synthase) and CYP11B1 inhibitors. <i>ACS Med Chem Lett</i> ; 4(12):1203-7.	海外
4.3-22	Mornet E, Dupont J, Vitek A, et al. (1989) Characterization of two genes encoding human steroid 11 beta-hydroxylase (P-450(11) beta). <i>J Biol Chem</i> ; 264(35):20961-7.	海外
4.3-23	Nunez SB, Blye RP, Thomas PM, et al. (1996) Recovery of reproductive function in rats treated with the aromatase inhibitor fadrozole. <i>Reprod Toxicol</i> ; 10(5):373-7.	海外
4.3-24	Peffer RC, LeBaron MJ, Battalora M, et al. (2018) Minimum datasets to establish a CAR-mediated mode of action for rodent liver tumors. <i>Regul Toxicol Pharmacol</i> ; 96:106-20.	海外
4.3-25	Qatanani M, Zhang J, Moore DD (2005) Role of the constitutive androstane receptor in xenobiotic-induced thyroid hormone metabolism. <i>Endocrinology</i> ; 146(3):995-1002.	海外
4.3-26	Rooney J, Hill T 3rd, Qin C, et al. (2018) Adverse outcome pathway-driven identification of rat liver tumorigens in short-term assays. <i>Toxicol Appl Pharmacol</i> ; 356:99-113.	海外

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
4.3 参考文献（評価／参考の別：参考資料）		
4.3-27	Weldon SM, Cerny MA, Gueneva-Boucheva K, et al. (2016) Selectivity of BI 689648, a novel, highly selective aldosterone synthase inhibitor: comparison with FAD286 and LCI699 in nonhuman primates. J Pharmacol Exp Ther; 359(1):142-50.	海外
4.3-28	Whysner J, Ross PM, Williams GM (1996) Phenobarbital mechanistic data and risk assessment: enzyme induction, enhanced cell proliferation, and tumor promotion. Pharmacol Ther; 71(1-2): 153-91.	海外
4.3-29	Zaher H, Yang TJ, Gelboin HV, et al. (1998) Effect of phenobarbital on hepatic CYP1A1 and CYP1A2 in the Ahr-null mouse. Biochem Pharmacol; 55(2):235-8.	海外

3 第5部

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報 種 類 (国内／海外)	掲載誌	評価／ 参考
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	全臨床試験一覧表	ノバルティス	—	—	国内	社内報告書	評価
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
5.3.1.1-1	A Phase I, randomized, open-label, single-dose, two-period, crossover study in healthy Japanese subjects to evaluate the effect of food on the bioavailability of osilodrostat tablet	ノバルティス	20 年 月 日～ 20 年 月 日	日本, 計 1 施設	国内	社内報告書	評価
	Errata to CLCI699C1101	ノバルティス	—	—	—	—	—
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書							
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	Quantitative determination of LCI699 in human plasma by LC-MS/MS	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.1.4-2	Quantitative determination of LCI699 in human plasma by LC-MS/MS Amendment no. 1	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.1.4-3	Quantitative determination of LCI699 in human plasma by LC-MS/MS	ノバルティス	20 年 月 日	中国	海外	社内報告書	評価
5.3.1.4-4	Quantitative determination of LCI699 in human plasma (K ₂ EDTA) by LC-MS/MS	ノバルティス	20 年 月 日	中国	海外	社内報告書	評価
5.3.1.4-5	Quantitative determination of LCI699 in human plasma by LC-MS/MS	ノバルティス	20 年 月 日	フランス	海外	社内報告書	評価
5.3.1.4-6	Quantitative determination of LCI699 in human urine by LC-MS/MS	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.1.4-7	Quantitative determination of LCI699 in human urine by LC-MS/MS	ノバルティス	20 年 月 日	中国	海外	社内報告書	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1-1	In vitro plasma protein binding of NVP-LXB168-NX-2 in human	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/ 参考
5.3.2.2-1	[¹⁴ C]LCI699: Metabolic profile in human liver microsomes, contributions of cytochrome P450s and UDPglucuronosyltransferase to metabolism, and potential for drug-drug interactions Amendment no. 2	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-2	Contributions of individual pathways/enzymes to the clearance of LCI699 in humans	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-3	In vitro assessment of cytochrome P450 enzyme inhibition by NVP-LCI699	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-4	Assessment of LCI699 as an inhibitor of human organic anion transporting polypeptides 1B1 (OATP1B1) and 1B3 (OATP1B3)	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-5	In vitro assessment of UGT1A1, UGT2B7 inhibition by LCI699 and its metabolite LXB168	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-6	Supplemental <i>in vitro</i> assessment of cytochrome P450 enzyme inhibition: CYP2B6 reversible inhibition and time-dependent inhibition of CYP2B6, CYP2C8 and CYP2C19 by LCI699	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-7	Supplemental <i>in vitro</i> assessment of cytochrome P450 enzyme inhibition: time-dependent inhibition of CYP2D6 by LCI699	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-8	Evaluation of LCI699 as an inducer of cytochrome P450s in human hepatocytes	ノバルティス	20 年 月 日	米国	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-9	Induction of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 mRNA by LCI699 in human hepatocytes	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-10	The potential of LCI699 to inhibit P-glycoprotein in cells determined by flow cytometry	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-11	Uptake of LCI699 into suspensions of cryopreserved human hepatocytes	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-12	Assessment of LCI699 as an inhibitor of human organic anion transporters 1 and 3	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-13	Assessment of LCI699 as inhibitor of organic cation transporters 1 and 2 (OCT1 & OCT2)	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-14	Assessment of LCI699 as an inhibitor of human breast cancer resistance protein (BCRP)	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-15	Assessment of LCI699 as inhibitor of human multidrug and toxin extrusions 1 and 2K (MATE1 & MATE2-K)	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-16	Assessment of LCI699 and LXB168 (LCI699 metabolite) as inhibitors of human bile salt export pump (BSEP)	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-17	Assessment of LCI699 and LXB168 (LCI699 metabolite) as inhibitors of human P-glycoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), and multidrug resistance associated protein 2 (MRP2)	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-18	<i>In vitro</i> assessment of cytochrome P450 enzyme inhibition by LCI699 metabolite, LXB168	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-19	Assessment of LXB168 (LCI699 metabolite) as an inhibitor of human solute carrier (SLC) proteins	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-20	Evaluation of LXB168 as an inducer of cytochrome P450s in human hepatocytes	ノバルティス	20 年 月 日	米国	海外	社内報告書	評価

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/ 参考
5.3.2.2-21	Induction of CYP2B6 and CYP3A4 mRNA by LXB168, a major metabolite of LCI699, in human hepatocytes	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-22	Physiologically-based pharmacokinetic modeling of osilodrostat (LCI699) drug interaction after single or multiple doses with cytochrome P450 probe substrates	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-23	Updated physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model for osilodrostat (LCI699) to include metabolite LXB168 kinetics and drug interaction potential Amendment no.1	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3-1	In vitro permeability and transporter interaction assessment of [¹⁴ C]LCI699 across Caco-2 cell monolayers	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	A first-in-human, two-centre, randomized, double-blind, placebo- and comparator-controlled (eplerenone), interwoven single- and multiple-ascending dose study to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of LCI699 in healthy male subjects	ノバルティス	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	ドイツ, オランダ, 計 3 施設	海外	社内報告書	参考
	Amendment 1 to CLCI699A2101	ノバルティス	20 年 月 日	—	海外	社内報告書	参考
5.3.3.1-2	A randomized double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to compare safety/tolerability, pharmacokinetics and to explore pharmacodynamics between Caucasian and Japanese healthy male subjects following single and multiple doses of LCI699	ノバルティス	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	米国, 計 2 施設	海外	社内報告書	評価
	Amendment 1 to CLCI699A2102	ノバルティス	20 年 月 日	—	海外	社内報告書	評価
5.3.3.1-3	An open-label, single center, Phase I study to determine the absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) of LCI699 after a single oral administration of 50 mg [¹⁴ C]LCI699 in healthy male volunteers	ノバルティス	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	米国, 計 1 施設	海外	社内報告書	評価
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書							
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書							
5.3.3.3-1	A Phase I, open-label, multi-center, single dose, parallel group study to evaluate the pharmacokinetics and safety of LCI699 in subjects with impaired hepatic function compared to subjects with normal hepatic function	ノバルティス	2015 年 4 月 21 日 ~ 2016 年 5 月 19 日	米国, 計 3 施設	海外	社内報告書	評価
5.3.3.3-2	A Phase I, open-label, multi-center, single dose, parallel group study to evaluate the pharmacokinetics and safety of LCI699 in subjects with varying degrees of impaired renal function compared to subjects with normal renal function	ノバルティス	2015 年 11 月 6 日 ~ 2016 年 3 月 21 日	ドイツ, ブルガリア, 計 2 施設	海外	社内報告書	評価
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書							
5.3.3.4-1	An open-label, fixed sequence investigation of the effects of LCI699 on the pharmacokinetics of CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5 substrates using a modified Cooperstown cocktail in healthy adult subjects	ノバルティス	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	ドイツ, 計 1 施設	海外	社内報告書	評価

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価/ 参考
5.3.3.4-2	An open-label, three period fixed sequence study to evaluate the effects of LCI699 (osilodrostat) on the pharmacokinetics of a monophasic oral contraceptive (OC) in healthy female subjects receiving cortisol supplementation	ノバルティス	20 年 月 日～ 20 年 月 日	ドイツ，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書							
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetics of Oral Osilodrostat/LCI699 in Healthy Volunteers and Patients with Cushing's Disease	ノバルティス	20 年 月 日	—	海外	社内報告書	参考
	Addendum to population pharmacokinetics of osilodrostat/LCI699 in healthy volunteers and Cushing's disease patients Modeling Report	ノバルティス	20 年 月 日	—	海外	社内報告書	参考
	Second addendum to POPULATION PHARMACOKINETICS OF ORAL OSILODROSTAT/LCI699 IN HEALTHY VOLUNTEERS AND PATIENTS WITH CUSHING'S DISEASE Modeling Report	ノバルティス	20 年 月 日	—	海外	社内報告書	参考
	Erratum - Population pharmacokinetics report of oral osilodrostat/LCI699 in healthy volunteers and patients with Cushing's disease Modeling Report	ノバルティス	20 年 月 日	—	海外	社内報告書	参考
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
5.3.4.1-1	A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, four-way crossover study to investigate the ECG effects of therapeutic and supratherapeutic doses of LCI699 in healthy volunteers	ノバルティス	20 年 月 日～ 20 年 月 日	ドイツ，計 1 施設	海外	社内報告書	評価
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	A Phase III, multi-center, double-blind, randomized withdrawal study of LCI699 following a 24 week, single-arm, open-label dose titration and treatment period to evaluate the safety and efficacy of LCI699 for the treatment of patients with Cushing's disease	ノバルティス	2014 年 10 月 6 日 (最初の被験者の初 回来院日)～進行中 20 年 月 日 (報 告書の日付)	ドイツ，スペイン， 米国，アルゼンチン， オーストリア，ブル ガリア，カナダ，中国， コロンビア，フランス， インド，イタリア，日本， 韓国，オランダ， ロシア，タイ，トルコ， 英国，計 66 施設	国際共同	社内報告書	評価
	Amendment 01 to CLCI699C2301 interim CSR dated 年 月 日	ノバルティス	20 年 月 日 (報告書の日付)	—	国際共同	社内報告書	評価
	Errata to CLCI699C2301 interim CSR dated 年 月 日	—	—	—	—	—	—

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／ 参考
5.3.5.1-2	A Phase III, multi-center, double-blind, randomized withdrawal study of LCI699 following a 24 week, single-arm, open-label dose titration and treatment period to evaluate the safety and efficacy of LCI699 for the treatment of patients with Cushing's disease	ノバルティス	2014 年 10 月 6 日 (最初の被験者の初 回来院日) ～ 2019 年 12 月 4 日 (最後の被験者の最 終来院日)	ドイツ, スペイン, 米国, アル ゼンチン, オー ストリア, ブル ガリア, カナ ダ, 中国, コロ ンビア, フラン ス, インド, イ タリア, 日本, 韓国, オラン ダ, ロシア, タ イ, トルコ, 英 国, 計 66 施設	国際共同	社内報告書	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	A proof-of concept, open-label, forced titration, multi-center study to assess the safety/tolerability and efficacy of 10-weeks treatment of LCI699 in patients with Cushing's disease (Interim Clinical Study Report)	ノバルティス	2011 年 3 月 23 日 (最初の被験者のスクリーニング日) ～2012 年 3 月 6 日 (最初の 12 名の被 験者での中間解析の ための最後の被験者 の最終来院日)	フランス, イタ リア, 米国, 計 6 施設	海外	社内報告書	評価
5.3.5.2-2	A proof-of-concept, open-label, forced titration, multicenter study to assess the safety/tolerability and efficacy of 10-week treatment of LCI699 followed by a 12-week treatment period in patients with Cushing's disease (Interim Clinical Study Report – Part II Core (22-week analysis))	ノバルティス	2011 年 3 月 23 日 (最初の被験者のスクリーニング日) ～ 2013 年 12 月 23 日 (中間解析のデータ カットオフ日)	フランス, イタ リア, 米国, 日 本, 計 9 施設	国際共同	社内報告書	評価
	Amendment 01 to the LCI699C2201 interim CSR dated ■■■-■■■-20■■	ノバルティス	20■■年■■月■■日 (報告書の日付)	—	国際共同	社内報告書	評価
5.3.5.2-3	A Phase II, open-label, dose titration, multi-center study to assess the safety/tolerability and efficacy of osilodrostat in patients with all types of endogenous Cushing's syndrome except Cushing's disease (Interim Clinical Study Report)	ノバルティス	2015 年 9 月 24 日 (最初の被験者の初 回来院日) ～進行中 20■■年■■月■■日 (12 週中間解析のデータ カットオフ日)	日本, 計 4 施設	国内	社内報告書	評価
	Amendment 1 to CLCI699C1201 Interim CSR dated ■■■-■■■-20■■	ノバルティス	20■■年■■月■■日 (報告書の日付)	—	国内	社内報告書	評価

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.2-4	A Phase II, open-label, dose titration, multi-center study to assess the safety/tolerability and efficacy of osilodrostat in patients with all types of endogenous Cushing's syndrome except Cushing's disease (Final Clinical Study Report)	ノバルティス	2015 年 9 月 24 日 (最初の被験者の初 回来院日) ～2018 年 10 月 29 日 (最後の被験者の最 終来院日)	日本, 計 4 施設	国内	社内報告書	評価
5.3.5.2-5	A proof-of-concept, open-label, forced titration, multi-center study to assess the safety/tolerability and efficacy of 10-weeks treatment of LCI699 followed by a 12-week treatment period in patients with Cushing's disease	ノバルティス	2011 年 3 月 23 日 (最初の被験者のス クリーニング日) ～ 2019 年 10 月 22 日 (最終の被験者の最 終来院日)	フランス, イタ リア, 米国, 日 本, 計 10 施設	国際共同	社内報告書	評価
	Amendment 01 to CLCI699C2201 dated ■-■-20■	ノバルティス	20■ 年 ■ 月 ■ 日 (報告書の目付)	—	国際共同	社内報告書	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	SCE Appendix 1 - Integrated Summary of Efficacy, data analyses	ノバルティス	—	—	海外	社内報告書	—
5.3.5.3-2	SCS Appendix 1 - Integrated Summary of Safety, data analyses	ノバルティス	—	—	海外	社内報告書	—
5.3.5.3-3	SCS Appendix 2 - Preferred Terms of Adverse Event of Special Interest	ノバルティス	—	—	海外	社内報告書	—
5.3.5.3-4	2.7.1 Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods	ノバルティス	20■ 年 ■ 月 ■ 日 (作成日)	—	海外	社内報告書	—
5.3.5.3-5	2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology	ノバルティス	20■ 年 ■ 月 ■ 日 (作成日)	—	海外	社内報告書	—
5.3.5.3-6	C2301 Subgroup analysis for Japan	ノバルティス	—	—	国内	社内報告書	—
5.3.5.3-7	Outputs for JP Integrated Summary of Efficacy and Safety, Risk Management Plan, Package Insert and GCP inspection	ノバルティス	—	—	国内	社内報告書	—
5.3.5.3-8	C2301 CSR Supplement 1 (Response to health authority questions)	ノバルティス	—	—	海外	社内報告書	—
5.3.5.3-9	SCE Appendix 1 – Addendum 1 (Integrated Summary of Efficacy – data analyses update)	ノバルティス	—	—	海外	社内報告書	—
5.3.5.3-10	SCS Appendix 1 – Addendum 1 (Integrated Summary of Safety – data analyses update)	ノバルティス	—	—	海外	社内報告書	—
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	A multi-center, randomized, double-blind, placebo and active controlled, parallel group, dose finding study to evaluate the efficacy and safety of LCI699 compared to placebo after 8 weeks treatment in patients with essential hypertension	ノバルティス	2008 年 9 月 11 日 (最初の被験者の初 回来院日) ～2009 年 7 月 2 日 (試験の完了日)	ドイツ, スペイ ン, 米国, アル ゼンチン, オー ストラリア, フ ランス, オラン ダ, スウェーデ ン, ルーマニ ア, 計 79 施設	海外	社内報告書	参考

CTD 1.12 添付資料一覧

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／ 参考
5.3.5.4-2	A pilot, single-blind, forced-titration study to assess the hemodynamic and hormonal effects, safety and tolerability of the aldosterone synthase inhibitor LCI699 in patients with primary hyperaldosteronism	ノバルティス	2008 年 6 月 11 日 (最初の被験者の初 回来院日) ～2009 年 5 月 20 日 (最後 の被験者の最終来院 日)	フランス, 計 1 施設	海外	社内報告書	参考
5.3.5.4-3	A phase II, randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center study to evaluate the effects of LCI699 on cortisol in patients with hypertension	ノバルティス	2009 年 1 月 14 日 (最初の被験者のス クリーニング日) ～2009 年 8 月 12 日 (最後の被験者の完 了日)	米国, アイスラ ンド, 計 10 施設	海外	社内報告書	参考
5.3.5.4-4	A phase II, randomized, double-blind, placebo and active controlled, parallel group, multi-center, dose ranging study to evaluate the efficacy and safety of LCI699 compared to placebo after 8 weeks treatment in patients with resistant hypertension	ノバルティス	2008 年 12 月 22 日 (最初の被験者のス クリーニング日) ～2009 年 10 月 13 日 (最後の被験者の完 了日)	米国, アイスラ ンド, 計 35 施設	海外	社内報告書	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	患者データ一覧表及び症例記録	ノバルティス	—	—	国内	社内報告書	評価

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
5.4 参考文献 (評価／参考の別：参考資料)		
5.4-1	Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. (2003) Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab; 88(12):5593-602.	海外
5.4-2	Azad TD, Veeravagu A, Kumar S, et al. (2015) Nelson Syndrome: Update on Therapeutic Approaches. World Neurosurg; 83(6):1135-40.	海外
5.4-3	Barber TM, Adams E, Ansorge O, et al. (2010) Nelson's syndrome. Eur J Endocrinol; 163(4):495-507.	海外
5.4-4	Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2017) Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Guidance for Industry (Internet) Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/waiver-vivo-bioavailability-and-bioequivalence-studies-immediate-release-solid-oral-dosage-forms> (Accessed 03 Sep 2019)	海外
5.4-5	Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. (2012) A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med; 366(10):914-24.	海外
5.4-6	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2010) Guideline on the investigation of bioequivalence. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr. (Internet) Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf> (Accessed 03 Sep 2019)	海外
5.4-7	EMA 相談議事録 (2013) Scientific advice for LCI699. EMA/CHMP/SAWP/607595/2013, London, 24 October 2013.	海外

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
5.4-8	EMA 相談議事録 (2018) EMA pre-submission meeting minutes. 20-Sep-2018 (updated with EMA input 09-Oct-2018).	海外
5.4-9	Ettxabe J and Vazquez JA (1994) Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clin Endocrinol (Oxf); 40(4):479-84.	海外
5.4-10	FDA (2011) Guidance for Industry Reproductive and Developmental Toxicities — Integrating Study Results to Assess Concerns. (Internet) Available from: < https://www.fda.gov/media/72231/download > (Accessed 03 Sep 2019)	海外
5.4-11	FDA (2019) Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Determination of Effectiveness of Human Drugs and Biological Products. Guidance for Industry. (Internet) Available from: < https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enrichment-strategies-clinical-trials-support-approval-human-drugs-and-biological-products > (Accessed 03 Sep 2019)	海外
5.4-12	FDA 相談議事録 (2013) Memorandum of meeting minutes (meeting type: B, enf of Phase 2), October 9, 2013, IND 117489, LCI699.	海外
5.4-13	FDA 相談議事録 (2018) Memorandum of meeting minutes (meeting type: B, pre-NDA), August 20, 2018, IND 117489, LCI699 capsules.	海外
5.4-14	Fleseriu M, Pivonello R, Young J, et al. (2016) Osilodrostat, a potent oral 11 β -hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease. Pituitary; 19(2):138-48.	海外
5.4-15	Kelly DF (2007) Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a review of success rates, remission predictors, management of failed surgery, and Nelson's Syndrome. Neurosurg Focus; 23(3):E5.	海外
5.4-16	Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al. (2015) Cushing's syndrome. Lancet; 386(9996):913-27.	海外
5.4-17	Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, et al. (2001) Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab; 86(1):117-23.	海外
5.4-18	Masri-Iraqi H, Robenshtok E, Tzvetov G, et al. (2014) Elevated white blood cell counts in Cushing's disease: association with hypercortisolism. Pituitary; 17(5):436-40.	海外
5.4-19	MHLW (2018) 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン. 薬生薬審発 0723 第 4 号 (平成 30 年 7 月 23 日) (Internet) Available from: < https://www.pmda.go.jp/files/000225191.pdf > (Accessed 03 Sep 2019)	国内
5.4-20	Monaghan PJ, Keevil BG, Stewart PM, et al. (2014) Case for the wider adoption of mass spectrometry-based adrenal steroid testing, and beyond. J Clin Endocrinol Metab; 99(12):4434-7.	海外
5.4-21	Nelson LM, Forsythe A, McLeod L, et al. (2013) Psychometric evaluation of the Cushing's Quality-of-Life questionnaire. Patient; 6(2):113-24.	海外
5.4-22	Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. (2008) The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab; 93(5):1526-40.	海外
5.4-23	Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. (2015) Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab; 100(8):2807-31.	海外
5.4-24	Porterfield JR, Thompson GB, Young WF Jr, et al. (2008) Surgery for Cushing's syndrome: an historical review and recent ten-year experience. World J Surg; 32(5):659-77.	海外
5.4-25	Ravera S, Monteiro SP, de Gier JJ, et al. (2012) A European approach to categorizing medicines for fitness to drive: outcomes of the DRUID project. Br J Clin Pharmacol; 74(6):920-31.	海外
5.4-26	Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA (2015) Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. Clin Epidemiol; 7:281-93.	海外
5.4-27	Smith PW, Turza KC, Carter CO, et al. (2009) Bilateral adrenalectomy for refractory Cushing disease: a safe and definitive therapy. J Am Coll Surg; 208(6):1059-64.	海外
5.4-28	Takayanagi R, Miura K, Nakagawa H, et al. (2000) Epidemiologic study of adrenal gland disorders in Japan. Biomed Pharmacother; 54 Suppl 1:164s-8s.	海外
5.4-29	Terzolo M, Pia A, Berruti A, et al. (2000) Low-dose monitored mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical cancer. J Clin Endocrinol Metab; 85(6):2234-8.	海外
5.4-30	Valassi E, Franz H, Brue T, et al. (2017) Diagnostic tests for Cushing's syndrome differ from published guidelines: data from ERCUSYN. Eur J Endocrinol; 176(5):613-24.	海外
5.4-31	Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, et al. (2017) Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. AJR Am J Roentgenol; 209(1):19-32.	海外

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
5.4-32	厚生労働省間脳下垂体機能障害に関する調査研究班(2019) クッシング病の診断の手引き (平成 30 年度改訂) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」, 日本内分泌学会雑誌; 95 (Internet) Available from: < https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrine/95/S.May/95_1/_pdf/-char/ja > (Accessed 03 Sep 2019)	国内
5.4-33	名和田新, 高柳涼一, 中山秀昭, 他 (1999) 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査. 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会研究報告平成 10 年度研究報告書. 厚生省特定疾患副腎ホルモン産生異常症調査研究班 : 11-55.	国内
5.4-34	Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. (2006) Cushing's syndrome. Lancet; 367(9522):1605-17.	海外