2.5 臨床に関する概括評価

目次

目次 2
表一覧 4
図一覧 5
略号一覧 6
用語の定義一覧 8
臨床試験一覧表 9
1 製品開発の根拠 12
1.1 目標適応症及び開発の根拠 12
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 12
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 13
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 14
1.2 臨床開発計画 14
1.2.1 臨床開発計画の概略 14
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 18
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 19
2 生物薬剤学に関する概括評価 20
2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性 20
2.2 食事の影響 20
2.3 生物薬剤学の結論 20
3 臨床薬理に関する概括評価 20
3.1 薬物動態 20
3.1.1 薬物動態試験の概略 20
3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄 21
3.1.3 薬物相互作用 22
3.1.4 特別な患者集団での薬物動態 23
3.1.5 QT 間隔に対する影響 24
3.2 薬力学 24
3.2.1 薬力学試験の概略 24
3.2.2 薬力学データ 24
3.3 臨床薬理の結論 25
4 有効性の概括評価 26
4.1 有効性評価の計画 26
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 26
4.1.2 有効性の評価方法及び解析方法 26
4.2 C2301 試験及び C1201 試験の用法・用量の設定根拠 29

4.3 目標適応症に対する有効性 30
4.3.1 CD 患者に対する有効性：C2301 試験 30
4.3.2 CD 以外の CS 患者に対する有効性：C1201 試験 37
4.4 特別な患者集団での有効性 39
4.4.1 部分集団での検討 39
4.4.2 特別な患者集団での検討 40
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 40
4.6 有効性の結論 41
5 安全性の概括評価 42
5.1 安全性評価の計画 42
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 42
5.1.2 安全性の評価方法 43
5.2 人口統計学的特性及びその他の特性 44
5.3 曝露状況 44
5.4 有害事象 45
5.4.1 安全性の概要 45
5.4.2 比較的よくみられる有害事象 47
5.4.3 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 51
5.4.4 投与時期別の検討 54
5.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 55
5.5.1 低コルチゾール血症関連事象 56
5.5.2 催不整脈性事象及び QT 延長関連事象 57
5.5.3 副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象 59
5.5.4 下垂体腫瘍増大関連事象 60
5.6 臨床検査及びその他の検査 62
5.6.1 血液学的検査 62
5.6.2 血液生化学的検査 62
5.6.3 ホルモン 63
5.7 バイタルサイン，体重，心電図及び身体的検査 65
5.7.1 バイタルサイン 65
5.7.2 心電図 65
5.7.3 安全性に関するその他の観察項目 65
5.8 特別な患者集団での安全性 66
5.8.1 部分集団での検討（C2301 試験） 66
5.8.2 日本人部分集団での検討（C2301 試験） 66
5.8.3 特別な患者集団での検討 67
5.9 長期安全性 68

5.10 安全性に関するその他の事項 69
5.10.1 過量投与 69
5.10.2 乱用を誘発する可能性 70
5.10.3 離脱症状及び反跳現象 70
5.10.4 妊娠，出産，及び授乳 70
5.11 安全性の結論 70
6 ベネフィットとリスクに関する結論 72
6.1 治療の背景 72
6.1.1 疾患又は症状 72
6.1.2 現行の治療 72
6.2 ベネフィット 72
6.2.1 コルチゾール濃度の持続的な正常化 73
6.2.2 高コルチゾール血症に伴う臨床症状，合併症，及び QoL の改善 74
6.2.3 利便性の向上 74
6.3 リスク 74
6.3.1 低コルチゾール血症 75
6.3.2 QT 延長 75
6.3.3 生殖毒性／胚胎児毒性 76
6.4 ベネフィット・リスク評価 76
6.4.1 推奨する使用法 76
6.4.2 総合的なベネフィットとリスク 77
7 参考文献 78

表一覧

Table 1-1 CS の病型分類 13
Table 1-2 臨床データパッケージ 16
Table 3-1 日本人健康被験者に LCI699 を空腹時に単回経口投与したときの PK パラメータ（A2102 試験） 21
Table 4-1 主要評価項目及び主要な副次評価項目，並びに解析方法（C2301 試験及び C1201 試験） 27
Table 4-2 第 1 期を完了した 7 名の 12 週時の mUFC の変化量及び変化率（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析） 37
Table 5-1 安全性の概要（C2301 試験，SAS）（48 週時解析） 45
Table 5-2 安全性の概要（C2201 試験，SAS）（パート 2：4 年フォローアップ解析） 46
Table 5-3 安全性の概要（C1201 試験，SAS）（試験終了時解析） 47

Table 5-4 比較的よくみられた有害事象の発現被験者数・発現率：All Grades の発現率が 10%以上（C2301 試験，SAS）（48 週時解析） 48
Table 5-5 比較的よくみられた有害事象の発現被験者数・発現率：All Grades で 3 名以上に発現（C2201 試験，SAS）（パート 2：4 年フォローアップ解析） 49
Table 5-6 比較的よくみられた有害事象の発現被験者数・発現率：All Grades で 2 名以上に発現（C1201 試験，SAS）（試験終了時解析） 50
Table 5-7 投与時期別，PT 別の有害事象の発現被験者数・発現率：いずれかの投与時期の All Grades の発現率が 10%超（C2301 試験，SAS）（48 週時解析） 55
Table 5-8 安全性の概要（C2301 試験，SAS，Update data） 68
Table 5-9 臨床的に注目すべき有害事象の発現被験者数・発現率（C2301 試験，SAS，Update data） 68

図一覧

Figure 1-1 コア期の試験デザイン（C2301 試験） 18
Figure 3-1 日本人健康被験者に LCI699 を空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度推移（A2102 試験） 21
Figure 4-1 奏効率の推移（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 32
Figure 4-2 48 週時までの mUFC と LCI699 の 1 日用量の推移（全体：C2301 試験，FAS） 33
Figure 4-3 24 週時までのメチラポンの前治療歴の有無別の mUFC の推移（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 34
Figure 4-4 RW 期の mUFC の推移（全体：C2301 試験，RAS）（48 週時解析） 35

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ACTH	adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ADME	absorption, distribution, metabolism, excretion	吸収・分布・代謝・排泄
AIMAH	ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia	ACTH 非依存性両側副腎皮質大結節性過形成
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-t	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to t)	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～t）
AUCinf	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCS	biopharmaceutical classification system	―
BDI-II	Beck Depression Inventory II	―
BID/bid	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg/(身長 m)^2］
CA	caucasian	白人
CD	Cushing's disease	クッシング病
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン・マンテル・ヘンツェル
CRH	corticotropin-releasing hormone	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン
CS	Cushing’s syndrome	クッシング症候群
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DHEAS	dehydroepiandrosterone-sulfate	デヒドロエピアンドロステロンサルフェート
EES	ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D	EuroQOL 5-dimension Health Questionnaire	―
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GGT/G-GTP	gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
hERG	human ether-a-go-go related gene	―
HPA	hypothalamic–pituitary–adrenal	視床下部-下垂体-副腎系
IC50	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
INN	international nonproprietary names	国際一般的名称
JAN	Japanese accepted names	日本の医薬品一般的名称
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LVG	levonorgestrel	レボノルゲストレル
MAD	multiple ascending dose	用量漸増反復投与
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
mUFC	mean urinary free cortisol	平均尿中遊離コルチゾール
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events	―
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PPNAD	primary pigmented nodular adrenal dysplasia	原発性色素性結節状副腎皮質病変
PPRAS	per-protocol set for randomized analysis set	ランダム化解析対象集団の治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	preferred term	基本語
QoL	quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
RA	rate of appearance	出現率
RAS	randomized analysis set	ランダム化解析対象集団
RW	randomized withdrawal	ランダム化治療中止
SAD	single ascending dose	用量漸増単回投与
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SAS	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度到達時間
UGT	uridine glucuronic acid transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit normal	基準値上限
VAS	visual analog scale	ビジュアルアナログスケール

用語の定義一覧

用語	定義
LCI699	オシロドロスタット（一般名：オシロドロスタットリン酸塩） 一部の図表中は osilodrostat を用いた。
薬剤名の表記方法	本書では，薬剤名は原則として一般名で記載した。 国内で承認されている薬剤は，特に断りのない限り，一般名（JAN）をカタカナで記載した。国内未承認薬の場合は，INN（ローマ字）で記載した。なお，塩及び水和物等の表記については，本文での記載を省略した。

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	被験者数[a)]	対象	投与期間	進行状況	資料区分	添付資料番号
BA	C1101 (国内)	食事の影響	単施設，ランダム化，オープンラベル，2 期，2-way クロスオーバー	LCI699 30 mg を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与	20	日本人健康被験者	単回	完了	評価	5.3.1.1-1
健康被験者における PK 及び初期忍容性	A2101 (外国)	単回及び反復投与時の PK	多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，用量漸増 パート I: 5 つ SAD コホート パート II: 4 つの MAD コホート	パート I：LCI699 3, 10, 30, 100 及び 200 mg, LCI699 100 mg（高脂肪食摂取後）又はプラセボを空腹時に単回経口投与 パート II：LCI699 0.5, 1, 3 及び 10 mg，エプレレノン，又はプラセボを空腹時に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与	99 SAD37MAD62	健康男性被験者	SAD:単回 MAD: 14 日	完了	参考	5.3.3.1-1
	A2102 (外国)	単回及び反復投与時の PK	多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	Day 1：LCI699 0.5, 1, 2 mg 及びプラセボを空腹時に単回投与 Day 2～14：LCI699 0.25, 0.5, 1 mg 及びプラセボを空腹時に 1 日 2 回反復投与	83(43)	白人及び日本人の健康男性被験者	単回及び反復，計 14 日	完了	評価	5.3.3.1-2
	C2101 (外国)	代謝プロファイル及びマスバランス	単施設，オープンラベル	Day 1 に ^{14}C 標識 LCI699 50 mg を空腹時単回経口投与	5	健康男性被験者	単回	完了	評価	5.3.3.1-3
内因性要因を検討した PK 試験	C2103 (外国)	肝機能障害患者での PK	多施設共同，オープンラベル，単回投与，並行群間	Day 1 に LCI699 30 mg を空腹時単回経口投与	33	健康被験者，軽度～重度の肝機能障害患者	単回	完了	評価	5.3.3.3-1
	C2104 (外国)	腎機能障害患者での PK	多施設共同，オープンラベル，単回投与，並行群間	Day 1 に LCI 699 30 mg を空腹時単回経口投与	15	健康被験者，軽度～重度の腎機能障害患者，末期腎不全患者	単回	完了	評価	5.3.3.3-2
外因性要因を検討した PK 試験	C2102 (外国)	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6，及び CYP3A4/5 基質の PK に対する LCI699 の影響	単施設，オープンラベル，単一固定順序，クロスオーバー	投与期 1：カフェイン 100 mg，オメプラゾール 20 mg，デキストロメトルファン 30 mg，及びミダゾラム 2 mg を含むプローブ基質カクテルを空腹時に単回経口投与 投与期 2：LCI699 50 mg を空腹時単回経口投与後，その 30 分後にプローブ基質カクテルを単回経口投与	20	健康成人被験者	10 日（Day 1, 8 に投与）	完了	評価	5.3.3.4-1

試験の種類	試験番号	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	被験者数[a)]	対象	投与期間	進行状況	資料区分	添付資料番号
	C2108 (外国)	経口避妊薬の PK に対する LCI699 の影響	単施設，オープンラベル，3 期，単一固定順序	投与期 1：Day 1 に経口避妊薬 EES 30 µg 及び LVG 150 µg を空腹時に単回経口投与 投与期 2：Day 8～19 にヒドロコルチゾン 20 mg/day とともに LCI699 30 mg bid，Day 15 の空腹時に経口避妊薬を単回経口投与 投与期 3：Day 20～28 にヒドロコルチゾンを段階的に減量し，Day 30～60 に必要に応じて 5 mg/day で投与	24	健康成人女性	30 日	完了	参考	5.3.3.4-2
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験	C2105 (外国)	LCI699 の心電図への影響	単施設，ランダム化，プラセボ及び実薬対照，二重盲検，4 期 Williams' square クロスオーバー	各期に LCI699 10 mg, 150 mg, プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を空腹時単回経口投与	86	健康成人被験者	単回×4 期	完了	評価	5.3.4.1-1
申請する適応症に関する比較対照試験	C2301 (国際共同)	有効性，安全性，PK	多施設共同，単群，オープンラベル，用量漸増及び単群投与期後の二重盲検，ランダム化治療中止	LCI699，プラセボ（RW 期） 開始用量：LCI699 2 mg bid 最大用量：LCI699 30 mg bid	137(9)	CD 患者	72 週間（48 週間+任意の継続期）	完了	評価	48 週時解析：5.3.5 1-1 試験終了時解析：5.3.5.1-2
非対照試験	C2201 (国際共同)	有効性，安全性，PK	多施設共同，Proof-of concept，単群，オープンラベル，強制漸増	パート 1，開始用量：LCI699 2 mg bid，2 週間投与。以降は必要に応じ 2 週ごとに増量（5, 10，20，及び 50 mg bid の用量まで） パート 2，開始用量：LCI 699 2 又は 5 mg[b)] bid，最大用量：30 mg bid[b)]	パート 1: 12 パート 2: 19(2)	CD 患者	パート 1: 10 週間 パート 2，コア期：22 週間，任意の長期継続投与期：70 週間超	パート 1 完了 (10 週時解析) パート 2 完了 (22 週時解析) (試験終了時解析)	評価	パート 1：5.3.5.2-1 パート 2 (22 週時解析)：5.3.5.2-2 パート 2（試験終了時解析）：5.3.5.2-5
	C1201 (国内)	有効性，安全性，PK	多施設共同，単群，オープンラベル，用量漸増	開始用量: LCI699 2 mg bid 最大用量: LCI699 30 mg bid	9	CS 患者	72 週間	完了 (12 週時解析) (試験終了時解析)	評価	12 週時解析: 5.3.5.2-3 試験終了時解析: 5.3.5.2-4

試験の種類	試験番号	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	被験者数[a)]	対象	投与期間	進行状況	資料区分	添付資料番号
その他の試験	A2201 (外国)	有効性，安全性	多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，並行群間	LCI699 0.25 mg qd, 0 5 mg qd，0.5 mg qd→1.0 mg qd，0.5 mg qd→0 5 mg bid，エプレレノン 50 mg qd→50 mg bid，プラセボ	524	本態性高血圧の患者	8 週間	完了	参考	5.3.5.4-1
	A2206 (外国)	有効性，安全性，PK	単群，単盲検，強制漸増	プラセボ導入期（2 週間），投与期（LCI699 0 5 mg bid を 2 週間，1.0 mg bid を 2 週間），プラセボウォッシュアウト期（1 週間）	18	原発性高アルドステロン症の患者	4 週間	完了	参考	5.3 5.4-2
	A2215 (外国)	安全性，PK	多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照	コホート A（プラセボ，LCI699 0.5 mg qd, 1.0 mg qd），コホート B1（プラセボ，LCI699 1.0 mg bid，2.0 mg qd），コホート B（プラセボ，LCI699 1.5 mg bid，3.0 mg qd）	63	高血圧患者	6 週間	完了	参考	5.3.5.4-3
	A2216 (外国)	有効性，安全性，PK	多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，並行群間，用量探索	LCI699 0.5 mg bid → 1.0 mg bid，0.25 mg bid，1.0 mg qd，プラセボ，エプレレノン 50 mg bid	155* *ランダム化された被験者数	抵抗性高血圧患者	8 週間	完了	参考	5.3.5.4-4

a) ランダム化，又は登録された被験者数。括弧内は日本人被験者数

b) 治験実施計画書改訂第 4 版までは，「最大用量は 50 mg を 1 日 2 回」であったが，治験実施計画書改訂第 5 版で，「20 mg を 1 日 2 回で UFC が正常化（mUFC ≤ ULN）しなかった被験者に対して，最大用量は 30 mg を 1 日 2 回」に変更された。

RW = ランダム化治療中止（Randomized Withdrawal）

1 製品開発の根拠

本書では，「クッシング症候群」を申請予定効能又は効果として，承認取得を目的としたオシロドロスタット（LCI699）の開発計画から得られた臨床試験成績の結果を概括する。

1.1 目標適応症及び開発の根拠

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

クッシング症候群（CS）とは，慢性的なコルチゾール過剰状態（高コルチゾール血症）によって多様な身体的症状を呈する病態の総称である。特異的な臨床症状として，満月様顔貌，中心性肥満又は水牛様脂肪沈着，伸展性赤紫色皮膚線条，皮膚の菲薄化及び皮下溢血，近位筋萎縮による筋力低下，小児では肥満を伴った成長遅延が認められる。その他，非特異的な臨床症状として，高血圧，浮腫，月経異常，耐糖能異常，骨粗鬆症，易感染性，精神異常，色素沈着，ざ瘡及び多毛等が認められる（平田 他 2015）。これらの身体的，精神的変化は患者の QoL を低下させるのみならず，慢性的な高コルチゾール血症が原因でさまざまな心血管系疾患や合併症が引き起こされ，死に至る危険性もある（Newell-Price et al. 2006，Sharma et al. 2015）。実際，CS 患者の死亡率は，年齢・性別構成を揃えた一般人口集団の死亡率と比べて約 4 倍高いとの報告もある（Etxabe and Vazquez 1994，Arnaldi et al. 2003，Lindholm et al. 2001）。

外国での CS の推定罹患率は年間 100 万人あたり 0.2～5.0 人，推定有病率は 100 万人あたり 39～79 人と報告されている（Lacroix et al. 2015）。国内では，1997 年に旧厚生省特定疾患「ステロイドホルモン産生異常症」調査研究班によって全国疫学調査が実施されており，国内の CS の推定有病者数は 1250 名程度と推定される（名和田 他 1999）。国内外ともに CS は非常に稀な疾患であり，男性と比べて女性に多く，40 歳前後に好発すると報告されている（Lacroix et al. 2015，名和田 他 1999）。

CS の病型は，ACTH の自律的な過剰分泌による ACTH 依存性 CS と，副腎皮質からのコルチゾールの自律的な過剰分泌による ACTH 非依存性 CS に大別される（Table 1-1）。それぞれ原因により，ACTH 依存性 CS はクッシング病（CD）と異所性 ACTH 産生腫瘍，ACTH 非依存性 CS は副腎癌，副腎腺腫，ACTH 非依存性大結節性副腎皮質過形成（AIMAH），原発性色素沈着結節性副腎皮質病（PPNAD）に分類される（平田 他 2015）。

CS の診断基準は国内外で同様であり，前述した特異的及び非特異的な臨床症状が認められる患者に対し，薬物投与等の外因性のグルココルチコイドの曝露がないことを確認した上で，コルチゾールが過剰分泌されていること，及びその過剰分泌が ACTH 依存性か否かの確認を行う。ACTH 依存性が疑われた場合，CRH 試験，一晩大量デキサメタゾン抑制試験，画像検査，選択的下錘体静脈洞血サンプリング等により，ACTH の分泌が下垂体性と判断された場合に CD と確定診断し，下垂体性が除外された場合には原発腫瘍の全身検索を行い異所性 ACTH 産生腫瘍と確定診断する。ACTH 非依存性の場合は副腎性であることから，画像検査等により局在診断を行う

（Arnaldi et al. 2003，Nieman et al. 2008，厚生労働省間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 2019，平田 他 2015）。

欧州及び米国では，CS の大部分が ACTH 依存性であり，中でも CD が CS 患者の 66%～67%を占め，次いで ACTH 非依存性が 22%～24%，異所性 ACTH 産生腫瘍が 6%～12%と報告されている（Valassi et al. 2017，Porterfield et al. 2008）。一方日本では，1997 年に実施された 417 名の CS 患者に基づく調査の結果，副腎腺腫が 47.1%と一番多く，次いで CD が 35.8%，副腎結節性過形成が 5.8%（24 名：AIMAH 13 名，PPNAD 3 名を含む），異所性 ACTH 産生腫瘍が 3.6%，副腎癌が 1.7%であった（Takayanagi et al. 2000，名和田 他 1999）。

Table 1-1　　CS の病型分類

大分類	病型分類	原因
ACTH 依存性	CD	下垂体腺腫からの ACTH の過剰分泌によるもの
	異所性 ACTH 産生腫瘍	下垂体以外の腫瘍からの ACTH の過剰分泌によるもの
ACTH 非依存性（副腎性）	副腎癌 副腎腺腫 AIMAH PPNAD	副腎皮質からのコルチゾールの過剰分泌によるもの

上記以外に外因性 CS として薬剤性，アルコール中毒やうつ病等によるものがある。

1.1.2　　目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

CS では，いずれの病型においても，ACTH による刺激又は副腎皮質の機能亢進により副腎皮質からコルチゾールが過剰に分泌され，高コルチゾール血症をきたす。その結果，コルチゾールの生理作用に基づき CS の臨床症状が惹起され，患者の予後に重大な影響を及ぼすことから，コルチゾール濃度を正常化させることが第一の治療目標である（Nieman et al. 2015，平田 他 2015）。

第一治療選択肢は国内外ともに原因となる病変の外科的切除である。切除後寛解率は CD では 60%～90%，異所性 ACTH 産生腫瘍では最大 80%と報告されているが（Newell-Price et al. 2006，Kelly 2007，Wagner-Bartak et al. 2017），長期追跡調査の結果，CD での 10 年後の寛解率は約 60%との報告もあり（Newell-Price et al. 2006），外科的切除によって寛解しない患者又は再発する患者が存在する。

放射線療法は，何らかの理由により外科的切除が実施できないか，切除により寛解しなかった患者に対して代替的に用いられる。また，異所性 ACTH 産生腫瘍では，発見時に既に多発性に転移している場合に，集学的治療の一環として放射線療法が実施されることもある（平田 他 2015）。しかしながら，効果が得られるまでに時間を要し，また合併症に注意を要する（Nieman et al. 2015，平田 他 2015）。

薬物療法は，速やかな高コルチゾール血症の是正が必要な場合，何らかの理由により外科的切除が実施できないか，切除により寛解しなかった場合に適応となり，副腎阻害薬（副腎皮質ホルモン合成阻害剤），グルココルチコイド受容体拮抗薬，並びに CD のみに有効な向下垂体薬（ソ

マトスタチンアナログ製剤）の 3 つに分類される。国内で CS に対して既承認の薬剤は副腎皮質ホルモン合成阻害剤の 3 剤（メチラポン，ミトタン，トリロスタン）のみである。ミトタンは治療濃度に到達するのに 3〜5 ヵ月を要するとの報告もあり（Terzolo et al. 2000），また副腎皮質の不可逆的破壊により副腎不全を来すことから安全性上の懸念がある。トリロスタンも効果発現は緩徐で，ステロイド合成阻害作用が弱いため，副作用が少ないとされるが，効果も低い。また，いずれも多くの場合，1 日 3 回以上の経口投与が必要である。それに加え，メチラポンは半減期が 2 時間未満と短いことから，夜間のコルチゾール増加が懸念されている（Fleseriu et al. 2016）。なお，その他にソマトスタチンアナログ製剤のパシレオチドが 2018 年 3 月に承認を取得しているが，CD 以外の CS の適応はなく，また投与経路は筋肉内注射である。これらに加え，海外では副腎皮質ホルモン合成阻害剤のケトコナゾールやグルココルチコイド受容体拮抗薬の mifepristone が使用されているが，いずれも日本では CS に対する承認は取得していない。

以上より，CS に対する治療選択肢は限られており，新たな薬物療法の選択肢として，有効性が高く，安全性プロファイルが良好で，かつ患者の利便性の高い薬剤の開発が強く望まれている。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

LCI699 は，コルチゾール生合成の最終段階を触媒する 11β-水酸化酵素（CYP11B1）の強力な阻害剤である。CYP11B1 はアルドステロン合成酵素（CYP11B2）と相同性が高いため，LCI699 は CYP11B2 阻害作用も有し，アルドステロン生合成を抑制する。*In vitro* において，LCI699 はヒト CYP11B1 を過剰発現させたチャイニーズハムスター肺細胞の酵素活性を阻害し，その IC50 値は 2.5 nM であった（2.4-3.1.1 項，2.4-3.1.2 項）。LCI699 は CYP11B1 阻害作用により副腎でのコルチゾール生合成を抑制し，高コルチゾール血症を是正すると考えられる。その作用機序から，CS のいずれの病型に対しても治療効果を発揮することが期待できる。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

1.2.1.1 外国での臨床開発計画

LCI699 は，当初は高血圧及び原発性高アルドステロン症の治療薬として開発が開始された。最初に健康男性被験者を対象として LCI699 を 200 mg までの用量で単回投与した後に 10 mg までの用量で 1 日 1 回 14 日間反復投与する外国第 I 相試験（A2101 試験）を実施した。その結果，最高 200 mg までの単回投与及び 3 mg 未満の反復投与の忍容性が確認されたことから，高血圧及び原発性高アルドステロン症を対象とした 4 つの第 II 相試験（A2201 試験，A2206 試験，A2215 試験，及び A2216 試験）を実施し，500 名を超える被験者に LCI699（最大 2 mg/日）が 4〜8 週間投与された。しかしながら，これらの臨床試験で ACTH 刺激によるコルチゾール反応の抑制が認められ，副腎機能不全を引き起こす可能性が示唆されたため，これらを適応症とした開発は中止した。

その後，LCI699 のコルチゾール生合成を阻害する作用機序から，CS に対する治療薬としての開発が進められ，CD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（C2201 試験）を計画し，2011 年 3 月に開始した。最初にパート 1 で LCI699 を 10 週間投与した際の有効性及び安全性を評価した上で，治験実施計画書を改訂してパート 2 を追加し，22 週間を超えて LCI699 を投与した際の長期有効性及び安全性を評価した。その後，CD 患者を対象にランダム化治療中止（Randomized Withdrawal，RW）デザインでプラセボに対する LCI699 の優越性を評価する国際共同第 III 相試験（C2301 試験）を，FDA，EMA，及び PMDA と協議を諮り計画し（FDA 相談議事録 2013，EMA 相談議事録 2013，[redacted]相談記録 20[redacted]），2014 年 10 月に開始した。一方，日本は欧米と比較し，CD 以外の CS の割合が高く，LCI699 の薬理作用から CD 以外の CS に対しても有効性が期待できることから，日本人 CS（CD 以外の CS）患者を対象とした国内第 II 相試験（C1201 試験）を，PMDA と協議を諮り計画し（[redacted]相談記録 20[redacted]），2015 年 9 月に開始した。

C2301 試験の結果から CD 患者に対する LCI699 の有効性及び安全性が確認され，C2201 試験から CD 患者に対する長期投与成績（最長 64 ヵ月投与）も確認された。また C1201 試験の結果から日本人 CS（CD 以外の CS）患者に対する LCI699 の安全性及び有効性が確認された。そのため，これらの成績をもって CS を予定効能・効果として FDA 及び EMA と申請前相談を実施の上（FDA 相談議事録 2018，EMA 相談議事録 2018），欧州では 2018 年 11 月に承認申請を行い，2020 年 1 月に承認を取得している。一方，米国では CD 以外の CS に対して実施された C1201 試験は少数例であり，かつ比較対照試験ではないことから，本試験に基づき CS を予定効能・効果とする申請は受け入れられず，主に検証試験である C2301 試験に基づき CD を予定効能・効果として 2019 年 3 月に承認申請を行い，2020 年 3 月に CD に対する治療薬として承認を取得している。なお，欧州では 2014 年 10 月 15 日に CS，米国では 2013 年 9 月 13 日に CD に対する希少疾病医薬品指定を受けている。

1.2.1.2 日本での臨床開発計画の概略

日本でも外国と同様に，高血圧及び原発性高アルドステロン症の治療薬として開発を開始すべく，健康男性被験者を対象とした単回投与試験を計画した。しかしながら，前述のとおり外国においてこれらを適応症とした開発が中止されたことから，試験の開始前に日本における開発も中止した。その後，外国で CS に対する治療薬としての開発が開始され，C2201 試験のパート 1 で LCI699 の 10 週間投与した際の有効性及び安全性を評価した上で，治験実施計画書を改訂してパート 2 を追加し，LCI699 の長期有効性及び安全性を評価することとなった。日本で第 I 相臨床試験は行われていないが，白人及び日本人男性健康被験者を対象に LCI699 を単回及び反復投与した際の民族的要因を検討した A2102 試験が海外で実施されており，その結果，LCI699 の曝露量は日本人で高い傾向が認められるものの，安全性には人種差が認められなかった。また，C2201 試験が患者ごとの用量漸増デザインであることから，曝露量の違いにより安全性に大きな問題は

生じないと考え，日本からも C2201 試験のパート 2 に参加した。その後，国際共同試験として計画された C2301 試験にも参加することとした。C2301 試験も患者ごとの用量漸増デザインであることから，曝露量の違いにより安全性に大きな問題は生じないと考えた。

C2301 試験への参加に先立ち，[redacted]相談を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施し，[redacted]（[redacted]），並びに [redacted] とした[redacted]での[redacted]を相談した。PMDA からは，[redacted]は受け入れ可能であるものの，本剤の[redacted]を評価する上で [redacted]の[redacted]は[redacted]と考えるため，[redacted]の[redacted]に加え [redacted]の[redacted]を[redacted]とすること，または，[redacted]の[redacted]を[redacted]とする場合も [redacted]の[redacted]も同様に[redacted]を行った上で，[redacted]を十分に説明することとの助言を得た。併せて，[redacted]に合意を得た（[redacted]相談記録 20[redacted]）。

その後，日本は欧米と比較し，CD 以外の CS の割合が高く，LCI699 の薬理作用から CS に対しても有効性が期待できることから，日本人 CS（CD 以外の CS）患者を対象とした国内第 II 相試験（C1201 試験）を実施し，臨床データパッケージに追加することで，CS を予定効能・効果とした承認申請の可能性を検討することとした。C1201 試験の実施に先立ち，[redacted]相談を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施し，[redacted]の[redacted]（[redacted]），並びに [redacted] 相談で提示した[redacted]に [redacted] を[redacted]することにより [redacted]とすることの[redacted]を相談した。PMDA からは，[redacted]ことを検討し，仮に[redacted]する場合であっても実施可能な範囲で[redacted]が得られるよう検討することが望ましいとの助言を得た（[redacted]相談記録 20[redacted]）。また，[redacted]とする場合は，[redacted]の[redacted]での[redacted]と比較可能な[redacted]（[redacted]），[redacted]）とし，[redacted]による[redacted]ことを検討するよう助言を得た。

本相談結果を踏まえ，C1201 試験の試験デザインを再検討した結果，閾値の設定及び統計学的な考察をすることは困難であることから個別データで有効性を評価するものの，実施可能な最大限の目標症例数（10 名）に変更した上で，奏効率等を副次評価項目に追加し，C2301 試験と大きな差がないことを示せるよう計画を変更した。

C2301 試験の結果から CD 患者に対する LCI699 の有効性及び安全性が検証され，C2201 試験から CD 患者に対する長期投与成績も確認された。また両試験の結果から全被験者と日本人被験者で大きな違いが認められなかった。また，C1201 試験の結果から日本人 CS（CD 以外の CS）患者に対する有効性及び安全性が確認された。これらのことから，C2301 試験を検証的試験成績として利用し，Table 1-2 に示すデータパッケージで CS に対して承認申請することとした。

Table 1-2　臨床データパッケージ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	被験者数[a]	対象	投与期間	進行状況	資料区分
C2301（国際共	有効性，安全性，	多施設共同，単群，オープンラベ	LCI699，プラセボ（RW 期）	137（日本人 9）	CD 患者	72 週間（48 週間+任意	完了（48 週時解	評価

試験番号	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	被験者数 a)	対象	投与期間	進行状況	資料区分
同)	PK	ル，用量漸増及び単群投与期後の二重盲検，ランダム化治療中止	開始用量：LCI699 2 mg bid 最大用量：LCI699 30 mg bid			の継続期)	析) (試験終了時解析)	
C2201 (国際共同)	有効性，安全性，PK	多施設共同，Proof-of concept，単群，オープンラベル，強制漸増	パート 1，開始用量：LCI699 2 mg bid，2 週間投与。以降は必要に応じ 2 週ごとに増量（5，10，20，及び 50 mg bid の用量まで） パート 2，開始用量：LCI699 2 又は 5 mg b) bid，最大用量：30 mg bid b)	パート 1: 12 パート 2: 19 (日本人 2)	CD 患者	パート 1: 10 週間 パート 2，コア期：22 週間，任意の長期継続投与期：70 週間超	パート 1 完了 (10 週時解析) パート 2 完了 (22 週時解析) (試験終了時解析)	評価
C1201 (国内)	有効性，安全性，PK	多施設共同，単群，オープンラベル，用量漸増	開始用量: LCI699 2 mg bid 最大用量: LCI699 30 mg bid	9	CS 患者	72 週間	完了 (12 週時解析) (試験終了時解析)	評価
A2201 (外国)	有効性，安全性	多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，並行群間比較	LCI699 0.25 mg qd，0.5 mg qd，0.5 mg qd→1.0 mg qd，0.5 mg qd→0.5 mg bid，エプレレノン 50 mg qd→50 mg bid，プラセボ	524	本態性高血圧の患者	8 週間	完了	参考
A2206 (外国)	有効性，安全性，PK	単群，単盲検，強制漸増	プラセボ導入期（2 週間），投与期（LCI699 0.5 mg bid を 2 週間，1.0 mg bid を 2 週間），プラセボウォッシュアウト期（1 週間）	18	原発性高アルドステロン症の患者	4 週間	完了	参考
A2215 (外国)	安全性，PK	多施設共同，前向き，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照	コホート A（プラセボ，LCI699 0.5 mg qd，1.0 mg qd），コホート B1（プラセボ，LCI699 1.0 mg bid，2.0 mg qd），コホート B（プラセボ，LCI699 1.5 mg bid，3.0 mg qd）	63	高血圧患者	6 週間	完了	参考
A2216 (外国)	有効性，安全性，PK	多施設共同，前向き，ランダム化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，並行群間，用量探索	LCI699 0.5 mg bid →1.0 mg bid，0.25 mg bid，1.0 mg qd，プラセボ，エプレレノン 50 mg bid	215	抵抗性高血圧患者	8 週間	完了	参考

a) ランダム化，又は登録された被験者数

b) 治験実施計画書改訂第 4 版では，「最大用量は 50 mg，1 日 2 回」であったが，治験実施計画書改訂第 5 版で，「20 mg，1 日 2 回で UFC が正常化（mUFC ≤ ULN）しなかった被験者に対して，最大用量は 30 mg，1 日 2 回」に変更された。

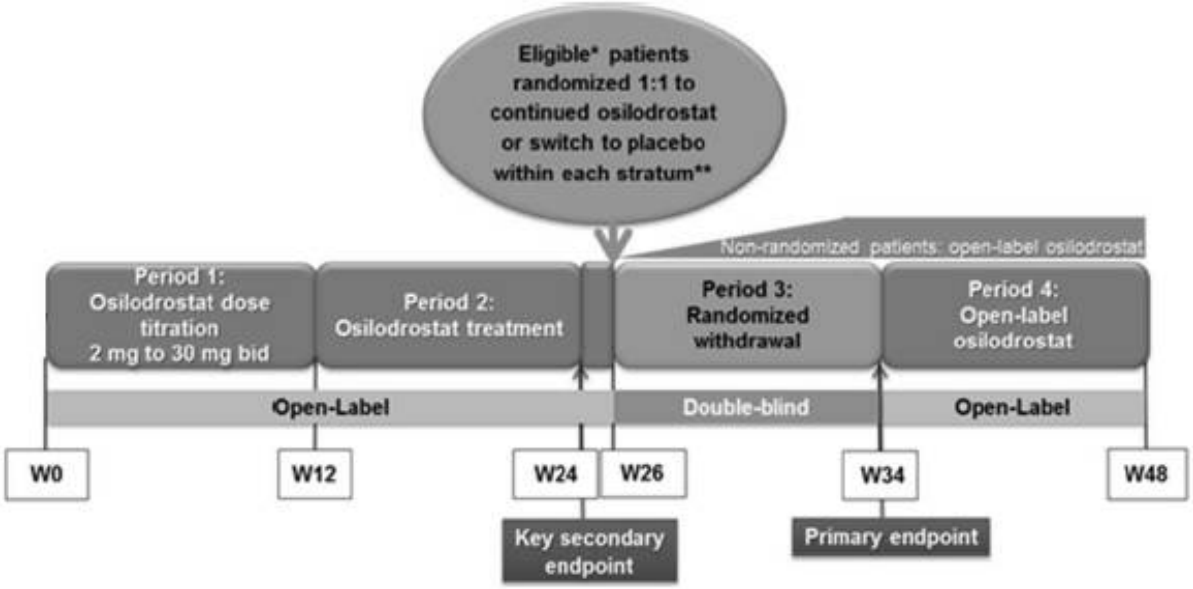
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

本項では，検証試験である C2301 試験の試験デザインの概略を示した上で，対照薬及び RW デザインの設定根拠を示す。用法・用量の設定根拠は 4.2 項に示す。

C2301 試験は，4 つの投与期からなるコア期及び任意の継続期から構成された。LCI699 2 mg を開始用量として 1 日 2 回経口投与を開始し，第 1 期で 12 週間の用量漸増を完了した後，第 2 期では 12 週時以降に増量せずに 24 週まで投与を継続し，24 週時の mUFC が ULN 以下の被験者をランダム化に適格な被験者として RW 期の開始時（26 週時）に二重盲検下で 1：1 の比で LCI699（同用量で投与継続）群又はプラセボ群のいずれかにランダムに割り付ける RW デザインである。ランダム化不適格であった被験者は，48 週時までオープンラベルで LCI699 の投与を継続した。RW 期は 8 週間とし，RW 期で 1 回の来院で mUFC が ULN の 1.5 倍を超えた，かつ 2 回以上の UFC が ULN の 1.5 倍を超えた被験者は「ランダム化治療早期中止」とし，ランダム化治療を早期中止し，オープンラベルでの LCI699 投与へと切り替えた。34 週時に投与継続中の被験者は，その後 48 週時までオープンラベルで LCI699 を投与された。

主要評価項目は，「RW 期（26 週時以降）に中止又は増量した被験者を非奏効例とした場合の RW 期終了時（34 週時）の完全奏効率」とした。

Figure 1-1 コア期の試験デザイン（C2301 試験）



Source：5.3.5.1-1-C2301 試験-Figure 9-1

*ランダム化の適格基準：第 1 期に中止していない，第 2 期に増量せず LCI699 の投与を継続している（減量の有無は問わない），24 週時の mUFC が ULN 以下

**「24 週時の LCI699 の用量（5 mg を 1 日 2 回以下／5 mg を 1 日 2 回超）」と「下垂体放射線照射治療歴（あり／なし）」の 2 つを層別因子としてランダム化した。

対照薬としてプラセボを選択した理由

LCI699 の有効性の評価バイアスを最小にするため，単群試験ではなく，対照薬を設定したランダム化試験とし，プラセボを対照薬とした。試験計画時に欧米ではソマトスタチンアナログ製剤のパシレオチド（皮下注用製剤）が CD の治療薬として承認されていたが，本試験ではパシレオチドの投与が適応されない患者やパシレオチドで治療効果不十分又は治療後に再発した患者も対象としたため，パシレオチドを対照薬として設定することは適切ではないと考えた。なお，C2301 試験開始時，日本でパシレオチドの皮下注用製剤は未承認であり，2018 年 3 月に筋注用製剤が CD を適応として承認された。

また，CD に対しては国内外で複数の副腎皮質ホルモン合成阻害剤が使用されているが，国ごとに承認されている薬剤は異なり，いずれも標準的治療薬とは言い難いことから，対照薬として設定することは適切ではないと考えた。

以上のことから，既存の CD 治療薬を実薬対照とするよりも，プラセボを対照薬に設定することが適切と判断した。

RW デザインとした理由

上記に示した理由により，C2301 試験では対照薬をプラセボと設定したが，一方で長期にわたる高コルチゾール血症は死に至る危険性もあるため，倫理的配慮から長期間のプラセボ投与は不適切であると考えられる。また，CD は非常に稀な疾患であり，大規模な臨床試験の実施は困難である。

RW デザインでは，プラセボ投与を早期中止後はオープンラベルでの LCI699 投与に切り替えられる。したがって，プラセボ投与からの早期治療中止を可能とするエンドポイントを用いることにより，プラセボを長期間投与することなく，被験薬の長期の有効性の確立が可能である。また，ランダム化前の治療（被験薬投与）による奏効例のみを，被験治療の継続又は中止（プラセボ投与）にランダムに割り付けることから，必要以上に多くの被験者を組み入れることなく，被験薬の有効性を示すことが期待できる。したがって，プラセボを長期投与することの倫理的側面や組入れ可能な症例数の観点から CD を対象とした C2301 試験では本デザインが有用であると考えた。

なお，[redacted]相談にて，上記の説明について理解され，本デザインは受け入れ可能との見解を得ている（[redacted]相談記録 20[redacted]）。

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。また，ノバルティス社（又はノバルティス社が業務を委託した開発業務受託機関）のモニターはすべての臨床試験が治験実施計画書，標準業務手順書及び各国の規制要件を遵守して適切に実施されているかどうかを確認した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性

LCI699 の初期製剤はカプセル剤（硬ゼラチンカプセル）であり，早期の第 I 相及び第 II 相試験で使用された。その後，カプセル剤は市販予定製剤である錠剤（フィルムコーティング錠）に変更され，後期の第 I 相及び第 II 相試験，並びに第 III 相試験で使用された。カプセル剤と錠剤の *in vitro* の溶出試験成績に明らかな差異は認められず[2.7.1-3.1 項]，臨床試験成績からも両製剤の曝露量は同程度であった[2.7.1-3.2 項]。LCI699 の製剤及び生物薬剤学に関する詳細は「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に示す。

LCI699 の有効性及び安全性を検証した C2301 試験及び C1201 試験で用いた製剤は，市販予定製剤と同一である。本邦の市販予定製剤は 1 mg 錠及び 5 mg 錠である。

2.2 食事の影響

健康被験者を対象とした 2 つの臨床試験成績で食事の影響を検討した。カプセル剤を用いた A2101 試験，錠剤を用いた C1101 試験ともに同様の結果を示し，C1101 試験での LCI699 の AUCinf 及び Cmax は，空腹時に比べ食後でそれぞれ 11%（幾何平均比 0.891；90%CI［0.859，0.924］）及び 21%（幾何平均比 0.786； 90%CI［0.739，0.835］）低下した。Cmax の 90%CI 下限値は 0.80 をわずかに下回るものの，この曝露量のわずかな低下は臨床的に意味のあるものではないと考えられ，LCI699 は食事の有無にかかわらず投与可能である。

2.3 生物薬剤学の結論

- カプセル剤及び市販予定錠剤は同様の溶出プロファイルを示し，製剤間の曝露量は同程度であった。
- 臨床的に意味のある食事の影響は認められなかったことから，LCI699 は食事の有無にかかわらず投与可能である。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

3.1.1 薬物動態試験の概略

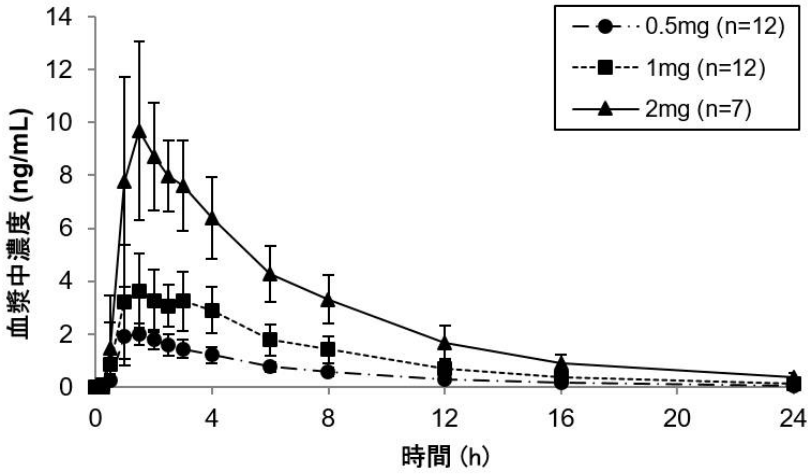
LCI699 の薬物動態（吸収，分布，代謝及び排泄），薬物相互作用（相互作用薬としての LCI699），及び特別な集団（肝機能障害，腎機能障害）での PK に関して，臨床試験一覧表に示した試験で検討した。また，これらの臨床試験成績並びに患者試験の成績を併合し，健康被験者と患者，人種，その他の人口統計学的要因が PK に及ぼす影響を母集団 PK 解析で検討した。

分布，代謝，及び薬物相互作用を検討するための *in vitro* 試験を実施した[2.7.2-2.1 項]。詳細は「2.7.2 臨床薬理試験」に示す。

3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄

日本人健康被験者を対象に LCI699 の 0.5 mg，1 mg，及び 2 mg を空腹時に単回経口投与（1 日目）した（A2102 試験）。得られた血漿中濃度推移を Figure 3-1 に，PK パラメータを Table 3-1 に示す。LCI699 の血漿中濃度は，投与後約 1.3～1.5 時間（Tmax 中央値）で Cmax に達し，その後，約 4.4～4.8 時間の消失半減期で低下した。日本人健康成人に LCI699 の 0.25 mg，0.5 mg，及び 1 mg を 1 日 2 回 13 日間反復経口投与（2～14 日目）したとき，投与約 1～1.5 時間後（Tmax の中央値）に Cmax に到達した。累積係数の平均値はいずれの用量でも 1.0 であった（5.3.3.1-2-A2102 試験-Table 14.2-2.2.1）。

Figure 3-1 日本人健康被験者に LCI699 を空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度推移（A2102 試験）



Source: 5.3.3.1-2-A2102 試験-Table 14.2-2.1
平均値 ± 標準偏差

Table 3-1 日本人健康被験者に LCI699 を空腹時に単回経口投与したときの PK パラメータ（A2102 試験）

投与量	n	Cmax (ng/mL)	AUClast (h·ng/mL)	AUCinf (h·ng/mL)	T1/2 (h)	Tmax (h)
0.5 mg	12	2.31 ± 0.75 2.2	11.66 ± 3.29 11.2	12.20 ± 3.41 11.8	4.44 ±1.14 4.3	1.29 (1.00 – 2.03)
1 mg	12	4.84 ± 0.96 4.7	26.69± 6.80 25.9	27.88 ± 7.64 27.0	4.79 ± 1.04 4.7	1.50 (1.00 – 4.00)
2 mg	7	11.51 ± 3.13 11.1	64.36 ± 13.86 63.0	66.89 ± 14.95 65.4	4.82 ± 0.60 4.8	1.50 (1.00 – 3.00)

Source: 5.3.3.1-2-A2102 試験-Table 14.2-2.1.1
平均値 ± 標準偏差及び幾何平均値，Tmax は中央値（最小値 – 最大値）。

^{14}C 標識した LCI699 をヒトに投与した ADME 試験（C2101 試験）より，投与された放射能の大部分が尿中に排泄された（平均で投与量の 90.6%）ことから，LCI699 の吸収率は高いと考えられる。用量比例性の検討から，2～30 mg（1 日 2 回投与）の臨床用量範囲において，LCI699 の曝露量は用量比をわずかに上回って増加した[2.7.2-3.1.6 項]。

LCI699 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回の投与頻度で 14 日間反復投与したとき，14 日目の血漿中濃度は 1 日目と同程度であり，2 日目までに定常状態に到達した。反復投与後に明らかな蓄積や自己誘導は認められなかった[2.7.2-3.1.7 項]。

In vitro 試験で得られた総放射能の血液／血漿中濃度比は 0.88 ± 0.03（平均値 ± 標準偏差）であり，ヒト ADME 試験（C2101 試験）で確認された血液／血漿中濃度比（0.85）と同程度であった。見かけの分布容積は中央値で約 100 L であった。母集団 PK 解析で推定された中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの見かけの分布容積は，それぞれ 107 及び 326 L であった。ヒトの血漿蛋白結合率は 36.7%（平均値）と低かった[2.7.2-3.1.3 項]。

LCI699 はヒトにおいてその大部分が代謝される。LCI699 のクリアランスに対する CYP 分子種の相対的寄与率は，CYP3A4 で約 11.7%，CYP2B6 で約 6.25%，CYP2D6 で約 8.07%であり，CYP による総寄与率は約 26%であった。複数の UGT 分子種（UGT1A4，UGT2B7，及び UGT2B10）が LCI699 のグルクロン酸抱合に寄与し，UGT による総寄与率は約 19%であった。CYP 及び UGT 以外の代謝（未知の酵素によるその他の酸化代謝，リボース抱合等）の寄与率は，LCI699 のクリアランスの約 50%であった。尿中代謝物のプロファイルに基づくと，主要な代謝反応は（1）代謝物 M16.5 を生成する直接グルクロン酸抱合［投与量の 17.3%］，（2）代謝物 M24.9 を生成するピロリジン環の水酸化［投与量の 10.8%］，（3）代謝物 M23.1 を生成する N-メチル化［投与量の 4.35%］，及び（4）代謝物 M20.8 を生成するリボース抱合［投与量の 2.28%］であった。血漿中の主要循環代謝物は LXB168（薬理活性なし）であり，血漿中放射能の AUC0-48h 値に対し平均 51%を占めた[2.7.2-3.1.4 項]。

放射能標識した LCI699 を投与した場合の放射能の主要な排泄経路は尿中であり，上述したように尿中排泄率は投与量の 90.6%であった。尿中に排泄された未変化体は 5.19%であった。糞中への放射能の排泄はわずかであり，平均で投与量の 1.58%であった[2.7.2-3.1.5 項]。

3.1.3 薬物相互作用

被相互作用薬としての LCI699

LCI699 は *in vitro* で高い膜透過性（見かけの透過係数：155 × 10^{-5} cm/min）を示し，P-gp 等の排出トランスポーターの基質ではなかった。したがって，排出トランスポーターとの薬物相互作用は予想されない。LCI699 の代謝には複数の酵素（CYP，UGT，及びその他）が関与する。全身クリアランスに対する寄与率が 25%を上回る単一酵素はないことから，LCI699 が被相互作用薬となる可能性は低い[2.7.2-3.3.1 項]。

相互作用薬としての LCI699

健康被験者（20 名）を対象に LCI699 50 mg を CYP プローブ基質のカクテルと単回併用投与した結果，LCI699 は CYP1A2 に対する中程度の阻害剤，CYP2C19 に対する弱～中程度の阻害剤，CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する弱い阻害剤であった[2.7.2-3.3.3 項]。LCI699 をテオフィリン，チザニジン，及び S-メフェニトインのような治療域の狭い CYP1A2 及び CYP2C19 の基質と併用する場合については注意喚起が必要である。

健康女性被験者（24 名）を対象に LCI699（30 mg 1 日 2 回を 12 日間）を経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.03 mg 及びレボノルゲストレル 0.15 mg）と併用したとき，臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった[2.7.2-3.3.3 項]。

3.1.4 特別な患者集団での薬物動態

3.1.4.1 肝機能障害

健康被験者に比較して，中等度及び重度肝機能障害患者では LCI699 の AUCinf が増加する傾向があった（幾何平均比［90%CI］は中等度で 1.44［0.950，2.18］，重度で 2.66［1.73，4.09］）。軽度肝機能障害患者の曝露量（Cmax 及び AUC）は健康被験者と同程度であった。この結果から，軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス A）では用量調節は不要である。本試験の PK 曝露量の増加の程度を考慮し，中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス B）での推奨開始用量は 1 mg を夕方に 1 日 1 回，重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス C）での推奨開始用量は 1 mg を夕方に 2 日に 1 回である。[2.7.2-3.2.6 項]。用量調節の期間中は，より高頻度に副腎機能のモニタリングを実施することが推奨される。

3.1.4.2 腎機能障害

LCI699 の曝露量は，異なる重症度の腎機能障害による影響を受けず，健康被験者，重度腎機能障害患者，及び末期腎不全患者の間で同程度であった。このため，軽度及び中等度の腎機能障害患者では検討しなかった。この結果から，腎機能障害患者での用量調節は不要である[2.7.2-3.2.7 項]。中等度及び重度腎機能障害患者では，糸球体濾過量の低下によりコルチゾールの尿中排泄が減少し，尿中遊離コルチゾール値が低くなるため，これらの患者ではコルチゾール値を慎重に解釈すべきである。

3.1.4.3 年齢

母集団 PK 解析より，年齢は LCI699 の PK パラメータに有意な影響を示さなかったことから，65 歳以上の患者で用量調節は不要である[2.7.2-3.2.5 項]。

3.1.4.4 性別

母集団 PK 解析より，性別は LCI699 の PK パラメータに有意な影響を示さなかったことから，性別による用量調節は不要である[2.7.2-3.2.2 項]。

3.1.4.5 民族

日本人と白人健康被験者の PK を比較した A2102 試験より，LCI699 を 0.25～1 mg で 1 日 2 回反復投与後の AUC 及び Cmax は，白人に比較して日本人ではそれぞれ 26%～68%及び 20%～27%高かった。また，日本人及び外国人健康被験者に LCI699 30 mg を単回投与した試験成績（C1101，A2103，及び A2104 試験）の比較より，日本人の AUCinf 及び Cmax（幾何平均値）は，外国人に比べそれぞれ約 40%～63%及び約 36%～37%高かった。さらに，複数の臨床試験を併合して人種及び民族が LCI699 の PK に及ぼす影響を母集団 PK 解析で検討した結果，外国人と比較して日本人では LCI699 の曝露量が約 30%～40%高かった[2.7.2-3.2.4 項]。

3.1.5 QT 間隔に対する影響

Thorough QT/QTc 試験である C2105 試験では，QT 間隔に対する LCI699 の用量依存的な影響が示唆された。LCI699 10 mg では QT 延長作用は認められず，QTcF のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差（ΔΔQTcF）の最大値は投与 3 時間後で 1.73 ms（90%CI：0.15，3.31）であった。最大臨床用量 30 mg の 5 倍である LCI699 150 mg では QT 延長作用が認められ，ΔΔQTcF の最大値は投与 1 時間後で 25.38 ms（90%CI：23.53，27.22）であった[2.7.2-2.2.4 項]。

3.2 薬力学

3.2.1 薬力学試験の概略

In vitro において，LCI699 は用量依存的に CYP11B1 を阻害し，臨床試験を通じて強力かつ継続したコルチゾール合成阻害が認められた。

患者試験においては，個々の患者での mUFC の反応並びに安全性及び忍容性に基づいて用量を調節した。したがって，用量の妥当性を説明するための曝露量-反応関係は検討されなかった。本項では，C2301 試験の患者データを用いて，LCI699 曝露量と有効性又は安全性に関する反応との関係を探索的に検討した。

3.2.2 薬力学データ

曝露量と有効性

LCI699 の曝露量の増加に伴い，ベースラインからの尿中又は血清中コルチゾール値が低下した。しかしながら，C2301 試験はコルチゾール値により用量調節を行うため，用量に関連する曝露量はコルチゾール値の影響を受けると考えられる。したがって，LCI699 曝露量により生じるコルチゾール値低下の予測可能性に関して明確な結論を導くことは困難であったことから，結果の解釈には注意を要する[2.7.2-3.4.1 項]。

曝露量と安全性

線形混合効果モデルを用いた C2105 試験の曝露量-反応関係から，LCI699 濃度とΔΔQTcF に正の相関が認められた[2.7.2-2.2.4 項]。母集団 PK 解析により推定した 30 mg 1 日 2 回投与後の予測

Cmax（232.26 ng/mL）に基づいてΔΔQTcF を推定した結果，推定値（90%CI）は 5.3 ms（4.1，6.4）であった[2.7.2-3.4.2 項]。

また，C2301 試験のデータから線形混合効果モデルを用いて曝露量-安全性関係を検討した結果，LCI699 は肝機能検査値に影響を及ぼさなかった。LCI699 の曝露量の増加に伴い，カリウム値の低下及び ACTH 値の上昇傾向が認められた[2.7.2-3.4.3 項]。

3.3 臨床薬理の結論

- LCI699 の膜透過性及び溶解度は高く，BCS クラス I に分類される。経口投与後の吸収率は高く，臨床的に意味のある食事の影響はないと考えられる。
- LCI699 の曝露量は，2～30 mg の用量範囲で用量比をわずかに上回って増加した。
- 反復投与後の 2 日目までに定常状態に達し，消失半減期は約 4 時間である。
- 腎機能障害患者での用量調節は不要である。
- 軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス A）での用量調節は不要である。中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス B）及び重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス C）での推奨開始用量は，PK 曝露量の増加の程度を考慮し，それぞれ 1 mg を夕方に 1 日 1 回及び 1 mg を夕方に 2 日に 1 回である。
- 被相互作用薬として代謝又はトランスポーターを介した薬物相互作用が生じる可能性は低い。
- LCI699 を治療域の狭い CYP1A2 及び CYP2C19 の基質と併用する場合には注意して使用する。
- LCI699 を経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）と併用したとき，臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。
- 母集団 PK 解析より，外国人に比べ日本人の曝露量は約 30%～40%高かった。
- LCI699 曝露量の増加とベースラインからの尿中及び血清中コルチゾール値の低下に関連がある。
- LCI699 濃度と QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差（ΔΔQTcF）に正の相関が認められた。最大臨床用量 30 mg 1 日 2 回投与後のΔΔQTcF 予測値は 5.3 ms であった。
- LCI699 曝露量の増加に伴い，カリウム値の低下及び ACTH 値の上昇傾向が認められた。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

CS 患者に対する LCI699 の有効性は，主に，CD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験の C2301 試験（N = 137，うち日本人 9 名）及び CD 以外の CS 患者を対象とした国内第 II 相試験の C1201 試験（N = 9）の結果に基づき評価した。また，CD 患者を対象に LCI699 を長期投与した国際共同第 II 相試験の C2201 試験［パート 1（N = 12）及びパート 2（N = 19，うち日本人 2 名）］も評価資料とした。これらの試験の詳細は「2.7.3 臨床的有効性」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

本承認申請時点で C1201 試験は終了し，C2301 試験及び C2201 試験パート 2 は進行中であった。本書では，C2301 試験の 48 週時解析（データカットオフ日：2018 年 2 月 21 日）及び C1201 試験の試験終了時解析の結果を中心に示した。また，長期投与成績として，C2201 試験パート 2 の 4 年フォローアップ解析（データカットオフ日：2017 年 11 月 14 日）の結果を 4.5 項「長期投与時の有効性及び耐薬性」に要約した。

審査期間中に C2301 試験の試験終了時解析（データカットオフ日：2019 年 12 月 4 日）及び C2201 試験の試験終了時解析（データカットオフ日：2019 年 10 月 22 日）の結果が得られ，4.5 項「長期投与時の有効性及び耐薬性」に追記した。

4.1.2 有効性の評価方法及び解析方法

本書では，C2301 試験及び C1201 試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目の評価方法及び解析方法及びその他の副次評価項目を本項に要約する。C2201 試験を含む有効性の評価方法及び解析方法の詳細は 2.7.3-1.2 項に示す。

C2301 試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目，並びに C1201 試験の主要評価項目とその解析方法を Table 4-1 に示す。なお，C1201 試験では主要な副次評価項目は設定しなかった。

Table 4-1 主要評価項目及び主要な副次評価項目，並びに解析方法（C2301 試験及び C1201 試験）

試験・評価項目	解析方法
C2301 試験	
主要評価項目：RW 期（26 週時以降）に中止又は増量した被験者を非奏効例とした場合の RW 期終了時（34 週時）の完全奏効率 定義：以下のすべてを満たす被験者の割合 • RW 期終了時（34 週時）の mUFC が ULN 以下 • RW 期に中止しなかった • RW 期中に，26 週時に決定された用量を超えていない	• RAS を対象に，「RW 期（26 週時以降）に中止又は増量した被験者を非奏効例とした場合の RW 期終了時（34 週時）の完全奏効率」を算出した。 • RW 期終了時（34 週時）の完全奏効率が LCI699 群とプラセボ群で同じであることを帰無仮説とし，この仮説を検証するため，オッズ比が 1 を超えるかどうか，ランダム化時の 2 つの層別因子（「24 週時の LCI699 の用量（5 mg を 1 日 2 回以下／5 mg を 1 日 2 回超）」と「下垂体放射線照射治療歴（あり／なし）」）を用いた層別での CMH 正確検定を実施した。両側 p 値が 0.05 以下で，かつオッズ比（LCI699 群 対 プラセボ群）が 1 を超えた場合，帰無仮説は棄却され，LCI699 群の完全奏効率はプラセボ群よりも有意に高いとみなした。 • 補助的解析として，RAS を用いて主要評価項目の非層別化 Fisher 正確検定を実施した。さらに，PPRAS を用いて主要評価項目の層別化 CMH 正確検定及び非層別化 Fisher 正確検定を実施した。 ＜データの取扱い＞ • mUFC は規定評価時点前の 7 日以内に採取した 3 回の 24 時間蓄尿サンプルでの測定値の平均値とした。UFC が 3 回のうち 2 回以上欠測の場合は mUFC を欠測とみなし，2 回以上の UFC 測定値が得られた場合は平均値を mUFC とみなした。 • RW 期に試験を中止した被験者又は RW 期終了時（34 週時）の mUFC 評価が欠測の被験者は，非奏効例としてカウントした。安全上の理由により RW 期に休薬又は用量調節した被験者は，主要評価項目の評価から除外しないこととした。
主要な副次評価項目：12 週時以降に増量した被験者を非奏効例とした場合の 24 週時の完全奏効率 定義：以下の両方を満たす被験者の割合 • 24 週時の mUFC が ULN 以下 • 第 2 期（13～24 週時）の LCI699 の用量が，第 1 期（12 週時）に決定された用量を超えていない	• FAS を対象に，「12 週時以降に増量した被験者を非奏効例とした場合の 24 週時の完全奏効率」を算出した。 • LCI699 を投与されたすべての被験者の 24 週時の完全奏効率が 30%以下であるという帰無仮説を検定した。この仮説を検定するために，Clopper-Pearson 法を用いた正確な両側 95%CI を算出した。95%CI の下限が 30%以上の場合，帰無仮説は棄却された。主要な副次評価項目の検定は主要評価項目の帰無仮説が棄却された場合にのみ実施した。この逐次法（sequential procedure）を用いることで，全体の両側第 1 種の過誤を 5%に保持した。 • 補助的解析として，PPFAS を用いて主要な副次評価項目の主要解析を繰り返した。 ＜データの取扱い＞ • 24 週時の mUFC 評価が欠測の被験者は非奏効例としてカウントした。安全上の理由により第 2 期に休薬又は用量調節した被験者は，主要評価項目の評価から除外しないこととした。
C1201 試験	
主要評価項目：個々の被験者の 12 週時の mUFC のベースラインに対する変化率	• FAS の個々の被験者の mUFC のベースラインに対する変化率の推移図を作成した。 • 補助的解析として，FAS での 12 週時，24 週時，及び 48 週時の

試験・評価項目	解析方法
	mUFC のベースラインからの変化量及び変化率の平均値を要約した。また，いずれかの部分集団が 4 名以上の場合，これらの解析をメチラポンによる前治療の有無別でも実施した。 ＜データの取扱い＞ • 12 週より早期に中止した被験者のデータは補完せず，実測値のみを示した。

FAS：試験に登録され，LCI699 を 1 回以上投与されたすべての被験者
RAS：ランダム化され，割り付けられた薬剤（LCI699 又はプラセボ）を 1 回以上投与されたすべての被験者

【設定根拠】

- 評価項目

C2301 試験及び C1201 試験ともに，有効性の主要な評価指標は mUFC とした。24 時間蓄尿サンプルで測定した UFC は CS 患者に対する有効性の標準的な評価指標であるが，その測定方法及び基準値は標準化されていない。C2301 試験及び C1201 試験では実施医療機関及び中央検査機関間のばらつきを排除し，同じ基準値を用いるため，中央検査機関で UFC を測定した。中央検査機関では，コルチゾール前駆体（11-デオキシコルチゾール等）との交差反応による干渉が生じる懸念がなく，正確かつ特異的にコルチゾールを測定可能な LC-MS/MS を用いて UFC を測定した。

また，コルチゾールの個体内変動の影響を最小化するため，各評価時点前の 7 日以内に 24 時間蓄尿サンプルを 3 回採取し，その 3 回の平均値（mUFC）を評価指標に用いることが適切と考えた。

C2301 試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目は mUFC が ULN 以下の被験者の割合に基づき算出した完全奏効率とした。C1201 試験は被験者数が少なく，各被験者の背景及び疾患に起因して反応のばらつきが認められることが予測されたことから，主要評価項目は個々の被験者の mUFC のベースラインに対する変化率とした。

- 評価時点

C2301 試験のオープンラベル投与の第 1 期（用量漸増期）は，mUFC を ULN 以下まで低下させ用量漸増調節を完了する期間として 12 週間，第 2 期は決定した用量による有効性の維持を評価する期間として 12 週間とした。その後 2 週間は，mUFC の測定結果が利用可能となるまでの時間を十分確保するための期間とした。RW 期は，治療中止による UFC の再上昇が評価可能な期間として 8 週間とした。

C2301 試験の主要評価項目の評価時点は，この 8 週間の RW 期終了後の 34 週時とし，主要な副次評価項目の評価時点は，26 週間の LCI699 のオープンラベル投与が終了する第 2 期終了後の 24 週時とした。なお，主要な副次評価項目については，「12 週時以降に増量した被験者を非奏

効例とした場合の 24 週時の完全奏効率」が 30%以上であった場合に臨床的意義があるとしたが，これは類薬のパシレオチドの第 III 相試験の奏効率が 26%（Colao et al. 2012）であったことに基づき設定した（2.7.3-1.1.1.1.1 項）。

4.1.2.1 その他の副次評価項目

本書には，その他の副次評価項目のうち，C2301 試験及び C1201 試験では，以下の定義に基づく奏効率及び血清中コルチゾール濃度を，C2301 試験では mUFC の推移，初回の完全奏効までの時間，唾液中コルチゾール濃度，心血管系代謝パラメータ，CD に特異的な臨床症状，骨密度，及び患者報告アウトカムを指標とした有効性の結果を提示した。

奏効率の定義

奏効率（完全奏効率，部分奏効率，全奏効率）は，以下の基準に該当する被験者の割合とした。

- 完全奏効例：mUFC が ULN 以下
- 部分奏効例：完全奏効例に該当せず，mUFC がベースラインから 50%以上低下
- 全奏効例：完全奏効例＋部分奏効例

4.2 C2301 試験及び C1201 試験の用法・用量の設定根拠

主な評価資料である C2301 試験及び C1201 試験の LCI699 の用法・用量，及びその設定根拠を以下に要約し，詳細は 2.7.3-1.1.2 項に示す。

日本人を含む国際共同試験の C2301 試験及び国内試験の C1201 試験の用法・用量は，C2201 試験パート 1 及び早期に実施した非臨床試験及び臨床試験の結果に基づき設定した。

LCI699 の用法・用量

C2301 試験及び C1201 試験とも，LCI699 2 mg を開始用量として，1 日 2 回経口投与し，C2301 試験では mUFC が，C1201 試験では血清中コルチゾール（又は mUFC）が ULN 以下となるまで漸増した。最大用量は 1 回 30 mg を 1 日 2 回とした。なお，2 mg を 1 日 2 回で低コルチゾール血症が発現した場合は，より低用量への減量を可能とした。

【設定根拠】

C2301 試験の用法・用量の設定根拠

LCI699 の半減期は 3～5 時間であることから，用法は 1 日 2 回投与とした。

CD 患者を対象とした C2201 試験パート 1（LCI699 2 mg を開始用量として 1 日 2 回，2 週間ごとに 1 回用量を 5 mg，10 mg，20 mg，50 mg の順に増量）の被験者 12 名の 10 週時解析の結果，各被験者の mUFC の正常化（mUFC ≤ ULN）時点でのトラフ濃度は大きなばらつきが認められ（0.3～49 ng/mL），mUFC 正常化に対する LCI699 の感受性は被験者間で異なり，用量又はトラ

フ濃度と被験者のベースラインの mUFC に明白な関連性はないことが示唆された。以上の結果から，被験者ごとに用量漸増することとした。

C2201 試験パート 2 で，2 mg を 1 日 2 回で低コルチゾール血症が 2 名に認められ，1 mg を 1 日 2 回に減量したことから，C2301 試験及び C1201 試験では，2 mg を 1 日 2 回の用量で低コルチゾール血症が発現した場合は，1 mg を 1 日 2 回に減量可とした。また，必要に応じて LCI699 1 mg を 1 日 1 回又は 1 mg を 2 日に 1 回等のさらに低い用量にも減量可とした。

また，外国第 I 相試験（A2101 試験）の事後解析の結果，LCI699 100 mg 以上の単回投与による QT 延長リスクが示唆されたことから，被験者の安全性に配慮して，C2301 試験最大用量は 1 回 30 mg を 1 日 2 回と設定した。なお，当時 C2201 試験パート 2 は，最大用量を 1 回 50 mg を 1 日 2 回として進行中であったが，C2201 試験も上述の結果に基づき治験実施計画書を改訂（第 4 版）し，1 回 30 mg を 1 日 2 回に変更した。

日本人の用法・用量の妥当性（C2301 試験の日本人，C1201 試験）

白人及び日本人男性健康被験者を対象とした A2102 試験で，LCI699 を 1 mg を 1 日 2 回 14 日間投与した場合，日本人では白人と比較して 14 日目の AUC0-12h，AUC12-24h，及び Cmax がそれぞれ 47%，68%，及び 20%高かった。しかしながら，両人種とも忍容性は良好で，有害事象の発現頻度や重症度に大きな差は認められなかった。さらに，ACTH 刺激試験結果（異常又は正常）に明らかな曝露量依存性はないことが示唆されたこと，及び CS 患者では病型によらず患者ごとのコルチゾールレベルが大きく異なることを踏まえると，薬剤に対する反応性に個体差は考えられるものの，曝露量でみられた人種差の影響を考慮する必要はないこと，また，C2301 試験及び C1201 試験では，被験者ごとに用量調節する設定であることから，C2301 試験における日本人でも，CD 以外の CS 患者を対象とした C1201 試験でも，C2301 試験の日本人以外と同一の用法・用量が妥当であると考えた。

4.3 目標適応症に対する有効性

4.3.1 CD 患者に対する有効性：C2301 試験

4.3.1.1 試験対象集団

本試験には 137 名が登録され，全被験者が 1 回以上 LCI699 を投与され，FAS となった。FAS のうち，19 名が 26 週までに試験を中止した。残る 118 名のうち，ランダム化に適格な被験者は 71 名，不適格な被験者は 47 名であった。ランダム化に適格な 71 名は，26 週時に LCI699 群（36 名）又はプラセボ群（35 名）にランダム化され，プラセボ群に割り付けられたがプラセボの投与を受けなかった 1 名（[redacted]）を除く 70 名（LCI699 群 36 名，プラセボ群 34 名）が割り付けられた治験薬を 1 回以上投与され，RAS となった。

ランダム化された被験者のうち，有害事象により中止したプラセボ群の 2 名を除く，LCI699 群の全被験者 36 名とプラセボ群の 33 名（RW 期にプラセボのランダム化治療早期中止し，オー

プンラベルの LCI699 投与に切り替えた被験者を含む）が 48 週の投与を完了した。ランダム化に不適格であった 47 名は 26 週以降もオープンラベルで LCI699 投与を継続し，このうち 44 名は 48 週の投与を完了した。LCI699 群の 35 名，プラセボ群の 30 名，ランダム化されなかった 41 名の合計 106 名が任意の継続期に移行した。データカットオフ日時点で，106 名中 95 名が継続期で投与を継続中であった（2.7.3-3.1.2.1 項）。

FAS（N = 137）での，年齢の中央値（範囲）は 40（19～70）歳で，BMI の中央値（範囲）は 28.8（18.8～56.4）kg/m^2 であった。性別は女性が多く（女性：106 名，男性：31 名），人種は白人（65.0%）が最も多く，次いでアジア人（28.5%）であった。最初に CD と診断されてから最初の LCI699 投与までの期間の中央値（範囲）は 47.2（2.1～286.7）ヵ月で，ほとんどの被験者（87.6%）が持続又は再発の CD であった。ベースラインの mUFC の中央値（範囲）は 476.4（35.6～9611.6）nmol/24h で，ULN の約 3.5 倍であった。ほとんどすべての被験者（95.6%）がこれまでに何らかの CD に対する治療を受けており，87.6%の被験者が下垂体摘除術を受けていた。

ベースラインの疾患特性は CD 患者で報告されている傾向（女性が多く，40 歳前後）と一致していた。RW 期で LCI699 群とプラセボ群にランダム化された被験者で人口統計学的特性及び他の基準値の特性に群間で不均衡はなかった（2.7.3-3.1.3.1 項）。

4.3.1.2 試験成績

4.3.1.2.1 主要評価項目：RW 期に中止又は増量した被験者を非奏効例とした場合の RW 期終了時（34 週時）の完全奏効率

主要評価項目である RAS での，「RW 期に中止又は増量した被験者を非奏効例とした場合の RW 期終了時（34 週時）の完全奏効率」は，LCI699 群で 86.1%（31/36 名，95%CI：70.50%，95.33%），プラセボ群で 29.4%（10/34 名，95%CI：15.10%，47.48%）であった。34 週時の完全奏効率は，プラセボ群と比べ LCI699 群で有意に高く（CMH 正確検定，両側 $p < 0.001$），オッズ比が 1 を超え，帰無仮説が棄却されたことから（LCI699 群対プラセボ群のオッズ比 = 13.71，95%CI：3.73，53.44），LCI699 群のプラセボ群に対する有効性が検証された。

補助的解析として実施した RAS での非層別化 Fisher 正確検定，PPRAS での層別化 CMH 正確検定及び非層別化 Fisher 正確検定の結果は，主要解析の結果と同様であり，主要解析の結果の頑健性が確認された（2.7.3-3.2.1.1 項）。

4.3.1.2.2 主要な副次評価項目：12 週時以降に増量した被験者を非奏効例とした場合の 24 週時の完全奏効率

主要な副次評価項目である FAS での，「12 週時以降に増量した被験者を非奏効例とした場合の 24 週時の完全奏効率」は 52.6%（72/137 名，95%CI：43.9%，61.1%）であった。95%CI の下限値が，事前に臨床的に意義があると規定した閾値である 30%以上で，帰無仮説は棄却されたことから，LCI699 群の有効性が示された（2.7.3-3.2.1.2 項）。

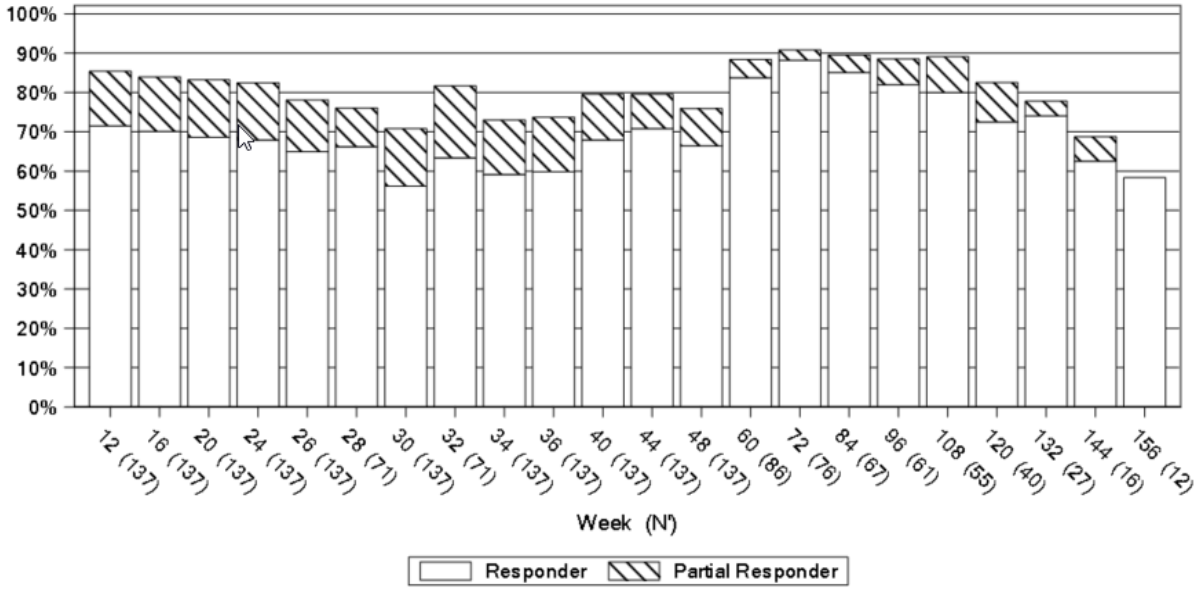
4.3.1.2.3 その他の副次評価項目

（1）全奏効率の推移

FAS（N = 137）での全奏効率は 6 週時で 73.7%［101/137 名（完全奏効例 73 名，部分奏効例 28 名）］であり，LCI699 投与開始後，6 週時から速やかな効果がみられた。その後の完全奏効率は，48 週時 75.9%［104/137 名（完全奏効例 91 名，部分奏効例 13 名），95%CI：67.87%，82.80%］，データカットオフまでの各被験者の最終評価時で 88.3%［121/137 名（完全奏効例 98 名，部分奏効例 23 名），95%CI：81.73%，93.18%］であり，試験期間中の効果の持続が認められた。

なお，FAS のうち手術による治療歴のなかった 17 名のうち，全奏効例は 12 週時で 17 名（完全奏効例 12 名，部分奏効例 5 名），24 週時で 15 名（完全奏効例 13 名，部分奏効例 2 名），48 週時で 13 名（完全奏効例 12 名，部分奏効例 1 名）であった。手術による治療歴のなかった被験者は少なかったが，試験期間を通じて全体の結果と同様に完全奏効例又は部分奏効例がみられた（2.7.3-3.2.1.3.1 項）

Figure 4-1　　奏効率の推移（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）

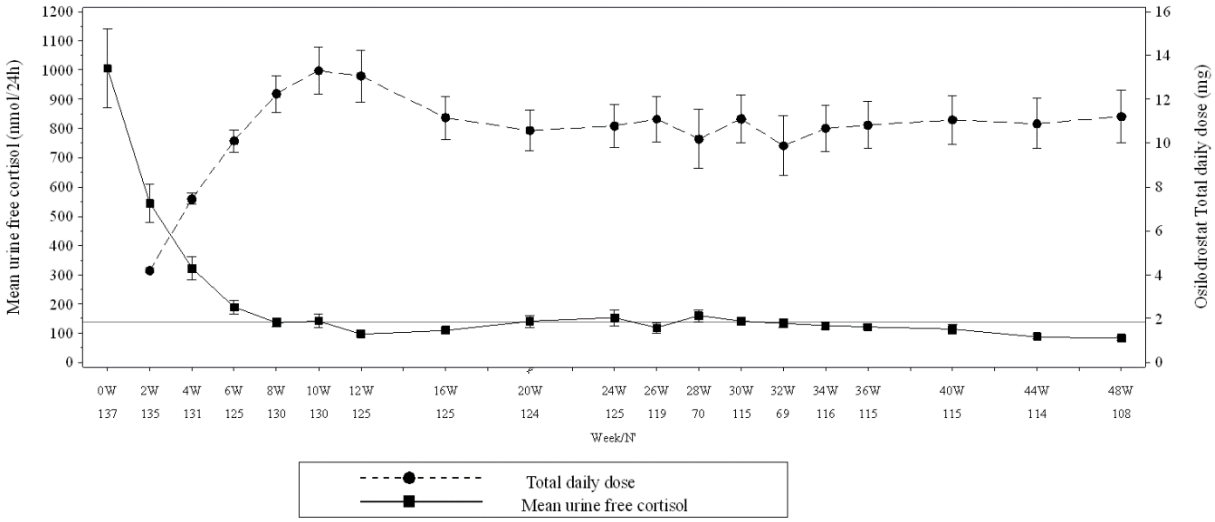


Source: 5.3.5.3-1-Figure 4.2-1.7
N' = データカットオフ日時点で解析対象とした被験者数

（2）mUFC の推移

FAS（N = 137）での，ベースラインの mUFC の平均値は，1006.0 nmol/24h であり，LCI699 投与開始から 6 週後に ULN 付近（189.7 nmol/24h）まで低下した。用量漸増期終了時点である 12 週時以降，mUFC の平均値は概ね ULN 以下で維持されており，また，LCI699 の 1 日平均投与量は 10～12 mg/日付近で推移した（Figure 4-2，2.7.3-3.2.1.3.2 項）。

Figure 4-2　48 週時までの mUFC と LCI699 の 1 日用量の推移（全体：C2301 試験, FAS）



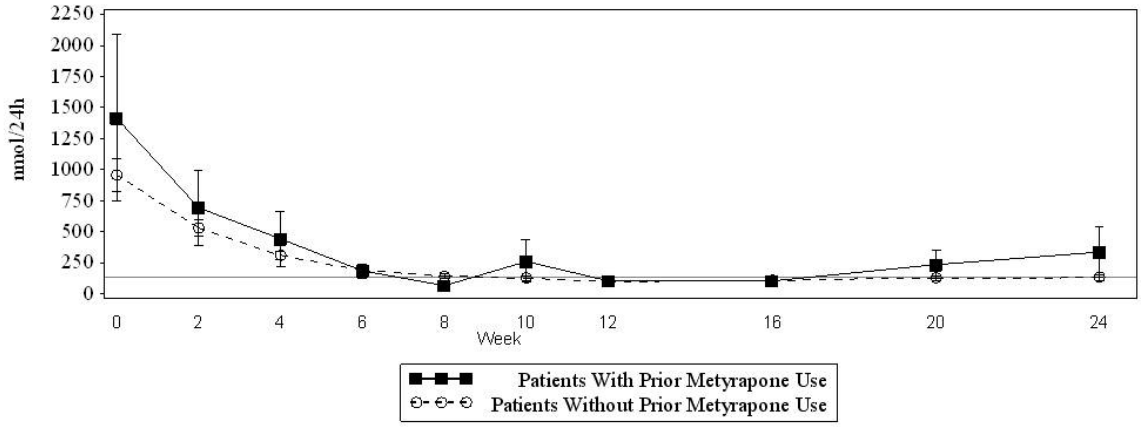
Source: 5.3.5.3-1-Figure 4.2-1.8
平均値 ± SE
N' = 評価時点で mUFC を評価した被験者数
規定の来院時のデータのみ解析に含めた
直線は，mUFC の ULN（138 nmol/24h）を示す。

12 週時，24 週時，48 週時，及びデータカットオフ日時点までの最終評価時の mUFC のベースラインに対する変化率の中央値はそれぞれ，−84.1%，−82.3%，−87.9%，及び−82.1%であった（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.3）。

- メチラポンの前治療歴の有無別の mUFC の推移

FAS（N = 137）のうちメチラポンの前治療歴ありの被験者は 14 名，治療歴なしの被験者は 123 名であった。メチラポンによる前治療歴の有無にかかわらず，6 週時で mUFC の ULN 付近までの低下が認められ，試験期間を通じて維持された（Figure 4-3）。

Figure 4-3　24 週時までのメチラポンの前治療歴の有無別の mUFC の推移（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）



Source：5.3.5.3-7-Figure 1.1-2.1

平均値 ± SE

直線は，mUFC の ULN（138 nmol/24h）を示す。

ウォッシュアウト期であるかにかかわらず，試験登録前にメチラポンを 1 回以上投与された被験者を前治療歴あり，その他の被験者を前治療歴なしとした。

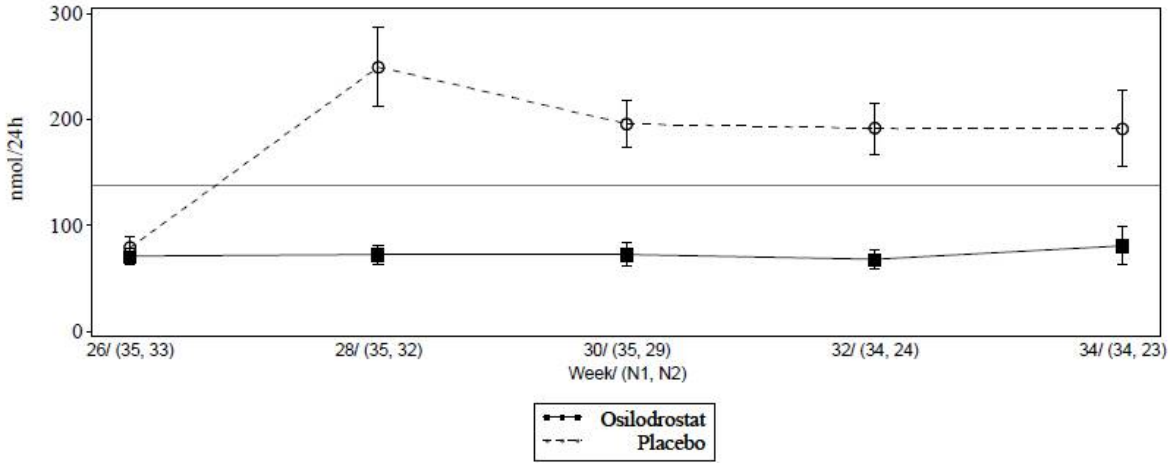
ランダム化前のデータを有するすべての被験者のデータを対象とした。

- RW 期の mUFC の推移

RAS の mUFC の平均値（SD）は，ランダム化時の 26 週時で LCI699 群が 70.9（43.53）nmol/24h，プラセボ群が 79.1（57.90）nmol/24h で同程度であったが，RW 期でのプラセボ投与開始後の 28 週時のプラセボ群で急速に上昇し，8 週間の RW 期終了時（34 週時）でも LCI699 群で 80.8 （102.43）nmol/24h，プラセボ群で 191.3（172.68）nmol/24h であり，プラセボ群の mUFC の平均値は LCI699 群と比べ高かった。

RW 期において，LCI699 群で mUFC のコントロール不良［mUFC 及びその mUFC の算出に用いた UFC の結果（2 つ以上）が，いずれも ULN の 1.5 倍を超える］となるリスクは，プラセボ群と比べて 94%軽減された（ハザード比 0.06，95%CI：0.01，0.28）（5.3.5.1-1-C2301 試験-Figure 14.2-1.1）。

Figure 4-4 RW 期の mUFC の推移（全体：C2301 試験，RAS）（48 週時解析）



Source: 5.3.5.3-1-Figure 4.2-1.9
平均値 ± SE
RW 期の規定の来院のデータのみ解析に含めた。
N1：評価時点で mUFC を評価した LCI699 群の被験者数
N2：評価時点で mUFC を評価したプラセボ群の被験者数
直線は，mUFC の ULN（138 nmol/24h）を示す。

RAS で，時間とベースライン時の mUFC を共変量とした反復測定モデルより，一貫してプラセボ群と比較して LCI699 の有効性が認められた。RW 期の mUFC の変化量をみた反復測定モデルで得られた調整平均値は，RW 期を通じて LCI699 群でおよそ 10%低下，プラセボ群では 200%超で上昇し，RW 期中の LCI699 によるコルチゾール低下作用の維持が認められた。

（3）初回の完全奏効までの時間

FAS（N = 137）で，試験期間中に 1 回以上完全奏効（mUFC が ULN 以下）となった被験者は 132 名（96.4%）であった。Kaplan-Meier を基に算出した LCI699 投与開始から初回の完全奏効までの時間の中央値は，41.0 日（95%CI：30.0，42.0）であり，6 週時から速やかな効果が認められた（2.7.3-3.2.1.3.4 項）。

（4）血清中コルチゾール濃度

FAS（N = 137）での，血清中コルチゾール濃度の平均値（SD）は，ベースラインで 630.2（248.87）nmol/L，12 週時で 313.4（157.46）nmol/L，24 週時で 323.3（146.79）nmol/L であり，mUFC と同様，用量漸増期に ULN（567 nmol/L）以下の低下が認められた。

RW 期では，LCI699 群と比べ，プラセボ群の血清中コルチゾール濃度の平均値は上昇したが，LCI699 投与を再開後再び低下した。その後，すべての被験者での 48 週時の血清中コルチゾール

濃度の平均値は，304.2（134.43）nmol/L と基準値範囲内であり，mUFC と同様の推移がみられた（2.7.3-3.2.1.4.1 項）。

（5）夜間唾液中コルチゾール濃度

FAS（N = 137）での，夜間唾液中コルチゾール濃度の平均値（SD）は，ベースラインで 12.5 （13.85）nmol/L，12 週時で 3.3（2.62）nmol/L，24 週時で 4.1（4.08）nmol/L，48 週時で 2.7（1.58） nmol/L，132 週時で 3.7（3.18）nmol/L であり，12 週時以降，夜間唾液中コルチゾール濃度は低下し，試験期間中低値を維持した（2.7.3-3.2.1.4.2 項）。

（6）心血管系代謝パラメータ

FAS（N = 137）で，疾患特性として高コルチゾール血症に伴い高値であった心血管系代謝パラメータ（空腹時血糖，HbA1c，コレステロール，LDL コレステロール，HDL コレステロール，トリグリセリド，収縮期血圧，拡張期血圧，体重，BMI，及び胴囲）は，トリグリセリドを除き，12 週時から改善がみられ，試験期間を通じて改善が維持された。

反復測定モデルを用いて，各パラメータのベースラインに対する変化率の推移を解析した結果，すべてのパラメータで一貫して LCI699 投与中に改善がみられた（2.7.3-3.2.1.4.3 項）。

（7）CD に特異的な臨床症状

FAS（N = 137）で，CD に特異的な臨床症状が 1 つ以上改善した被験者の割合は，12 週時で 70.3%（78/111 名），コア期終了時（48 週時）では 85.6%（83/97 名）であった。各臨床症状では，顔面紅潮，背部の脂肪沈着，中心性（腹部）肥満，鎖骨上の脂肪沈着が 48 週時で約 5 割の被験者で改善がみられた（2.7.3-3.2.1.4.4 項）。

（8）骨密度

FAS（N = 137）で，ベースライン時の骨密度の平均値（SD）は，腰椎（L1～L4）で 1.0（0.18） g/cm^2，Total hip で 0.9（0.16）g/cm^2 であった。48 週時の骨密度のベースラインに対する変化率の平均値（SD）は，腰椎（L1～L4）が 3.0%（6.45%），Total hip が 0.4%（5.48%）であり，いずれもベースラインから上昇した（2.7.3-3.2.1.4.5 項）。

（9）患者報告アウトカム

FAS（N = 137）で，疾患特異的な質問票（クッシング症候群 QoL）と一般的な質問票（EQ-5D，BDI-II）で評価した患者報告アウトカムは，いずれも LCI699 の投与によりすべての評価時点でベースラインと比べ改善し，その効果は用量漸増期から認められた。

クッシング症候群 QoL は 26 週時以降，身体的サブスケールは 12 週時以降，心理的サブスケールは 30 週時以降，EQ-5D-5L，EQ-5D VAS スコア，及び BDI-II はいずれも 24 週時以降のほとんどの評価時点で MID を超える改善が認められ，投与継続によりいずれの指標でも臨床的に意味のある改善が示された（2.7.3-3.2.1.4.6 項）。

4.3.2 CD 以外の CS 患者に対する有効性：C1201 試験

4.3.2.1 試験対象集団

C1201 試験には 9 名が登録され，全被験者が治験薬を 1 回以上投与され，FAS となった。9 名中 2 名は第 1 期（用量漸増期，1 週時～12 週）中に試験を中止し，残る 7 名は第 1 期を完了した。第 1 期を完了した 7 名のうち，3 名は第 2 期（投与期，12 週時超～48 週時）に移行せず本試験を終了し，他 2 名は第 2 期中に試験を中止し，残る 2 名は第 2 期完了後移行した継続期中に試験を中止した。試験を中止した計 6 名（66.7%）の中止理由は有害事象が 4 名（44.4%），被験者又は代諾者による判断が 2 名（22.2%）であった（2.7.3-3.1.2.3 項）。

FAS での，年齢の中央値（範囲）は 46（20～75）歳で，BMI の中央値（範囲）は 23.876（19.31～38.19）kg/m^2 であった。病型の内訳は，副腎腺腫が 5 名，異所性 ACTH 産生腫瘍が 3 名，及び AIMAH が 1 名であった。異所性 ACTH 産生腫瘍の 3 名の腫瘍原発部位は胸腺（転移部位：仙骨）が 1 名で，原発部位不明が 2 名であった（2.7.3-3.1.3.2 項）。

4.3.2.2 試験成績

4.3.2.2.1 主要評価項目：個々の被験者の 12 週時の mUFC のベースラインに対する変化率

FAS（N = 9）のうち第 1 期（用量漸増期，1 週時～12 週時）を完了した被験者は 7 名であり，いずれの被験者でも 12 週時の mUFC はベースラインから低下した。これら 7 名での 12 週時の mUFC のベースラインに対する変化率は，副腎腺腫の 1 名（ベースラインから 52.6%低下）を除き，すべての被験者で 80%超の低下であった。また，12 週時以前に試験を中止した残る 2 名のベースラインから試験終了時までの mUFC の変化率は，それぞれ−96.1%（Day 30～Day 33）及び−95.7%（Day 61～Day 64）であり，これらの被験者も，ベースラインから mUFC の低下がみられた（2.7.3-3.2.3.1 項）。

Table 4-2 第 1 期を完了した 7 名の 12 週時の mUFC の変化量及び変化率（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析）

Patient ID	CS の病型	mUFC		
		Baseline (nmol/24h)	Week 12 (nmol/24h)	Percent change from baseline (%)
Patient [redacted]	AIMAH	7469.0	77.1	-99.0
Patient [redacted]	副腎腺腫	277.9	6.2	-97.8
Patient [redacted]	副腎腺腫	431.8	23.9	-94.5
Patient [redacted]	副腎腺腫	841.8	71.5	-91.5
Patient [redacted]	副腎腺腫	516.0	93.9	-81.8
Patient [redacted]	副腎腺腫	298.2	141.2	-52.6
Patient [redacted]	異所性 ACTH 産生腫瘍	10595.6	108.1	-99.0

Source：5.3.5.2-4-C1201 試験-Listing 16.2.6-2

補助的解析として実施した mUFC の推移は，mUFC の中央値がベースライン（n＝9）の 841.80 nmol/24h から，4 週時（n＝8）に 185.70 nmol/24h へ低下し，12 週時（n＝7）及び 24 週時（n＝3）には，それぞれ 77.10 nmol/24h 及び 63.90 nmol/24 h で，ULN 以下まで低下した。12 週時（n＝7）及び 48 週時（n＝2）の mUFC の中央値のベースラインに対する変化率は，それぞれ−94.47%及び−95.04%であり，被験者数が少なく，結果の解釈に注意は必要であるが，コルチゾールの低下作用の維持が認められた（2.7.3-3.2.3.1 項）。

さらに，補助的解析として実施したメチラポン前治療歴の有無別での 12 週時の mUFC のベースラインからの変化率の中央値は，メチラポン治療歴ありの被験者（n＝3）で−98.97%，治療歴なしの被験者（n＝4）で−86.65%であった。被験者数が少なく，結果の解釈に注意は必要であるが，メチラポンによる前治療歴の有無にかかわらず，mUFC の低下が認められた（2.7.3-3.2.3.1 項）。

4.3.2.2.2 副次評価項目

（1）奏効率

FAS（N＝9）での，12 週時の完全奏効例の割合は 6/9 名（66.7%，95% CI：29.9%，92.5%），部分奏効例は 1/9 名（11.1%，95%CI：0.3%，48.2%）であり，全奏効例は 7/9 名（77.8%，95%CI：40.0%，97.2%）であった。12 週時までに中止した 2 名は非奏効例と取り扱った。24 週時（n＝3）は，完全奏効例が 2 名，部分奏効例が 1 名であり，48 週時（n＝2）では，完全奏効例及び部分奏効例が各 1 名であった（2.7.3-3.2.3.2.1 項）。

（2）血清中コルチゾール濃度の推移

FAS（N＝9）での，ベースライン（n＝9）の血清中コルチゾール濃度の中央値（範囲）は，535.0（309～1330）nmol/L であった。血清中コルチゾール濃度は，12 週時（n＝7）では，235.0（94～381） nmol/L に低下し，ベースラインに対する変化率の中央値（範囲）は， −56.07（−78.0，−3.5）%であった。24 週時（n＝3）は，174～403 nmol/L に低下し，ベースラインに対する変化率は−69.7%～−43.7%であった。34 週時以降は評価被験者数が 2 名以下であったが，いずれも血清中コルチゾール濃度は，ULN（567 nmol/L）以下で維持された。

（3）心血管系代謝パラメータ

FAS（N＝9）のうち，第 1 期を完了した被験者 7 名での，心血管系代謝パラメータの変化を評価した。12 週時の心血管系代謝パラメータは，CS 患者での LCI699 の効果と関連した変動がみられ，ほとんどの被験者で空腹時血糖，HbA1c，総コレステロール，HDL コレステロール，LDL コレステロール，トリグリセリド，胴囲，収縮期血圧，拡張期血圧の低下（改善）がみられた。

4.4 特別な患者集団での有効性

4.4.1 部分集団での検討

本書では C2301 試験で検討したベースラインの背景因子別の部分集団別解析及び日本人部分集団の結果を示す。C1201 試験では部分集団別解析は実施しなかった。

4.4.1.1 ベースラインの背景因子別の部分集団での有効性

C2301 試験の主要評価項目である「RW 期に中止又は増量した被験者を非奏効例とした場合の RW 期終了時（34 週時）の完全奏効率」及び主要な副次評価項目である「12 週時以降に増量した被験者を非奏効例とした場合の 24 週時の完全奏効率」に対し，24 週時の LCI699 の用量（5 mg を 1 日 2 回以下／5 mg を 1 日 2 回超），下垂体放射線照射治療歴（あり／なし），性別（男性／女性），年齢（65 歳未満／65 歳以上），人種（白人／アジア人／黒人又はアフリカ系アメリカ人／その他），ベースラインの mUFC（ULN の 5 倍以下／ULN の 5 倍超）別に解析を行った。被験者数が少ない部分集団もあり，結果の解釈には注意が必要であるが，いずれの部分集団も全体集団と同様に mUFC の低下が認められた（2.7.3-3.3 項）。

4.4.1.2 日本人部分集団での有効性

C2301 試験には 9 名の日本人が登録され，日本人全員が LCI699 を 1 回以上投与され，FAS に含まれた。FAS のうち，3 名が 26 週時までに試験を中止した。残る 6 名のうち，ランダム化に適格な被験者は 4 名，不適格な被験者は 2 名であった。ランダム化に適格な被験者 4 名は，26 週時に LCI699 群（2 名）とプラセボ群（2 名）にランダム化され，割り付けられた治験薬を 1 回以上投与され，RAS に含まれた。ランダム化に不適格であった 2 名は，オープンラベルで LCI699 の投与を継続した。FAS のうち，データカットオフ日時点までに試験を中止した被験者は 5 名（55.6%）であり，中止理由は有害事象が 4 名，同意撤回が 1 名であった（2.7.3-3.1.2.1 項）。

FAS の日本人では，性別は女性が多く（女性：6 名，男性：3 名），年齢の中央値（範囲）は 40（26～70）歳で，BMI の中央値（範囲）は 25.8（19.6～29.8）kg/m^2 であった。最初に CD と診断されてから LCI699 の初回投与までの期間の中央値（範囲）は 40.8（5.0～186.8）ヵ月で，ほとんどの被験者（77.8%）が持続又は再発の CD であった。ベースラインの mUFC の平均値は ULN の約 10 倍，中央値は ULN の約 3.5 倍であった。日本人の人口統計学的特性及び疾患特性・治療歴に試験全体との明らかな違いはなかった（2.7.3-3.1.3.1 項）。

日本人（N = 9）で，主要評価項目である「RW 期に中止又は増量した被験者を非奏効例とした場合の RW 期終了時（34 週時）の完全奏効率」は LCI699 群で 50.0%（1/2 名，95%CI：1.26%，98.74%），プラセボ群で 0.0%（0/2 名）であった。解析対象集団の RAS は 4 名（LCI699 群及びプラセボ群，各 2 名）と少なく，主要評価項目の結果の解釈は困難であった（2.7.3-3.2.1.1 項）。主要な副次評価項目である「12 週時以降に増量した被験者を非奏効例とした場合の 24 週時の完全奏効率」は 4/9 名（44.4%，95%CI：13.7%，78.8%）であった（2.7.3-3.2.1.2 項）。日本人での

全奏効率は 12 週時，24 週時，及び 48 週時のいずれの評価時点とも 6/9 名（66.7%，95%CI：29.93%，92.51%）と全体と同様に高かった。mUFC の平均値は 6 週時（107.9 nmol/24h）には ULN 以下に低下しており，それ以降，mUFC の平均値は概ね ULN 以下で維持され，試験期間中に完全奏効となった被験者は 7 名（77.8%）であった。Kaplan-Meier を基に算出した初回の完全奏効までの時間の中央値は，30.0 日（95%CI：13.0，58.0）日であり，全体集団の LCI699 群［41.0 日（95%CI：28.0，47.0）］と同様に投与開始後，速やかな効果がみられた。RW 期に mUFC のコントロール不良［mUFC 及びその mUFC の算出に用いた UFC の結果（2 つ以上）が，いずれも ULN の 1.5 倍を超える］となった被験者はプラセボ群の 1 名のみであった（2.7.3-3.2.1.3 項）。

日本人の血清中コルチゾール濃度の平均値及び夜間唾液中コルチゾール濃度の推移は，全体と同様に 12 週時で ULN 以下への低下が認められ，試験期間を通じて低値を維持した。高コルチゾール血症に伴い高値であった心血管系代謝パラメータ，特異的な臨床症状，患者報告アウトカムによる評価は，いずれも LCI699 投与後，全体集団と同様にベースラインと比べ改善が認められた（2.7.3-3.2.1.4 項）。

以上のとおり，C2301 試験の日本人でも LCI699 の mUFC 及びその他の CS に関連したパラメータに対する有効性が示唆された。日本人被験者数が限られることから厳密な比較は困難であるが，C2301 試験の日本人の成績と，C2301 試験全体の成績（4.3.1 項）に明らかな違いは認められなかった。

4.4.2 特別な患者集団での検討

特別な患者集団での検討は実施しなかった。

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

承認申請時点で，C2201 試験パート 2 では最長 58 ヵ月（4 年フォローアップ解析），C2301 試験では最長 38 ヵ月（48 週時解析）までの LCI699 投与での有効性が検討された。また，審査期間中に C2201 試験及び C2301 試験の試験終了時解析の結果が得られ，C2201 試験では最長 81 ヵ月，C2301 試験では最長 56 ヵ月までの LCI699 投与での有効性が検討された。

- C2201 試験パート 2

C2201 試験パート 2 に登録された被験者は 19 名であり，全被験者が LCI699 を 1 回以上投与され，FAS となった。19 名のうち，2 名は 22 週間のコア期に試験を中止し，1 名はコア期を完了して試験を終了し，他 16 名はコア期完了後に任意の継続期に移行した。

4 年フォローアップ解析では，FAS の評価可能例での 22 週時の完全奏効率及び全奏効率は 78.9%（15/19 名）であり，52 ヵ月時の完全奏効率及び全奏効率はいずれも 56.3%（9/16 名）であった。また，22 週時（n＝17）の mUFC のベースラインに対する変化率の中央値（範囲）は −82.85%（−99.9%～−47.4%）であり，52 ヵ月後（n＝9）では−84.41%（−99.7%～−67.6%）であった。また，試験終了時解析では，ほとんどの評価時点で，多くの被験者が副次評価項目である全

奏効例の定義に合致し，全奏効率は治験薬最終投与の 28 日後に実施した試験終了時評価（21.1%, 4/19 名）を除くすべての評価時点で 50%以上であった。最終評価時点の全奏効率は 63.2%（12/19 名）であった（2.7.3-5.1 項）。

- C2301 試験

48 週時解析の結果，C2301 試験では，LCI699 投与中の mUFC の平均値は 8 週時には ULN 以下まで低下し，12 ヵ月以降も維持された。8 週時以降の LCI699 の平均 1 日投与量は約 10～12 mg/日で大きな変動はなく，mUFC が ULN 以下に低下後は，用量の経時的な漸増を要さず，mUFC が維持されることが示された。また，mUFC のベースラインに対する変化率，奏効率，CD に特異的な臨床症状，及び患者報告アウトカムの結果からも，LCI699 の効果の長期的な持続が認められた。また，試験終了時解析の結果，72 週時の全奏効率は 88.7%（94/106 名，95%CI：81.06%, 94.01%），最終評価時点の全奏効率は 82.5%（113/137 名，95%CI：75.06，88.44）であり，長期にわたり有効性は維持された（2.7.3-5.1 項）。

以上より，長期投与試験である C2201 試験パート 2 及び C2301 試験の結果から LCI699 の長期投与時の mUFC の低下作用が認められた。C2201 試験のウォッシュアウト及び RW 期のプラセボ群の結果から，投与中止により mUFC は上昇，投与再開により再び mUFC の低下が認められ（2.7.3-5.2 項），LCI699 によるコルチゾール低下作用は可逆的であることが認められた。

4.6 有効性の結論

CD 患者に対する有効性

- CD 患者を対象とした国際共同第 III 試験の C2301 試験では，137 名の被験者が LCI699 を投与され，うち 70 名が RW 期で治験薬（LCI699 群 36 名，プラセボ群 34 名）を投与された。主要評価項目である RAS（N = 70）での「RW 期に中止又は増量した被験者を非奏効例とした場合の RW 期終了時（34 週時）の完全奏効率」は，LCI699 群で 86.1%（31/36 名），プラセボ群で 29.4%（10/34 名）であり，プラセボ群と比べ LCI699 群で有意に高く（両側 p 値 <0.001，CMH 正確検定），プラセボ群に対する LCI699 群の推定オッズ比（95%CI）は 13.71（3.73，53.44）であった。C2301 試験の主要な副次評価項目である FAS（N = 137）での「12 週時以降に増量した被験者を非奏効例とした場合の 24 週時の完全奏効率」は 52.6%（72/137 名，95%CI：43.9%，61.1%）であった。主要評価項目及び主な副次評価項目のいずれでも事前に規定した帰無仮説は棄却され，LCI699 の有意な mUFC 低下作用が示された。ほとんどの被験者で 6 週時に mUFC が ULN 付近となり，LCI699 の UFC 低下作用は速やかであった。また，メチラポン前治療の有無にかかわらず，速やかな mUFC の低下が認められ，試験期間中維持された。
- C2301 試験では，LCI699 投与後，血清中コルチゾール及び唾液中コルチゾールも低下が認められ，高コルチゾール血症に関連する心血管系代謝パラメータ，CS に特異的な臨床症状，骨密度，及び QoL の臨床的に意味のある改善もみられた。

- C2301 試験で認められた LCI699 の効果は，用量の経時的な漸増を要さず，長期的に維持された。また，長期投与試験である C2201 試験パート 2 でも，LCI699 によるコルチゾール低下作用は長期にわたり持続的であることが示された。
- C2301 試験での RW 期のプラセボ群の結果，C2201 試験のウォッシュアウト時の結果から，LCI699 の投与中止後に mUFC 及び血清中コルチゾールは速やかに上昇し，LCI699 によるコルチゾール低下作用は可逆的であることが確認された。

CD 以外の CS 患者に対する有効性

- CD 以外の CS 患者を対象とした C1201 試験では，9 名の被験者が LCI699 を投与され，病型の内訳は，副腎腺腫が 5 名，異所性 ACTH 産生腫瘍が 3 名，及び AIMAH が 1 名であった。このうち 12 週間の第 1 期を完了した被験者は 7 名であり，12 週以前に中止した 2 名を含む 9 名のすべての被験者で mUFC の低下作用がみられた。また，mUFC の中央値は 4 週時から速やかに低下を開始し，それ以降も 48 週時まで低値を維持した。メチラポンの前治療歴の有無にかかわらず mUFC の低下が認められた。
- C1201 試験では，LCI699 投与後，血清中コルチゾールも低下が認められ，高コルチゾール血症に関連する心血管系代謝パラメータの改善もみられた。
- LCI699 の作用機序（コルチゾール合成阻害作用）からいずれの病型の CS に対しても同様に効果が期待されること，また，CD 以外の CS 患者を対象とした C1201 試験でも C2301 試験と同様に LCI699 のコルチゾール低下作用や心血管系代謝パラメータの改善が認められたことから，LCI699 はいずれの病型の CS に対しても同様に有効であることが示された。したがって，C2301 試験（CD 患者）で認められたコルチゾール低下に伴う効果である CS に関連する臨床症状，骨密度，及び QoL の臨床的に意味のある改善についても，CD 以外の CS 患者で同様に期待できると考える。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

CS 患者に対する LCI699 の安全性は，主に，CD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験の C2301 試験（N = 137，うち日本人 9 名），国際共同第 II 相試験の C2201 試験［パート 1（N = 12）及びパート 2（N = 19，うち日本人 2 名）］，並びに CD 以外の CS 患者を対象とした国内第 II 相試験の C1201 試験（N = 9）の結果に基づき評価した。これらの試験の詳細は「2.7.4 臨床的安全性」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

本承認申請時点で C1201 試験は終了し，C2301 試験及び C2201 試験パート 2 は進行中であった。本項では，C2301 試験の 48 週時解析（データカットオフ日：2018 年 2 月 21 日），C2201 試験パート 2 の 4 年フォローアップ解析（データカットオフ日：2017 年 11 月 14 日），及び C1201 試験の試験終了時解析の結果を中心に提示し，長期安全性として C2301 試験の 120-day safety update data（データカットオフ日：2018 年 10 月 15 日）を 5.9 項「長期安全性」に提示した。また，審査期間中に C2301 試験の試験終了時解析（データカットオフ日：2019 年 12 月 4 日）及び C2201 試験の試験終了時解析（データカットオフ日：2019 年 10 月 22 日）の結果が得られ，5.9 項「長期安全性」に追記した。

また，C2108 試験では，健康被験者を対象に，コルチゾール補充療法（ヒドロコルチゾン）の併用下で，LCI699 投与が経口避妊薬（EES 及び LVG）へ及ぼす薬物相互作用を検討したが，本試験で，LCI699 投与後に多くの被験者で重篤な有害事象として ACTH 刺激試験異常の発現が認められたことから，曝露状況，重篤な有害事象，及び死亡の結果を示した。なお，高血圧及び原発性高アルドステロン症の患者を対象とした 4 つの臨床試験（A2201 試験，A2206 試験，A2215 試験，及び A2216 試験）及び 3 つの臨床薬理試験（C2105 試験，C2103 試験，C2104 試験）の安全性は「2.7.4 臨床的安全性」に示す。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では，C2301 試験，C2201 試験パート 2，C1201 試験，及び C2108 試験の安全性の評価方法の概要を示し，詳細は 2.7.4-1.1.2 項に示す。

5.1.2.1 安全性の評価項目

本書で示す安全性の評価項目は，有害事象，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，心電図，下垂体腫瘍体積及び異所性 ACTH 産生腫瘍（MRI 又は CT で測定）とした。

5.1.2.2 解析対象

安全性解析対象集団（SAS，C2108 試験は SAF）は，C2301 試験及び C1201 試験では「治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン後に安全性評価を 1 回以上受けたすべての被験者」，C2201 試験パート 2 及び C2108 試験では「治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者」と定義した。

5.1.2.3 解析方法

有害事象及び臨床検査値の重症度は，C2301 試験，C1201 試験，及び C2108 試験では NCI-CTCAE の第 4.03 版，C2201 試験パート 2 では NCI-CTCAE の第 4.0 版に基づき判定した。

有害事象は，C2301 試験，C2201 試験パート 2，及び C2108 試験は MedDRA 20.1 版で（5.9 項記載の C2301 試験 120-day safety update data は 21.0 版），C1201 試験は MedDRA 21.1 版で標準化した。以下に規定した投与期間中に発現した事象について，発現被験者数及びその発現率を集計

した。また，本書では，C2301 試験で，プラセボ群にランダム化された被験者でプラセボ投与時に発現した有害事象は集計に含めなかった。

投与期間に発現した事象（C2301 試験及び C2201 試験パート 2）については，治験薬投与期間中の被験者で投与開始日からデータカットオフ日までに発現した事象と定義した。治験薬投与を中止した被験者については，投与開始日から最終評価日，又はデータカットオフ日のいずれか早い日までに発現した事象と定義した。なお，最終評価日は治験薬の最終投与後 30 日目（C2201 試験パート 2 では 28 日目）又は，最終評価日のいずれか遅い日と定義した。

投与期間に発現した事象（C1201 試験）については，治験薬投与開始日から治験薬最終投与後 30 日目までに発現した事象と定義した。

臨床検査値は，ベースラインから最悪 Grade への変化のシフトテーブルを作成した。NCI-CTCAE 第 4.03 版及び第 4.0 版に記載がなく grading ができない検査項目は，基準範囲に基づいて低値，正常値，及び高値を用いて判定して，別途シフトテーブルを作成した。

5.2 人口統計学的特性及びその他の特性

C2301 試験，C2201 試験パート 2，及び C1201 試験の SAS はいずれも FAS と同一であり，各試験の人口統計学的特性及びその他の特性をそれぞれ 4.3.1.1 項，2.7.3-3.1.3.1 項，4.3.2.1 項に示す。また，C2108 試験の人口統計学的特性及びその他の特性を 2.7.4-1.3.1.4 項に示す。

5.3 曝露状況

C2301 試験

137 名が登録され，登録された全被験者が治験薬を 1 回以上投与された。137 名が SAS として解析された。

データカットオフ日時点では，LCI699 の投与期間の中央値（範囲）は，74.7（0.9～165.3）週で，最長投与期間は 165.3 週（約 38 ヵ月）であった。データカットオフ日時点での LCI699 の平均投与量の中央値（範囲）は 7.1（1.1～53.9）mg/日，最長投与期間での投与量の中央値（範囲）は 6.0（0.5～60.0）mg/日，最大投与量の中央値（範囲）は 14.0（4.0～60.0）mg/日であった（2.7.4-1.2.2.1 項）。

C2201 試験パート 2

新規患者（拡大コホート，15 名）とパート 1 からの移行例（追跡調査コホート，4 名）の計 19 名が登録され，全被験者が治験薬を 1 回以上投与された。19 名が SAS として解析された。

データカットオフ日時点では，LCI699 の投与期間の中央値（範囲）は 226.0（2.0～253.3）週で，最長投与期間は 271.8 週（約 64 ヵ月）であった。データカットオフ日時点での LCI699 の平均投与量の中央値（範囲）は 11.3（4.0～27.9）mg/日，最長投与期間の投与量の中央値（範囲）は 10.0（1.0～60.0）mg/日，最大投与量の中央値（範囲）は 20.0（4.0～60.0）mg/日であった（2.7.4-1.2.2.2 項）。

C1201 試験

9 名が登録され，登録された全被験者が治験薬を 1 回以上投与された。9 名が SAS として解析された。

試験終了時では，LCI699 の投与期間の中央値（範囲）は 12.00（1.3～81.9）週で，最長投与期間は 82.6 週（約 19 ヵ月）であった。試験終了時での LCI699 の平均投与量の中央値（範囲）は 2.571（1.17～7.54）mg/日，最長投与期間の投与量の中央値（範囲）は 2.0（1～10）mg/日，最大投与量の中央値（範囲）は 5.0（2～10）mg/日であった。

本試験（国内試験）での LCI699 の平均投与量は，C2301 試験及び C2201 試験パート 2 の全体集団に比べ低い傾向であったが（2.7.4-1.2.2.3 項），これは，外国人に比べて日本人では LCI699 の曝露量が約 30%～40%高いこと（2.7.2-3.2.4 項）が理由の 1 つとして考えられた。

C2108 試験

本試験では，コルチゾール補充療法（ヒドロコルチゾン）の併用下で，LCI699 投与が経口避妊薬（EES 及び LVG）へ及ぼす薬物相互作用を検討した。24 名が登録され，登録された全被験者が治験薬を 1 回以上投与された。24 名が SAF として解析された。24 名中 20 名（83.3%）が LCI699（60 mg/日）の 12 日間（投与期 2：Day 8 から Day 19 まで）投与を完遂した（2.7.4-1.2.2.4 項）。

5.4 有害事象

5.4.1 安全性の概要

本書で安全性を評価した試験の安全性の概要を以下に示す。

5.4.1.1 CD 患者

5.4.1.1.1 C2301 試験

有害事象は全被験者（137/137 名）に発現した。死亡した被験者は 1 名であり，重篤な有害事象の発現率は 36.5%（50/137 名）であった。

Table 5-1 安全性の概要（C2301 試験，SAS）（48 週時解析）

	All patients N = 137	
Category	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
有害事象	137 (100.0)	78 (56.9)
副作用	128 (93.4)	43 (31.4)
死亡	1 (0.7)	1 (0.7)
重篤な有害事象	50 (36.5)	39 (28.5)
投与中止に至った有害事象	18 (13.1)	11 (8.0)
休薬又は用量調節を要した有害事象	106 (77.4)	39 (28.5)

Category	All patients N = 137 All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
臨床的に注目すべき有害事象	98 (71.5)	32 (23.4)

Source：5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.6，Table 14.3.1-1.13，Table 14.3.1-1.15，Table 14.3.1-1.23，Table 14.3.1-1.25，Table 14.3.1-1.31，5.3.5.3-2-Table 1.3-2.1，Table 1.3-2.7
同一カテゴリーに複数の事象が発現した被験者は，そのカテゴリーに 1 名とカウントした。
プラセボ群にランダム化された被験者のプラセボ投与時に発現した事象は集計に含めなかった。
1 つ以上のカテゴリーに事象が認められる被験者は，各カテゴリーに 1 名とカウントした。

5.4.1.1.2 C2201 試験パート 2

有害事象は全被験者（19/19 名）に発現した。死亡した被験者はみられず，重篤な有害事象は 6 名に発現した。

Table 5-2　安全性の概要（C2201 試験，SAS）（パート 2：4 年フォローアップ解析）

Category	All patients N = 19 All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
有害事象	19 (100)	12 (63.2)
副作用	18 (94.7)	8 (42.1)
死亡	0	0
重篤な有害事象	6 (31.6)	5 (26.3)
投与中止に至った有害事象	3 (15.8)	1 (5.3)
休薬又は用量調節を要した有害事象	15 (78.9)	4 (21.1)
臨床的に注目すべき有害事象	14 (73.7)	5 (26.3)

Source：5.3.5.3-2-Table 1.3-2.1
同一カテゴリーに複数の事象が発現した被験者は，そのカテゴリーに 1 名とカウントした。
1 つ以上のカテゴリーに事象が認められる被験者は，各カテゴリーに 1 名とカウントした。

5.4.1.2　CD 以外の CS 患者

5.4.1.2.1 C1201 試験

有害事象は全被験者（9/9 名）に発現した。死亡した被験者はみられず，重篤な有害事象は 4 名に発現した。

Table 5-3 安全性の概要（C1201 試験，SAS）（試験終了時解析）

Category	All patients N = 9 All Grades n (%)	All patients N = 9 Grade 3/4 n (%)
有害事象	9 (100)	6 (66.7)
副作用	8 (88.9)	4 (44.4)
死亡	0	0
重篤な有害事象	4 (44.4)	4 (44.4)
投与中止に至った有害事象	3 (33.3)	1 (11.1)[a)]
休薬又は用量調節を要した有害事象	7 (77.8)	3 (33.3)
臨床的に注目すべき有害事象	7 (77.8)	3 (33.3)

Source: 5.3.5.2-4-C1201 試験-Table 14.3.1-1，Table 14.3.1-2，Table 14.3.1-3，Table 14.3.1-5，Table 14.3.1-6，Table 14.3.1-8，Table 14.3.1-11

同一カテゴリーに複数の事象が発現した被験者は，そのカテゴリーに 1 名とカウントした。

1 つ以上のカテゴリーに事象が認められる被験者は，各カテゴリーに 1 名とカウントした。

a) 1 名に 投与中止に至った低カリウム血症（Grade 3）が投与前（Day −1）に発現したが，本概要には含まれていない（本事象は，中止基準に合致しているにもかかわらず投与を開始したため，治験実施計画書からの逸脱として報告された）。

5.4.2 比較的よくみられる有害事象

C2301 試験，C2201 試験パート 2，及び C1201 試験で，比較的よくみられた副作用の詳細は，2.7.4-2.1.1.2 項に示す。

5.4.2.1 CD 患者

5.4.2.1.1 C2301 試験

有害事象発現率は 100%（137/137 名）で，副作用発現率は 93.4%であった。PT 別の有害事象発現率は，悪心が最も高く，次いで頭痛，疲労，副腎機能不全，上咽頭炎，嘔吐，グルココルチコイド欠乏症の順であった。これらの比較的よくみられた有害事象の多くは副腎機能不全やステロイド離脱症候群でみられる症状であり，LCI699 の作用機序から予測される事象であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は 56.9%であり，PT 別では高血圧が 10.9%と最も高かったが，いずれも Grade 3 であり，Grade 4 の高血圧の発現はなかった。Grade 3 の高血圧を発現した被験者 15 名中 11 名に高血圧の既往があった。また，高血圧以外には 5%以上に発現した Grade 3 又は 4 の事象はみられなかった。

Table 5-4　比較的よくみられた有害事象の発現被験者数・発現率：All Grades の発現率が 10%以上（C2301 試験，SAS）（48 週時解析）

	All patients N = 137	
PT	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	137 (100.0)	78 (56.9)
悪心	57 (41.6)	3 (2.2)
頭痛	46 (33.6)	4 (2.9)
疲労	39 (28.5)	3 (2.2)
副腎機能不全	38 (27.7)	6 (4.4)
上咽頭炎	31 (22.6)	1 (0.7)
嘔吐	30 (21.9)	4 (2.9)
グルココルチコイド欠乏症	29 (21.2)	5 (3.6)
関節痛	27 (19.7)	3 (2.2)
背部痛	27 (19.7)	0
下痢	25 (18.2)	1 (0.7)
インフルエンザ	24 (17.5)	0
無力症	23 (16.8)	1 (0.7)
血中コルチコトロピン増加	23 (16.8)	1 (0.7)
末梢性浮腫	21 (15.3)	0
発熱	20 (14.6)	0
尿路感染	20 (14.6)	1 (0.7)
ホルモン値異常	19 (13.9)	0
食欲減退	19 (13.9)	0
筋肉痛	19 (13.9)	0
浮動性めまい	19 (13.9)	0
低カリウム血症	18 (13.1)	6 (4.4)
発疹	18 (13.1)	0
咳嗽	17 (12.4)	2 (1.5)
高血圧	17 (12.4)	15 (10.9)
血中テストステロン増加	15 (10.9)	0
消化不良	14 (10.2)	0

Source：5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.3.1-1.4

同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は，1 名として集計した。

プラセボ群にランダム化された被験者のプラセボ投与時に発現した事象は集計に含めなかった。

PT は，All Grades の発現率の降順に表示した。

5.4.2.1.2 C2201 試験パート 2

有害事象は SAS（N = 19）の全被験者に発現し，副作用は 18 名に発現した。PT 別の有害事象では，悪心が最も多く，次いで血中コルチコトロピン増加，頭痛，及びホルモン値異常の順であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象は 12 名に発現し，PT 別では高血圧（4 名）が最も多かったが，いずれも Grade 3 であり，Grade 4 の高血圧の発現はなかった。これらの Grade 3 の高血圧を発現した被験者（4 名）は，いずれも高血圧の既往があった。また，高血圧以外で 2 名以上にみられた Grade 3 又は 4 の事象は，下垂体依存性クッシング症候群（3 名）のみであった。

Table 5-5 比較的よくみられた有害事象の発現被験者数・発現率：All Grades で 3 名以上に発現（C2201 試験，SAS）（パート 2：4 年フォローアップ解析）

	All patients N = 19	
PT	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	19 (100.0)	12 (63.2)
悪心	9 (47.4)	0
血中コルチコトロピン増加	8 (42.1)	0
頭痛	8 (42.1)	1 (5.3)
ホルモン値異常	7 (36.8)	0
副腎機能不全	6 (31.6)	1 (5.3)
下痢	6 (31.6)	0
無力症	6 (31.6)	0
血中テストステロン増加	6 (31.6)	0
腹痛	5 (26.3)	0
疲労	5 (26.3)	0
上咽頭炎	5 (26.3)	0
尿路感染	5 (26.3)	0
関節痛	5 (26.3)	0
倦怠感	4 (21.1)	0
末梢性浮腫	4 (21.1)	0
浮動性めまい	4 (21.1)	0
高血圧	4 (21.1)	4 (21.1)
貧血	3 (15.8)	1 (5.3)
回転性めまい	3 (15.8)	0
下垂体依存性クッシング症候群	3 (15.8)	3 (15.8)
歯痛	3 (15.8)	0
嘔吐	3 (15.8)	0
インフルエンザ	3 (15.8)	0
上気道感染	3 (15.8)	0

PT	All patients N = 19 All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (15.8)	1 (5.3)
リパーゼ増加	3 (15.8)	1 (5.3)
体重増加	3 (15.8)	0
うつ病	3 (15.8)	1 (5.3)
ざ瘡	3 (15.8)	0
多毛症	3 (15.8)	0

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1-3.1
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は，1 名として集計した。
PT は，All Grades の発現率の降順に表示した。

5.4.2.2 CD 以外の CS 患者

5.4.2.2.1 C1201 試験

有害事象は SAS（N = 9）の全被験者に発現し，副作用は 8 名に発現した。PT 別の有害事象では，副腎機能不全が最も多く，次いで倦怠感，上咽頭炎，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象は 6 名に発現し，PT 別では副腎機能不全及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 2 名であった。

Table 5-6 比較的よくみられた有害事象の発現被験者数・発現率：All Grades で 2 名以上に発現（C1201 試験，SAS）（試験終了時解析）

PT	All patients N = 9 All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	9 (100.0)	6 (66.7)
副腎機能不全	7 (77.8)	2 (22.2)
倦怠感	3 (33.3)	0
上咽頭炎	3 (33.3)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (33.3)	1 (11.1)
便秘	2 (22.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (22.2)	2 (22.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (22.2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (22.2)	0
低カリウム血症	2 (22.2)	1 (11.1)
ざ瘡様皮膚炎	2 (22.2)	0
そう痒症	2 (22.2)	0

PT	All patients N = 9 All Grades n(%)	Grade 3/4 n(%)
発疹	2 (22.2)	0

Source：5.3.5.2-4-C1201 試験-Table 14.3.1-1
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は，1名として集計した。
PT は，All Grades の発現率の降順に表示した。

5.4.3　死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.4.3.1　死亡

C2301 試験ではデータカットオフ日時点で，1 名が自殺により死亡した。本被験者は，5[redacted] 歳の白人女性で，ACTH 依存性クッシング症候群と診断され，試験開始時に，高血圧（Grade 3），クローン病（Grade 3），うつ病（Grade 2），及び間欠的な睡眠障害（Grade 1）を合併しており，継続期の Day 551 に自殺した。LCI699 の最終投与（2 mg を 1 日 2 回）は Day 550 であった。mUFC は用量漸増期に 5 mg を 1 日 2 回投与で基準値範囲内となり，それ以降有害事象により数回の休薬又は減量を伴ったが，増量することなく基準値範囲内を維持した。本被験者の主な死因（自殺既遂）は治験薬との関連なしと判断された。

C2201 試験パート 2，C1201 試験，及び C2108 試験では，死亡した被験者はいなかった。

5.4.3.2　その他の重篤な有害事象

5.4.3.2.1 CD 患者

C2301 試験

重篤な有害事象の発現率は 36.5%（50/137 名）であり，重篤な副作用の発現率は 15.3%（21/137 名）であった。2 名以上に発現した PT 別の重篤な有害事象は，副腎機能不全（8 名），下垂体腫瘍（5 名），急性副腎皮質機能不全及び胃腸炎（各 3 名），下垂体の良性腫瘍，腹痛，不安，胆石症，グルココルチコイド欠乏症，インフルエンザ，肺炎，及び第 6 脳神経麻痺（各 2 名）であった。このうち，2 名以上に発現した PT 別の重篤な副作用は，副腎機能不全（8 名），急性副腎皮質機能不全（3 名），下垂体腫瘍及びグルココルチコイド欠乏症（各 2 名）であった。

重篤な有害事象により 10 名が治験薬投与を中止した。投与中止に至った重篤な有害事象は，下垂体腫瘍（4 名），副腎機能不全，下垂体の良性腫瘍，視力障害，下垂体の悪性腫瘍（各 1 名），腫瘍浸潤及び第 6 脳神経麻痺（同一被験者 1 名），低カリウム血症及び副腎機能不全（同一被験者 1 名）であった。腫瘍浸潤及び第 6 脳神経麻痺，下垂体の良性腫瘍，下垂体の悪性腫瘍及び視力障害を除き，データカットオフ日時点までに消失した。

重篤な有害事象により投与を中止した 10 名を除く被験者では，発現した重篤な有害事象に対して併用薬の投与及び非薬物療法（処置等），治験薬の休薬又は用量調節により，又は処置を要

することなく治験薬の投与継続が可能であった。このうち急性膵炎，下垂体腫瘍，下垂体の良性腫瘍，嘔吐，肝転移及び椎間板突出（各 1 名）を除き，これらの事象はいずれもデータカットオフ日時点までに消失した。

C2201 試験パート 2

重篤な有害事象は SAS（N = 19）の 6 名に発現し，重篤な副作用は 3 名に発現した。PT 別の重篤な有害事象は，下垂体依存性クッシング症候群（2 名），副腎機能不全，胃腸炎，下垂体の良性腫瘍，頭痛，非心臓性胸痛，心電図 QT 延長，食中毒，新生物進行，上室性期外収縮（各 1 名）であった。このうち PT 別の重篤な副作用は，上室性期外収縮，副腎機能不全，心電図 QT 延長が各 1 名であった。

重篤な有害事象により 1 名（下垂体の良性腫瘍）が治験薬投与を中止した。本事象は下垂体腺腫切除術及び併用薬の投与により消失した。重篤な有害事象により投与を中止した 1 名を除く被験者では，発現した重篤な有害事象に対して，治験薬の休薬又は用量調節，処置等により，又は処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。このうち新生物進行及び上室性期外収縮（各 1 名）以外の事象はデータカットオフ日時点までに消失した。

5.4.3.2.2 CD 以外の CS 患者

C1201 試験

重篤な有害事象は SAS（N = 9）の 4 名に発現し，重篤な副作用は 2 名に発現した。PT 別の重篤な有害事象は，副腎機能不全が 2 名，心筋梗塞，肺炎，及び精神症状が各 1 名であった。このうち PT 別の重篤な副作用は副腎機能不全が 2 名であった。

重篤な有害事象により 1 名（心筋梗塞）が治験薬投与を中止した。本事象はカテーテル治療を含む処置等により消失した。重篤な有害事象により投与を中止した 1 名を除く被験者では，発現した重篤な有害事象に対して，治験薬の休薬，処置等により，又は処置を要することなく消失した。

5.4.3.2.3 健康被験者

C2108 試験

重篤な有害事象は SAF（N = 24）の 19 名に発現した。PT 別にはすべての事象が ACTH 刺激試験異常（Grade 1）であり，いずれも治験薬との関連ありと判断された。本試験では ACTH 刺激試験異常を重篤な有害事象として報告するよう治験実施計画書で規定していたため，他の試験と比較して重篤な有害事象の報告が多かったと考える。詳細は 2.7.4-2.1.3.4 項に示す。

5.4.3.3 その他の重要な有害事象

本項では，重要な有害事象のうち，投与中止に至った有害事象，休薬又は用量調節を要した有害事象を示す。

5.4.3.3.1 投与中止に至った有害事象

（1）CD 患者

C2301 試験

投与中止に至った有害事象の発現率は 13.1%（18/137 名）であり，PT 別では，副腎機能不全及び下垂体腫瘍（各 4 名）が最も高く，次いで下垂体の良性腫瘍（2 名）であった。Grade 3 又は 4 の投与中止に至った有害事象の発現率は 8.0%（11 名）であり，PT 別で 2 名以上に発現した事象は，下垂体腫瘍（3 名），副腎機能不全，下垂体の良性腫瘍（各 2 名）であった。また，投与中止に至った副作用の発現率は 9.5%（13/137 名）であり，PT 別で 2 名以上に発現した事象は，副腎機能不全（4 名）及び下垂体腫瘍（2 名）であった。

PT 別で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象のうち，下垂体の良性腫瘍（2 名），副腎機能不全（1 名）は，データカットオフ日時点で継続中であったが，その他の事象は消失した。

C2201 試験パート 2

投与中止に至った有害事象は SAS（N = 19）の 3 名に発現し，PT 別では，下垂体の良性腫瘍，血中コルチコトロピン増加，下痢，倦怠感，筋力低下，悪心，新生物進行，及び丘疹が各 1 名に発現した。このうち PT 別の投与中止に至った副作用は，血中コルチコトロピン増加，下痢，倦怠感，筋力低下，悪心，及び丘疹（各 1 名）であった。

血中コルチコトロピン増加（1 名）以外の事象は，データカットオフ日時点までに消失した。

（2）CD 以外の CS 患者

C1201 試験

投与中止に至った有害事象は SAS（N = 9）の 3 名に発現し，PT 別では，心筋梗塞，腹部膨満，及び反応性精神病が各 1 名に発現した。このうち PT 別の投与中止に至った副作用は腹部膨満（1 名）であった。

試験終了時までに，心筋梗塞は消失し，反応性精神病及び腹部膨満は継続中であった。

5.4.3.3.2 休薬又は用量調節を要した有害事象

（1）CD 患者

C2301 試験

治験薬の休薬又は用量調節を要した有害事象発現率は 77.4%（106/137 名）であり，PT 別では副腎機能不全（34 名）が最も高く，次いでグルココルチコイド欠乏症（25 名），悪心（20 名），疲労（17 名）の順であった。また，Grade 3 又は 4 の治験薬の休薬又は用量調節を要した有害事象発現率は 28.5%（39 名）であり，PT 別では副腎機能不全及びグルココルチコイド欠乏症（5 名）が最も高く，次いで疲労（3 名）であった。

治験薬の休薬又は用量調節を要した有害事象のほとんどは，治験薬の休薬又は用量調節，処置等によりデータカットオフ日時点までに消失した。

C2201 試験パート 2

治験薬の休薬又は用量調節を要した有害事象は SAS（N = 19）の 15 名に発現した。PT 別で 2 名以上に発現した事象は，副腎機能不全（5 名），嘔吐，回転性めまい，悪心，疲労（各 2 名）であった。また，Grade 3 又は 4 の治験薬の休薬又は用量調節を要した有害事象は 4 名に発現した。

副腎機能不全（2 名），男性型多毛症，高血圧，及び尿中遊離コルチゾール減少（各 1 名）以外の事象は，データカットオフ日時点までに消失した。

（2）CD 以外の CS 患者

C1201 試験

治験薬の休薬又は用量調節を要した有害事象は SAS（N = 9）の 7 名に発現した。PT 別で 2 名以上に発現した治験薬の休薬又は用量調節を要した有害事象は，副腎機能不全（5 名），倦怠感，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，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 2 名）であった。

原発性胆汁性胆管炎（1 名）以外の事象は試験終了時までに消失した。

5.4.4 投与時期別の検討

投与時期別の有害事象（C2301 試験）

有害事象，副作用，及び重篤な有害事象の発現時期を検討するため，投与開始から 12 週時まで（12 週間），投与 12 週超から 26 週時まで（14 週間），投与 26 週超（最長約 3 年）の各期間に発現した各事象の発現被験者数及び発現率を比較した。

有害事象の発現率（投与開始から 12 週時が 95.6%，投与 12 週超から 26 週時が 82.3%，投与 26 週超が 91.5%，以下同順）及び副作用の発現率（80.3%，55.4%，69.5%）は，投与継続に伴い高くなる傾向はなく，その内訳からも投与継続に伴い発現率が高くなる事象はなかった（2.7.4-2.1.1.3 項）。

重篤な有害事象の発現率（12.4%，10.8%，25.4%）は原疾患である下垂体腫瘍（0%，0%，4.2%）を除き，投与継続に伴い発現率が高くなる特定の事象はみられず，投与継続によるリスクと特定される事象はなかった（2.7.4-2.1.3.1 項）。なお，下垂体腫瘍は投与 26 週超に高かったが，事象の性質及び MRI/CT による下垂体腫瘍体積の評価時期［24，48，72 週（以降 48 週ごと）］から本事象が投与直後にはみられないことは想定された結果である。

Table 5-7 投与時期別，PT 別の有害事象の発現被験者数・発現率：いずれかの投与時期の All Grades の発現率が 10%超（C2301 試験，SAS）（48 週時解析）

	Time on therapy					
	0-12 weeks		12<-26 weeks		> 26 weeks	
	N = 137		N = 130		N = 118	
	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	131 (95.6)	43 (31.4)	107 (82.3)	27 (20.8)	108 (91.5)	44 (37.3)
悪心	37 (27.0)	1 (0.7)	15 (11.5)	2 (1.5)	19 (16.1)	0
頭痛	26 (19.0)	3 (2.2)	13 (10.0)	2 (1.5)	21 (17.8)	1 (0.8)
副腎機能不全	24 (17.5)	2 (1.5)	10 (7.7)	3 (2.3)	14 (11.9)	2 (1.7)
疲労	23 (16.8)	2 (1.5)	11 (8.5)	0	17 (14.4)	2 (1.7)
下痢	17 (12.4)	1 (0.7)	2 (1.5)	0	9 (7.6)	0
グルココルチコイド欠乏症	17 (12.4)	4 (2.9)	11 (8.5)	3 (2.3)	15 (12.7)	1 (0.8)
末梢性浮腫	16 (11.7)	0	4 (3.1)	0	5 (4.2)	0
ホルモン値異常	15 (10.9)	0	3 (2.3)	0	5 (4.2)	0
嘔吐	13 (9.5)	2 (1.5)	13 (10.0)	1 (0.8)	12 (10.2)	1 (0.8)
関節痛	11 (8.0)	2 (1.5)	9 (6.9)	1 (0.8)	19 (16.1)	1 (0.8)
背部痛	11 (8.0)	0	4 (3.1)	0	15 (12.7)	0
上咽頭炎	9 (6.6)	0	14 (10.8)	0	20 (16.9)	1 (0.8)
インフルエンザ	9 (6.6)	0	4 (3.1)	0	15 (12.7)	0
尿路感染	6 (4.4)	0	5 (3.8)	1 (0.8)	13 (11.0)	0

Source：5.3.5.3-2-Table 2.2-2.16

N は各期間での開始時の被験者数を示した。被験者が，各期間に発現日が含まれる事象を発現した場合に 1 名として集計した。

同一の被験者が同一の事象を複数の重症度で発現した場合，最悪 Grade で 1 名として集計した。

プラセボ群にランダム化された被験者のプラセボ投与時に発現した有害事象は集計に含めなかった。

PT は，投与開始から 12 週時までの All Grades の発現率の降順に表示した。

5.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本書では，LCI699 投与に関連する安全性の問題やリスクを評価するために，LCI699 のコルチゾール合成を阻害する作用機序及び原疾患に基づく事象として，「低コルチゾール血症関連事象」，「副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」，「下垂体腫瘍増大関連事象」を，また，非臨床試験及び臨床試験に基づく事象として，「QT 延長関連事象」，「催不整脈性事象」を臨床的に注目すべき有害事象と事前に規定し，C2301 試験，C2201 試験パート 2，及び C1201 試験を対象に評価した。

その他の臨床的に注目すべき有害事象の結果は 2.7.4-2.1.5 項に示す。

5.5.1 低コルチゾール血症関連事象

LCI699 はコルチゾール生合成の最終段階を触媒する 11β-水酸化酵素（CYP11B1）の強力な経口阻害剤である。その作用機序により，グルココルチコイド離脱症候群や副腎機能不全を含む低コルチゾール血症に関連した有害事象の発現が予測された。

5.5.1.1 CD 患者

C2301 試験

「低コルチゾール血症関連事象」の発現率は 51.1%（70/137 名）であり，PT 別では副腎機能不全（27.7%）が最も高く，次いでグルココルチコイド欠乏症（21.2%）であった。ほとんどの事象は Grade 2 以下であり，Grade 3 又は 4 の事象の発現率は 10.2%で，PT 別では副腎機能不全（4.4%）が最も高かった。

重篤な「低コルチゾール血症関連事象」は 13 名に発現し，PT 別では副腎機能不全（8 名），急性副腎皮質機能不全（3 名），及びグルココルチコイド欠乏症（2 名）であった。このうち，投与中止に至った被験者は 2 名（いずれも副腎機能不全）で，いずれの被験者もデータカットオフ日時点までに回復した。その他の被験者に発現した重篤な「低コルチゾール血症関連事象」は，治験薬の休薬又は用量調節，処置等により消失した。

投与中止に至った「低コルチゾール血症関連事象」の発現率は 2.9%と低く，ほとんどの事象は治験薬の休薬又は用量調節，及びグルココルチコイド補充療法により管理可能であった。

「低コルチゾール血症関連事象」を発現した被験者 70 名中 42 名は，12 週時までの用量漸増期に当該事象を発現していた。また，発現は特定の用量でみられるわけではなく，2～60 mg/日までの幅広い用量で認められた。また，「低コルチゾール血症関連事象」は，多くの被験者で 1 件のみの発現であり，何度も繰り返し発現することは少なかった。

「低コルチゾール血症関連事象」の重症度と尿中又は血清中コルチゾール値に必ずしも相関は認められなかった。また有害事象発現時のコルチゾール値は必ずしも低値と限らず，正常範囲内の場合もあり，ULN 超の場合もありさまざまであった。すなわち，一部の被験者では，高値であったコルチゾール値が LCI699 投与後に急速に低下したときに，その値が正常範囲内や ULN 超であっても「低コルチゾール血症関連事象」が認められた（2.7.4-2.1.5.2 項）。

C2201 試験パート 2

「低コルチゾール血症関連事象」は SAS（N = 19）の 8 名に発現し，PT 別では副腎機能不全（6 名）が最も多くみられた。Grade 3 又は 4 の事象は副腎機能不全の 1 名のみであった。また，重篤な事象として副腎機能不全が 1 名に発現し，処置等により消失した。

「低コルチゾール血症関連事象」により投与中止に至った被験者はおらず，いずれの被験者も事象に対して治験薬の休薬又は用量調節，処置等を行うことで治験薬の投与継続が可能であった。

「低コルチゾール血症関連事象」のうち副腎機能不全（2 名）及び尿中遊離コルチゾール減少（1 名）以外の事象はいずれもデータカットオフ日時点までに消失した。

5.5.1.2 CD 以外の CS 患者

C1201 試験

「低コルチゾール血症関連事象」は SAS（N = 9）の 7 名に発現し，PT 別では副腎機能不全（7 名）が最も多くみられた。Grade 3 又は 4 の事象は 2 名に発現し，PT 別では，副腎機能不全（2 名），ステロイド離脱症候群（1 名）であった。重篤な事象は副腎機能不全が 2 名（Grade 3）に発現し，いずれも休薬，処置等により消失した。

「低コルチゾール血症関連事象」により投与中止に至った被験者はおらず，いずれの被験者も事象に対して，治験薬の休薬又は用量調節，処置等により，又は処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であり，いずれも試験終了時までに消失した。

以上，3 つの臨床試験の結果から，「低コルチゾール血症関連事象」の発現頻度はいずれの試験でも高く，重篤な事象の発現もあったものの，「低コルチゾール血症関連事象」により治験薬の投与中止に至った被験者は限られており，治験薬の休薬又は用量調節，処置等を行うことにより概ね管理可能であった。

5.5.2 催不整脈性事象及び QT 延長関連事象

非臨床試験では，LCI699 が hERG チャンネルを阻害することにより，催不整脈を示唆する所見が認められた。また，非臨床試験で濃度／用量依存的な QT 延長が認められ，トルサード ドポアントを含む心律動異常が認められたことから，健康被験者を対象とした Thorough QT/QTc 試験（C2105 試験）を実施した。その結果，最大臨床用量 30 mg の 5 倍（150 mg）の用量で QT 延長が認められ，線形混合効果モデルに基づいた濃度−反応関係の回帰分析の結果，LCI699 の濃度依存性の QT 延長が認められた。

本項では，「催不整脈性事象」，並びに「QT 延長関連事象」及び心電図の結果を包括的に評価した。

5.5.2.1 CD 患者

C2301 試験

（1）有害事象

「催不整脈性事象」の発現率は 0.7%（1/137 名）であり，PT 別では失神であった。本被験者は，Day 70 にインフルエンザ（Grade 2）と診断され，悪心（Grade 3），倦怠感（Grade 2），嘔吐（Grade 2），食欲減退（Grade 2），及び発熱（Grade 1）を伴った。その後，Day 74 に副腎機能不全（Grade 3）を発現した後，Day 76 に失神（Grade 3）を発現した。失神は重篤な「催不整脈

性事象」として報告されたが，治験薬との関連なしと判断され，処置等を要することなく 2 日間で消失した。

「QT 延長関連事象」の発現率は 3.6%（5/137 名）であり，PT 別ではいずれも心電図 QT 延長であった。1 名（0.7%）に発現した Grade 3 の心電図 QT 延長を除きいずれも Grade 2 以下であり，重篤な「QT 延長関連事象」はなかった。「QT 延長関連事象」により投与中止に至った被験者は 1 名（心電図 QT 延長）であり，治験薬の投与中止後に回復した。投与中止に至った 1 名を除く被験者では，「QT 延長関連事象」に対して治験薬の休薬又は用量調節により，又は処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。このうち心電図 QT 延長（1 名）以外の事象はデータカットオフ日時点までに消失した。

（2）心電図

中央検査機関での心臓専門医による判読で，QTcF が 480 ms を超えた被験者はいなかった。また，実施医療機関での判読でベースラインから 60 ms 超へ延長した被験者は 3 名（2.2%）（うち 2 名はこれを「QT 延長関連事象」の心電図 QT 延長として報告）であったが，いずれの被験者も心電図による異常のみであり，それに伴う臨床症状は認められなかった。LCI699 濃度と投与開始時からの QTcF の変化との間に関連性は認められなかった。

C2201 試験パート 2

（1）有害事象

「催不整脈性事象」は SAS（N = 19）の 1 名に 2 件発現し，PT 別ではいずれも失神（Grade 2）であった。2 件の失神はいずれも治験薬との関連なしと判断され，1 件は処置を要することなく発現日（Day 202）と同日に消失し，もう 1 件は治験薬の休薬又は用量調節により発現日（Day 262）と同日に消失した。

「QT 延長関連事象」は SAS（N = 19）の 1 名（日本人）に発現した。PT 別では，心電図 QT 延長（Grade 1）が 1 名であり，治験薬との関連ありと判断された。本被験者は，低カリウム血症及び下垂体機能低下症の既往があった。ベースライン（Day −23）の QT 間隔は 342 ms，QTcF は 376 ms であったが，Day 239 の QT 間隔は 459 ms で，QTcF は 494 ms まで延長し，心電図 QT 延長（Grade 1）の重篤な有害事象として報告されたが，Day 240 から 25 日間の LCI699 の休薬により，本事象は消失した。

（2）心電図

中央検査機関での判読で，1 名の QTcF が 480 ms 超 500 ms 以下及びベースラインから 60 ms 超への延長にも該当し，有害事象（上述の「QT 延長関連事象」が発現した被験者と同一）として報告された。500 ms を超えて延長した被験者は認められなかった。また，ベースラインから 60 ms 超へ延長した被験者は 3 名であったが，いずれの被験者も心電図による異常のみであり，それに伴う臨床症状は認められなかった。

5.5.2.2 CD 以外の CS 患者

C1201 試験

（1）有害事象

「催不整脈性事象」及び「QT 延長関連事象」は SAS（N = 9）では認められなかった。

（2）心電図

中央検査機関での心臓専門医による判読で，480 ms 超 500 ms 以下の QTcF 延長が 1 名に認められたが，治験担当医師及び循環器専門医は QTcF 延長前に発現した心筋梗塞によるものと判断したため，「QT 延長関連事象」とは報告されなかった。心筋梗塞は重篤な有害事象として報告され，治験薬との関連なしと判断された。

以上，3 つの臨床試験の結果から，「催不整脈性事象」並びに「QT 延長関連事象」の発現率は低く，QTcF が 480 ms を超えて延長した被験者も限られていた。

5.5.3 副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象

LCI699 の作用機序から，コルチゾール及びアルドステロン前駆体（11-デオキシコルチゾール，11-デオキシコルチコステロン）及び性ホルモンの血中濃度の上昇に伴い，血圧の変化，体重／浮腫（体液貯留）の増加，電解質検査値の変化，及び性ホルモン関連障害（多毛症，男性型多毛症，ざ瘡）が発現する可能性がある。これらは，副腎ホルモン前駆体蓄積に関連した有害事象の可能性があると考えられるため，「副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」として事前に規定し評価した。

5.5.3.1 CD 患者

C2301 試験

「副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」の発現率は 42.3%（58/137 名）であり，PT 別では低カリウム血症（13.1%）が最も高く，次いで高血圧（12.4%），ざ瘡及び男性型多毛症（各 8.8%）の順であった。

高血圧は，ほとんどが高血圧の既往がある被験者で主に高血圧の悪化として報告され，降圧療法の継続又は降圧療法の追加により消失した。重篤な高血圧は報告されておらず，投与中止に至った事象もなかった。また，低カリウム血症を発現した被験者のほとんどは塩化カリウム又はスピロノラクトンによる治療により回復した。

重篤な「副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」は 1 名の低カリウム血症のみであり，本事象は，治験薬の投与を中止後に消失した。

「副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」により投与中止に至った被験者は 2 名（同一被験者に収縮期血圧上昇及び拡張期血圧上昇，1 名に低カリウム血症）であり，このうち収縮期血圧上昇及び

拡張期血圧上昇がデータカットオフ日時点で継続中であった。投与中止に至った 2 名を除く被験者では「副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」に対して治験薬の休薬又は用量調節，処置等により，又は処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。このうち高血圧（9 名），男性型多毛症及びざ瘡（各 7 名），低カリウム血症（2 名），体重増加，多毛症，拡張期血圧上昇，及び収縮期血圧上昇（各 1 名）以外の事象はデータカットオフ日時点までに消失した。

C2201 試験パート 2

「副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」は SAS（N = 19）の 12 名に発現し，PT 別では高血圧（4 名）が最も多かった。重篤な「副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」は認められなかった。

「副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」により投与中止に至った被験者はおらず，「副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」に対して治験薬の休薬又は用量調節，処置等により，又は処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。このうち，ざ瘡及び多毛症（各 3 名），男性型多毛症，高血圧，及び体重増加（各 2 名），血中カリウム減少，血圧上昇（各 1 名）以外の事象はデータカットオフ日時点までに消失した。

高血圧を発現した 4 名はいずれも高血圧の既往があり，降圧療法の継続又は降圧療法の追加投与により回復した。重篤な高血圧は報告されておらず，投与中止もなかった。

5.5.3.2　CD 以外の CS 患者

C1201 試験

「副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」は SAS（N = 9）の 3 名に発現し，PT 別では低カリウム血症（2 名）及び体重増加（1 名）であった。重篤な「副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」はなく，「副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」により投与中止に至った被験者もいなかった。

以上，3 つの臨床試験の結果から，「副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」の発現率は高いものの，重篤な「副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」や「副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」により投与中止に至った被験者は限定的であり，概ね治験薬の休薬又は用量調節，処置等により管理可能であった。

5.5.4　下垂体腫瘍増大関連事象

CD 患者において，両側副腎の摘除後に，下垂体腺腫の急速な増大をきたすネルソン症候群が発症することがある。これは，両側副腎の摘除によってコルチゾール産生が止まったことにより，コルチゾールから ACTH へのネガティブフィードバックがなくなることで，それまで抑制されていた潜在性の ACTH 産生下垂体腺腫の増殖が促進されることによるものと考えられている。両側副腎の摘除後の ACTH 増加はネルソン症候群のリスク因子の 1 つと考えられているが，ACTH 増加の閾値について明確な定義はなく，500～200000 ng/L（約 110～44000 pmol/L）等の報告がある [Azad et al. 2015, Barber et al. 2010, Smith et al. 2009]。LCI699 のコルチゾールの生合成を阻害する

作用機序から，同様の懸念が推測された。下垂体腫瘍の増大が視交叉近傍で発現することにより，視神経の圧迫，又は視交叉を引き起こすことがあり，複視，視野欠損，及び重篤な患者では視力喪失を引き起こすことがある。

本項では，CD 患者（下垂体腫瘍が原因の CS 患者）を対象とした C2301 試験及び C2201 試験パート 2 について，「下垂体腫瘍増大関連事象」，下垂体腫瘍体積の結果を包括的に評価した。

5.5.4.1 C2301 試験

（1）有害事象

「下垂体腫瘍増大関連事象」の発現率は 2.2%（3/137 名）であり，PT 別ではいずれも複視であった。1 名は頭部損傷（Grade 3）後に，別の 1 名は下垂体の良性腫瘍（Grade 2）後に，それぞれ複視が発現した。残る 1 名は，脳神経障害（Grade 3）と関連して腫瘍体積がわずかに増加した。いずれの複視も Grade 2 以下であり，治験薬との関連なしと判断され，処置等により消失し，投与中止に至った被験者は認められなかった。

（2）下垂体腫瘍体積及び最大腫瘍径の評価

ベースライン及び LCI699 投与後に測定可能な下垂体腫瘍を有する被験者（81 名）では，腫瘍の体積，最大腫瘍径の中央値は試験期間を通じて一定で推移した。試験期間中に腫瘍体積がベースラインから 20%以上増加した被験者は 35 名であった。このうち 10 名は，その後腫瘍体積が減少し，最終評価時にはベースラインから 20%以上増加の基準には該当しなかった。残りの 25 名は，最終評価時（1 名は下垂体腺腫切除術前の直近の評価時）でもベースラインから 20%以上増加していた。腫瘍体積の増加は，特定の時期に偏ってみられるのではなく，LCI699 の総用量又は最終用量とも関連はなかった。Region of interest で腫瘍体積がベースラインから 20%以上増加した被験者（35 名）のうち，ACTH の顕著な増加（3 つの連続した評価時点で 110 pmol/L 超かつベースラインから 30%超の増加）がみられた被験者は 7 名のみであり，ACTH 増加と腫瘍体積の増加に明確な関連性は認められなかった。

5.5.4.2 C2201 試験パート 2

「下垂体腫瘍増大関連事象」は SAS（N = 19）では認められなかった。

以上，C2301 試験及び C2201 試験パート 2 の結果から，「下垂体腫瘍増大関連事象」の発現は限られていた。また，C2301 試験では，81 名中 35 名に下垂体腫瘍体積のベースラインからの 20%以上の増加がみられたものの，この増加は CD の原因疾患である下垂体腫瘍の自然な経過による可能性がある。定期的な下垂体腫瘍の画像評価及び ACTH の測定は，CD に対する通常診療で実施されることから，「下垂体腫瘍増大関連事象」は通常診療で管理可能と考える。

5.6 臨床検査及びその他の検査

5.6.1 血液学的検査

5.6.1.1 CD 患者

C2301 試験では，ベースライン後に新たに発現又は悪化した血液学的検査値異常は，ほとんどが Grade 2 以下で，Grade 3 の異常はヘモグロビン低値及び絶対好中球数低値（各 3 名），白血球数高値及び血小板数低値（各 1 名）のみであり，Grade 4 の異常は認められなかった。Grade 3 の血液学的検査値異常のうち，重篤な有害事象として報告されたのは，絶対好中球数低値の異常がみられた 1 名であり，本被験者は自己免疫性好中球減少症（Grade 3）を発現したが，治験薬の休薬又は用量調節により回復した（2.7.4-3.1.1 項）。

C2201 試験パート 2 では，ベースライン後に新たに発現又は悪化した Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常はなく，すべて Grade 2 以下であった（2.7.4-3.1.2 項）。

5.6.1.2 CD 以外の CS 患者

C1201 試験では，ベースライン後に新たに発現又は悪化した Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常はなく，すべて Grade 2 以下であった（2.7.4-3.1.3 項）。

5.6.2 血液生化学的検査

5.6.2.1 CD 患者

C2301 試験では，ベースライン後に新たに発現又は悪化した血液生化学的検査値異常のほとんどが Grade 2 以下であった。Grade 3 の異常で 5 名以上に認められたのはカリウム低値（8 名），リパーゼ高値（7 名），Grade 4 の異常で 5 名以上に認められたのは尿酸高値（13 名）であった（2.7.4-3.2.1 項）。

C2201 試験パート 2 では，ベースライン後に新たに発現又は悪化した血液生化学的検査値異常のうち，Grade 3 の異常で 2 名以上に認められたのは CK 高値（2 名）であり，ほとんどが Grade 2 以下であった（2.7.4-3.2.2 項）。

5.6.2.2 CD 以外の CS 患者

C1201 試験では，ベースライン後に新たに発現又は悪化した血液生化学的検査値異常のうち，Grade 3 の異常で 2 名以上に認められたのは ALT 高値（3 名），カリウム低値，GGT 高値（各 2 名）で，Grade 4 の異常は尿酸高値の 1 名で，ほとんどが Grade 2 以下であった（2.7.4-3.2.3 項）。

5.6.2.3 肝機能

5.6.2.3.1 CD 患者

C2301 試験では，ALT 又は AST のベースライン後の最悪値が ULN の 3 倍を超えた被験者は全体で 5 名（3.6%）に認められたが，総ビリルビンのベースライン後の最悪値が ULN の 2 倍を超えた被験者はいなかった（2.7.4-3.2.1.1 項）。

C2201 試験パート 2 では，ALT 又は AST のベースライン後の最悪値が ULN の 3 倍を超えた被験者はいなかった。また，総ビリルビンのベースライン後の最悪値が ULN の 2 倍を超えた被験者もいなかった（2.7.4-3.2.2.1 項）。

5.6.2.3.2 CD 以外の CS 患者

C1201 試験では，ALT 又は AST のベースライン後の最悪値が ULN の 3 倍を超えた被験者は 4 名で，総ビリルビンのベースライン後の最悪値が ULN の 2 倍を超えた被験者はいなかった（2.7.4-3.2.3.1 項）。

5.6.3 ホルモン

5.6.3.1 HPA 系ホルモン

5.6.3.1.1 CD 患者

C2301 試験では，すべての被験者（N = 137）で，血漿中の ACTH 濃度の平均値は LCI699 の投与後に上昇し，ランダム化されなかった被験者（N = 66）の平均値は，いずれの評価時点でも LCI699 群及びプラセボ群より高かった。その後，プラセボ群の被験者では，RW 期に LCI699 投与からプラセボ投与となった後，血漿中の ACTH 濃度の平均値は急激に低下した。血漿中のアルドステロン濃度は投与後に低下した。LCI699 はコルチゾール及びアルドステロンの生合成を阻害するため，コルチゾール及びアルドステロンの低下に対し，前駆物質である血漿中の 11-デオキシコルチゾール及び 11-デオキシコルチコステロン濃度は上昇した。血漿中のレニン濃度は，投与後に全被験者で試験期間を通して上昇した。DHEAS 濃度は投与後に低下した（2.7.4-3.4.1.1 項）。

C2201 試験パート 2 では，血漿中の ACTH 濃度の平均値の推移は，投与開始後に上昇する傾向がみられ，その後，投与継続とともに一定の濃度まで低下したものの，ベースラインと比較すると依然として高かった。なお，ベースラインの ACTH 濃度の平均値は 19 名中 16 名が基準値の上限を超えていた。血漿中のアルドステロン濃度は大部分の評価時点でベースラインより約 50%～70%低下し，試験期間を通してほぼ一定であった。コルチゾール及びアルドステロンの低下に対し，前駆物質である 11-デオキシコルチゾール及び 11-デオキシコルチコステロンは上昇した。血漿中のレニン濃度は試験期間を通して変動し，試験終了時でのレニン濃度の変化は約 155%であった（2.7.4-3.4.1.2 項）。

5.6.3.1.2 CD 以外の CS 患者

C1201 試験では，第 1 期を完了した 7 名のうち 6 名は女性で，ACTH 非依存性 CS 患者（副腎腺腫 5 名及び AIMAH 1 名）であった。この 6 名の ACTH 濃度は，いずれもベースラインで検出限界である 1.1 pmol/L 未満であり，12 週時も最大 1.1 pmol/L であった。12 週時に 11-デオキシコルチゾール及び 11-デオキシコルチコステロン濃度が 6 名中 4 名で上昇し，アルドステロン濃度は，6 名中 3 名で低下した。第 1 期を完了した 1 名の男性は ACTH 依存性 CS 患者（異所性 ACTH 産生腫瘍）であった。この被験者での ACTH 濃度は，ベースラインでは 94.6 pmol/L で，12 週時では 26.9 pmol/L であった。また，12 週時に血漿中の 11-デオキシコルチゾール及び 11-デオキシコルチコステロン濃度は低下し，アルドステロン濃度は上昇した（2.7.3-3.2.3.2.3 項）。

5.6.3.2 性ホルモン

5.6.3.2.1 CD 患者

C2301 試験では，投与後に血清エストラジオール及びエストロン濃度の上昇が，男女ともに認められた。用量漸増期間中，テストステロン濃度の上昇が全被験者で認められた。プラセボ群にランダム化された女性では，RW 期でプラセボ投与後，テストステロン濃度が低下し，LCI699 での投与を再開後，再び上昇した（2.7.4-3.4.2.1 項）。

C2201 試験パート 2 では，女性のエストラジオール濃度は，ベースライン値（232.13 pmol/L）から投与後には 112.7～993.0 pmol/L の範囲で変動した。男性のエストラジオール濃度は，投与後にほとんど変化しなかった。男性のテストステロン濃度は，ベースライン値（7.44 nmol/L）から投与後には最大 18.82 nmol/L まで上昇し，濃度はその後一定であった。女性のテストステロン濃度の変化はほぼ認められなかった（2.7.4-3.4.2.2 項）。

5.6.3.2.2 CD 以外の CS 患者

C1201 試験では，ACTH 依存性クッシング症候群の女性 6 名のうち 4 名で 12 週時のエストラジオール濃度がベースラインから上昇したが，いずれも ULN 未満であった。また，12 週時のテストステロン濃度は，6 名中 5 名でベースラインから上昇したが，1 名を除きいずれも ULN 未満であった。ACTH 依存性 CS 患者（男性 1 名）でのエストラジオール濃度は，ベースラインでは 70 pmol/L で，12 週時では 121 pmol/L であり，ベースラインから上昇した。またテストステロン濃度はベースラインでは 6.04 nmol/L で，12 週時では 11.87 nmol/L であり，ベースラインから上昇した（2.7.3-3.2.3.2.3 項）。

5.7 バイタルサイン，体重，心電図及び身体的検査

5.7.1 バイタルサイン

5.7.1.1 CD 患者

C2301 試験では，バイタルサインの項目が正常から低値又は高値に推移した被験者は少なく，臨床的に意味のあるバイタルサインの変化は認められなかった。体重を除き，投与後に認められたバイタルサインの異常値はほとんどが次の評価時に基準値に回復した。体重のベースライン後の変化量は，6 名が増加，44 名が減少，1 名が増加と減少であり，86 名はいずれにも該当しなかった（2.7.4-4.1.1 項）。なお，すべての被験者（N = 137）での，ベースラインの体重，BMI，胴囲等は高コルチゾール血症に伴い高値であったが，12 週以降ベースラインと比べ低下（改善）が認められており（2.7.3-3.2.1.4.3 項），体重減少はコルチゾール是正に伴う改善を反映していると考えられる。

C2201 試験パート 2 では，バイタルサインの平均値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。体重の中央値は，ベースラインから約 2.6%減少した（2.7.4-4.1.2 項）。

5.7.1.2 CD 以外の CS 患者

C1201 試験では，バイタルサインの平均値に臨床的に意味のある変化は認められなかった（2.7.4-4.1.3 項）。

5.7.2 心電図

心電図の結果は 5.5.2 項に示す。

5.7.3 安全性に関するその他の観察項目

5.7.3.1 下垂体腫瘍体積（C2301 試験）

下垂体 MRI 又は CT の結果は，5.5.4.1 項に示す。

5.7.3.2 異所性 ACTH 産生腫瘍（C1201 試験）

C1201 試験では，異所性 ACTH 産生腫瘍の 3 名のうち 2 名は腫瘍部位が不明であり，1 名は原発部位は胸腺（仙骨転移）で，原発腫瘍（縦隔腫瘍）は外科手術で摘出された。評価可能であった仙骨転移を有する 1 名のベースラインでの腫瘍（仙骨）の最長径は 13 mm であり，試験期間中（12 週時は 15 mm，48 週時及び試験終了時は 16 mm）に臨床的に意味のある変化は認められなかった（2.7.4-4.3.2 項）。

5.8 特別な患者集団での安全性

5.8.1 部分集団での検討（C2301 試験）

有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現被験者数及び発現率について，性別（男性，女性），年齢別（65 歳未満，65 歳以上），人種別（白人，アジア人，黒人又はアフリカ系アメリカ人，その他）に検討した。有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率及び安全性のプロファイルは，いずれの部分集団でもカテゴリー間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。（2.7.4-5.1 項）。

5.8.2 日本人部分集団での検討（C2301 試験）

本項では，C2301 試験の日本人部分集団（N = 9）での曝露状況及び有害事象の結果の要約を示し，それらの詳細を 2.7.4-1.2.2.1 項及び 2.7.4-2.1 項に示す。

5.8.2.1 曝露状況

データカットオフ日時点では，日本人での LCI699 の投与期間の中央値（範囲）は 61.7（0.9～143.1）週であった。最長投与期間は 143.1 週（約 33 ヵ月）であった。

日本人での LCI699 の平均投与量の中央値（範囲）は 3.7（1.7～9.2）mg/日，最長投与期間の投与量の中央値（範囲）は 2.0（0.5～10.0）mg/日，最大投与量の中央値（範囲）は 10.0（4.0～20.0）mg/日であり，全体集団での平均投与量に比べ，低い傾向であったが（5.3 項），これは，外国人に比べて日本人では LCI699 の曝露量が約 30%～40%高いこと（2.7.2-3.2.4 項）が理由の 1 つとして考えられた。

5.8.2.2 有害事象

有害事象は SAS 日本人（N = 9）の全被験者に発現し（9 名），PT 別では，副腎機能不全及び倦怠感（各 4 名）が最も多くみられ，次いでグルココルチコイド欠乏症，背部痛，及び発疹（各 3 名）であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は 3 名に発現した。

日本人被験者の死亡はなく，重篤な有害事象は 2 名に発現した。この 2 名のうち 1 名は下垂体腫瘍を発現し治験薬の投与中止に至ったが，LCI699 の最終投与から 9 日後に下垂体腫瘍の摘出手術を受け，本事象は消失した。もう 1 名に発現した急性副腎皮質機能不全，肺炎及び呼吸不全は，治験薬の休薬又は用量調節，処置等により消失した。

投与中止に至った有害事象は 3 名に発現し，PT 別では，副腎機能不全，下垂体腫瘍，及び発疹（各 1 名）であった。副腎機能不全（1 名）以外の事象は消失した。休薬又は用量調節を要した有害事象は 6 名に発現し，2 名以上に発現した PT 別の事象は，グルココルチコイド欠乏症，副腎機能不全，倦怠感，及び食欲減退であった。倦怠感，グルココルチコイド欠乏症，及び血中コルチコトロピン増加（各 1 名）以外の事象は消失した。

「低コルチゾール血症関連事象」は 7 名（77.8%）に発現し，被験者数は少ないものの全体集団の発現率（51.1%）と比較して高い傾向にあった。PT 別では副腎機能不全（4 名），グルココ

ルチコイド欠乏症（3 名），及び急性副腎皮質機能不全（1 名）であった。重篤な「低コルチゾール血症関連事象」は 1 名に発現し，PT 別では急性副腎皮質機能不全であり，本事象は治験薬の休薬又は用量調節，処置等により消失した。「低コルチゾール血症関連事象」により投与中止に至った被験者は 1 名（副腎機能不全）であり，投与中止後，処置等が行われたが，本事象はデータカットオフ日時点で継続中であった。投与中止に至った 1 名を除く被験者では「低コルチゾール血症関連事象」に対して，治験薬の休薬又は用量調節，処置等を行うことで治験薬の投与継続が可能であった。このうちグルココルチコイド欠乏症及び副腎機能不全（各 1 名）以外の事象は消失した。日本人の「低コルチゾール血症関連事象」の発現率は，全体集団より高い傾向がみられたものの，概ね管理可能であった。

また，「副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」は 1 名に発現し，PT 別では低カリウム血症（Grade 1）であり，本事象は，処置等により消失した。

5.8.3 特別な患者集団での検討

5.8.3.1 肝機能障害患者

C2103 試験で肝機能障害患者に対し LCI699 30 mg を単回投与した結果，Child-Pugh 分類に基づく軽度，中等度及び重度のいずれの肝機能障害患者でも忍容性は良好であった。有害事象は軽度の肝機能障害患者で 1/8 名，中等度で 2/8 名，重度で 4/7 名に発現したが，ほとんどが Grade 2 以下であった。死亡の報告はなく，重篤な有害事象は中等度及び重度の肝機能障害患者で各 1 名に発現し，それぞれ食道静脈瘤出血，直腸出血であった。これらの事象はいずれも治験薬との関連なしと判断され，食道静脈瘤出血は非薬物療法により発現日当日に消失し，直腸出血は処置等なく消失した。なお，投与中止に至った有害事象はなかった。ベースラインから試験終了時まで，血液学的検査，血液生化学的検査，バイタルサイン及び心電図でベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった（2.7.4-5.1.2.2 項）。

5.8.3.2 腎機能障害患者

C2104 試験では，LCI699 30 mg の単回投与の忍容性は，重度腎機能障害を有する被験者では良好であった。有害事象は重度腎機能障害患者で 2/6 名，末期腎不全患者で 2/3 名に発現し，認められた有害事象はいずれも Grade 1 であった。死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象はなかった。血液学的検査，血液生化学的検査，バイタルサイン，及び心電図で，ベースラインからの臨床的に意味のある変化はいずれの被験者でも認められなかった（2.7.4-5.1.2.3 項）。

5.9 長期安全性

C2301 試験（Update data，データカットオフ日：2018 年 10 月 15 日）

Update data に基づく安全性の概要を Table 5-8，臨床的に注目すべき有害事象を Table 5-9 に示す。LCI699 を投与された 137 名を SAS として解析した。データカットオフ日時点では，LCI699 の投与期間の中央値（範囲）は 104.1（0.9～199.0）週で，最長投与期間は約 46 ヵ月であった。LCI699 の平均投与量の中央値（範囲）は 7.4（0.9～54.0）mg/日，最長投与期間での投与量の中央値（範囲）は 6.0（0.5～60.0）mg/日，最大投与量の中央値（範囲）は 16.0（4.0～60.0）mg/日であった。

有害事象，Grade 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象，臨床的に注目すべき有害事象の発現率は 48 週時解析と大きな違いはなく，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

Table 5-8 安全性の概要（C2301 試験，SAS，Update data）

	All patients Primary CSR N = 137		All patients Safety Update N = 137	
Category	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
有害事象	137 (100)	78 (56.9)	137 (100)	83 (60.6)
副作用	128 (93.4)	43 (31.4)	128 (93.4)	46 (33.6)
死亡	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
重篤な有害事象	50 (36.5)	39 (28.5)	52 (38.0)	42 (30.7)
投与中止に至った有害事象	18 (13.1)	11 (8.0)	24 (17.5)	16 (11.7)
臨床的に注目すべき有害事象	98 (71.5)	32 (23.4)	100 (73.0)	35 (25.5)

Source：5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.6，Table 14.3.1-1.13，Table 14.3.1-1.15，Table 14.3.1-1.23，Table 14.3.1-1.31. 5.3.5.3-2-Table 1.3-2.1，Table 1.3-2.7. 5.3.5.3-10-Table SU_2-9，Table SU_2-10，Table SU_2-13，Table SU_2-14，Table SU_2-18，Table SU_2-19

同一カテゴリーに複数の事象が発現した被験者は，そのカテゴリーに 1 名とカウントした。

プラセボ群にランダム化された被験者のプラセボ投与時に発現した事象は集計に含めなかった。

1 つ以上のカテゴリーに事象が認められる被験者は，各カテゴリーに 1 名とカウントした。

Table 5-9 臨床的に注目すべき有害事象の発現被験者数・発現率（C2301 試験，SAS，Update data）

	All patients Primary CSR N = 137		All patients Safety Update N = 137	
臨床的に注目すべき有害事象	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
低コルチゾール血症関連事象	70 (51.1)	14 (10.2)	71 (51.8)	14 (10.2)
副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象	58 (42.3)	22 (16.1)	63 (46.0)	23 (16.8)
QT 延長関連事象	5 (3.6)	1 (0.7)	5 (3.6)	1 (0.7)
下垂体腫瘍増大関連事象	3 (2.2)	0	5 (3.6)	2 (1.5)

	All patients Primary CSR N = 137		All patients Safety Update N = 137	
	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4
臨床的に注目すべき有害事象	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
催不整脈性事象	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.5)

Source：5.3.5.1-1-C2301 試験- Table 14.3.1-1.31. 5.3.5.3-10-Table SU_2-19
同一被験者で同一の事象が複数発現した場合は，1 名として集計した。
プラセボ群にランダム化された被験者のプラセボ投与時に発現した事象は集計に含めなかった。
臨床的に注目すべき有害事象は，Primary CSR の All Grades の発現率の降順に表示した。

C2301 試験（試験終了時，データカットオフ日：2019 年 12 月 4 日）

本承認申請時点で実施中であった C2301 試験の試験終了時解析のデータカットオフ日時点で，投与期間の中央値（範囲）は 129.6（0.9～245.1）週であった（5.3.5.1-2-C2301 試験-Table 14.3-1.1）。LCI699 の平均投与量の中央値（範囲）は 7.4（0.8～46.6）mg/日であった（5.3.5.1-2-C2301 試験-Table 14.3-1.2）。48 週時解析以降に新たに 1 名の死亡（心肺不全，治験薬との関連なし）が報告されたが，有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，臨床的に注目すべき有害事象の発現率は 48 週時解析と大きな違いはなく，新たな安全性上の懸念は認められなかった（5.3.5.1-2-C2301 試験-Listing 14.3.2-1.1, Table 12-5, Table 14.3.1-1.5, Table 14.3.1-1.8）。

C2201 試験（試験終了時，データカットオフ日：2019 年 10 月 22 日）

本承認申請時点で実施中であった C2201 試験の試験終了時解析のデータカットオフ日時点で，投与期間の中央値（範囲）は 281.7（2.0～350.6）週であった（5.3.5.2-5-C2201 試験-Table 14.3-1.1）。新たな安全性上の懸念は認められなかった。報告された有害事象のほとんどは Grade 2 以下で，死亡の報告はなかった（5.3.5.2-5-C2201 試験-Table 14.3.1-1.4, Listing 14.3.2-1.1）。19 名中 6 名に重篤な有害事象が発現し，3 名が治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.2-5-C2201 試験-Table 14.3.1-1.12, Table 14.3.1-1.14）。投与中止に至った有害事象は 19 名中 3 名に発現し，いずれの事象も 1 名での発現であった（5.3.5.2-5-C2201 試験-Table 14.3.1-1.6）。臨床的に注目すべき有害事象のほとんどは治験薬との関連ありと判断されたが，それらの多くは Grade 2 以下であった（5.3.5.2-5-C2201 試験-Table 14.3.1-1.9, Table 14.3.1-1.10）。臨床的に注目すべき有害事象は LCI699 の作用機序に起因する予測可能な事象であり，休薬又は用量調節，併用薬の投与等の処置により管理可能であった。

5.10 安全性に関するその他の事項

5.10.1 過量投与

C2301 試験では 1 名に LCI699 が過量投与された。本被験者は，Day 17 に予定していた LCI699 2 mg を 1 日 2 回の投与量を誤って，LCI699 10 mg を 1 日 2 回で 8 日間（Day 17 から Day 24 まで）投与された。本被験者は Day 27 に副腎機能不全（Grade 1）を発現し入院し，重篤な有害事

象として報告された。本事象は治験薬との関連ありと判断されたが，治験薬の休薬又は用量調節，処置等を行うことで消失した。Day 26 に mUFC は 5.85 nmol/日であったが，25 日間の休薬により，mUFC は 359.4 nmol/日まで増加した。Day 51 に LCI699 1 mg を 1 日 1 回で投与を再開した。なお，過量投与は，Grade 1 の重篤な有害事象として報告された。

なお，LCI699 の過量投与により重度の「低コルチゾール血症関連事象」があらわれることがあるため，過量投与が認められた又は疑われた場合には，血中・尿中コルチゾールの値を測定し，必要に応じて副腎皮質ステロイドを投与するよう 1.8.1 の添付文書（案）で注意喚起した。

5.10.2 乱用を誘発する可能性

LCI699 の薬物乱用の可能性を示唆する所見はみられていない。また，薬物乱用に関する臨床試験は実施していない（2.7.4-5.6 項）。

5.10.3 離脱症状及び反跳現象

C2301 試験での RW 期のプラセボ群の結果から，LCI699 の投与中止後に mUFC 及び血清中コルチゾールは速やかに上昇した。また，C2201 試験パート 1 では，LCI699 を 10 週間投与後に 14 日間のウォッシュアウトを行った。mUFC の平均値は LCI699 の投与開始後 Day 28 から低下し，Day 56 までに ULN 以下となり，Day 70（投与期間である 10 週間）まで低く維持されたが，その後 14 日間のウォッシュアウト後（Day 84）では，mUFC が速やかに上昇した。これらの結果より，投与中止により mUFC は上昇し，LCI699 によるコルチゾール低下作用は可逆的であることが示された。離脱症状及び反跳現象の有害事象は認められなかった（2.7.4-5.7 項）。

5.10.4 妊娠，出産，及び授乳

C2301 試験の 1 名で，Day 326 に妊娠が確認され，社会的理由により Day 367 に人工流産した。胎児の異常は報告されなかった。C2108 試験の 1 名で妊娠検査陽性であったが，超音波検査で妊娠は確認されなかった。

動物実験の結果及び作用機序に基づき，LCI699 は妊婦に投与すると胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。生殖能力のある女性は，LCI699 投与中に有効な避妊を行うべきである。LCI699 は，母親に期待されるベネフィットが胎児への潜在的リスクを上回る場合にのみ，妊娠中に使用すべきである（2.7.4-5.4 項）。

なお，妊娠可能な女性に対しては，本剤投与中及び本剤投与中止後 1 日は適切に避妊するよう指導すること，また，必要に応じて本剤投与開始前に妊娠検査を実施し，妊娠の有無を確認することを 1.8.1 添付文書（案）で注意喚起した。

5.11 安全性の結論

LCI699 投与時の安全性を，主に，CD 患者を対象に日本を含む国際共同試験である C2301 試験及び C2201 試験パート 2，並びに CD 以外の CS 患者を対象に国内で実施した C1201 試験の結果に基づき評価し，以下の結論を得た。

- CD 患者を対象とした C2301 試験及び C2201 試験パート 2 では，比較的よくみられる有害事象の多くは主に LCI699 の作用機序及び原疾患に起因する事象であり，新たな懸念は認められず，LCI699 投与の忍容性は概ね良好であった。
- 死亡は，C2301 試験で 1 名報告されたが，自殺既遂であり，治験薬との関連なしと判断された。
- CD を対象としたいずれの試験でも，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は，それぞれ約 35%及び約 15%であった。重篤な有害事象の主な内訳は副腎機能不全であり，多くは治験薬の休薬又は用量調節，処置等を行うことで治験薬の投与継続が可能であった。
- LCI699 の作用機序及び原疾患に起因する事象として定義された臨床的に注目すべき有害事象は，いずれの事象もその多くは治験薬の休薬又は用量調節，処置等により管理可能であった。
  - 「低コルチゾール血症関連事象」の発現率は高かったものの，認められた事象のほとんどは Grade 2 以下であり，多くの被験者が 12 週時までの用量漸増期に発現し，繰り返して発現することは少なかった。また，グルココルチコイド補充療法，用量調節又は休薬により多くの事象は管理可能であった。
  - 「催不整脈性事象」並びに「QT 延長関連事象」の発現率は低く，QTcF が 480 ms を超えた被験者も限られており，QTcF が 500 ms を超える被験者はいなかった。
- ベースライン後に新たに発現又は悪化した臨床検査値異常は，ほとんどが Grade 2 以下であった。
- C2301 試験の試験終了時解析の安全性プロファイルは，48 週時解析の結果と大きな違いはなく，長期投与による新たな安全性の問題は認められなかった。
- C2301 試験及び C2201 試験の日本人被験者数は少なかったものの，日本人 CD 患者での安全性プロファイルは全体と同様であり，日本人被験者で新たな安全性の懸念となる事象は認められなかった。
- CD 以外の CS 患者を対象とした C1201 試験では，比較的よくみられる有害事象の多くは主に LCI699 の作用機序及び原疾患に起因する事象で多くは治験薬の休薬又は用量調節，処置等により投与継続は可能であり，忍容性は概ね良好であった。また，臨床的に注目すべき有害事象は，いずれも治験薬の休薬又は用量調節，処置等により管理可能であった。CD 患者での安全性プロファイルと大きな違いはなく，新たな安全性の懸念は認められなかった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

CS とは，慢性的なコルチゾール過剰状態（高コルチゾール血症）によって多様な身体的症状を呈する病態の総称である。CS 患者では，さまざまな身体的，精神的変化によって QoL が低下するのみならず，慢性的な高コルチゾール血症が原因でさまざまな心血管系疾患や合併症が引き起こされ，死に至る危険性もある（1.1.1 項）。

6.1.2 現行の治療

CS では，いずれの病型においても，ACTH による刺激若しくは副腎皮質の機能亢進により副腎皮質からコルチゾールが過剰に分泌され，高コルチゾール血症をきたす。コルチゾールの生理作用に基づき CS の臨床症状が惹起される他，高コルチゾール血症が患者の予後に重大な影響を及ぼすことから，コルチゾール濃度を正常化させることが第一の治療目標である。国内で CS に対する既承認の薬剤は副腎皮質ホルモン合成阻害剤の 3 剤（メチラポン，ミトタン，トリロスタン）のみである。ミトタンは治療濃度に到達するのに 3～5 ヵ月を要するとの報告もあり，また副腎皮質の不可逆的破壊により副腎不全を来すことから安全性上の懸念がある。トリロスタンも効果発現は緩徐で，ステロイド合成阻害作用が弱いため，副作用が少ないとされるが，効果も弱い。また，いずれも多くの場合，1 日 3 回以上の服薬が必要である。それに加え，メチラポンは半減期が 2 時間未満と短いことから，夜間のコルチゾール増加が懸念されている。なお，その他にソマトスタチンアナログ製剤のパシレオチドが CD に対する治療薬として 2018 年 3 月に承認を取得しているが，CD 以外の CS の適応はなく，また投与経路は筋肉内注射である（1.1.2 項）。

以上より，CS に対する治療選択肢は限られており，新たな薬物療法の選択肢として，有効性が高く，安全性プロファイルが良好で，かつ患者の利便性の高い薬剤の開発が強く望まれている。

6.2 ベネフィット

LCI699 は CYP11B1 阻害作用により副腎でのコルチゾール生合成を抑制し，高コルチゾール血症を是正すると考えられる。その作用機序から，CS のいずれの病型に対しても治療効果を発揮することが期待された。CS に対する LCI699 のベネフィットを現在の治療上の問題点（1.1.2 項）を考慮し，以下の項目について C2301 試験，C2201 試験，及び C1201 試験の結果に基づき評価した。

- コルチゾール濃度の持続的な正常化：奏効率，mUFC，血清中及び夜間唾液中コルチゾール濃度推移
- 高コルチゾール血症に伴う臨床症状，合併症，及び QoL の改善
- 利便性の向上

また LCI699 の作用機序（コルチゾール合成阻害）から期待されたとおり，LCI699 はいずれの病型の CS に対しても同様に有効であることが示された。

6.2.1 コルチゾール濃度の持続的な正常化

CD 患者を対象とした C2301 試験の結果，「RW 期に中止又は増量した被験者を非奏効例とした場合の RW 期終了時（34 週時）の完全奏効率」は，RW 期に LCI699 群にランダム化された被験者で 86.1%，プラセボ群にランダム化された被験者で 29.4%であり，プラセボ群と比べ LCI699 群で有意に高く（CMH 正確検定，両側 p 値< 0.001），プラセボ群に対する LCI699 群の推定オッズ比が 1 を超えたことから（オッズ比 = 13.71，95%CI：3.73，53.44），LCI699 群のプラセボ群に対する有効性が検証された。さらに，「12 週時以降に増量した被験者を非奏効例とした場合の 24 週時の完全奏効率」は 52.6%（72/137 名，95%CI：43.9%，61.1%）で，95%CI の下限値が事前に臨床的に意義があると規定した閾値である 30%以上で，帰無仮説が棄却されたことから，LCI699 の有効性が示された（4.3.1.2.1 項，4.3.1.2.2 項）。

CS 患者（CD 以外の CS 患者）を対象とした C1201 試験（N = 9）の結果，第 1 期（12 週間）を完了した 7 名すべての被験者で，12 週時の mUFC はベースラインから低下し，その変化率は副腎腺腫の 1 名（ベースラインから 52.6%低下）を除き，すべての被験者で 80%超の低下であった。また，12 週時以前に試験を中止した残る 2 名でも，最終評価時の mUFC はベースラインから低下しており，病型にかかわらず，組み入れられたすべての被験者で mUFC の低下がみられた（4.3.2.2.1 項）。

C2301 試験では，LCI699 投与後，血清中コルチゾール及び夜間唾液中コルチゾール濃度の低下が認められ，試験期間を通じて低値を維持した（4.3.1.2.3 項）。また C1201 試験でも，LCI699 投与後，血清中コルチゾール濃度の低下が認められ，試験期間を通じて低値を維持した（4.3.2.2.2 項）。

UFC の正常範囲への低下は急速であり，すべての試験で一貫して観察された。C2301 試験で LCI699 投与開始から初回の mUFC が ULN 以下となるまでの時間の中央値は 41.0 日であり，ほぼすべての被験者（96.4%）で，試験期間中に mUFC が 1 回以上 ULN 以下となった（4.3.1.2.3 項）。

C2301 試験で認められた LCI699 の効果は，用量の経時的な漸増を要さず，長期的に維持された（4.3.1.2.3 項）。また，長期投与試験である C2201 試験パート 2 でも，LCI699 によるコルチゾール低下作用は長期にわたり持続的であることが示された（4.5 項）。

C2301 試験及び C2201 試験のパート 2 の結果から，LCI699 のコルチゾール低下作用は可逆的であることが示された（4.5 項）。

CS では，高コルチゾール血症が患者の臨床症状及び予後に重大な影響を及ぼすことから，コルチゾール濃度を正常化させることが第一の治療目標であり，LCI699 投与後，速やかにコルチゾール濃度を正常化し，かつその効果が持続的であることの臨床的意義は高いと考える。

6.2.2 高コルチゾール血症に伴う臨床症状，合併症，及び QoL の改善

C2301 試験では，48 週時の評価で心血管系代謝パラメータの大部分（空腹時血糖，HbA1c，コレステロール，血圧，体重，BMI，及び胴囲）が改善し，85.6%の被験者に何らかの CS に特異的な臨床症状［顔面紅潮，背部の脂肪沈着，中心性（腹部）肥満，鎖骨上の脂肪沈着］の改善がみられた。これらの改善は投与開始後 12 週時から認められ，試験期間を通じて持続した（4.3.1.2.3 項）。CS 患者では，慢性的な高コルチゾール血症が原因でさまざまな心血管系疾患や合併症が引き起こされ，死に至る可能性があることを考慮すると，これらの症状及び合併症の改善の臨床的意義は高いと考える。また，C1201 試験でも，ほとんどの被験者で，12 週時の心血管系代謝パラメータの大部分に改善がみられた（4.3.2.2.2 項）。

他にも C2301 試験の結果，骨密度のわずかな増加やうつ病の一般的な認知症状を評価する尺度である BDI-II のスコアの改善が認められている（4.3.1.2.3 項）。

また，C2301 試験の結果，クッシング症候群 QoL の総スコアはすべての評価時点で改善した（4.3.1.2.3 項）。CS 患者では，高コルチゾール血症による臨床症状に伴う身体的，精神的変化により QoL が著しく低下しており，なかには自殺企図等重度のうつ症状を伴う患者もいることから，LCI699 投与後の QoL 改善の臨床的意義は高いと考える。

6.2.3 利便性の向上

国内で CS に対する既承認の副腎皮質ホルモン合成阻害剤の 3 剤（メチラポン，ミトタン，トリロスタン）は，いずれも多くの場合，1 日 3 回以上の経口投与が必要である。それに加え，メチラポンは半減期が 2 時間未満と短いことから，夜間のコルチゾール増加が懸念されている。また，ソマトスタチンアナログ製剤のパシレオチドは筋肉内注射である。1 日 2 回の経口投与でコルチゾール濃度をコントロール可能である LCI699 の患者の利便性は高く，治療アドヒアランスの向上が期待できる。

6.3 リスク

CD 患者を対象に日本を含む国際共同試験として実施した C2301 試験及び C2201 試験パート 2，並びに CD 以外の CS 患者を対象に国内で実施した C1201 試験の結果，LCI699 の作用機序及び原疾患に起因する事象として定義された臨床的に注目すべき有害事象以外の新たなリスクは特定されず，忍容性は概ね良好であった。LCI699 の重要なリスクは，5.5 項での評価から，臨床的に注目すべき有害事象のうち低コルチゾール血症及び QT 延長に着目した。低コルチゾール血症は，LCI699 を投与した際に高頻度に発現するリスクであり，適切な処置を施さないと重篤な転帰を来す可能性がある。QT 延長は，臨床試験での発現は少ないが，LCI699 のベネフィットリスクに影響を及ぼし得る。また動物実験で母動物毒性が発現する用量で認められた生殖毒性も，その影響が不可逆的であること，並びに妊娠中の女性に投与したデータがないことから，重要なリスクと考えた。なお，これら重要なリスクの管理方法は医薬品リスク管理計画書（案）に示すとともに，詳細を以下に示す。

6.3.1 低コルチゾール血症

LCI699 の作用機序であるコルチゾール生合成の阻害により，グルココルチコイド離脱症候群や副腎機能不全を含む低コルチゾール血症を引き起こす可能性がある。

C2301 試験では，低コルチゾール血症関連事象を発現した被験者の多くは 12 週時までの用量漸増期に当該事象を発現したが，LCI699 の特定の用量で発現したわけではなく，幅広い投与量で発現した。またその多くは Grade 2 以下であり，何度も繰り返して発現することは少なく，休薬又は用量調節，及びグルココルチコイド補充療法により管理可能であった。事象の重症度と事象発現時のコルチゾール値に一定の傾向は認められなかった。また，事象発現時のコルチゾール値は必ずしも低値と限らず，正常範囲内の場合もあり，ULN 超の場合もありさまざまであった。すなわち，一部の被験者では，高値であったコルチゾール値が LCI699 投与後に急速に低下したときに，その値が正常範囲内や ULN 超であっても低コルチゾール血症関連事象が認められた（5.5.1 項）。

臨床試験中の低コルチゾール血症のリスクは，頻回にコルチゾール値を測定し，低コルチゾール血症のリスクをよく知る内分泌専門医により，治験実施計画書に規定された用量調節ガイドラインによって適切に管理されていた。このことから，添付文書（案）で，コルチゾール値の測定や用量調節の目安等について情報提供した上で，十分な観察と必要に応じて休薬又は用量調節を行うことで，リスクを最小化することが可能と考えた。

6.3.2 QT 延長

非臨床試験で濃度／用量依存的な QT 延長が認められ，トルサード　ド　ポアントを含む心律動異常が認められたことから，健康被験者を対象とした Thorough QT/QTc 試験（C2105 試験）を実施した。その結果，最大臨床用量 30 mg の 5 倍（150 mg）の用量で QT 延長が認められ，線形混合効果モデルに基づいた濃度－反応関係の回帰分析の結果，LCI699 の濃度依存性の QT 延長が認められた。

C2301 試験，C2201 試験パート 2，及び C1201 試験の結果，QT 延長関連事象及び催不整脈性事象の発現率は低く，QTcF が 480 ms を超えた被験者も限られており，QTcF が 500 ms を超えた被験者はいなかった（5.5.2.1 項，5.5.2.2 項）。

C2301 試験，C2201 試験，及び C1201 試験では，QT 延長又はトルサード　ド　ポアントの危険因子を有する患者を除外した。さらに，トルサード　ド　ポアントを発現するリスクが知られている又は潜在的なリスクがある薬剤を併用禁止とした。また定期的な心電図モニタリングを実施し，投与中止基準を設定していた。その結果，QT 延長関連事象及び催不整脈性事象の発現は少なく，治験薬の休薬又は用量調節により管理可能であると考えられた。このことから，添付文書（案）にあるとおり，投与開始前及び開始 1 週間後を目安に心電図検査を実施し，またその後も必要に応じて心電図検査を行う等の十分な観察を行うこと，また，低カリウム血症又は低マグネシウム血症の患者に本剤を投与する場合には，投与開始前に必ず電解質の補正を行い，投与中

は定期的に血液検査を行うこと，さらに，QT 延長が認められた場合は循環器専門医に相談するよう注意喚起することで，リスクを最小化することが可能と考えた。

6.3.3 生殖毒性／胚胎児毒性

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において，母動物毒性が発現する用量で胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた。C2301 試験，C2201 試験，及び C1201 試験では，妊娠中の患者は除外し，また試験期間中は効果的な避妊法を用いることとしていたが，C2301 試験で 1 名の被験者が妊娠した。社会的理由により人工流産を選択したが，胎児の異常は報告されなかった（5.10.4 項）。

LCI699 が精液へ移行して胚・胎児毒性及び催奇形性を引き起こす LCI699 の安全域は 100 倍を超える。FDA ガイダンス（FDA 2011）に基づけば，薬剤が催奇形性又は胚致死作用を有し，安全域が 25 倍を超える場合，男性にコンドームを使用させる必要はないとされている。したがって，予定申請用量において，LCI699 が精液を介して女性パートナーに移行した場合に胚・胎児毒性，催奇形性を誘発する安全域は十分に広いと考えられた。

臨床試験で胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていないが，動物実験の結果からその潜在的な重要度を考慮し，現在の添付文書では妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとしており，リスクを最小化することが可能と考えた。

6.4 ベネフィット・リスク評価

6.4.1 推奨する使用法

本剤の申請効能又は効果（案），用法及び用量（案），及びこれらに関連する使用上の注意（案）は以下のとおりである。これらの設定根拠の詳細は[1.8.2]に示す。

効能又は効果（案）：	クッシング症候群
効能又は効果に関連する使用上の注意（案）：	-
用法及び用量（案）：	通常，成人にはオシロドロスタットとして 1 回 1 mg を 1 日 2 回経口投与から開始する。なお，患者の状態に応じて適宜増減するが，最高用量は 1 回 30 mg を 1 日 2 回までとする。
用法及び用量に関連する使用上の注意（案）：	1. 血中・尿中コルチゾール値，臨床症状等により，適宜増減すること。なお，用量漸増は，個々の患者の反応性及び忍容性を考慮して行うが，漸増開始時は，1 回あたり 1～2 mg の増量幅を目安とし，それ以降も段階的に行うことが望ましい。 2. 十分な臨床効果が継続して得られるまでは，1～2 週に 1 回を目安に血中・尿中コルチゾール値等を測定することが望ましい。その後は，臨床症状等に応じて，測定頻度を減らしてもよい。 3. 中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害のある患者では，1 回 1 mg を 1 日 1 回（夕）経口投与から，重度（Child-Pugh 分類クラス C）の肝機能障害のある患者では，1 回 1 mg を 2 日に 1 回（夕）経口投与から開始する。

	4. 飲み忘れた場合には，飲み忘れた分は服用せず，次の服用時に 1 回分の量を服用するよう指導すること。

なお，承認審査過程における医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ，以下のとおりに変更した。

効能又は効果（案）：	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）
効能又は効果に関連する使用上の注意（案）：	-
用法及び用量（案）：	通常，成人にはオシロドロスタットとして 1 回 1 mg 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 30 mg を 1 日 2 回とする。
用法及び用量に関連する使用上の注意（案）：	1. 投与量は，血中・尿中コルチゾール値，臨床症状等により調整すること。投与開始後，用量を漸増する場合は 1～2 週間に 1 回を目安に増量し，増量幅は 1 回 1～2 mg を目安とする。副作用の発現や，コルチゾール値が基準値を下回った場合及び急速に低下した場合には，本剤の減量又は休薬を考慮し，適切な処置を行うこと。 2. 投与開始後，十分な臨床効果が維持されるまでは，1～2 週間に 1 回を目安に血中・尿中コルチゾール値等を測定すること。その後も定期的に測定すること。 3. 中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害患者では，1 回 1 mg を 1 日 1 回，重度（Child-Pugh 分類クラス C）の肝機能障害患者では，1 回 1 mg を 2 日に 1 回を目安に投与を開始し，その後も患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。投与タイミングは夕方とすることが望ましい。 4. 本剤の服用を忘れた場合は，次のあらかじめ定めた服用時に 1 回分の量を服用すること。

6.4.2 総合的なベネフィットとリスク

CS に対する治療選択肢は限られており，新たな薬物治療の選択肢として，有効性が高く，安全性プロファイルが良好で，かつ患者の利便性の高い薬剤の開発が強く望まれている。CD を対象とした C2301 試験の結果から，LCI699 は迅速かつ強力なコルチゾール低下作用を示し，その効果は長期間維持された。さらに高コルチゾール血症に伴う臨床症状，合併症，及び QoL の改善が認められた。また，CD 以外の CS 患者を対象とした C1201 試験の結果から，病型にかかわらずすべての被験者で LCI699 の迅速かつ強力なコルチゾール低下作用が示された。CS では，高コルチゾール血症が患者の臨床症状及び予後に重大な影響を及ぼすことから，LCI699 によるコルチゾール濃度の正常化及び高コルチゾール血症に伴う臨床症状，合併症，及び QoL の改善の臨床的意義は高い。また，LCI699 は 1 日 2 回の服薬であり，既存薬に比較して患者の利便性は高く，治療アドヒアランスの向上も期待できる。いずれの試験でも LCI699 投与の忍容性は概ね良好であり，LCI699 の作用機序から予測されないような安全性所見は報告されず，十分管理可能な安全性プロファイルを有する薬剤であることが示された。低コルチゾール血症及び QT 延長のリスクはあるものの，十分な観察を行った上で適切に処置を行うことで，管理可能であると考え

られる。したがって，CS 患者において，LCI699 のベネフィットはリスクを確実に上回ると考える。

7 参考文献

[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.

[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.

[EMA 相談議事録 (2013)] Scientific advice for LCI699. EMA/CHMP/SAWP/607595/2013, London, 24 October 2013.

[EMA 相談議事録 (2018)] EMA pre-submission meeting minutes. 20-Sep-2018 (updated with EMA input 09-Oct-2018.

[Etxabe J and Vazquez JA (1994)] Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clin Endocrinol (Oxf); 40(4):479-84.

[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)

[FDA 相談議事録 (2013)] Memorandum of meeting minutes (meeting type: B, enf of Phase 2), October 9, 2013, IND 117489, LCI699.

[FDA 相談議事録 (2018)] Memorandum of meeting minutes (meeting type: B, pre-NDA), August 20, 2018, IND 117489, LCI699 capsules.

[Fleseriu M, Pivonello R, Young J, et al. (2016)] Osilodrostat, a potent oral 11β-hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease. Pituitary; 19(2):138-48.

[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.

[Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al. (2015)] Cushing's syndrome. Lancet; 386(9996):913-27.

[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.

[Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. (2006)] Cushing's syndrome. Lancet; 367(9522):1605-17.

[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.

[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.

[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.

[Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA (2015)] Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. Clin Epidemiol; 7:281-93.

[Takayanagi R, Miura K, Nakagawa H, et al. (2000)] Epidemiologic study of adrenal gland disorders in Japan. Biomed Pharmacother; 54 Suppl 1:164s-8s.

[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.

[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.

[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.

[redacted]相談（[redacted]）記録 (20[redacted]年), [redacted]：[redacted]年[redacted]月[redacted]日[CTD1.13.2-1]

[redacted]相談（[redacted]）記録 (20[redacted]年), [redacted]：[redacted]年[redacted]月[redacted]日[CTD1.13.2-2]

[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)

平田結喜緒，成瀬光栄（編）（2015）クッシング症候群診療マニュアル. 改訂第2版.診断と治療社.（available upon request）

[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.