2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

目次 2
表一覧 2
図一覧 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 3
1 背景及び概観 4
1.1 製剤開発の経緯 4
1.2 生物薬剤学試験の概観 5
1.3 分析方法 6
2 個々の試験結果の要約 8
2.1 食事の影響（C1101 試験） 8
3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
3.1 *In vitro* 溶出 9
3.2 バイオアベイラビリティ 9
3.3 個体間及び個体内変動 11
3.4 食事の影響 11

表一覧

Table 1-1 臨床試験で用いた LCI699 の製剤 4
Table 1-2 水及び緩衝液中での LCI699 の溶解度 5
Table 1-3 生物薬剤学に関する項目を検討した試験一覧 6
Table 1-4 臨床試験において使用した分析法一覧 7
Table 2-1 日本人健康被験者に LCI699 30 mg を空腹時又は高脂肪食後に単回経口投与したときの LCI699 の PK パラメータ（C1101 試験） 9
Table 3-1 健康被験者に LCI699 30 mg をカプセル剤又は錠剤で単回経口投与したときの PK パラメータ（A2101，C2103 及び C2104 試験） 10

図一覧

Figure 2-1 日本人健康被験者に LCI699 30 mg を空腹時又は高脂肪食後に単回経口投与したときの LCI699 の血漿中濃度推移（C1101 試験） 8

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
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
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）
AUCss	steady state area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	定常状態における血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
BCS	biopharmaceutical classification system	-
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度
Cmax,ss	steady state maximal drug plasma (serum/blood) concentration	定常状態における最高血漿（血清／血液）中薬物濃度
Cmin	minimum drug plasma (serum/blood) concentration	最小血漿（血清／血液）中薬物濃度
Cmin,ss	steady state minimum drug plasma (serum/blood) concentration	定常状態における最小血漿（血清／血液）中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
Papp	apparent permeability	見かけの透過係数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
SD	standard deviation	標準偏差
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

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。

1 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

オシロドロスタット（LCI699）は経口投与可能な 11β-水酸化酵素（CYP11B1）阻害剤であり，コルチゾール生合成の最終過程に関与する酵素を阻害する。LCI699 は米国のガイドライン（Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Guidance for Industry）[Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2017)]及び欧州のガイドライン（Guideline on the investigation of bioequivalence） [Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2010)]に基づくと，biopharmaceutics classification system（BCS）クラス I の化合物（高溶解度，高膜透過性）に分類される。

生物薬剤学及び臨床薬理に関する試験一覧を[2.7.2-Table 1-2]に示す。また各臨床試験で使用した製剤を Table 1-1 に示す。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。*In vitro* の溶出試験成績においてカプセル剤と錠剤に明らかな差異は認められず（3.1 項），臨床薬理試験成績（3.2 項）からも両製剤の曝露量は同程度であった。本邦での市販予定製剤は，1 mg 及び 5 mg 錠であり，検証的試験で用いたものと同一の製剤である。また，溶出試験より含量違い製剤間の同等性が検討され，市販予定製剤間の 1 mg と 5 mg 錠との同等性，並びに検証的試験及び食事の影響を評価した C1101 試験で用いられた 10 mg 及び 20 mg 錠と 5 mg 錠との同等性が確認されている。

Table 1-1 臨床試験で用いた LCI699 の製剤

製剤	含量（mg）	試験番号
カプセル剤	0.25, 0.5, 1	A2102, A2201, A2216
	0.5	A2206
	0.5, 1	A2215
	0.5, 5, 50	A2101
	1, 5	C2201
	5, 50	C2105
	50	C2101, C2102
錠剤	1, 5, 10, 20	C1201, C2301
	10	C2103, C2104, C2108
	10, 20	C1101

1.2 生物薬剤学試験の概観

生物薬剤学的特性について，溶解度及び膜透過性を評価する *in vitro* 試験を行った。また，*in vivo* 試験として，健康被験者を対象としてマスバランス（C2101 試験）及び食事の影響（C1101 試験）を評価した。食事の影響はカプセル剤を用いて A2101 試験でも評価した。カプセル剤（A2101 試験）と錠剤（C2103 及び C2104 試験）の溶出プロファイル及び臨床試験での曝露量を比較した。

（1）*In vitro* 試験

LCI699 の水並びに生理的 pH 範囲（1～6.8）の緩衝液中での溶解度はいずれも 50 mg/mL 超と高かった（Table 1-2）。また，LCI699 は Caco-2 細胞単層膜を受動的に透過し，見かけの透過係数（Papp）は 155 × 10^{-5} cm/min 超と高く（高膜透過性のプロプラノロールの Papp は 89 × 10^{-5} cm/min），BCS クラス I の化合物に分類される。カプセル剤と錠剤との溶出プロファイルは同様であった（3.1 項）。

Table 1-2 水及び緩衝液中での LCI699 の溶解度

溶媒	溶解度 (mg/mL) at 25°C
緩衝液:	
pH = 1	> 50
pH = 3	> 50
pH = 5	> 50
pH = 6.8	> 50
水	> 50

Source: [3.2.S.1.3]

（2）*In vivo* 試験

本資料で引用する臨床試験の一覧を Table 1-3 に示す。健康被験者を対象にマスバランスを評価した C2101 試験より，投与量の大部分は尿中に排泄され（平均値：90.6%）糞中排泄はわずかであった（平均値：1.58%）ことから，本剤のヒトでの吸収率は高いと考えられ，BCS クラス I の特性と一致した。

健康被験者を対象に LCI699 0.5～200 mg を空腹時に単回経口投与したとき，いずれの用量でも LCI699 の吸収は速やかであり Tmax は約 1 時間であった（A2101 試験）。LCI699 の消失半減期は検討したすべての用量で約 4 時間であった。LCI699 の食事の影響を検討した A2101 及び C1101 試験より，臨床的に意味のある食事の影響は認められなかった。したがって，LCI699 は食事の有無にかかわらず投与可能である。健康被験者に本剤 30 mg を単回経口投与したときの曝露量を用いてカプセル剤（A2101 試験）と錠剤（C2103 及び C2104 試験）のバイオアベイラビリティを比較したところ，両製剤の曝露量は同程度であった。

LCI699 の PK の詳細は臨床薬理試験の概要に示す。

Table 1-3 生物薬剤学に関する項目を検討した試験一覧

試験番号（国内／外国）	試験の目的／試験対象集団	被験者数	投与期間	用法用量	添付資料番号／資料区分
C1101（国内）	食事の影響／日本人健康被験者	20	単回	30 mg を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与	5.3.1.1-1／評価
A2101（外国）	単回及び反復投与時の PK／健康被験者	99	単回及び 14 日間反復	パート I：LCI699（3，10，30，100，及び 200 mg）又はプラセボを空腹時に単回経口投与。LCI699 100 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与 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	5.3.3.1-1／参考
C2101（外国）	代謝プロファイル及びマスバランス／健康被験者	5	単回	[^{14}C]LCI699 50 mg を空腹時に単回経口投与	5.3.3.1-3／評価
C2103（外国）	肝機能障害者での PK／肝機能障害患者（軽度，中等度，重度）及び健康被験者	33 [a)]	単回	LCI699 30 mg を空腹時に単回経口投与	5.3.3.3-1／評価
C2104（外国）	腎機能障害者での PK／重度腎機能障害患者，末期腎不全患者，及び健康被験者	15 [b)]	単回	LCI699 30 mg を空腹時に単回経口投与	5.3.3.3-2／評価

a) 健康被験者 10 名，肝機能障害患者 23 名

b) 健康被験者 6 名，腎機能障害患者 9 名

1.3 分析方法

LCI699 のヒト血漿中濃度は 5 つの液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法で，ヒト尿中濃度は 2 つの LC-MS/MS 法で定量した。臨床試験において使用した分析法一覧を Table 1-4 に示す。各分析法の日内及び日間測定の真度及び精度は，定量下限（LLOQ）ではいずれも±20%以内，それ以外の濃度範囲では±15%以内であり，バリデーションの基準を満たした。ヒト血漿中及び尿中の LCI699 は，-70°C でそれぞれ 935 日間及び 259 日間安定であった（DMPK R0600661g，DMPK R1600679）。

ヒト血漿

ヒト血漿中の LCI699 濃度分析法はノバルティスで確立され，LLOQ は 1.00 ng/mL であった（DMPK R0600661）。その後分析法が改良され，LLOQ は 0.0500 ng/mL に低下した（DMPK R0600661e 及び DMPK R0600661e-01）。これら 2 つの分析法間（DMPK R0600661 及び DMPK R0600661e-01）のクロスバリデーションが確認された（DMPK R0600661e-01）。新たな分析法が LLOQ 0.100 ng/mL で確立され，中国の生体試料分析施設に移管された（DMPK R0600661g）。その後，同じ分析施設で LLOQ 1.00 ng/mL の分析法が確立された（DMPK R0600661i）。ノバルテ

ィスと中国の分析施設間（DMPK R0600661 及び DMPK R0600661i，LLOQ = 1.00 ng/mL）でクロスバリデーションが確認された（DMPK R0600661i）。フランスの分析施設において LLOQ 0.100 ng/mL の分析法が確立された（DMPK R1701082）。中国とフランスの分析施設間（DMPK R0600661g 及び DMPK R1701082，LLOQ = 0.100 ng/mL）でクロスバリデーションが確認された（DMPK R1701082）。

また，LCI699 のエナンチオマーである LCI698 のヒト血漿中での定量法が LLOQ 0.500 ng/mL で確立された（DMPK R0600661d）。A2101 試験の LCI699 200 mg を投与した全例で LCI698 の血漿中濃度を分析した結果，LCI698 のいずれの定量値も LLOQ 未満であった。

ヒト尿

ヒト尿中の LCI699 濃度分析法はノバルティスで確立され，LLOQ は 1.00 ng/mL であった（DMPK R0600661a）。その後，このヒト尿中濃度測定法は中国の分析施設に移管され，その LLOQ は 1.00 ng/mL であった（DMPK R1600679）。

ヒトマスバランスを評価した C2101 試験において，血液，血漿，尿及び糞便中の総放射能は液体シンチレーションカウンターを用いて分析した。ヒト血漿及び血液中の総放射能濃度（^{14}C 標識）の LLOQ は，それぞれ 19.4 及び 24.0 ng-eq/g であった。ヒト尿及び糞便中の総放射能濃度の LLOQ は，それぞれ 19.4 及び 96.0 ng-eq/g であった。

Table 1-4 臨床試験において使用した分析法一覧

測定対象物質	マトリックス	LLOQ（ng/mL）	方法	添付資料番号	臨床試験番号
LCI699	血漿	1.00	LC-MS/MS 法	5.3.1.4-1-DMPK R0600661	A2101
		0.0500	LC-MS/MS 法	5.3.1.4-2-DMPK R0600661e-01	A2101, A2102, C2101, C2201
		1.00	LC-MS/MS 法	5.3.1.4-4-DMPK R0600661i	C1101, C2102, C2103, C2104, C2105
		0.100	LC-MS/MS 法	5.3.1.4-3-DMPK R0600661g	C1201, C2301
		0.100	LC-MS/MS 法	5.3.1.4-5-DMPK R1701082	C2108, C1201, C2301
LCI699	尿	1.00	LC-MS/MS 法	5.3.1.4-6-DMPK R0600661a	A2101
		1.00	LC-MS/MS 法	5.3.1.4-7-DMPK R1600679	C2104
LCI698 (LCI699 のエナンチオマー)	血漿	0.500	LC-MS/MS 法	4.2.2.1-7-DMPK R0600661d	A2101

2 個々の試験結果の要約

生物薬剤学に関する項目を検討した試験（Table 1-3）のうち，錠剤で食事の影響を検討した C1101 試験の要約を本項に示し，それ以外の試験の要約は[2.7.2-2.2 項]に示す。

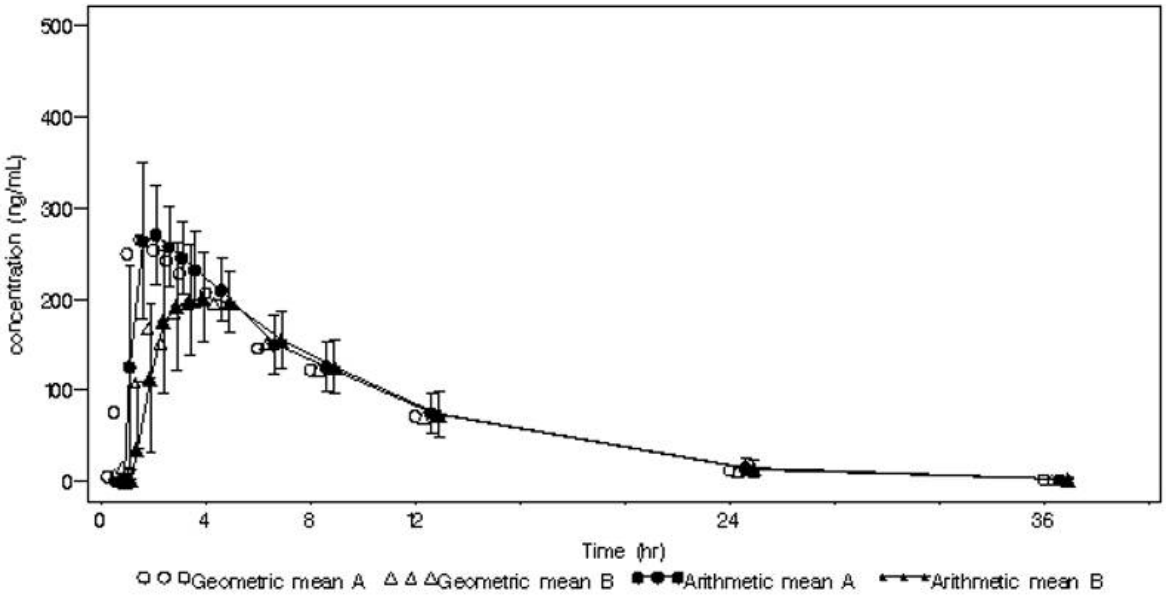
2.1 食事の影響（C1101 試験）

日本人健康被験者を対象とした C1101 試験では，LCI699 30 mg（20 mg 錠 × 1，10 mg 錠 × 1）を空腹時及び高脂肪食（約 1000 kcal，脂肪約 50%）の摂取後に投与し，2 期 2 投与順序のクロスオーバーデザインにて食事の影響を検討した。

空腹時投与では 10 時間以上の絶食後に，食後投与では食事開始 30 分以内に LCI699 を投与した。また，第 1 期と第 2 期の投与日の間には 4 日間の washout 期間を設定した。

血漿中濃度推移を Figure 2-1 に，PK パラメータを Table 2-1 に示す。空腹時投与に比べ，高脂肪食後に AUC 及び Cmax がそれぞれ 11%及び 21%低下した。Tmax（差の中央値）は，空腹時に比べ高脂肪食後では約 1.25 時間延長した。

Figure 2-1 日本人健康被験者に LCI699 30 mg を空腹時又は高脂肪食後に単回経口投与したときの LCI699 の血漿中濃度推移（C1101 試験）



Source: 5.3.1.1-1-C1101 試験-Figure 11-1

A: 空腹時，B: 高脂肪食摂取後

Table 2-1 日本人健康被験者に LCI699 30 mg を空腹時又は高脂肪食後に単回経口投与したときの LCI699 の PK パラメータ（C1101 試験）

				比較（高脂肪食摂取後／空腹時）		
					90% CI	
PK パラメータ	投与	n [a)]	調整幾何平均値	幾何平均比	下限	上限
AUCinf (ng·h/mL)	空腹時	20	2470			
	高脂肪食摂取後	20	2200	0.891	0.859	0.924
AUClast (ng·h/mL)	空腹時	20	2450			
	高脂肪食摂取後	20	2170	0.888	0.857	0.921
Cmax (ng/mL)	空腹時	20	282			
	高脂肪食摂取後	20	222	0.786	0.739	0.835
Tmax (h)	空腹時	20	1.50 [b)]			
	高脂肪食摂取後	20	2.50 [b)]	1.25 [c)]	-2.00 [d)]	3.50 [d)]

Source: 5.3.1.1-1-C1101 試験-Table 11-2

a) n = 非欠測値の被験者数

b) 中央値，c) 差の中央値，d) 差の最小値及び最大値

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 *In vitro* 溶出

硬ゼラチンカプセルとフィルムコーティング錠の類似性は，速やかな溶出を示した *in vitro* データにより確認されている。FDA の biowaiver の要件に従い，回転バスケット法（100 rpm）を用いて pH1（0.1N 塩酸），pH4.5（50 mM 酢酸緩衝液），pH6.8（50 mM リン酸緩衝液）の各条件で溶出を検討した。1，5，10，及び 20 mg のフィルムコーティング錠の溶出プロファイルを 1，5，2 × 5，4 × 5 mg の硬ゼラチンカプセルの溶出プロファイルとそれぞれ比較した。カプセル剤と錠剤との溶出プロファイルは同様であったことから，*in vivo* においても両製剤のバイオアベイラビリティは同等であると考えられる。

3.2 バイオアベイラビリティ

C2101 試験において，健康被験者 5 名に 50 mg の ^{14}C 標識 LCI699 を単回経口投与したとき，投与量の大部分は尿中に排泄され（平均値：90.6%）糞中排泄はわずかであった（平均値：1.58%）。したがって，LCI699 が BCS クラス I の化合物であることから予想されるように，LCI699 のヒトでの吸収率は高いと考えられる。

健康被験者を対象にした 3 試験より，LCI699 30 mg をカプセル剤（A2101 試験）又は錠剤（C2103 及び C2104 試験）で単回経口投与したときの PK パラメータを Table 3-1 に示す。AUCinf の幾何平均値（幾何平均 CV%）は，カプセル剤を用いた A2101 試験で 1790（11.5）ng·hr/mL，

錠剤を用いた C2103 及び C2104 試験でそれぞれ 1520（27.9）及び 1760（29.7）ng·hr/mL であった。同様に，Cmax の幾何平均値（幾何平均 CV%）は，カプセル剤を用いた A2101 試験で 247（16.9）ng/mL，錠剤を用いた C2103 及び C2104 試験でそれぞれ 206（18.9）及び 207（28.6）ng/mL であった。これらの試験成績から，LCI699 30 mg をカプセル剤及び錠剤で投与したときの曝露量は同程度であった。また，LCI699 の PK に対する製剤の影響を母集団 PK 解析で検討したとき，製剤は有意な共変量ではなかった（5.3.3.5-1-母集団 PK 解析）。

Table 3-1 健康被験者に LCI699 30 mg をカプセル剤又は錠剤で単回経口投与したときの PK パラメータ（A2101，C2103 及び C2104 試験）

PK パラメータ	統計量	カプセル剤／A2101 試験 N=6	錠剤 a) ／C2103 試験 N=9	錠剤 b) ／C2104 試験 N=6
AUCinf (ng·h/mL)	n	6	9	6
	平均値 (SD)	1800 (200)	1570 (435)	1820 (555)
	CV%	11.1	27.7	30.4
	幾何平均値	1790	1520	1760
	幾何平均 CV%	11.5	27.9	29.7
	中央値	1830	1740	1810
	最小値 - 最大値	1490 - 2010	1080 - 2400	1270 - 2790
AUClast (ng·h/mL)	n	6	9	6
	平均値 (SD)	1780 (199)	1520 (422)	1800 (556)
	CV%	11.2	27.7	30.8
	幾何平均値	1770	1470	1740
	幾何平均 CV%	11.7	28.0	30.3
	中央値	1830	1660	1790
	最小値 - 最大値	1460 - 1960	1060 - 2310	1250 - 2760
Cmax (ng/mL)	n	6	9	6
	平均値 (SD)	250 (41.6)	209 (38.1)	214 (65.0)
	CV%	16.7	18.2	30.4
	幾何平均値	247	206	207
	幾何平均 CV%	16.9	18.9	28.6
	中央値	257	213	202
	最小値 - 最大値	196 - 313	156 - 266	153 - 332

Source: 5.3.5.3-4-SBP-Appendix 2-Table 1-1

n = 評価可能な PK パラメータを有する被験者数

A2101 試験の幾何平均値及び幾何平均 CV%は当該試験報告書で算出されなかったため，Appendix 2-Table 1-1 で算出した。また，A2101 試験の数値を有効数字 3 桁に変更した。

a) C2103 試験の健康被験者の数値を示した。

b) C2104 試験の健康被験者の数値を示した。

3.3 個体間及び個体内変動

母集団 PK 解析で推定された PK パラメータの個体間変動（CV%）は，AUCss，Cmax,ss，及び Cmin,ss でそれぞれ 33%，22%，及び 55%であった。PK 共変量（用量，人種，及び体重）による個体間変動は小さかった（5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-Addendum-Section 5）。また，個体内変動は 38%であった（5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-Table 5-7）。

3.4 食事の影響

LCI699 は BCS クラス I に分類されることから食事の影響はないと予想される。A2101 試験ではカプセル剤を用いて探索的に食事の影響を検討し，C1101 試験では最終製剤である錠剤を用いて食事の影響を検討した。

A2101 試験では，CSF カプセルを用いて LCI699 100 mg を空腹時又は高脂肪食の摂取後に単回経口投与したときの PK を評価した。LCI699 の AUCinf 及び Cmax は，空腹時に比べ食後にそれぞれ 14%（幾何平均比 0.86［90%CI：0.70，1.04］）及び 25%（幾何平均比 0.75［90%CI：0.50，1.12］）低下した。Tmax の中央値は空腹時の 1 時間から食後に 2.5 時間に遅延した。当該試験の食事の影響を評価した例数は少ない（空腹時 5 名，食後 3 名）ものの，臨床的に意味のある差ではないと考えられたことから，第 II 相及び第 III 相試験では食事の有無にかかわらず LCI699 を投与可能と判断した。

C1101 試験では，錠剤を用いて LCI699 30 mg を空腹時又は高脂肪食の摂取後に単回経口投与したときの PK を評価した。LCI699 の AUCinf 及び Cmax は，空腹時に比べ食後にそれぞれ 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。C1101 試験で得られた結果は A2101 試験とほぼ一致しており，LCI699 は食事の有無にかかわらず投与可能であると考えられた。

2.7.2 臨床薬理試験

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 4
略号一覧 5
用語の定義一覧 7
1 背景及び概観 8
1.1 概　観 8
1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 8
1.1.2 臨床薬理試験の概観 9
1.1.3 CD 以外の CS 又は CD 患者を対象とした試験の概観 11
2 個々の試験結果の要約 12
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 12
2.1.1 血球移行及び血漿蛋白結合 12
2.1.2 代謝 12
2.1.3 DDI 12
2.2 健康被験者を対象とした試験 17
2.2.1 単回及び反復投与試験 17
2.2.2 特別な集団での PK 23
2.2.3 薬物相互作用 27
2.2.4 Thorough QT/QTc 試験（C2105 試験） 29
2.3 患者を対象とした試験 31
2.3.1 CD 患者（C2201 試験，国際共同試験） 31
2.3.2 CD 患者（C2301 試験，国際共同第 III 相試験） 32
2.3.3 CD 以外の CS 患者（C1201 試験，国内試験） 34
3 全試験を通しての結果の比較と解析 35
3.1 薬物動態 35
3.1.1 吸収 35
3.1.2 食事の影響 36
3.1.3 分布 36
3.1.4 代謝 36
3.1.5 排泄 39
3.1.6 用量比例性 40
3.1.7 反復投与 40
3.1.8 母集団 PK 解析 41
3.2 部分集団における PK 42

3.2.1 健康被験者と患者 42
3.2.2 性別 42
3.2.3 体重 42
3.2.4 人種及び民族 43
3.2.5 年齢 45
3.2.6 肝機能障害 45
3.2.7 腎機能障害 46
3.3 薬物相互作用 46
3.3.1 被相互作用薬としての薬物相互作用の可能性 46
3.3.2 相互作用薬としての薬物相互作用の可能性 46
3.3.3 *In vivo* での相互作用薬としての薬物相互作用 47
3.3.4 *In silico*（PBPK） 48
3.4 曝露量-反応関係 48
3.4.1 コルチゾール値に関する LCI699 の曝露量-有効性解析 49
3.4.2 QTcF 間隔に関する曝露量-安全性解析 50
3.4.3 他の安全性エンドポイントに対する曝露量-安全性解析 51
3.4.4 mUFC > ULN 及び mUFC < LLN の被験者の割合 51
3.4.5 個々の被験者での mUFC 推移 55

表一覧

Table 1-1 ヒト生体試料を用いた LCI699 及び主要代謝物 LXB168 の *in vitro* 及び *in silico* 試験 8
Table 1-2 臨床薬理試験の一覧 10
Table 1-3 CD 以外の CS 又は CD 患者を対象とした試験の一覧 11
Table 2-1 CYP 酵素に対する LCI699 の阻害能及び DDI リスク評価 14
Table 2-2 トランスポーターに対する LCI699 の阻害作用の *in vitro* 試験結果 15
Table 2-3 LCI699 単回経口投与後の PK パラメータの要約（A2101 試験） 18
Table 2-4 LCI699 の反復経口投与後の PK パラメータの要約（A2101 試験） 19
Table 2-5 単回経口投与後の LCI699 の曝露量に対する民族の影響（A2102 試験） 20
Table 2-6 LCI699 の反復経口投与後 14 日目の曝露量に対する民族の影響（A2102 試験） 21
Table 2-7 健康被験者，軽度，中等度，及び重度肝機能障害患者に LCI699 を単回投与したときの PK パラメータ（C2103 試験，PAS） 24
Table 2-8 健康被験者，重度腎機能障害患者，及び末期腎不全患者に LCI699 を単回投与したときの PK パラメータ（C2104 試験，PAS） 26

Table 2-9 各基質曝露量の幾何平均比（LCI699 併用／非併用）及び 90%CI（C2102 試験，PAS） 27
Table 2-10 LCI699 併用及び非併用時の EES の主要 PK パラメータ（C2108 試験，PAS） 28
Table 2-11 LCI699 併用及び非併用時の LVG の主要 PK パラメータ（C2108 試験，PAS） 29
Table 3-1 ヒト ADME 試験に基づく消失経路の寄与 38
Table 3-2 母集団 PK 解析に基づく予測曝露量（AUCss 及び Cmax,ss） 40
Table 3-3 母集団 PK 解析の対象被験者に関する体重の 25 及び 75 パーセンタイル値で層別した予測曝露量（AUCss 及び Cmax,ss） 43
Table 3-4 日本人及び外国人健康被験者に LCI699 30 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ（C1101，A2103，及び A2104 試験） 44
Table 3-5 母集団 PK 解析の対象被験者に関するアジア人と非アジア人での予測曝露量（AUCss 及び Cmax,ss） 44
Table 3-6 初回投与から 48 週目までの mUFC > ULN が 1 回以上の被験者と mUFC < LLN が 1 回以上の被験者の割合（C2301 試験，FAS） 52

図一覧

Figure 2-1 健康被験者を対象に LCI699 を単回経口投与したときの血漿中濃度推移（A2101 試験） 18
Figure 2-2 健康被験者，軽度，中等度，及び重度肝機能障害患者に LCI699 を単回投与したときの血漿中濃度推移（C2103 試験，PAS） 24
Figure 2-3 健康被験者，重度腎機能障害患者，及び末期腎不全患者に LCI699 を単回投与したときの血漿中濃度推移（C2104 試験，PAS） 26
Figure 2-4 ベースラインからの QTcF 変化量のプラセボとの差及び血漿中 LCI699 濃度の関係（C2105 試験，ECG 解析セット） 31
Figure 2-5 第 1 期の用量漸増概略（C2301 試験） 33
Figure 3-1 ヒトにおける LCI699 の代謝 39
Figure 3-2 CYP プローブ基質に対する LCI699 の影響（C2102 試験，PAS） 47
Figure 3-3 時間を一致させた LCI699 血漿中濃度とベースラインからの QTcF 変化量の散布図（C2301 試験，PAS） 50
Figure 3-4 LCI699 の Cmax とベースラインからの ACTH の変化量の散布図（C2301 試験，PAS） 51
Figure 3-5 初回投与から 48 週までの期間で mUFC > ULN が 1 回以上の被験者と mUFC < LLN が 1 回以上の被験者の割合（C2301 試験，FAS） 54
Figure 3-6 LCI699 投与時の個々の被験者の mUFC 推移の例（C2301 試験，FAS） 56

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ACTH	adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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）
AUCss	steady state area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	定常状態における血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCtau	area under the drug plasma (serum/blood) concentrationtime curve during a dosing interval	投与間隔（tau）における血漿（血清/血液）中薬物濃度曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BSEP	bile salt export pump	-
Cavg	mean plasma (serum/blood) concentration	平均血漿（血清/血液）中薬物濃度
CD	Cushing’s disease	クッシング病
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度
Cmax,ss	steady state maximal drug plasma (serum/blood) concentration	定常状態における最高血漿（血清/血液）中薬物濃度
Cmax,u	unbound maximal drug plasma (serum/blood) concentration	非結合形最高血漿（血清/血液）中薬物濃度
CS	Cushing’s syndrome	クッシング症候群
Ctrough	trough drug plasma (serum/blood) concentration	トラフ時の血漿（血清/血液）中薬物濃度
Ctrough,ss	Steady state trough drug plasma (serum/blood) concentration	定常状態におけるトラフ時の血漿（血清/血液）中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DDI	drug drug interaction	薬物相互作用
EC50	half maximal (50%) effective concentration	50%有効濃度
EES	ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
Emax	maximum effect	最大効果
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FPG	fasting plasma glucose	空腹時血糖
fu	fraction unbound in plasma	血漿中非結合画分
GGT	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
HLM	human liver microsomes	ヒト肝ミクロソーム
HR	heart rate	心拍数
IC50	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
k_{deg}	degradation rate constant	酵素分解の速度定数
Ki	inhibition constant	阻害定数
K_I	concentration of inactivator at 50% kinact	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
k_{inact}	maximal rate constant of inactivation	最大不活性化速度定数
k_{obs}	observed rate constant of inactivation	見かけの不活性化速度定数
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
LLN	lower limit normal	基準値下限
LVG	levonorgestrel	レボノルゲストレル
MAD	multiple ascending dose	用量漸増反復投与
MATE	multidrug and toxic extrusion	-
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare	厚生労働省
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連蛋白質
mUFC	mean urinary free cortisol	平均尿中遊離コルチゾール
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
Papp	apparent permeability	見かけの透過係数
PAS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
PBPK	physiologically based pharmacokinetic model	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	Fridericia 式で算出した心拍数補正 QT 間隔
rhCYP	recombinant human cytochrome P450	ヒト組換え CYP
rhUGT	recombinant human UGT	ヒト組換え UGT
SAD	single ascending dose	用量漸増単回投与
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SLC	solute carrier	-

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
T1/2	elimination half life	消失半減期
TDI	time-dependent inhibition	時間依存的な阻害
Tlag	lag-time	ラグ時間
Tlast	time of last quantifiable concentration	最終定量可能時点
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
Tmax,ss	steady state time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	定常状態における最高血漿（血清/血液）中薬物濃度到達時間
UFC	urinary free cortisol	尿中遊離コルチゾール
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
Vz	distribution volume during terminal elimination phase	消失相での分布容積
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積

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。

1 背景及び概観

1.1 概 観

オシロドロスタットリン酸塩（以降 LCI699）は経口投与可能な 11β-水酸化酵素（CYP11B1）阻害剤であり，コルチゾール生合成の最終過程に関与する酵素を阻害する。クッシング症候群（CS）の治療薬として開発されており，市販予定製剤は LCI699 を 1 mg 又は 5 mg 含有するフィルムコーティング錠である。LCI699 の推奨開始用量は 1 mg を 1 日 2 回投与であり，その後個々の患者の重症度，反応性，忍容性に基づき，正常なコルチゾール値を維持するために用量調節を行う。LCI699 の最大推奨用量は 30 mg を 1 日 2 回投与である。

本書は LCI699 の臨床薬理，並びに健康被験者，クッシング病（CD），又は CS の患者に LCI699 を単回及び反復投与したときの PK に関し，ヒト初回投与試験（A2101 試験），ヒト ADME 試験（C2101 試験），DDI 試験（C2102 及び C2108 試験），食事の影響試験（C1101 試験），白人と日本人の PK 比較試験（A2102 試験），Thorough QT/QTc 試験（C2105 試験），肝機能障害患者及び腎機能障害患者での PK 試験（C2103 及び C2104 試験），カプセル剤と錠剤の PK 比較の結果を提示し要約する。また，健康被験者及びクッシング病患者を対象とした試験結果を解析した LCI699 の母集団 PK 解析について要約する。さらに，第 II 相試験（C2201 及び C1201 試験，CD 患者及び CD 以外の CS 患者）及び第 III 相試験（C2301 試験，CD 患者）の PK データ，CD 患者対象の第 III 相試験のデータを用いた曝露量-有効性関係及び曝露量-安全性関係の解析結果を要約する。また，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験成績を要約する。

1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

ヒト生体試料を用いて実施した LCI699 及び主要代謝物（LXB168）の *in vitro* 試験，並びに生理学的薬物速度論モデルを用いて DDI を検討した *in silico* 試験の一覧を Table 1-1 に示す。2.1 項に結果を要約した。

Table 1-1 ヒト生体試料を用いた LCI699 及び主要代謝物 LXB168 の *in vitro* 及び *in silico* 試験

報告書番号	目的	添付資料番号
血球移行及び血漿蛋白結合		
DMPK R0600208-01	LCI699 の血球移行及び血漿蛋白結合率の評価	4.2.2.3-2
RD-2018-00194	LXB168 の血漿蛋白結合率の評価	5.3.2.1-1
LCI699 の代謝		
DMPK R0600207-01	ラット，イヌ，サル，及びヒト肝細胞での LCI699 の *in vitro* 代謝（Amendment 1）	4.2.2.4-3
DMPK R1200477-02	LCI699 のヒト肝ミクロソームでの代謝並びに CYP 及び UGT 分子種の同定（Amendment 2）	5.3.2.2-1
DMPK R1600650	LCI699 のヒトでの消失経路	5.3.2.2-2

報告書番号	目的	添付資料番号
LCI699 による酵素阻害		
DMPK R0600401	LCI699 による *in vitro* CYP 阻害	5.3.2.2-3
DMPK R1300116	LCI699 による OATP1B1 及び 1B3 の *in vitro* 阻害	5.3.2.2-4
DMPK R1600366	LCI699 及び LXB168 による UGT1A1 及び 2B7 の *in vitro* 阻害	5.3.2.2-5
DMPK R1600265	LCI699 による CYP2B6 の可逆的阻害，CYP2B6，2C8，及び 2C19 の時間依存的阻害に関する *in vitro* 評価	5.3.2.2-6
DMPK R1600741	LCI699 による CYP2D6 の時間依存的阻害に関する *in vitro* 評価	5.3.2.2-7
LCI699 による酵素誘導		
DMPK R1200233	LCI699 によるヒト肝細胞での CYP 誘導の評価	5.3.2.2-8
DMPK R1400331	LCI699 によるヒト肝細胞での CYP1A2，2B6，3A4 mRNA 誘導	5.3.2.2-9
トランスポーターとの相互作用		
DMPK R0600901	Caco-2 単層膜での LCI699 の *in vitro* 膜透過性及びトランスポーターを介した相互作用の評価	5.3.2.3-1
DMPK R0700727	フローサイトメトリーを用いた LCI699 の P-gp 阻害能の評価	5.3.2.2-10
DMPK R1200572	凍結ヒト肝細胞での LCI699 の取り込み	5.3.2.2-11
DMPK R1200914	LCI699 による OAT1 及び OAT 3 の阻害	5.3.2.2-12
DMPK R1300021	LCI699 による OCT1 及び OCT 2 の阻害	5.3.2.2-13
DMPK R1300066	LCI699 による BCRP の阻害	5.3.2.2-14
DMPK R1300841	LCI699 による MATE1 及び MATE2K の阻害	5.3.2.2-15
DMPK R1701176	LCI699 及び LXB168 による BSEP の阻害	5.3.2.2-16
DMPK R1701177	LCI699 及び LXB168 による P-gp，BCRP，及び MRP2 の阻害	5.3.2.2-17
主要代謝物 LXB168 DDI		
DMPK R1400089	LXB168 による *in vitro* CYP 阻害	5.3.2.2-18
DMPK R1701155	LXB168 による SLC 蛋白の阻害	5.3.2.2-19
DMPK R1701176	LCI699 及び LXB168 による BSEP の阻害	5.3.2.2-16
DMPK R1701177	LCI699 及び LXB168 による P-gp，BCRP，及び MRP2 の阻害	5.3.2.2-17
DMPK R1701184	LXB168 によるヒト肝細胞での CYP 誘導の評価	5.3.2.2-20
DMPK R1800303	LXB168 によるヒト肝細胞での CYP2B6 及び 3A4 mRNA 誘導	5.3.2.2-21
PBPK modeling assessment		
DMPK R1701026	LCI699 と CYP のプローブ基質との DDI に関する生理学的薬物速度論モデル	5.3.2.2-22
DMPK R1800128-01	LXB168 の動態及び DDI を含めるための LCI699 の生理学的薬物速度論モデルの更新	5.3.2.2-23

1.1.2 臨床薬理試験の概観

LCI699 の PK 及び PD を検討した臨床薬理試験の一覧を Table 1-2 に示す。

生物薬剤学試験

日本人健康被験者を対象に，最終製剤での食事の影響を検討した（C1101 試験）。生物薬剤学試験の試験成績の詳細については「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に記載した。

単回及び反復投与試験

単回及び反復投与時の PK について，外国人健康被験者を対象に検討した（A2101 試験）。同様に，白人及び日本人健康被験者を対象に単回及び反復投与時の PK について検討した（A2102 試験）。また，外国人健康被験者に ^{14}C 標識 LCI699 を単回投与し，代謝プロファイル及びマスバランスを検討した（C2101 試験）。

特別な集団を対象とした試験

肝機能障害及び腎機能障害の影響を，それぞれ C2103 試験及び C2104 試験で検討した。

DDI 試験

CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5 基質の PK に対する LCI699 の影響を評価するため，健康被験者を対象にカクテル基質を用いた DDI 試験を実施した（C2102 試験）。また，経口避妊薬に対する LCI699 の影響を検討した（C2108 試験）。

PK/PD 試験

QT 間隔に対する LCI699 の影響を評価するため，外国人健康被験者を対象として Thorough QT/QTc 試験を実施した（C2105 試験）。

Table 1-2 臨床薬理試験の一覧

試験番号／実施国	試験の目的／試験対象集団	被験者数	投与期間	用法・用量	添付資料番号／資料区分
生物薬剤学試験					
C1101／国内	食事の影響／日本人健康被験者	20	単回	LCI699 30 mg を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与	5.3.1.1-1／評価
単回及び反復投与試験					
A2101／外国	単回及び反復投与時の PK／健康被験者	99	単回及び 14 日間反復	パート I：LCI699（3，10，30，100，及び 200 mg）又はプラセボを空腹時に単回経口投与。LCI699 100 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与 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	5.3.3.1-1／参考
A2102／外国	単回及び反復投与時の PK／白人及び日本人健康被験者	83	単回及び 14 日間反復	Day 1：LCI699 0.5，1，2 mg 及びプラセボを空腹時に単回経口投与 Day 2～14：LCI699 0.25，0.5，1 mg 及びプラセボを空腹時に 1 日 2 回反復経口投与	5.3.3.1-2／評価
C2101／外国	代謝プロファイル及びマスバランス／健康被験者	5	単回	[^{14}C]LCI699 50 mg を空腹時に単回経口投与	5.3.3.1-3／評価
特別な集団を対象とした PK 試験					
C2103／	肝機能障害者での PK	33	単回	LCI699 30 mg を空腹時に単回経口投与	5.3.3.3-1

試験番号／実施国	試験の目的／試験対象集団	被験者数	投与期間	用法・用量	添付資料番号／資料区分
外国	／肝機能障害患者（軽度，中等度，重度）及び健康被験者				／評価
C2104／外国	腎機能障害者での PK ／重度腎機能障害患者，末期腎不全患者，及び健康被験者	15	単回	LCI699 30 mg を空腹時に単回経口投与	5.3.3.3-2 ／評価
DDI 試験					
C2102／外国	CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5 基質の PK に対する LCI699 の影響／健康被験者	20	単回	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したのち，その 30 分後にプローブ基質カクテルを単回経口投与	5.3.3.4-1 ／評価
C2108／外国	経口避妊薬の PK に対する LCI699 の影響／健康被験者	24	12 日間反復	投与期 1：1 日目に経口避妊薬（EES 30 µg 及び LVG 150 µg）を空腹時に単回経口投与 投与期 2：8～19 日目にコルチゾール補充療法（ヒドロコルチゾン 20 mg/day）とともに LCI699 30 mg を 1 日 2 回経口投与し，15 日目の空腹時に経口避妊薬を単回経口投与 投与期 3：20～28 日目にヒドロコルチゾンを段階的に減量し，29 日目の朝の血清中コルチゾールが 5.0 µg/dL 未満又はグルココルチコイドを必要とする有害事象がある場合は 30～60 日目に必要に応じて 5 mg/day で投与	5.3.3.4-2 ／参考
PK/PD 試験					
C2105／外国	Thorough QT/QTc／健康被験者	86	単回	LCI699 10 mg，LCI699 150 mg，プラセボ，又はモキシフロキサシン 400 mg を空腹時に単回経口投与	5.3.4.1-1 ／評価

1.1.3 CD 以外の CS 又は CD 患者を対象とした試験の概観

CD 以外の CS 患者を対象とした試験として日本人患者を対象とした C1201 試験を，CD 患者を対象とした試験として，C2301 及び C2201 試験を実施した（Table 1-3）。いずれの試験も，スパースサンプリングにより LCI699 濃度を評価した。

Table 1-3 CD 以外の CS 又は CD 患者を対象とした試験の一覧

試験番号／実施国	試験の目的／試験対象集団	被験者数	投与期間	用法・用量	添付資料番号／資料区分
C2301／国際共同	有効性，安全性，PK，PK/PD／CD 患者	137	反復	LCI699 2 mg を 1 日 2 回投与から漸増	5.3.5.1-1／評価

試験番号／実施国	試験の目的／試験対象集団	被験者数	投与期間	用法・用量	添付資料番号／資料区分
C2201／国際共同	有効性，安全性，PK，PK/PD／CD 患者	パート 1：12 パート 2：19	反復	LCI699 2 mg を 1 日 2 回投与から漸増	5.3.5.2-2／評価
C1201／国内	有効性，安全性，PK，PK/PD／CD 以外の日本人 CS 患者	9	反復	LCI699 2 mg を 1 日 2 回投与から漸増	5.3.5.2-3／評価

LCI699 は当初，高血圧及び高アルドステロン症の治療として開発された。高血圧及び高アルドステロン症患者（A2201 試験，A2206 試験，A2215 試験，及び A2216 試験）を対象に，0.25～2 mg/day の用量範囲の PK データを収集した。これらの患者試験の結果は本書では提示しない。

2 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.1.1 血球移行及び血漿蛋白結合

LCI699 の血球移行性及び血漿蛋白結合を *in vitro* で評価した結果，ヒトを含むすべての動物種（ラット，イヌ，サル，ヒト）において 0.02～100 µg/mL の濃度範囲で血球移行及び血漿蛋白結合は濃度に依存しなかった（4.2.2.3-2-DMPK R0600208-01）。ヒト ADME 試験での総放射能の血液／血漿中濃度比（平均値 ± 標準偏差）は 0.88 ± 0.03 であり（5.3.3.1-3-C2101 試験-Table 11-5），*in vitro* で測定した LCI699 の血液／血漿中濃度比 0.85 ± 0.07 と一致した。

LCI699 の *in vitro* 血漿蛋白結合率は，ヒトを含む全動物種で低く（26.6%～36.7%），濃度依存性は認められず，動物種間で大きな差はなかった [Table 2.6.5.6A-DMPK R0600208-01]。ヒトでの主要代謝物 LXB168（M34.5）の血漿蛋白結合率は低く（33.8%～39.3%），濃度依存性はなかった（5.3.2.1-1-RD-2018-00194）。

2.1.2 代謝

In vitro ヒト肝細胞での LCI699 の代謝速度は遅く，動物種間で同程度であった。ヒト肝細胞での主要な代謝経路は直接グルクロン酸抱合と酸化（mono-oxygenation）であった[Table 2.6.5.10-DMPK R0600207-01]。

2.1.3 DDI

2.1.3.1 被相互作用薬としての LCI699

酵素

LCI699 の代謝には複数の酵素が関与しており，全身クリアランスの 25%を超える単一の酵素は関与していないため，LCI699 が DDI の被相互作用薬となる可能性は低い。LCI699 のクリアラ

ンスに対する酵素の相対的寄与率は，CYP3A4 で約 11.7%，CYP2B6 で約 6.25%，CYP2D6 で約 8.07%（CYP による総寄与率は約 26%），UGT 酵素（UGT1A4，UGT2B7 及び UGT2B10）で約 18.8%と推定された。CYP 及び UGT を介さないその他の代謝（未知の酵素による他の酸化代謝，N-メチル化，リボース抱合等）は，全身クリアランスの約 50%であることが示された。3 つの CYP 分子種（CYP3A4，CYP2B6，CYP2D6）すべてが同時かつ完全に阻害される場合，AUC が約 26%上昇する可能性がある。3 つの UGT 分子種（UGT1A4，UGT2B7，UGT2B10）が同時かつ完全に阻害される場合，AUC は約 19%増加すると予想される。これは臨床で報告されている LCI699 曝露量のばらつき（A2101 試験，8%～41%）の範囲内であり，臨床的に意味があるものではないと考えられる（5.3.2.2-2-DMPK R1600650）。

トランスポーター

ヒト Caco-2 細胞系において，LCI699 は高い膜透過性及び低い efflux ratio（Papp A to B/B to A ratio: 1.3）を示し，また，efflux ratio に対する P-gp 及び MRP 阻害薬の影響はわずかであった。したがって，LCI699 の PK は P-gp 又は MRP を介した排出機構の影響をほとんど受けないことが示唆された（5.3.2.3-1-DMPK R0600901）。*In vitro* のデータから，LCI699 のヒト肝細胞への取り込みは，solute-carrier system トランスポーター（OCT1，OAT2，OATPs）による輸送を介さず，受動的輸送によって起こる可能性が高いことが示された（5.3.2.2-11-DMPK R1200572）。

2.1.3.2 相互作用薬としての LCI699

酵素に対する LCI699 の阻害作用

In vitro 試験成績（5.3.2.2-3-DMPK R0600401，5.3.2.2-6-DMPK R1600265）に基づき，種々の CYP 分子種に対する LCI699 の阻害能を Table 2-1 に示す。MHLW のガイドライン[MHLW 2018]を参照し，R_1 値（可逆的阻害）又は R_2 値（時間依存的な阻害，TDI）による DDI リスクも Table 2-1 に示す。

In vitro 試験成績より，LCI699 は CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP2E1 に対する阻害を示した。CYP3A4/5（ミダゾラム，1'-水酸化），CYP2B6，及び CYP2C9 に対しては，比較的弱い阻害であった。100 μM までの LCI699 濃度で，CYP2A6 及び CYP2C8 の阻害はほとんど又は全く観察されなかった［臨床最大用量の 30 mg 1 日 2 回投与後の定常状態における最高血漿中濃度（Cmax,ss）は 2 μM 未満であった］。LCI699 は，プールしたヒト肝ミクロソームにおいて，CYP2C19 に対する TDI（$K_I = 52.3 \pm 29.3$ μM 及び $k_{inact} = 0.0260 \pm 0.00695$ min^{-1}）を示したが（5.3.2.2-6-DMPK R1600265），CYP1A2（10 μM まで），CYP2C9 又は CYP3A4/5（50 μM まで）に関して TDI は観察されなかった（5.3.2.2-3-DMPK R0600401）。さらに，CYP2D6 の TDI は *in vitro* では観察されなかった（5.3.2.2-7-DMPK R1600741）。

第 III 相試験 C2301 試験の最大用量は 30 mg，1 日 2 回である。母集団 PK 解析に基づくと，30 mg の Cmax,ss は 232 ng/mL（1.02 μM）と予測される（Table 3-2）。CYP 阻害作用の DDI リス

クに関するアルゴリズム（MHLW の R_1 及び R_2 値）に基づくと，LCI699 の CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対する R_1 値はカットオフ基準を超え，これらの代謝酵素阻害が示唆されたが，CYP2B6 及び CYP2C9 に対しては R_1 の値は比較的小さく阻害効果は弱いと考えられた。

Table 2-1　　CYP 酵素に対する LCI699 の阻害能及び DDI リスク評価

CYP 酵素	IC50 (μM)	K_i 又は IC50/2 (μM)	TDI パラメータ K_I (uM); k_{inact} (min^{-1})	**$R_1 = 1 + [I]/K_i$** [I] = Cmax,u (リスク≥ 1.02)	**R_2** [I] = Cmax,u (リスク≥1.25)
CYP1A2	~ 1	0.776		1.84	
CYP2A6	阻害なし	-		-	
CYP2B6	20	10 [a)]		1.06	
CYP2C8	~ 100	50 [a)]		1.01	
CYP2C9	~ 40	20 [a)]		1.03	
CYP2C19	~ 4	4.63	52.3; 0.026	1.14	45.1
CYP2D6	~ 4	1.97		1.33	
CYP2E1	~ 2	0.482		2.35	
CYP3A4/5	~ 6.5	3.25 (K_i = 7) [b)]		1.20	

Source: 5.3.2.2-3-DMPK R0600401，5.3.2.2-6-DMPK R1600265

$R_2 = (k_{obs} + k_{deg})/k_{deg}$，ただし $k_{obs} = k_{inact} \times 50 \times Cmax,u / (K_I + 50 \times Cmax,u)$

Cmax,u は 0.649 μM［LCI699 30 mg を 1 日 2 回投与時の Cmax,ss 232 ng/mL（1.02 μM）及び非結合形分率 0.636 を用いて算出した］

a) Ki 値が推定されなかったため IC50/2 を DDI リスク評価に用いた。

b) IC50/2 を DDI リスク評価に用いた。

CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4 の CYP プローブ基質カクテルの PK に及ぼす LCI699 の影響を健康被験者を対象に C2102 試験で評価した（2.2.3 項）。CYP2E1 のプローブ基質はガイドラインで示されておらず，主に CYP2E1 により代謝される薬剤はほとんどなかったことから CYP2E1 の検討は実施していない。

また，CYP2B6 及び CYP2C9 の基質に対する DDI の可能性について，Simcyp を用いた生理学的薬物速度論（PBPK）モデル解析を実施した（3.3.4 項）。その結果，CYP2B6 及び CYP2C9 の基質に対する LCI699 の阻害剤又は誘導剤としての DDI は予想されなかった。

In vitro において，LCI699 は UGT1A1 を 30 μM（総濃度）の IC50 値で阻害し，100 μM までの濃度で UGT2B7 活性を阻害しなかった（5.3.2.2-5-DMPK R1600366）。LCI699 の臨床濃度に基づくと，この阻害作用は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

酵素に対する LCI699 の誘導作用

LCI699 が CYP を誘導する可能性を *in vitro* で評価した（5.3.2.2-8-DMPK R1200233，5.3.2.2-9-DMPK R1400331）。ヒト肝細胞を LCI699（0.25～25 μM）で 48 時間処理した場合，CYP2C9

mRNA 及び活性は誘導されなかった。CYP3A4 mRNA の誘導量はわずかであり，活性の誘導は認められなかった（2 倍未満）。LCI699 は，少なくとも 1 人の肝細胞ドナーで CYP1A2 及び CYP2B6 の mRNA 及び活性の誘導（誘導量は 2 倍超，陽性対照誘導応答の 20%超）を生じた。LCI699 による CYP1A2，CYP2B6，及び CYP3A4 mRNA 誘導の EC50 及び Emax 値を測定する誘導試験（0.05～400 µM の濃度範囲）では，用量依存的な mRNA 値の増加が観察された（5.3.2.2-9-DMPK R1400331）。LCI699 及びその代謝物について誘導作用の PBPK モデル解析を実施した結果，臨床ではこれらの CYP 分子種の誘導は予想されなかった（3.3.4 項）。

LCI699 がトランスポーターに及ぼす影響

In vitro データに基づくと，LCI699 は，P-gp，BSEP，MRP2，BCRP，OAT1，OAT3，OCT1，OATP1B1 及び OATP1B3 の輸送を介して消失する併用薬の全身曝露量を増大させる可能性は低い（Table 2-2）。

MHLW の基準を参照し，臨床最大用量 30 mg での予測 Cmax,ss（232 ng/mL，1.02 µM）及び各トランスポーターの *in vitro* IC50 値に基づいてその可能性を評価した（Table 2-2）。LCI699 は MATE1 を介して消失する併用薬の全身曝露量を増大させる可能性が示されたが，30 mg の最大用量でもそのリスクはわずかであった（カットオフ基準 1.02 に対して，評価結果 1.116）。したがって，この潜在的リスクは臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

Table 2-2 トランスポーターに対する LCI699 の阻害作用の *in vitro* 試験結果

トランスポーター	IC50 (µM)	最大阻害作用 (%)	MHLW の基準	MHLW の評価結果 (リスクの有無)	リスクなしのカットオフ基準
P-gp	-	阻害なし	(最大投与量 /250 mL)/IC50	-	< 10
OAT1	>100	29.1	1 + (Cmax,u/ IC50) [a]	-	< 1.1
OAT3	~45	66.9	1 + (Cmax,u/ IC50) [a]	1.0144 (無)	< 1.1
OATP1B1	-	阻害なし	R 値 [b]	-	< 1.1
OATP1B3	-	阻害なし	R 値 [b]	-	< 1.1
OCT1	>100	23.2	未定義	-	-
OCT2	8.59	91.6	1 + (Cmax,u/ IC50) [a]	1.0756 (無)	< 1.1
MATE1	5.57	80.6	1 + (Cmax,u/ IC50) [a]	1.116 (有)	< 1.02
MATE2K	37.7	77.6	1 + (Cmax,u/ IC50) [a]	1.017 (無)	< 1.02
BSEP	-	阻害なし	未定義	-	-
BCRP	-	阻害なし	(最大投与量 /250 mL)/IC50	-	< 10
MRP2	-	阻害なし	未定義	-	-

Source: 5.3.2.2-10-DMPK R0700727，5.3.2.2-12-DMPK R1200914，5.3.2.2-4-DMPK R1300116，5.3.2.2-13-DMPK R1300021，5.3.2.2-15-DMPK R1300841，5.3.2.2-16-DMPK R1701176，5.3.2.2-14-DMPK R1300066，5.3.2.2-17-DMPK R1701177

LCI699 30 mg を 1 日 2 回投与時の Cmax,ss 232 ng/mL（1.02 µM），非結合形分率 0.636，吸収率 1，吸収速度定数 0.1/min を用いて評価した。

a) Ki 値が算出されなかったため，IC50 値を用いて評価した。

b) R = 1 + fu × Iinlet,max/Ki

2.1.3.3 代謝物 LXB168 の薬物相互作用

LCI699 の主要代謝物である LXB168（M34.5）の DDI の可能性を *in vitro* 実験系及び PBPK シミュレーションで検討した（3.3.4 項）。結果を以下に要約する。

酵素に対する LXB168 の阻害作用

LXB168 は，検討したすべての CYP 分子種に対して明らかな TDI を示さず，100 μM までの濃度で CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，及び CYP3A4/5 に対する可逆的阻害を示さなかった（5.3.2.2-18-DMPK R1400089）。

In vitro では，LXB168 は UGT1A1 を阻害し，総濃度の IC_{50} 値は 0.7 μM であったが，UGT2B7 については 100 μM までの濃度で活性を阻害しなかった（5.3.2.2-5-DMPK R1600366）。LXB168 の Cmax が 222 ng/mL（総濃度，0.856 μM）又は非結合形 Cmax が 0.551 μM（5.3.2.2-23-DMPK R1800128-01）であることに基づくと，UGT1A1 基質との相互作用が生じる可能性がある。

酵素に対する LXB168 の誘導作用

LXB168 は，試験したすべてのヒト肝細胞のロットで CYP1A2 又は CYP2C9 の mRNA 及び酵素活性を誘導しなかったことから（2 倍未満），CYP1A2 又は CYP2C9 の誘導剤ではないと考えられる（5.3.2.2-20-DMPK R1701184）。

LXB168 はヒト肝細胞において高濃度で CYP2B6 及び CYP3A4 mRNA を誘導した（5.3.2.2-21-DMPK R1800303）。しかしながら，LCI699 及びその代謝物の PBPK モデル解析から，誘導の可能性は認められなかった（3.3.4 項）。

トランスポーターに対する LXB168 の影響

LXB168 は OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2 及び MATE2K に影響を及ぼさず，MATE1（IC50: 67.6 μM）及び OAT1（IC50: 19.9 μM）に対する弱い阻害作用，並びに OAT3（IC50: 3.23 μM）輸送活性に対する中程度の阻害作用を示した（5.3.2.2-19-DMPK R1701155）。また，LXB168 は，*in vitro* BSEP 輸送活性に明らかな影響を示さず（5.3.2.2-16-DMPK R1701176），P-gp，BCRP，及び MRP2 輸送活性に対しても明らかな阻害作用を示さなかった（5.3.2.2-17-DMPK R1701177）。MHLW の基準を参照し，LXB168 の臨床での最大曝露量 222 ng/mL（総濃度 Cmax: 0.856 μM，非結合形 Cmax: 0.551 μM）に基づくと，OAT3 の評価結果（1.17）はリスクなしのカットオフ基準（< 1.1）を上回るため，OAT3 の基質との相互作用の可能性があると考えられる。

2.2 健康被験者を対象とした試験

2.2.1 単回及び反復投与試験

2.2.1.1 A2101 試験（外国人健康被験者）

A2101 試験は，健康男性被験者を対象とした，ランダム化，二重盲検，用量漸増単回投与及び反復投与試験である。パート I は 5 つの用量漸増単回投与（SAD）コホート（そのうち 1 コホートは食事の影響を検討），パート II は 4 つの用量漸増反復投与（MAD）コホートで構成された。両パートともプラセボ対照を設定し，パート II では実薬対照（エプレレノン）も設定した。

単回投与

健康被験者に LCI699 0.5～200 mg を空腹時に単回経口投与したとき，LCI699 は速やかに吸収された（Tmax 中央値は約 1 時間）。Tmax は用量によらず一定であった。消失半減期（T1/2）は約 4 時間であり，検討したすべての用量で一定であった。健康被験者に単回投与したときの血漿中 LCI699 濃度は投与量の増加とともに上昇した（Figure 2-1 及び Table 2-3）。

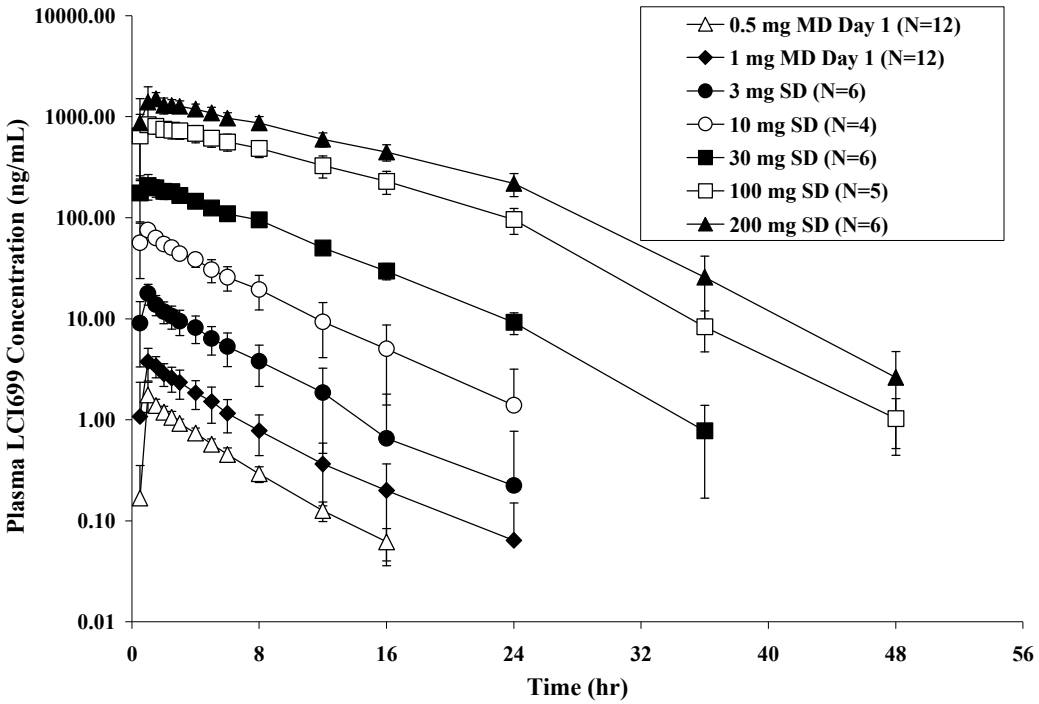
パワーモデル（$Y = a \times 用量^{b}$，Y は Cmax 又は AUC）に基づいて用量比例性を評価した結果，単回投与コホートの指数 b の値は 1 より有意に大きく［AUC0-inf の推定値は 1.292（90%CI：1.240，1.344）；Cmax の推定値は 1.084（90%CI：1.042，1.127）］，LCI699 曝露量の増加は，3～200 mg の用量範囲で用量比をわずかに上回った。同様に，反復投与コホートの 1 日目のデータ解析に基づく指数 b の値は 1 より有意に大きく［AUC0-24h の推定値は 1.269（90%CI：1.189，1.349）；Cmax の推定値は 1.226（90%CI：1.153，1.299）］，LCI699 曝露量の増加は 0.5～10 mg の用量範囲で用量比をわずかに上回ることが示唆された（5.3.3.1-1-A2101 試験-11.4.7.1）。

LCI699 100 mg を高脂肪食摂取下で投与したとき，空腹条件下での 100 mg と比較して，AUC0-inf は 14%低下［幾何平均比 0.86（90%CI：0.70，1.04）］，Cmax は 25%低下［幾何平均比 0.75（90%CI：0.50，1.12）］，Tmax（中央値）は 1 時間から 2.5 時間に遅延した。これは臨床的に意味のある食事の影響とは考えられず，BCS クラス I の化合物で予想される結果であった（5.3.3.1-1-A2101 試験-Table 11-6）。

反復投与

LCI699 を 1 日 1 回反復経口投与（0.5～10 mg，14 日間）したときの 14 日目の血漿中濃度は，1 日目と同程度であった。初回投与後と最終投与後の T1/2 は同程度であり，3～5 時間であった。Accumulation index（14 日目の AUCtau／1 日目の AUCinf）は 0.85～1.32 であり，明確な蓄積又は自己誘導はないことが示唆された（Table 2-4）。

Figure 2-1 健康被験者を対象に LCI699 を単回経口投与したときの血漿中濃度推移（A2101 試験）



Source: 5.3.3.1-1-A2101 試験-Figure 11-1

平均値 ± 標準偏差

MD：反復投与，SD：単回投与

Table 2-3 LCI699 単回経口投与後の PK パラメータの要約（A2101 試験）

用量		AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)
3 mg	N	6	6	6	6	6
	平均値	91.39	81.81	18.02	0.92	4.32
	標準偏差	35.16	33.38	4.14	0.20	1.61
	%CV	38	41	23	22	37
10 mg	N	4	4	4	4	4
	平均値	435.17	419.88	79.20	1.00	4.06
	標準偏差	110.93	100.93	15.17	0.41	1.44
	%CV	25	24	19	41	36
30 mg	N	6	6	6	6	6
	平均値	1801.99	1781.82	249.50	1.08	4.44
	標準偏差	199.54	199.40	41.64	0.58	0.37
	%CV	11	11	17	54	8
100 mg	N	5	5	5	5	5
	平均値	9799.18	9787.51	939.00	1.60	4.10
	標準偏差	1703.90	1708.51	200.57	1.39	0.56
	%CV	17	17	21	87	14

用量		AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)
200 mg	N	6	6	6	6	6
	平均値	18056.98	18033.08	1656.67	1.50	3.81
	標準偏差	2987.74	2983.52	254.30	0.77	0.31
	%CV	17	17	15	52	8

Source: 5.3.3.1-1-A2101 試験-Table 11-5

Table 2-4 LCI699 の反復経口投与後の PK パラメータの要約（A2101 試験）

用量	Day		AUCinf (ng·h/mL)	AUCtau [a)] (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	Accumulation index
0.5 mg	1	n	12	-	12	12	12	-
		平均値	7.30	-	1.81	1.13	3.38	-
		標準偏差	0.87	-	0.51	0.32	0.31	-
	14	n	-	12	12	12	12	12
		平均値	-	9.52	1.80	1.25	4.22	1.32
		標準偏差	-	0.79	0.30	0.33	0.85	0.13
1 mg	1	n	12	-	12	12	12	-
		平均値	19.15	-	3.98	1.13	3.62	-
		標準偏差	7.40	-	1.22	0.31	0.85	-
	14	n	-	12	12	12	12	12
		平均値	-	21.94	4.46	1.18	4.38	1.15
		標準偏差	-	8.93	1.31	0.26	1.45	0.10
3 mg	1	n	12	-	12	12	12	-
		平均値	73.50	-	15.76	1.17	3.66	-
		標準偏差	28.44	-	3.90	0.33	0.72	-
	14	n	-	9	9	9	9	12
		平均値	-	75.30	14.67	1.00	4.78	0.85
		標準偏差	-	23.75	3.12	0.01	1.08	0.53
10 mg	1	n	5	-	5	5	5	-
		平均値	349.85	-	68.74	0.91	3.24	-
		標準偏差	121.35	-	14.87	0.21	0.47	-

Source: 5.3.3.1-1-A2101 試験-Table 11-7

a) A2101 試験の投与間隔は 24 時間

2.2.1.2 A2102 試験（白人及び日本人健康被験者）

A2102 試験は，白人及び日本人の男性健康被験者を対象とした 1 日用量 0.5 mg，1 mg 及び 2 mg で LCI699 を評価する，ランダム化，プラセボ対照，並行群間，単回及び反復投与試験である。

PK の結果

白人及び日本人に LCI699 を単回投与（1 日目）したとき，Tmax（中央値として 1～1.5 時間）及び T1/2（平均値として約 3.5～4.8 時間）は白人と日本人で同程度であった。単回投与後の AUCinf は，白人に比べ日本人の方が 0.5 mg，1 mg，及び 2 mg の用量でそれぞれ 18%，44%，及び 66%高かった。同様に，単回投与後の Cmax は，0.5 mg，1 mg，及び 2 mg の用量で，日本人の方がそれぞれ 20%，41%，及び 41%高かった（Table 2-5）。体重で補正した場合の解析でも，同様に白人と比較して日本人の方が AUCinf 及び Cmax が高い傾向であった（5.3.3.1-2-A2102 試験-11.4.4.1）。

LCI699 を 1 日 2 回反復投与（2～14 日目）したとき，AUC は白人と比較して日本人の方が，0.25 mg，0.5 mg 及び 1 mg の用量で，それぞれ 27%～30%，26%～27%，及び 47%～68%高かった。同様に，Cmax は日本人の方が，0.25 mg，0.5 mg，及び 1 mg の用量で，それぞれ 27%，27%，及び 20%高かった（Table 2-6）。

14 日目までの反復投与で，Tmax（中央値として 1～1.5 時間）及び T1/2（平均値として約 3.8～5.1 時間）は白人と日本人で同程度であった。累積係数（14 日目の AUC0-12h と AUC12-24h の和／1 日目の AUC0-24h）も白人（0.8～1.1）と日本人（いずれの用量も 1.0）で同程度であった（5.3.3.1-2-A2102 試験-Table 11-6 及び Table 11-7）。

Table 2-5　単回経口投与後の LCI699 の曝露量に対する民族の影響（A2102 試験）

	LCI699 用量 (mg/day)	幾何平均値		幾何平均比	
		日本人	白人	推定値	90%CI
Cmax (ng/mL)	0.25	1.27	0.68	1.88	1.20 - 2.93
	0.5	2.21	1.85	1.20	0.97 - 1.48
	1	4.75	3.36	1.41	1.15 - 1.74
	2	11.12	7.91	1.41	1.08 - 1.82
AUCinf (ng·h/mL)	0.25	6.01	3.29	1.83	1.07 - 3.13
	0.5	11.75	9.97	1.18	0.92 - 1.52
	1	27.01	18.77	1.44	1.12 - 1.85
	2	65.39	39.48	1.66	1.21 - 2.27
AUClast (ng·h/mL)	0.25	5.37	2.91	1.84	1.08 - 3.15
	0.5	11.22	9.42	1.19	0.93 - 1.53
	1	25.95	18.15	1.43	1.11 - 1.84
	2	63.03	38.61	1.63	1.19 - 2.23

Source: 5.3.3.1-2-A2102 試験-Table 11-4

Table 2-6 LCI699 の反復経口投与後 14 日目の曝露量に対する民族の影響（A2102 試験）

	LCI699 用量 (mg/day)	幾何平均値		幾何平均比	
		日本人	白人	推定値	90%CI
Cmax (ng/mL)	0.5	1.31	1.03	1.27	1.01 - 1.59
	1	2.45	1.93	1.27	1.01 - 1.59
	2	5.56	4.63	1.20	0.97 - 1.49
AUC0-12h (ng·h/mL)	0.5	6.14	4.73	1.30	0.98 - 1.72
	1	12.52	9.93	1.26	0.93 - 1.70
	2	29.92	20.31	1.47	1.12 - 1.94
AUC12-24h (ng·h/mL)	0.5	5.26	4.14	1.27	0.95 - 1.69
	1	11.31	8.89	1.27	0.94 - 1.72
	2	28.10	16.72	1.68	1.27 - 2.22

Source: 5.3.3.1-2-A2102 試験-Table 11-8

AUC0-12h は，朝投与後の 0 時間から 12 時間までの AUC。AUC12-24h は，夜投与後の 12 時間から 24 時間までの AUC。

PD の結果

健康被験者対象の A2102 試験において，アルドステロン，コルチゾール，及びその他の PD パラメータについて探索的に検討した。CD 関連の PD の結果を以下に示す（5.3.3.1-2-A2102 試験-11.4.7）。

コルチゾール

LCI699 の単回（1 日目：0.5 mg，1 mg，及び 2 mg）又は反復投与（2～14 日目：0.25 mg，0.5 mg 及び 1 mg を 1 日 2 回）は，白人又は日本人の血漿中コルチゾールの基礎値又は概日リズムに大きな影響を示さなかった。また，日本人と白人のいずれも LCI669 の単回又は反復投与後の 24 時間尿中コルチゾール値に対する影響はなかった。

血漿中 11-デオキシコルチゾール

LCI699 1 mg を 1 日 2 回 14 日間反復投与したとき，白人と比較して日本人ではコルチゾール前駆体である 11-デオキシコルチゾール値がより高かった。LCI699 0.25 及び 0.5 mg では，日本人と白人で同程度であった。

血漿中 ACTH

LCI699 1 mg を 1 日 2 回 14 日間反復投与したとき，日本人の血漿中 ACTH はばらつきが大きいものの，投与後の血漿中 ACTH 濃度の上昇は日本人（約 5 倍）の方が白人（約 2 倍）よりも高かった。LCI699 0.25 及び 0.5 mg では，日本人と白人で同程度であった。

ACTH 刺激によるコルチゾール増加

白人での ACTH 刺激試験の異常（ACTH 刺激 1 時間後のコルチゾール値が 500 nmol/L 未満）の頻度は，プラセボ，0.25 mg，0.5 mg，及び 1 mg（いずれも 1 日 2 回投与）で，それぞれ 0%，11%，10%，及び 20%であった。同様に，日本人での ACTH 刺激試験の異常の頻度は，プラセボ，0.25 mg，0.5 mg，及び 1 mg（いずれも 1 日 2 回投与）で，それぞれ 0%，8%，17%，及び 70%であった。14 日目の個々の被験者の Cmax（又は AUC）と 13 日目の ACTH 刺激試験の異常の比較分析から，異常なしと異常ありの被験者で明らかな曝露量との関連はなかった。しかしながら，ACTH 刺激試験で異常を示した 1 mg の日本人では，曝露量が高い傾向であった。

2.2.1.3 C2101 試験（外国人健康被験者，代謝プロファイル及びマスバランス）

C2101 試験は，健康男性被験者 5 名に 100 μCi の ^{14}C で標識した LCI699 50 mg を単回経口投与したときの LCI699 の ADME を検討する，オープンラベル，単一施設，第 I 相試験である。

総放射能（血液及び血漿）及び LCI699（血漿及び尿）の PK パラメータを測定するため，投与後 168 時間まで血液及び血漿サンプルを採取した。入院期間（Day -1～Day 8）に排泄されたすべての尿及び糞検体を採取し，その後の 24 時間ごとの来院中（Day 9～Day 13）に 24 時間尿及び糞検体を採取し，放射能の回収率（マスバランス）を測定した。

^{14}C 標識 LCI699 50 mg を単回経口投与したとき，未変化体である LCI699 は速やかに吸収され（Tmax 中央値は投与後 2 時間），血漿中 Cmax の平均値は 313 ng/mL であった。最終定量可能時点（Tlast）までの AUC（AUClast）平均値は 3050 ng·h/mL であり，Tlast から無限大時間まで外挿した AUC の割合は平均で 2%未満であった。T1/2 の中央値は 3.98 時間であった。本試験で測定した総放射能の血液／血漿中 AUC 比の平均値は 0.86 であり，*in vitro* 試験で測定した血液／血漿中濃度比 0.85（平均値，4.2.2.3-2-DMPK R0600208-01）と同程度であった。放射能の血漿中濃度推移より，Tmax の中央値は投与後 4 時間，Cmax の平均値は 506 ng-Eq/mL，AUClast の平均値は 15100 ng-Eq·h/mL，T1/2 の中央値は 21.4 時間であった。

^{14}C 標識 LCI699 50 mg を単回経口投与後の排泄物中の放射能の総回収率は，86.5%～96.3%（平均値 ± 標準偏差：92.2 ± 4.46%）であり，良好なマスバランスが達成された。放射能の大半は尿中に排泄され（平均値：90.6%），糞中に排泄されたのは少量（平均値：1.58%）であった。尿中に未変化体として排泄された割合も 5.19%（平均値）と小さかった。したがって，ヒトにおける LCI699 の主要な消失経路は代謝であり，未変化体の腎クリアランス（CLr）の寄与はわずかであった。投与量の大部分が代謝物として排泄物中に回収されたことから，経口投与後の高い吸収率が示唆された（5.3.3.1-3-C2101 試験-11.4.4）。

血漿中で最も多かった代謝物は M34.5（LXB168）であり，これは LCI699 のイミダゾール環の二酸化によって形成され，血漿中放射能の AUC0-48h 値に対し平均 51%を占めた。本試験で観察された主要代謝反応は以下のとおりである：（i） 直接グルクロン酸抱合，（ii）ピロリジン環の水酸化，（iii）イミダゾール環の酸化と分解，（iv）N-メチル化，（v）リボース抱合。

ヒト ADME 試験（C2101 試験）及び *in vitro* 酵素反応表現型試験の結果から系統的に検討した LCI699 の消失経路を 3.1.4 項に要約した。

2.2.2 特別な集団での PK

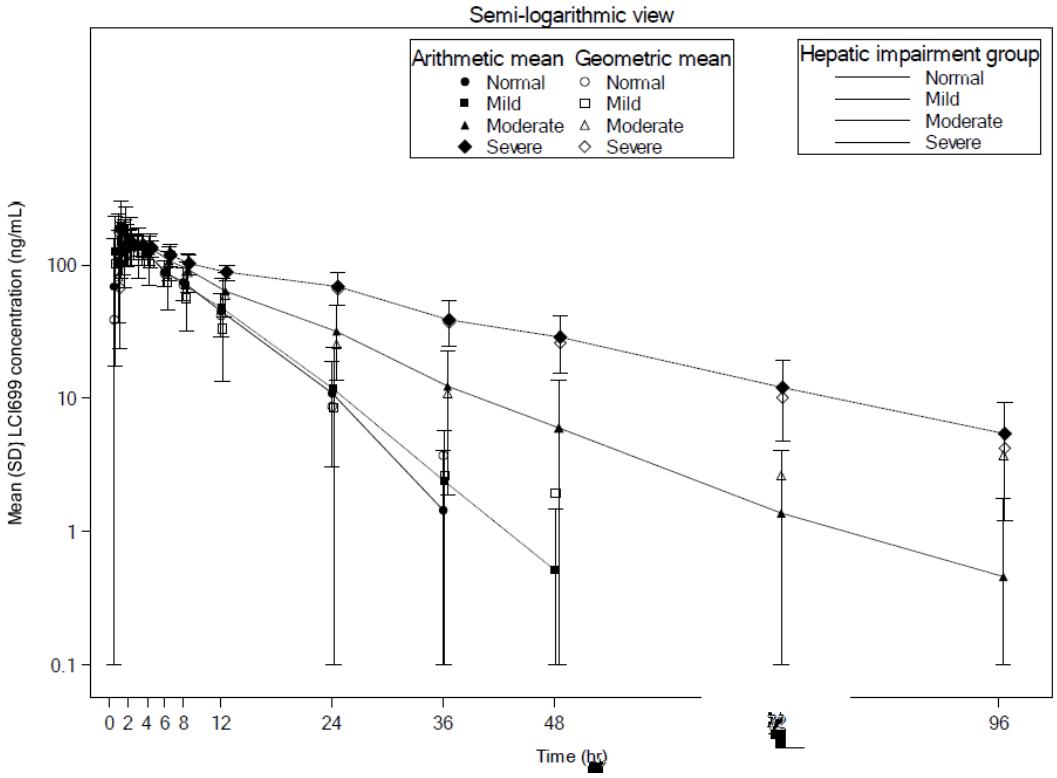
2.2.2.1 C2103 試験（外国人健康被験者，肝機能障害）

C2103 試験は，Child-Pugh 分類に基づいて異なる重症度（軽度，中等度，及び重度）の肝機能障害を有する被験者及びマッチングした対照コホートである健康被験者に，LCI699 30 mg を単回投与したときの PK 及び安全性を評価する多施設共同，オープンラベル，単回投与，並行群間試験である。人種，年齢，性別，体重によって被験者をマッチングさせた。

登録被験者 33 名のうち 32 名（97.0%）が本試験を完了し，その内訳は 9 名が健康被験者，8 名が軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス A），8 名が中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B），7 名が重度肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス C）であった。33 名全例が，LCI699 30 mg を空腹時に単回経口投与した。

各群の血漿中濃度推移を Figure 2-2 に，PK パラメータを Table 2-7 に示す。LCI699 の Cmax の幾何平均比は，肝機能障害の重症度が高いほど低下する傾向であった（健康被験者と比較して，軽度，中等度，及び重度の肝機能障害患者でそれぞれ 0.912，0.846，及び 0.798）。中等度及び重度の肝機能障害患者では，健康被験者と比較して AUCinf の増加が認められ，幾何平均比はそれぞれ 1.44 及び 2.66 であった。軽度肝機能障害患者での LCI699 の曝露量（Cmax 及び AUC）は，健康被験者の曝露量と同程度であった（Table 2-7）。

Figure 2-2　健康被験者，軽度，中等度，及び重度肝機能障害患者に LCI699 を単回投与したときの血漿中濃度推移（C2103 試験，PAS）



Source: 5.3.3.3-1-C2103 試験-Figure 14.2-1.1.1

平均値 ± 標準偏差，幾何平均値

Normal：健康被験者（n = 9），Mild：軽度（n = 8），Moderate：中等度（n = 8），Severe：重度（n = 7）

Table 2-7　健康被験者，軽度，中等度，及び重度肝機能障害患者に LCI699 を単回投与したときの PK パラメータ（C2103 試験，PAS）

				肝機能障害患者と健康被験者との比較			
						90%CI	
PK パラメータ	群	n[a]	調整幾何平均値	比較	幾何平均比	下限	上限
Cmax (ng/mL)	健康被験者	9	206				
	軽度	8	188	軽度 / 健康被験者	0.912	0.645	1.29
	中等度	8	174	中等度 / 健康被験者	0.846	0.598	1.20
	重度	7	164	重度 / 健康被験者	0.798	0.557	1.14
AUCinf (ng·h/mL)	健康被験者	9	1520				
	軽度	8	1300	軽度 / 健康被験者	0.860	0.569	1.30
	中等度	8	2180	中等度 / 健康被験者	1.44	0.950	2.18
	重度	7	4040	重度 / 健康被験者	2.66	1.73	4.09
AUClast (ng·h/mL)	健康被験者	9	1470				
	軽度	8	1280	軽度 / 健康被験者	0.869	0.569	1.33
	中等度	8	2140	中等度 / 健康被験者	1.45	0.953	2.22

				肝機能障害患者と健康被験者との比較			
			調整			90%CI	
PK パラメータ	群	n[a]	幾何平均値	比較	幾何平均比	下限	上限
	重度	7	3880	重度 / 健康被験者	2.64	1.70	4.09

Source: 5.3.3.3-1-C2103 試験-Table 11-4

a) n = 非欠測値の被験者数

2.2.2.2 C2104 試験（外国人健康被験者，腎機能障害）

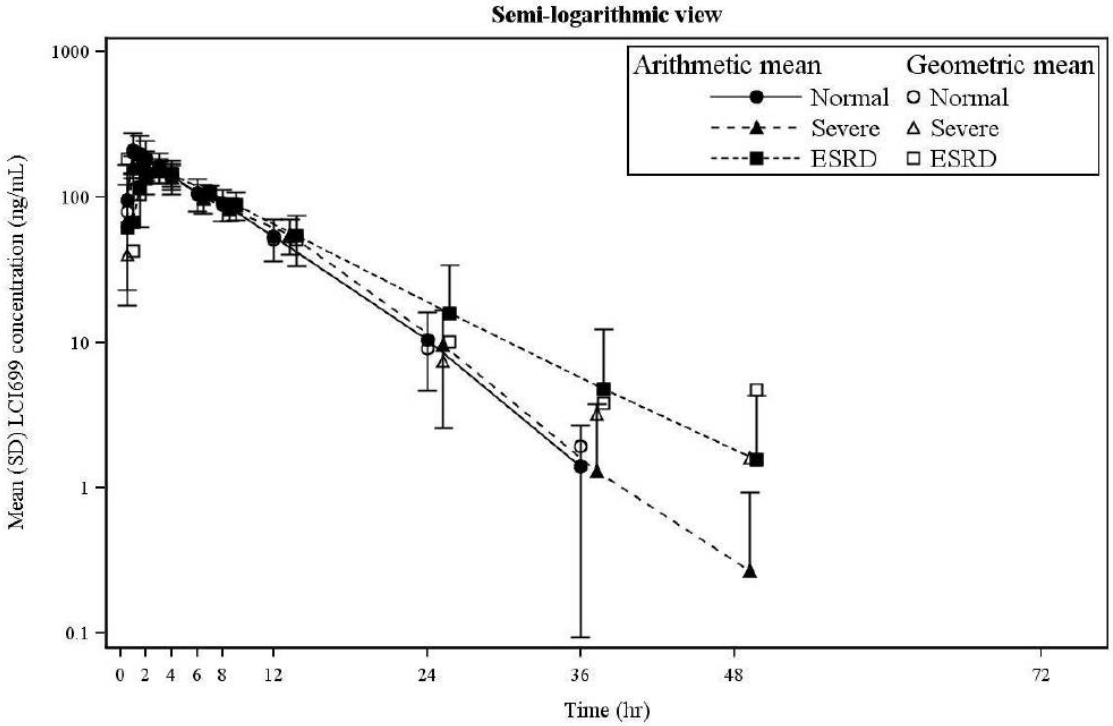
C2104 試験は，健康被験者と比較した場合の，異なる重症度の腎機能障害を有する被験者における LCI699 の PK 及び安全性を評価する，第 I 相，オープンラベル，多施設共同，単回投与，並行群間試験である。人種，年齢，性別，体重によって被験者をマッチングさせた。

本試験に登録した被験者の腎機能障害の程度は，推算糸球体濾過量（eGFR）を用いて軽度（60 ～ 89 mL/min/1.73 m^2），中等度（30 ～ 59 mL/min/1.73 m^2），重度腎機能障害（15 ～ 29 mL/min/1.73 m^2），並びに末期腎不全患者（15 mL/min/1.73 m^2 未満）に分類した。重度腎機能障害患者 6 名及び健康被験者 6 名が試験を完了した後に実施された中間解析から，重度腎機能障害患者と健康被験者の曝露量（AUClast 及び AUCinf）の差が 50%未満であり，腎機能障害患者で認められた安全性所見は既知の LCI699 の安全性プロファイルと一致することが示された。したがって，軽度及び中等度腎機能障害患者を対象としたパートは実施されなかった。

登録された合計 15 名の被験者（健康被験者 6 名，重度腎機能障害患者 6 名，末期腎不全患者 3 名）が試験を完了した。全被験者が，LCI699 30 mg を空腹時に単回経口投与した。

各群の血漿中濃度推移を Figure 2-3 に，PK パラメータを Table 2-8 に示す。健康被験者と比較して，Cmax は重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者で低い傾向であったが，LCI699 の AUC は 3 つの被験者群間で同程度であった。見かけのクリアランス（CL/F）値は 3 つの被験者群間で類似していた。CLr は，健康被験者と比較して，重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者の方が低かった（Table 2-8）。

Figure 2-3 健康被験者，重度腎機能障害患者，及び末期腎不全患者に LCI699 を単回投与したときの血漿中濃度推移（C2104 試験，PAS）



Source: 5.3.3.3-2-C2104 試験-Figure 14.2-1.1.1

平均値 ± 標準偏差，幾何平均値

Normal：健康被験者（n = 6），Severe：重度（n = 6），ESRD：末期腎不全（n = 3）

Table 2-8 健康被験者，重度腎機能障害患者，及び末期腎不全患者に LCI699 を単回投与したときの PK パラメータ（C2104 試験，PAS）

				腎機能障害患者と健康被験者との比較			
						90%CI	
PK パラメータ	群	n[a]	調整幾何平均値	比較	幾何平均比	下限	上限
Cmax (ng/mL)	健康被験者	6	207				
	重度	6	186	重度 / 健康被験者	0.899	0.732	1.10
	末期腎不全	3	171	末期腎不全 / 健康被験者	0.824	0.641	1.06
AUCinf (ng·h/mL)	健康被験者	6	1760				
	重度	6	1700	重度 / 健康被験者	0.964	0.751	1.24
	末期腎不全	3	1740	末期腎不全 / 健康被験者	0.992	0.731	1.35
AUClast (ng·h/mL)	健康被験者	6	1740				
	重度	6	1670	重度 / 健康被験者	0.961	0.747	1.24
	末期腎不全	3	1720	末期腎不全 / 健康被験者	0.989	0.727	1.35
CL/F (L/h)	健康被験者	6	17.1				
	重度	6	17.7	重度/健康被験者	1.04	0.809	1.33
	末期腎不全	3	17.2	末期腎不全/健康被験者	1.01	0.743	1.37

				腎機能障害患者と健康被験者との比較			
						90%CI	
PK パラメータ	群	n[a]	調整幾何平均値	比較	幾何平均比	下限	上限
CLr (L/h)	健康被験者	6	1.10				
	重度	6	0.613	重度/健康被験者	0.557	0.277	1.12
	末期腎不全	3	0.416	末期腎不全/健康被験者	0.378	0.161	0.888

Source: 5.3.3.3-2-C2104 試験-Table 11-4

a) n = 非欠測値の被験者数

2.2.3 薬物相互作用

2.2.3.1 C2102 試験（外国人健康被験者，CYP 基質に対する影響）

C2102 試験は，健康成人被験者を対象として， CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5 基質の PK に対する LCI699 の影響を検討する，単一施設，第 I 相，オープンラベル，単一固定順序，クロスオーバー，薬物相互作用試験である。

投与期 1 の投与日（1 日目）に，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被験者に単回投与した。投与期 2 の投与日（8 日目）には，被験者に LCI699（50 mg）を単回投与したのち，その 30 分後にプローブ基質カクテルを単回投与した。

LCI699 50 mg の単回経口投与が各基質の曝露量に及ぼす影響を Table 2-9 に要約した。その結果，50 mg の単回投与では，LCI699 は中程度の CYP1A2 阻害剤（カフェインの曝露量が 2.54 倍に増加），弱～中程度の CYP2C19 阻害剤（オメプラゾールの曝露量が 1.86 倍に増加），及び弱い CYP2D6 及び CYP3A4/5 阻害剤（デキストロメトルファン及びミダゾラムの曝露量がそれぞれ 1.54 倍及び 1.50 倍に増加）であることが示された（5.3.3.4-1-C2102 試験-11.4）。

Table 2-9 各基質曝露量の幾何平均比（LCI699 併用／非併用）及び 90%CI（C2102 試験，PAS）

	CYP1A2 (カフェイン)	CYP2C19 (オメプラゾール)	CYP2D6 (デキストロメトルファン)	CYP3A4/5 (ミダゾラム)
AUCinf	2.54 (2.34, 2.75)	1.86 (1.61, 2.15)	1.54 (1.40, 1.69)	1.50 (1.41, 1.59)
AUClast	2.33 (2.10, 2.59)	1.91 (1.74, 2.11)	1.48 (1.34, 1.63)	1.50 (1.41, 1.60)
Cmax	1.07 (0.988, 1.15)	1.61 (1.40, 1.84)	1.35 (1.21, 1.50)	1.47 (1.32, 1.62)

Source: 5.3.3.4-1-C2102 試験-Table 11-3，Table 11-7，Table 11-11，及び Table 11-15

2.2.3.2 C2108 試験（外国人健康被験者，経口避妊薬に対する影響）

C2108 試験は，コルチゾール補充療法の併用下で，健康成人女性に LCI699 30 mg を反復経口投与したときの経口避妊薬の PK に及ぼす影響を評価する単施設，オープンラベル，3 期，単一固定順序，薬物相互作用試験である。C2102 試験より LCI699 の CYP3A4/5 に対する弱い阻害が示

され，EES のようなステロイド経口避妊薬の代謝には CYP3A4 等の CYP 酵素が関与する。また，LCI699 は CS の治療薬として開発され，CS 患者の多くは女性であることから，LCI699 の経口避妊薬の PK に対する影響を評価することは臨床的に重要であった。

本試験では，投与期 1 の 1 日目に経口避妊薬（EES 30 µg 及び LVG 150 µg）を空腹時に単回経口投与した。投与期 2 では，8～19 日目にコルチゾール補充療法（ヒドロコルチゾン 20 mg/day）との併用で LCI699 30 mg を 1 日 2 回反復投与し，15 日目の空腹時に経口避妊薬を単回経口投与した。投与期 3 ではヒドロコルチゾンを段階的に減量した。

LCI699 の併用投与により EES の曝露量に影響はなかった（Table 2-10）。EES 単独に対する LCI699 併用投与時の AUClast 及び Cmax の幾何平均比（90%CI）は，それぞれ 1.03（0.962，1.11）及び 0.882（0.830，0.938）であった。

LCI699 の併用投与により LVG の曝露量に影響はなかった（Table 2-11）。LVG 単独に対する LCI699 併用投与時の AUClast 及び Cmax の幾何平均比（90%CI）は，それぞれ 1.02（0.916，1.13）及び 0.860（0.737，1.00）であった。

コルチゾール補充療法を受けている健康成人女性に LCI699 を経口避妊薬（EES 及び LVG を含む）と併用投与したとき，臨床的に意味のある薬物相互作用は観察されなかったことから，経口避妊薬は LCI699 と併用投与可能であり，適切に避妊できることが示唆される。

Table 2-10　LCI699 併用及び非併用時の EES の主要 PK パラメータ（C2108 試験，PAS）

				比較（LCI699 併用／経口避妊薬単独）		
					90% CI	
PK パラメータ	投与	n[a]	調整幾何平均値	幾何平均比	下限	上限
AUClast (pg·h/mL)	経口避妊薬単独	24	537			
	LCI699 併用	19	556	1.03	0.962	1.11
Cmax (pg/mL)	経口避妊薬単独	24	59.8			
	LCI699 併用	19	52.8	0.882	0.830	0.938

Source: 5.3.3.4-2-C2108 試験-Table 11-3

a) n = 非欠測値の被験者数

Table 2-11 LCI699 併用及び非併用時の LVG の主要 PK パラメータ（C2108 試験, PAS）

				比較（LCI699 併用／経口避妊薬単独）		
					90% CI	
PK パラメータ	投与	n [a]	調整幾何平均値	幾何平均比	下限	上限
AUClast (pg·h/mL)	経口避妊薬単独	24	42300			
	LCI699 併用	19	43000	1.02	0.916	1.13
Cmax (pg/mL)	経口避妊薬単独	24	3800			
	LCI699 併用	19	3270	0.860	0.737	1.00

Source: 5.3.3.4-2-C2108 試験-Table 11-4

a) n = 非欠測値の被験者数

2.2.4 Thorough QT/QTc 試験（C2105 試験）

C2105 試験は，健康被験者を対象として LCI699 が心室再分極に及ぼす影響を評価する，4 期 Williams' square クロスオーバーデザインの単一施設，第 I 相，ランダム化，プラセボ・実薬対照，二重盲検の Thorough QT/QTc 試験である。本試験では，LCI699 10 mg，LCI699 150 mg，プラセボ，及びモキシフロキサシン 400 mg の 4 つを，それぞれに十分な休薬期間を設けて順次投与した。非臨床試験及び臨床試験からの予備的な QT/QTc データより，治療用量より顕著に高い用量では LCI699 により QT 間隔の延長が生じることが予想されていた。

本試験では臨床用量を上回る用量として，最大用量 30 mg の 5 倍に相当する 150 mg を選択した。LCI699 の T1/2 は約 4 時間と短く，1 日 2 回反復投与で蓄積はほとんど認められないことから，150 mg を単回投与時の曝露量は 30 mg の 5 倍程度になると推測される。また，日本人と外国人の PK の比較から，日本人は外国人に比べて曝露量が高くなることが示されているものの，その差は 2 倍未満であることから（3.2.4 項），外国人に 150 mg を単回投与したときの曝露量は，日本人に最大用量である 30 mg 反復投与時の曝露量を 2 倍以上上回ると考えられる。したがって，本試験は日本人の最大曝露量を十分に上回る曝露量で評価されていると考えられることから，外国人を対象とした QT/QTc 評価試験の成績を日本人のリスク評価に用いることは可能と判断した。

線形混合効果モデルを用いてモキシフロキサシン投与後のプラセボで調整した QTcF のベースラインからの変化量を解析した結果，本試験の検査感度が確認された。

LCI699 10 mg では QT 延長作用は認められなかった。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）であり，ΔΔQTcF の 90%CI の上限値はいずれの時点でも 10 ms 未満であった（5.3.4.1-1-C2105 試験-Table 11-3，Treatment A）。

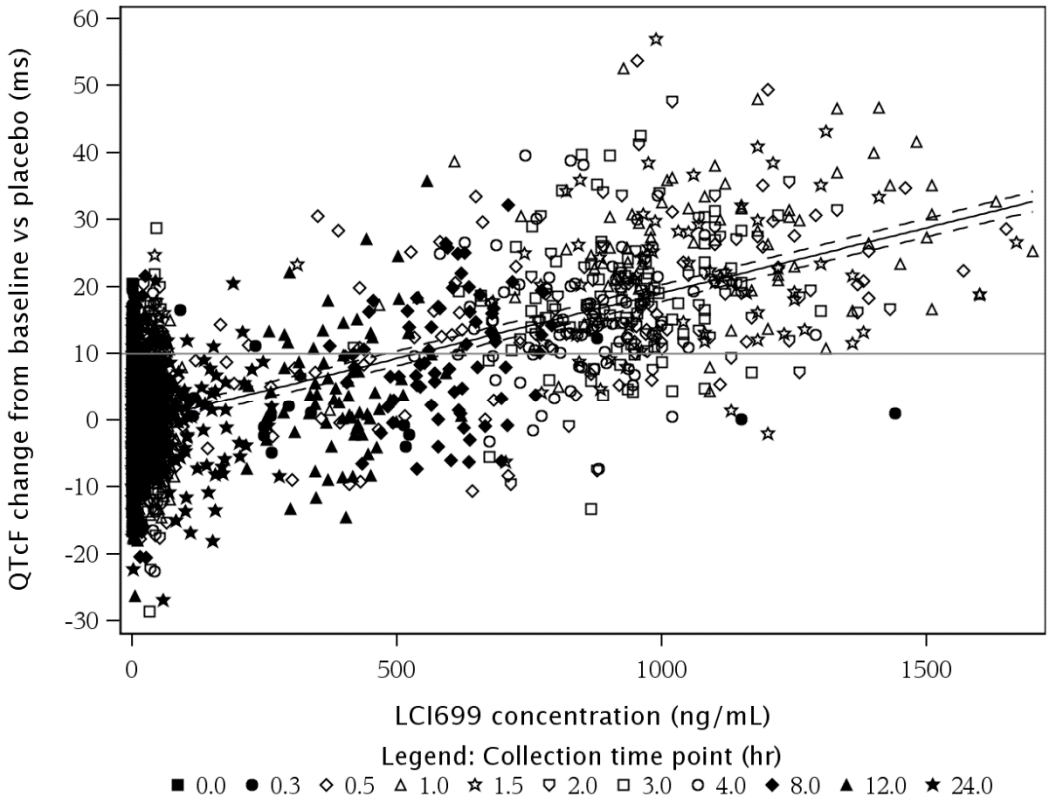
最大臨床用量 30 mg の 5 倍である LCI699 150 mg では QT 延長作用が認められ，ΔΔQTcF の最大値は投与 1 時間後で 25.38 ms（90%CI：23.53，27.22）であった。ベースライン QTcF 値を共変量に含む線形混合効果モデルに基づいて濃度-反応関係の回帰分析を行った結果，LCI699 濃度とベースラインからの QTcF 変化量のプラセボとの差の間に正の相関が示された（Figure 2-4）。

QTcF 値が 500 ms 超，又はベースラインから 60 ms 超増加した被験者はいなかった。また，LCI699 10 mg 又は 150 mg 投与時の心拍間隔（QRS，PR，又は HR）及び血圧に用量に依存した作用は観察されなかった。

LCI699 10 mg 及び 150 mg の単回投与では，曝露量が用量比を上回って増加し，Cmax の幾何平均値（%CV）は，投与 1 時間後でそれぞれ 57.9 ng/mL（25.2%）及び 1190 ng/mL（18.5%）であった。AUCinf の幾何平均値（%CV）は，それぞれ 359 ng·h/mL（28.2%）及び 12200 ng·h/mL（19.4%）であった（5.3.4.1-1-C2105 試験-Table 11-6）。

LCI699 濃度と血清中コルチゾール値に負の相関が認められ，LCI699 150 mg 投与後の Cmax 平均値 1210.66 ng/mL でのプラセボで調整したコルチゾールのベースラインからの平均変化量の予測値は−40.22 nmol/L（90%CI：−55.66，−24.78；5.3.4.1-1-C2105 試験-Table 14.3-8.10）であった。LCI699 濃度に対する傾きは−0.04［90%CI（−0.05，−0.03），$p < 0.0001$，5.3.4.1-1-C2105 試験-Table 14.3-9.10］であった。

Figure 2-4　ベースラインからの QTcF 変化量のプラセボとの差及び血漿中 LCI699 濃度の関係（C2105 試験，ECG 解析セット）



Source: 5.3.4.1-1-C2105 試験-Figure 11-6

ベースラインからの QTcF 変化量のプラセボとの差 = 95.2687 - 0.2322 × QTcF ベースライン値 + 0.0195 × LCI699 濃度 + 被験者（被験者はランダム効果）

直線及び点線は回帰直線の平均値及び 90%CI を，水平線は潜在的懸念レベルの 10 ms を示す。

2.3　患者を対象とした試験

CD 又は CD 以外の CS 患者を対象とした 3 つの臨床試験で，PK 及び PD 評価を実施した。これらの試験の詳細は「2.7.3 臨床的有効性」「2.7.4 臨床的安全性」に記載し，本項では主に PK の結果を示す。

2.3.1　CD 患者（C2201 試験，国際共同試験）

C2201 試験は，CD 患者を対象に LCI699 の 10 週間投与時及びその後 12 週間投与時の安全性／忍容性及び有効性を評価する PoC，オープンラベル，単群，強制漸増，多施設共同試験である。本試験のパート 2 は，コア期及び任意の継続期を有する。

パート 1（10 週間，N = 12）

10 週間の投与後の主要解析の結果，LCI699 はコントロール不良の CD 患者において UFC 値を効果的に低下し，忍容性も良好であることが示され，Proof of Concept が確立された。IC50 を上

回る血漿中濃度に一時的に達すると予想される開始用量として 1 日 2 回 2 mg の用量が選択された。投与量は，C2201 試験開始前に利用可能であった毒性データに基づいて，最大 1 日 2 回 50 mg までの増量が計画された。

パート 2（22 週間 + 任意の継続期，N = 19）

本試験の治験実施計画書を改訂し，LCI699 の長期安全性及び有効性を評価するために 22 週間の投与期（パート 2，コア期）及び任意の継続期（パート 2，継続期）を追加した。新規患者 15 名（拡大コホート）及び以前にパート 1 に参加した 4 名の患者（追跡調査コホート）が参加した。パート 2 コア期の主な有効性解析は，投与 10 週時及び 22 週時に行った。拡大コホートの患者は，LCI699 2 mg 又は UFC が 3 × ULN を超える場合は 5 mg から投与開始した。追跡調査コホートの患者は，パート 1 の治療期間中に有効かつ忍容性が良好であった用量よりも一段階低い用量で投与開始した。

12 名の患者で実施したパート 1 の 10 週時解析に基づくと，LCI699 のトラフ濃度の個別値の範囲は 0.336 ng/mL（2 mg を 1 日 2 回投与）～204 ng/mL（50 mg を 1 日 2 回投与）であった（5.3.5.2-1-C2201 試験-11.4.4）。

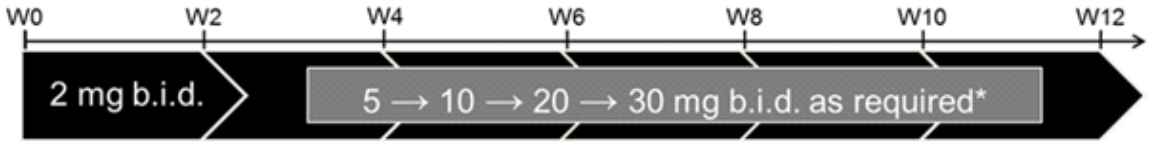
パート 2 の 22 週時解析の結果，AUC0-6h,ss，AUC0-12h,ss，Cmax,ss，Ctrough,ss の平均値は，LCI699 の投与の増加に伴い用量比をわずかに上回って増加した。Tmax,ss の中央値は 1.5 時間であった（5.3.5.2-2-C2201 試験-11.4.7）。

2.3.2 CD 患者（C2301 試験，国際共同第 III 相試験）

C2301 試験は，CD 患者を対象に LCI699 の安全性及び有効性を評価する，24 週間の単群，オープンラベルの用量漸増及び投与期後の二重盲検，ランダム化治療中止（Randomized withdrawal, RW）デザインの第 III 相多施設共同試験である。本試験は，4 つの投与期及び任意の継続期から構成される。

C2301 試験の第 1 期（1～12 週時）は，Figure 2-5 に示すように個々の患者ごとに LCI699 の用量漸増を単群，オープンラベルで実施した。用量調節は，3 回の 24 時間 UFC 値の平均値（mUFC）に基づいて行った。用量漸増中は，2 週間ごとに尿サンプルを 3 回採取したが，3 回目の尿サンプルは，可能な限り来院前日に採取することとした。mUFC が基準値上限を上回る場合（> ULN）は増量，mUFC が基準値下限を下回る場合（< LLN）又は患者に症状があり mUFC が基準値範囲の下側にある場合は減量した。mUFC が基準値範囲内であり，かつ患者が低コルチゾール症又は副腎機能不全の徴候又は症状を示さない場合，用量を維持した（5.3.5.1-1-C2301 試験-9.1）。

Figure 2-5 第 1 期の用量漸増概略（C2301 試験）



Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験-Figure 9-2

第 2 期（12 週超～24 週時）の LCI699 の有効性及び安全性は，第 1 期で決定した治療用量で評価した。

第 3 期は，二重盲検プラセボ対照 RW 期間（26 週超～34 週時）とした。

第 4 期は，単群のオープンラベル療法（34 週超～48 週時）とした。34 週目の終わりに，全例がオープンラベルで LCI699 の投与を受けた。

2.3.2.1 PK の結果

中国で登録した中国人患者 4 名を対象に，投与後 12 時間まで頻回の PK 採血を実施し，ノンコンパートメント解析を用いて個々の血漿中濃度推移から PK パラメータを算出した。他のすべての患者については，投与後 2 時間まで又は投与後 4 時間までのスパース採血のみを実施したため，これらの患者では PK パラメータを算出するためのノンコンパートメント解析は実施しなかった。

中国人患者 4 名の PK 解析において，最大用量は 7 mg，T1/2 の平均値は約 4 時間，Tmax の中央値は約 1.5～2.0 時間であった（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-5.3 及び Table 14.2-5.4）。中国人以外の患者での要約統計量から，Cmax 及び Ctrough 値は用量の増加に伴って上昇した（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 11-16）。

2.3.2.2 線形混合モデルを用いた PK の共変量解析

Ctrough の線形混合モデル解析より，人種（白人，アジア人，黒人，その他）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）が統計的に有意な共変量として同定された（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-4.5）。この共変量解析から以下が示唆された。

- ベースライン時の GGT 値が高い患者は，Ctrough が高い［たとえば，GGT の 2 倍の増加（すなわち GGT の 100%の増加）に対して約 16%上昇］
- アジア人患者は白人患者と比較して Ctrough が約 86%高い

Cmax の線形混合モデル解析より，体重，人種，及び性別が統計的に有意な共変量として同定された（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-4.5）。この共変量解析から以下が示唆された。

- 体重が低い患者は Cmax が高い（たとえば，体重 40 kg の減少で約 27%上昇）
- アジア人患者は，白人患者と比較して Cmax が約 43%高い
- 女性患者は男性患者と比較して Cmax が約 21%高い

2.3.2.3 曝露量-反応解析

C2301 試験では，ベースラインからのコルチゾール値（尿及び血清）の低下と LCI699 曝露量（Cmax，Ctrough，Cavg）との間に曝露量-反応関係が認められた。しかしながら，本試験ではコルチゾール値を基準値範囲内に維持するために個々の患者で用量を増減したため，曝露量とコルチゾール値の解析から用量の妥当性を説明することには限界がある。C2301 試験では安全性評価項目に関する曝露量-反応解析も検討しており，それらの結果を 3.4 項に示す。

2.3.3 CD 以外の CS 患者（C1201 試験，国内試験）

C1201 試験は CD 以外の CS 患者を対象とする単群，オープンラベル，用量漸増，第 II 相の多施設共同国内試験であり，12 週間の用量漸増期である第 1 期，第 1 期で決定された用量で継続投与する 36 週間の第 2 期，及び任意の継続期から構成された。計 9 名の日本人患者が登録された。

第 1 期（1～12 週）は，安定した治療用量を達成し，LCI699 の有効性及び安全性を評価するための用量漸増期間である。第 2 期（12～48 週）は，有効性の持続性を評価し，長期安全性を評価するための期間である。任意の継続期（48 週以降）は，患者が継続投与により臨床的ベネフィットが得られると判断された場合に継続することを可能とした。

2.3.3.1 PK の結果

各時点における LCI699 の血漿中濃度データを実投与量の用量別に要約した（5.3.5.2-3-C1201 試験-Table 14.2-4）。投与前の濃度データの約半数は，事前に規定した許容時間範囲から逸脱したため，解析から除外した。被験者数が限られているため結果の解釈は慎重に行うべきであるものの，LCI699 の投与後 1～2 時間での血漿中濃度は，用量の増加に伴って増加する傾向が示された。その幾何平均値は，1，2，3，及び 5 mg でそれぞれ 2.45～10.9，2.87～13.9，21.1～23.2，及び 18.9～37.8 ng/mL であった（5.3.5.2-3-C1201 試験-11.4.1.4）。

2.3.3.2 有効性及び安全性に関する探索的 PK/PD（曝露量-反応）解析

C1201 試験の患者データから LCI699 の曝露量と反応（有効性及び安全性）との関係を検討した（5.3.5.2-3-C1201 試験-Figure 14.2-8 及び Figure 14.2-9）。LCI699 の曝露量と mUFC のベースラインからの変化率に関係性は認められなかった。LCI699 濃度と QTcF のベースラインからの変化量との関係は，その傾き［推定値（90%CI）：-0.56（-0.98，-0.13）］に基づくと臨床的に意味のあるものではないと考えられた。被験者数が限られているため，結果の解釈には注意が必要である。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態

3.1.1 吸収

LCI699 の受動的な膜透過性については，ヒト Caco-2 細胞単層膜を用いて Papp が 155×10^{-5} cm/min 超と推定された。この高い透過性と pH に依存しない高い溶解性から，LCI699 は BCS クラス I 化合物であると考えられる。したがって，LCI699 の吸収は，バイオアベイラビリティを制限する要因ではないと考えられる。

LCI699（カプセル剤）は，健康被験者を対象として空腹時に単回経口投与（3～200 mg）したとき，約 1 時間の Tmax で速やかに吸収された。Table 2-3 及び Figure 2-1 に示したように，Tmax は用量にかかわらず一定であった。

ヒト ADME を評価した C2101 試験において，糞中に回収された放射能の投与量に対する割合が 1.58%と低かったことから，LCI699 の吸収率は高いと考えられる。尿中排泄率の平均値は 90.6%であり，そのうち未変化体は 5.19%であった（5.3.3.1-3-C2101 試験-11.4.4.6）。

母集団 PK 解析から，LCI699 は経口投与後速やかに吸収され，Tmax 中央値は 1.1 時間であることが示唆された（5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-Addendum 1）。LCI699 のバイオアベイラビリティは，用量，人種（日本人対外国人，アジア人対非アジア人），及び体重によって影響された。A2101 試験及び母集団 PK 解析の結果，LCI699 の曝露量は臨床用量範囲において用量比をわずかに上回って増加することが示された（3.1.6 項）。曝露量に対する体重の影響は無視できると考えられた（3.2.3 項）。日本人で推定されたバイオアベイラビリティは外国人に比べて約 20%高く，このことから定常状態の AUC 及び Cmax は日本人の方が高かった（3.2.4 項）。

3.1.1.1 製剤間の比較

LCI699 は，開発初期にカプセル剤（硬ゼラチンカプセル）として製剤化され，第 I 相及び第 II 相臨床試験で使用された。その後，カプセル剤を錠剤（フィルムコーティング錠）に変更し，開発後期の第 I 相試験及び第 II 相試験，並びに第 III 相臨床試験で使用した。

カプセル剤とフィルムコーティング錠の *in vitro* 溶出データに基づくと，いずれの剤形及び用量においても，非常に速やかに溶出する基準（15 分で Q > 85%）を満たした。LCI699 のカプセル剤及び錠剤はいずれも，極めて速やかに溶出する製剤に分類された。

健康被験者を対象とした A2101 試験，C2103 試験，及び C2104 試験の結果から，カプセル剤と錠剤の比較を行った。LCI699 30 mg を単回投与後の A2101 試験のカプセル剤，C2103 試験の錠剤，C2104 試験の錠剤の AUCinf の幾何平均値（幾何平均 CV%）は，それぞれ 1790（11.5），1520（27.9），1760（29.7）ng·h/mL であった。Cmax の幾何平均値（幾何平均 CV%）は，それぞれ 247（16.9），206（18.9），207（28.6）ng/mL であった。したがって，LCI699 の曝露量は錠剤

とカプセル剤で同程度であった。また，LCI699 の PK に対する製剤の影響を母集団 PK 解析で評価した結果，製剤は有意な共変量ではないことが示された（5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-5.4.3）。

C2301 試験及び C1201 試験において LCI699 の安全性及び有効性を評価するために用いた製剤（錠剤）は，市販予定製剤と同一である。

3.1.2 食事の影響

食事の影響の探索的評価のため，カプセル剤を用いたヒト初回投与試験（A2101 試験）において， LCI699 100 mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの PK を比較した。高脂肪食摂取時に LCI699 を投与すると，AUCinf 及び Cmax はそれぞれ 14%［幾何平均比 0.86；90%CI（0.70，1.04）］及び 25%［幾何平均比 0.75；90%CI（0.50，1.12）］低下した。Tmax 中央値は空腹時の 1 時間から高脂肪食摂取時の 2.5 時間に遅延した。空腹時及び高脂肪食摂取時の AUCinf（平均値 ± 標準偏差）は，それぞれ 9799 ± 1704 及び 8202 ± 671 ng·h/mL であった。空腹時及び高脂肪食摂取時の Cmax（平均値 ± 標準偏差）は，それぞれ 939 ± 201 及び 739 ± 97 ng/mL であった（5.3.3.1-1-A2101 試験-Table 11-6）。この結果を踏まえ，第 II 相及び第 III 相試験において LCI699 は食事の有無にかかわらず投与可能と判断した。

C1101 試験では，健康被験者を対象に最終製剤である錠剤を用いて食事の影響を評価した。高脂肪食摂取時に LCI699 30 mg を単回経口投与したとき，AUCinf 及び Cmax は，空腹時投与と比べそれぞれ 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。Tmax 中央値は空腹時の 1.5 時間から高脂肪食摂取後の 2.5 時間に遅延した（5.3.1.1-1-C1101 試験-Table 11-4）。これらの結果は A2101 試験と一致しており， LCI699 は食事の有無にかかわらず投与可能であると考えられる。

3.1.3 分布

LCI699 の血球移行性及び血漿蛋白結合を *in vitro* で評価した結果，ヒトを含むすべての試験動物種において濃度に依存しなかった（2.1.1 項）。ヒト ADME 試験における総放射能の血液／血漿中濃度比（平均値 ± 標準偏差）は 0.88 ± 0.03 であり，*in vitro* で測定した LCI699 の血液／血漿中濃度比 0.85 ± 0.07 と一致した。LCI699 の *in vitro* 血漿蛋白結合率は，ヒト（平均 36.7%）を含む全動物種で低かった（26.6%～36.7%）。

LCI699 の見かけの分布容積（Vz/F）は中央値として 101 L であった（5.3.3.1-3-C2101 試験-Table 11-6）。母集団 PK 解析（5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-Table 5-7）より，見かけの分布容積は中央コンパートメント（Vc/F）で 107 L，末梢コンパートメント（Vp/F）で 326 L と推定された。

3.1.4 代謝

In vitro ヒト肝細胞における LCI699 の代謝速度は遅く，動物種間で同程度であった。ヒト肝細胞での主要な代謝経路は，直接グルクロン酸抱合及び酸化（mono-oxygenation）であった（2.1.2 項）。

ヒト ADME 試験（C2101 試験）からの LCI699 のクリアランス経路，並びに *in vitro* 酵素反応表現型試験から，被相互作用薬としての LCI699 の薬物相互作用の可能性を検討した。

ヒトにおいて，LCI699 の全身クリアランスに 25%以上寄与する単一の酵素は認められなかった（Figure 3-1）。CYP を介した経路（M24.9，M15，及び M19.9）は，LCI699 の全身クリアランスの約 26%を占めたが， M24.9 の生成には 3 つの CYP 分子種が関与した。ヒトでのこの消失経路に対する CYP 分子種の相対的寄与率は，約 11.7%（CYP3A4），約 8.07%（CYP2D6）及び約 6.25%（CYP2B6）と推定された。3 つの CYP 分子種すべてを同時かつ完全に阻害すると，AUC が約 26%増加する可能性がある。UGT 分子種（UGT1A4，UGT2B7，及び UGT2B10）の相対的寄与率は約 18.8%と推定された。3 つの UGT 分子種が同時かつ完全に阻害されると仮定すると，AUC は約 19%増加すると予想される。これらの AUC 増加は，臨床試験で認められた LCI699 曝露量のばらつき（8%～41%）の範囲内であり，臨床的に意味があるものではないと考えられる。

ヒト ADME 試験において投与量の約 80%が代謝物として排泄されたことから，ヒトでの LCI699 の消失経路で最も重要なものは代謝であると考えられた。血漿中の最も豊富な循環代謝物は LXB168（M34.5，LCI699 の二酸化代謝物）であり，血漿中放射能の AUC0-48h 値に対し平均 51%を占めた。ヒト血漿中での他の 2 つの循環代謝物は，LWP114（M16.5，LCI699 の直接グルクロン酸抱合体）及び LFD085（M24.9，LCI699 の一酸化代謝物）であり，血漿中総放射能の AUC0-48h に対する平均寄与率は，それぞれ 9.4%及び 6.8%であった。

投与された放射能の大部分が排泄された尿中の代謝物プロファイルに基づくと，主な代謝反応は以下のとおりである：（i）直接グルクロン酸抱合による M16.5，（ii）ピロリジン環の水酸化による M24.9，（iii）N-メチル化による M23.1，（iv）リボース抱合による M20.8 の生成。別の第 I 相代謝反応として，イミダゾール環が代謝され，ヒト血漿中で最も豊富な循環代謝物である LXB168 が生成した。代謝物 LXB168 は未変化体（M34.5）及びグルクロン酸抱合体（M22）として尿中に排泄された。

In vitro 試験より，LXB168 は 16 μM までの濃度でアルドステロン合成酵素，CYP11B1，又はアロマターゼ活性を阻害しないことが示された。これらの酵素に対する薬理作用又はオフターゲット阻害に対する M24.9 及び M16.5 の寄与は，酵素阻害及び体内での生成量に基づきほとんどないと推定された（2.6.4-5.2.1 項）。

ヒトで排泄された代謝物及び親薬物の要約（投与量%及び 100%に標準化したもの）を Table 3-1 及び Figure 3-1 に示す。100%への標準化は，投与量回収率の平均値 92.2%（5.3.3.1-3-C2101 試験-Table 11-11）に基づいて行った。排泄された代謝物の同定，HLM での *in vitro* 反応の表現型分析，ヒト組換え CYP（rhCYP），及びヒト組換え UGT（rhUGT）とのインキュベーション（5.3.2.2-1-DMPK R1200477-02）に基づき，消失経路及び関与する酵素を推定した。Figure 3-1 に示した非 CYP 介在性経路（non-CYP）は本質的に酸化であるが，これらの代謝物は HLM や個々の rhCYP では検出されなかった。

Table 3-1 ヒト ADME 試験に基づく消失経路の寄与

代謝物又は LCI699	想定される反応	関与が想定される酵素又は経路	排泄量（投与量%の平均値）	排泄量（100%に標準化）[a]
尿				
非 CYP 介在性経路：				
M10	酸化，+3O，+4H	おそらく非 CYP（HLM 又は個々の rhCYP では認められない）	2.47	2.68
M6	M16.4B に続く反応	非 CYP	3.37	3.66
M16	M16.4B に続く反応	非 CYP	1.77	1.92
M16.4B	イミダゾール環の代謝（開環）	おそらく非 CYP（HLM 又は個々の rhCYP では認められない）	2.87	3.11
M16.5	直接 N-グルクロニド	UGT1A4，UGT2B7，UGT2B10	17.3	18.8
M18B	リボース結合体+O	非 CYP[b]	7.87	8.54
M20.8	リボース結合体	非 CYP	2.28	2.47
M23.1	N-メチル化	非 CYP	4.35	4.72
M22	M34.5 のグルクロニド	非 CYP	12.6	13.7
M34.5 (LXB168)	二酸化 LCI699	非 CYP（HLM 又は個々の rhCYP では認められない）	0.81	0.879
LCI699	n.a.	n.a.	5.19	5.63
CYP 介在性経路：				
M15	M24.9 に続く反応	一次反応は CYP 介在性	7.23	7.84
M19.9	おそらく M24.9 に続く反応，一酸化 LCI699 のグルクロン酸抱合体	おそらく一次反応は CYP 介在性	5.97	6.48
M24.9	水酸化（ピロリジン環）	CYP3A4 (45%)，CYP2D6 (31%)，CYP2B6 (24%)	10.8	11.7
糞	特徴づけられていない	非 CYP と推定される	1.58	1.71
その他	特徴づけられていない	割り付けられない放射能	5.74	6.23
合計%			92.2	100
総 UGT%		UGT1A4，UGT2B7，UGT2B10		18.8
総 CYP%		CYP3A4 (45%)，CYP2B6 (24%)，CYP2D6 (31%)		26.0 = 11.7 CYP3A4 8.07 CYP2D6 6.25 CYP2B6

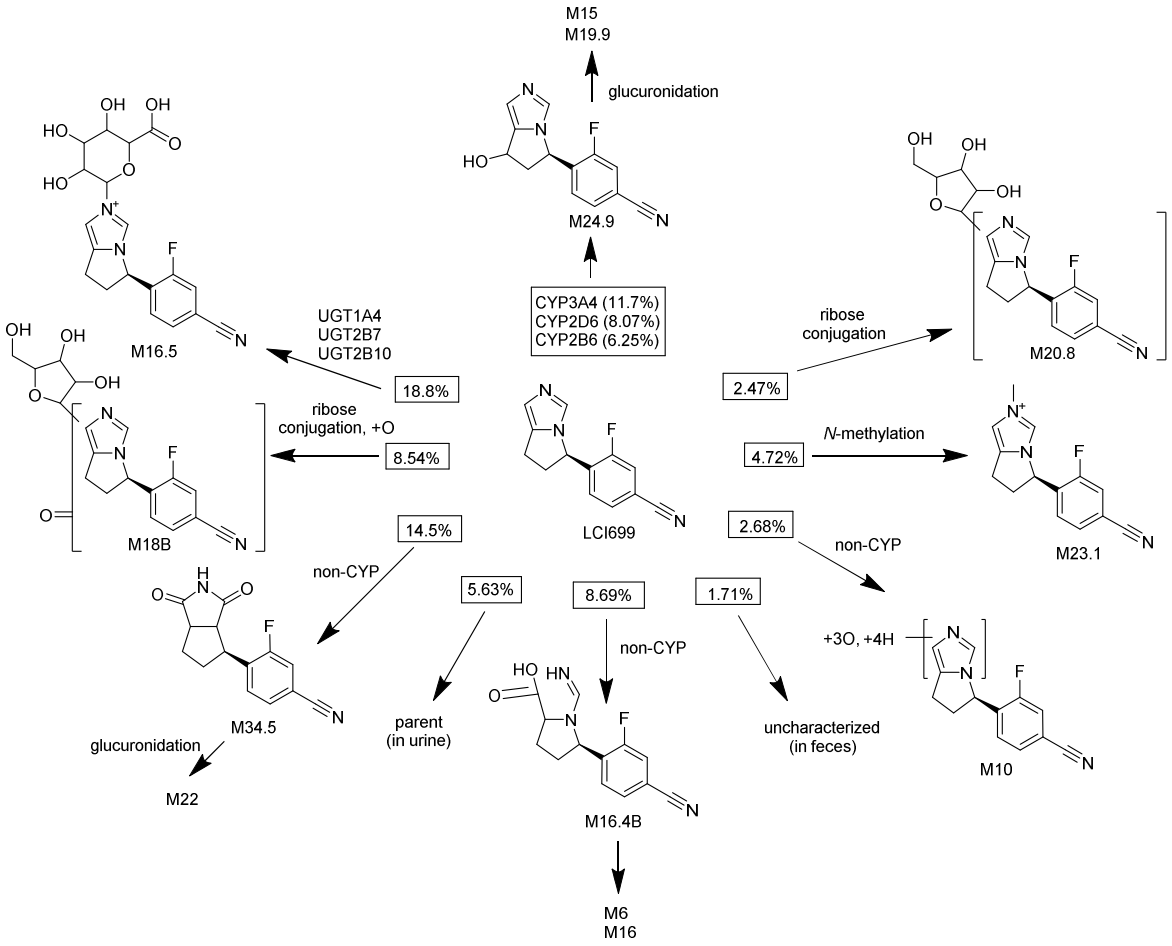
Source: 5.3.2.2-2-DMPK R1600650-Table 6-1

n.a.：該当なし，HLM：ヒト肝ミクロソーム，rhCYP：ヒト組換え CYP

a) 平均投与量回収率 92.2%に基づく

b) LC-MS/MS のデータに基づくと，酸素付加の位置が M24.9 と異なるため，CYP を介した反応により生成した可能性は低い。

Figure 3-1　　ヒトにおける LCI699 の代謝



Source: 5.3.2.2-2-DMPK R1600650-Figure 7-1

ボックス内のパーセント値は，特定の代謝又は排泄経路で消失した投与量%の平均値を，（C2101 試験の平均投与量回収率 92.2%に基づき） 100%に標準化したものである。
非 CYP 介在性経路（non-CYP）は本質的に酸化であるが，これらの代謝物は HLM 又は個々の rhCYP では検出されなかった。

3.1.5　　排泄

ヒト ADME 試験（C2101 試験）のデータから，LCI699 の放射能の大部分は尿中に排泄され（平均で投与量の 90.6%），糞中に排泄されたのはわずか（平均で投与量の 1.58%）であった。未変化体として尿中に排泄された量は少なかった（平均で投与量の 5.19%）ことから，ヒトでの主要な消失経路は代謝であることが示唆された（2.2.1.3 項）。

C2101 試験において，LCI699 を 50 mg 単回投与後の CL/F の中央値は 17.1 L/h（範囲：14.2～17.8 L/h）であった（5.3.3.1-3-C2101 試験-11.4.2）。LCI699 の T1/2 の中央値は 3.98 時間（範囲：

3.53～50.9 時間）であった。母集団 PK 解析から，CL/F は 2～30 mg の用量範囲（1 日 2 回投与）で 16.4 L/h（95%CI：14.9～18.1）と推定された（5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-Table 5-7）。

3.1.6 用量比例性

健康被験者を対象とした A2101 試験において，パワーモデル（$Y = a \times 用量^{b}$，Y は Cmax 又は AUC）を用いて用量比例性を評価した。単回投与（3～200 mg）及び反復投与（0.5～10 mg）データを用いた解析で，指数 b が 1 より有意に大きかったことから，LCI699 曝露量の増加は，検討した用量範囲で用量比をわずかに上回ることが示唆された（5.3.3.1-1-A2101 試験-11.4.7）。

Emax モデルを用いた母集団 PK 解析に基づくと，LCI699 のバイオアベイラビリティは用量に依存して増加すると考えられる。母集団 PK 解析により推定されたバイオアベイラビリティは，70 kg の非アジア人患者に関して，用量 2 mg で約 51%，最大用量 30 mg で 77%であった。母集団 PK 解析に基づく予測曝露量（AUCss，Cmax,ss）を Table 3-2 に示す。母集団 PK 解析により予測した AUCss 及び Cmax,ss は，1～30 mg の用量範囲で用量比をわずかに上回って増加した（5.3.3.5-1-母集団 PK 解析）。

患者試験で実施された個々の患者での用量漸増法に基づくと，有効性，安全性，及び忍容性を踏まえて用量を調節できるため，この用量比をわずかに上回る曝露量の増加は臨床的に問題となるものではない。

Table 3-2 母集団 PK 解析に基づく予測曝露量（AUCss 及び Cmax,ss）

PK パラメータ	用量 (mg)	中央値	CV%	最小値	最大値
AUCss (ng·h/mL)	1	25.52	36.59	2.54	75.35
	2	59.42	35.26	8.84	157.94
	5	178.14	33.98	43.20	419.09
	10	394.83	33.26	132.90	922.27
	20	858.25	32.56	283.51	1973.00
	30	1372.25	32.60	463.47	3877.97
Cmax,ss (ng/mL)	1	4.44	25.71	0.45	9.64
	2	10.10	23.97	1.57	20.19
	5	29.93	22.64	7.65	53.54
	10	65.98	22.03	23.64	117.02
	20	143.30	21.53	54.81	253.48
	30	232.26	22.63	102.62	495.21

Source: 5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-Addendum 1-Table 5-1

3.1.7 反復投与

健康被験者に LCI699 を 0.5～10 mg の用量で 1 日 1 回 14 日間投与し，定常状態の PK を検討した（A2101 試験）。全体として，14 日目の LCI699 の血漿中濃度は，1 日目の濃度と同程度であった。2～11 日目に測定したトラフ濃度より，2 日目までに定常状態に達することが示された。初回投与後と最終投与後の T1/2 は同程度であり，3～5 時間であった。初回投与後と最終投与後

の AUC 値の比較から accumulation index は 0.85～1.32 であったことから，明確な蓄積又は自己誘導はないことが示唆される（5.3.3.1-1-A2101 試験-Table 11-7）。

A2102 試験では，白人及び日本人のいずれの被験者においても，LCI699（用量範囲 0.25～1 mg）を 1 日 2 回 13 日間（2～14 日目）投与したときの累積係数は 0.8～1.1 であり，反復投与後の累積は認められなかった。Tmax は 1～2 時間，反復投与 14 日目の T1/2 は 4～5 時間であった（5.3.3.1-2-A2102 試験-Table 11-6 及び Table 11-7）。

健康被験者に LCI699 を 30 mg の用量で 1 日 2 回 12 日間（8～19 日目）投与し，定常状態の PK を検討した（C2108 試験）。15 日目の LCI699 の PK パラメータは，これまでの健康被験者を対象とした 30 mg 投与での試験結果と一致していた。15 日目の LCI699 の AUCtau は幾何平均値として 1620 ng·h/mL であり，C2103 試験及び C2104 試験における健康被験者に LCI699 を 30 mg で単回投与したときの AUCinf と同程度であった（Table 2-7 及び Table 2-8）。

母集団 PK 解析に基づくと，AUC に基づく単回投与に対する定常状態の平均累積係数は約 1.3 であり，2～30 mg の用量範囲（1 日 2 回投与）のすべての用量で同程度であった（5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-Addendum 2-Table 5-2）。

3.1.8 母集団 PK 解析

個々の臨床試験からの PK 解析に加えて，健康被験者及び CD 患者を対象とした試験成績を統合し母集団 PK 解析を実施した。

母集団 PK 解析には，健康被験者（A2101 試験，A2102 試験，C1101 試験，C2103 試験，C2104 試験，C2105 試験）及び LCI699 を投与した CD 患者（C2201 試験，C2301 試験）の PK データが含まれた。414 名からの 8936 の LCI699 濃度データを解析に用いた（5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-Table 5-1）。肝機能障害試験（C2103 試験）及び腎機能障害試験（C2104 試験）については，臓器機能が正常な健康被験者のデータのみを用いた。日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験（C1101 試験）については，空腹時条件下でのデータのみを用いた。共変量として，疾患（健康被験者対患者），年齢，体重，除脂肪体重，性別，人種（日本人対外国人，アジア人対非アジア人），及び用量を検討した（5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-5.3.2）。

経口投与後の LCI699 の PK は，用量依存的なバイオアベイラビリティ，吸収ラグタイム有り，ゼロ次及び一次速度の吸収の混合，並びに 2～30 mg の用量範囲（1 日 2 回投与）で一次速度の線形の消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルによって記述された。このモデルは，健康被験者と CD 患者の両方の LCI699 の PK について記述した。

CL/F は 16.4 L/h（95%CI：14.9，18.1）と推定され，中央コンパートメントの見かけの分布容積は 2～30 mg の用量範囲にわたって 107 L（95%CI：97.6，117）であった。本解析より，年齢，性別，体重及び疾患（健康被験者対患者）は，LCI699 濃度に対して臨床的に意味のある影響を示さなかった。

本解析から，LCI699 の PK パラメータは用量及び人種（日本人対外国人，アジア人対非アジア人）による影響を受けることが示された。外国人及び非アジア人に比べ，日本人及びアジア人ではバイオアベイラビリティが 20%高く，吸収速度が遅く，ゼロ次速度の吸収がより長く持続した。

なお，C2301 試験のランダム化治療中止期にプラセボ群にランダム化された被験者の濃度データのうち，0 ng/mL でなかった 7 つの濃度データ（データセット全体の 0.088%）を除外し，データセット変更の影響を評価した結果，母集団 PK パラメータや曝露量推定値の変化はわずかであることが確認された（5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-Erratum report）。

3.2 部分集団における PK

3.2.1 健康被験者と患者

健康被験者及び CD 患者を併合したデータセットを用いた母集団 PK 解析において，CD は共変量として同定されなかったことから，健康被験者と CD 患者との PK は類似していることが示唆された。

3.2.2 性別

母集団 PK 解析において，性別は，クリアランス，分布容積，吸収速度定数，Tlag，及びバイオアベイラビリティ等の母集団 PK モデルで推定された LCI699 の PK パラメータに対して，有意な影響を及ぼさなかった（5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-5.4）。

C2301 試験のデータに基づく Cmax の線形混合モデル解析では，男性と比較して女性で Cmax が約 21%高いことが示された（2.3.2.2 項）。この解析は，全体の 77%が女性であった C2301 試験から収集したデータのみに基づいていた。性別による影響に関する母集団 PK 解析は，40%の女性を含むより大きな集団（C2301 試験を含む 8 試験の統合データ）に基づいており，性別の影響に関してより確実な結果が得られた（5.3.3.5-1-母集団 PK 解析- Table 5-2）。結論として，性別により用量を調節する必要はないと考えられる。

3.2.3 体重

母集団 PK 解析において，体重は ED50（バイオアベイラビリティが最大値の半分に達する LCI699 の用量）の予測因子であると推定された（5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-5.4）。バイオアベイラビリティに対する体重の影響を評価した結果を Table 3-3 に示す。個々の患者での AUCss 及び Cmax,ss を予測し，体重により層別化（データセットの 25 パーセンタイル値及び 75 パーセンタイル値に基づく）し要約した。これらのカテゴリー間の AUC 及び Cmax は同程度であるため，体重が曝露量に及ぼす影響は無視できると考えられ，体重により用量を調節する必要はないと考えられる。Ctrough についても同様の結果が認められた（5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-Addendum 1-Table 5-6）。

Table 3-3 母集団 PK 解析の対象被験者に関する体重の 25 及び 75 パーセンタイル値で層別した予測曝露量（AUCss 及び Cmax,ss）

PK パラメータ	用量(mg)	体重 (kg)	中央値	CV%	最小値	最大値
AUCss (ng·h/mL)	2	65.7 以下	61.77	33.22	12.32	139.40
	2	65.7 超～84.1 以下	58.07	34.66	8.84	148.28
	2	84.1 超	61.13	36.99	20.60	157.94
	5	65.7 以下	183.34	31.00	59.88	387.04
	5	65.7 超～84.1 以下	172.52	33.80	43.20	419.09
	5	84.1 超	180.86	35.96	65.66	418.99
	10	65.7 以下	411.11	30.00	175.93	813.48
	10	65.7 超～84.1 以下	382.10	33.16	132.90	922.27
	10	84.1 超	395.58	35.30	154.01	874.70
	20	65.7 以下	909.43	29.47	399.69	1736.69
	20	65.7 超～84.1 以下	836.94	32.40	283.51	1973.00
	20	84.1 超	853.86	34.47	349.98	1876.80
	30	65.7 以下	1420.42	34.63	756.88	3465.17
	30	65.7 超～84.1 以下	1335.24	28.09	463.47	2701.66
	30	84.1 超	1387.50	34.31	658.64	3877.97
Cmax,ss (ng/mL)	2	65.7 以下	10.46	25.06	2.39	17.19
	2	65.7 超～84.1 以下	10.00	23.46	1.57	18.65
	2	84.1 超	10.05	23.65	3.55	20.19
	5	65.7 以下	31.00	22.79	10.48	49.52
	5	65.7 超～84.1 以下	29.82	22.43	7.65	53.06
	5	84.1 超	29.24	22.71	11.12	53.54
	10	65.7 以下	68.35	21.87	24.39	109.09
	10	65.7 超～84.1 以下	66.01	21.84	23.64	117.02
	10	84.1 超	64.48	22.24	25.80	115.20
	20	65.7 以下	151.27	21.42	54.81	237.91
	20	65.7 超～84.1 以下	143.30	21.24	67.37	249.45
	20	84.1 超	139.95	21.71	58.37	253.48
	30	65.7 以下	240.32	27.59	102.62	474.57
	30	65.7 超～84.1 以下	231.39	18.62	125.87	344.19
	30	84.1 超	231.20	22.47	112.35	495.21

Source: 5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-Addendum 1-Table 5-6

3.2.4 人種及び民族

A2102 試験では，LCI699 の 1 日 2 回反復投与により，白人と比較して日本人では 0.25 mg 及び 0.5 mg で AUC が 26%～30%，Cmax が 27%高かった。1 mg では，AUC 及び Cmax は，日本人ではそれぞれ 47%～68%及び 20%高かった（2.2.1.2 項）。

また，日本人（C1101 試験）及び外国人（C2103 及び C2104 試験）の健康被験者に LCI699 30 mg を空腹時に単回経口投与したときの PK パラメータを比較した結果，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（Table 3-4）。

Table 3-4 日本人及び外国人健康被験者に LCI699 30 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ（C1101，A2103，及び A2104 試験）

統計量	AUCinf (ng·h/mL)			Cmax (ng/mL)		
	C1101 試験 日本人	C2103 試験 外国人	C2104 試験 外国人	C1101 試験 日本人	C2103 試験 外国人	C2104 試験 外国人
N	20	9	6	20	9	6
平均値 (標準偏差)	2540 (624)	1570 (435)	1820 (555)	289 (66.2)	209 (38.1)	214 (65.0)
平均値の CV%	24.6	27.7	30.4	22.9	18.2	30.4
幾何平均値	2470	1520	1760	282	206	207
幾何平均 CV%	25.6	27.9	29.7	22.4	18.9	28.6
中央値	2500	1740	1810	272	213	202
[最小値; 最大値]	[1440; 3920]	[1080; 2400]	[1270; 2790]	[197; 433]	[156; 266]	[153; 332]

Source: 5.3.1.1-1-C1101 試験-Table 14.2-2.1，5.3.3.3-1-C2103 試験-Table 14.2-1.1，5.3.3.3-2-C2104 試験-Table 14.2-1.1.1

さらに，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。日本人は外国人と比べ高い曝露量（AUCss 及び Cmax,ss）を示した。解析対象集団内のアジア人の約 66%が日本人（アジア人患者 99 名中日本人 65 名，5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-Table 5-2）であったことから，アジア人と非アジア人で分類して得られた結果は，日本人と外国人で分類して得られた結果と同様であった。

母集団 PK 解析より，日本人では外国人よりバイオアベイラビリティが約 20%高いと推定され，この結果，外国人と比較して日本人では曝露量（AUC）が約 30%～40%高いと推定された（Table 3-5）。アジア人と非アジア人の曝露量の推定値は 5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-Addendum 1-Table 5-4 に示す。データセットに含まれる他の人種又は民族（黒人，ヒスパニック）と白人の PK に差は認められなかった。

Table 3-5 母集団 PK 解析の対象被験者に関するアジア人と非アジア人での予測曝露量（AUCss 及び Cmax,ss）

PK パラメータ	用量 (mg)	人種及び民族	中央値	CV%	最小値	最大値
AUCss (ng·h/mL)	1	日本人	34.42	29.43	14.52	61.77
	1	外国人	24.75	35.79	2.54	75.35
	2	日本人	77.66	28.73	36.23	139.40

PK パラメータ	用量 (mg)	人種及び民族	中央値	CV%	最小値	最大値
	2	外国人	57.24	34.50	8.84	157.94
	5	日本人	225.38	28.09	115.44	387.04
	5	外国人	171.73	33.21	43.20	419.09
	10	日本人	487.60	27.84	267.23	816.22
	10	外国人	380.77	32.43	132.90	922.27
	20	日本人	1059.93	27.70	594.93	1737.75
	20	外国人	828.92	31.59	283.51	1973.00
	30	日本人	1712.09	31.54	949.55	3465.17
	30	外国人	1336.82	30.01	463.47	3877.97
Cmax,ss (ng/mL)	1	日本人	5.39	22.94	2.05	7.65
	1	外国人	4.36	24.45	0.45	9.64
	2	日本人	12.34	21.87	5.11	17.26
	2	外国人	9.94	22.70	1.57	20.19
	5	日本人	35.61	20.98	16.27	49.64
	5	外国人	29.06	21.43	7.65	53.54
	10	日本人	78.63	20.62	37.65	109.09
	10	外国人	64.43	20.83	23.64	117.02
	20	日本人	168.40	20.43	84.58	237.91
	20	外国人	139.94	20.28	54.81	253.48
	30	日本人	271.63	25.39	136.04	474.57
	30	外国人	226.46	19.92	102.62	495.21

Source: 5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-Addendum 1-Table 5-3

3.2.5 年齢

母集団 PK 解析より，年齢（範囲：19～72 歳）は，クリアランス，分布容積，吸収速度定数，Tlag 及びバイオアベイラビリティ等の LCI699 の PK パラメータに有意な影響を示さなかった（5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-5.4）。

3.2.6 肝機能障害

C2103 試験の結果から，健康被験者と比較したとき，肝機能障害の重症度の増加に伴って LCI699 の Cmax の幾何平均比はわずかに低下する傾向であった（軽度，中等度，及び重度でそれぞれ 0.912，0.846，及び 0.798）。軽度肝機能障害患者での LCI699 の曝露量（Cmax 及び AUC）は，健康被験者の曝露量と同程度であった。中等度及び重度肝機能障害患者では，健康被験者と比較して AUCinf が増加する傾向が認められ，幾何平均比はそれぞれ 1.44 及び 2.66 であった（2.2.2.1 項）。

本試験の PK 曝露量の増加の程度を考慮し，軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス A）では，投与量の調節は不要である。中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス B）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。

3.2.7 腎機能障害

C2104 試験成績から，腎機能障害は LCI699 の PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（2.2.2.2 項）。

腎機能障害を有する患者での用量調節は不要である。中等度以上の腎機能障害患者では，糸球体濾過量の低下に伴いコルチゾールの尿中排泄が減少し，尿中遊離型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。

3.3 薬物相互作用

3.3.1 被相互作用薬としての薬物相互作用の可能性

3.3.1.1 LCI699 代謝に対する酵素阻害剤又は誘導剤の影響

LCI699 の代謝には複数の酵素が関与し，全身クリアランスの 25%を超える単一の酵素は関与していないため，LCI699 が DDI の被相互作用薬となる可能性は低い。LCI699 のクリアランスに対する酵素の相対的寄与率は，CYP3A4 で約 11.7%，CYP2B6 で約 6.25%，CYP2D6 で約 8.07%（総 CYP 寄与率は約 26%），UGT 酵素（UGT1A4，UGT2B7，及び UGT2B10）で約 18.8%と推定された。3 種類の CYP 酵素すべてを同時かつ完全に阻害すると，AUC が約 26%上昇する可能性がある。3 つの UGT 酵素（UGT1A4，UGT2B7，UGT2B10）が同時かつ完全に阻害されると仮定すると，AUC は約 19%増加すると予想される。CYP 及び UGT を介さないその他の代謝は，全身クリアランスの約 50%であることが示された（2.1.3.1 項）。被相互作用薬としての LCI699 の臨床 DDI 試験は実施されなかった。

3.3.1.2 LCI699 に対するトランスポーターの影響

ヒト Caco-2 細胞系の試験から，LCI699 の高い膜透過性と低い efflux ratio が示された。ヒト肝細胞を用いた試験から，LCI699 の取り込みは受動的輸送によって起こる可能性が高いことが示された（2.1.3.1 項）。

3.3.2 相互作用薬としての薬物相互作用の可能性

3.3.2.1 LCI699 が薬物代謝酵素に及ぼす影響

In vitro 試験より，LCI699 は，CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP2E1 に対する可逆的阻害，並びに CYP2C19 に対する TDI が示唆された（2.1.3.2 項）。

LCI699 は *in vivo* で CYP1A2，CYP2B6，及び CYP3A4 酵素を誘導する可能性があるが，ヒトでの LCI699 濃度に基づくと，臨床的に意味のあるものではないと予想される（2.1.3.2 項）。したがって，LCI699 によるこれらの酵素誘導を評価する臨床試験は実施されていない。

3.3.2.2 LCI699 がトランスポーターに及ぼす影響

In vitro データに基づくと，LCI699 が，P-gp，BSEP，MRP2，BCRP，OAT1，OAT3，OCT1，OATP1B1，及び OATP1B3 の輸送を介して消失する併用薬の全身曝露量を増加させる可能性は低い。LCI699 は，MATE1 を介して消失する併用薬の全身曝露量を増加させる可能性が示された。しかしながら，臨床最大用量での Cmax,ss（232 ng/mL）及びこれらトランスポーターの IC50 値を考慮すると，臨床的に意味のあるものではないと考えられる（2.1.3.2 項)。

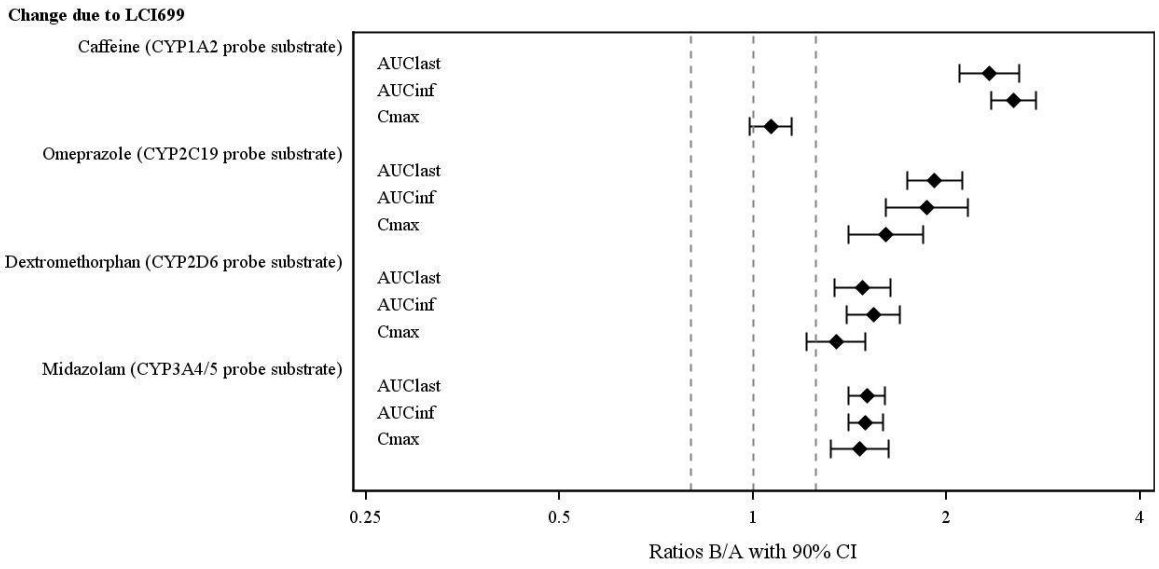
3.3.3 *In vivo* での相互作用薬としての薬物相互作用

3.3.3.1 CYP 酵素の基質に対する LCI699 の影響

これら CYP 酵素に対する LCI699 の阻害について，健康被験者を対象に CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5 のプローブ基質（それぞれカフェイン，オメプラゾール，デキストロメトルファン，及びミダゾラム）カクテルを用いた DDI 試験で評価した。LCI699 50 mg の単回経口投与が基質曝露量に及ぼす影響を Figure 3-2 に示す。50 mg の単回投与では，LCI699 は中程度の CYP1A2 阻害剤（基質曝露量が 2.54 倍に増加），弱～中程度の CYP2C19 阻害剤（基質曝露量が 1.86 倍に増加），及び弱い CYP2D6 及び CYP3A4/5 阻害剤（基質曝露量がそれぞれ 1.54 及び 1.50 倍に増加）であった（2.2.3.1 項）。

CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5 のプローブ基質に対する LCI699 反復投与（1 日 2 回 30 mg）時の DDI を PBPK モデリングで予測し，3.3.4 項に示す。

Figure 3-2 CYP プローブ基質に対する LCI699 の影響（C2102 試験，PAS）



Source: 5.3.3.4-1-C2102 試験-Figure 11-9

各 CYP プローブ基質の主要 PK パラメータに関する幾何平均比（90%CI）

3.3.3.2 経口避妊薬に対する LCI699 の影響

コルチゾール補充療法を受けている健康な女性被験者に経口避妊薬（エチニルエストラジオールとレボノルゲストレルを含む）を LCI699 と併用投与したとき，臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかったことから，経口避妊薬は LCI699 と併用投与可能であることが示唆される（2.2.3.2 項）。

3.3.4 *In silico*（PBPK）

C2102 試験において，LCI699 50 mg を単回投与し，相互作用薬としての DDI の可能性を評価した。反復投与後の DDI の可能性を評価するため，PBPK モデルを適用して，CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5 のプローブ基質，並びに CYP2B6 及び CYP2C9 のプローブ基質に対する LCI699 反復投与時［1 日 2 回，30 mg（最大臨床用量）］の DDI を予測した（5.3.2.2-23-DMPK R1800128-01）。

CYP1A2，CYP2D6，及び CYP3A4/5 の基質については，LCI699（1 日 2 回，30 mg）の投与 2 週間後に基質を同時投与した場合，50 mg 単回投与と比較して DDI の程度に本質的な変化はなかった。CYP2C19 基質であるオメプラゾールについては，LCI699 の反復投与後に AUC 比がわずかに増加（約 30%）することが予測された。LCI699 の単回（50 mg）又は反復（1 日 2 回，30 mg）投与後に，CYP2B6 と CYP2C9 のプローブ基質との相互作用はないと考えられた。

CYP2C19 の TDI パラメータ（実験で算出された k_{inact} 及び K_I 値の変動を含む）について sensitivity analysis を行い，LCI699 反復投与時の DDI を検討した。この解析から，オメプラゾールの AUC 比及び Cmax 比は，実験で得られた TDI パラメータの範囲でほとんど変動しないことが示唆された。初期の k_{deg} 値の 2 倍の範囲内で，LCI699 の予測 DDI は，オメプラゾールの AUC 比 2.5 を下回り，点推定値は 2.10（AUC 比）であった。

CYP1A2，CYP2B6，及び CYP3A4 の誘導（LCI699 及び代謝物の両方を含む）に関する PBPK モデル予測では，予測 AUC 比が 0.9 を上回ったことから，LCI699 及び代謝物による CYP 誘導のリスクは低い（5.3.2.2-23-DMPK R1800128-01）。

3.4 曝露量-反応関係

初期の PK/PD モデリングに基づくと，LCI699 4～5 mg を 1 日 2 回投与したとき，1 日 24 時間のすべての時間で血漿中濃度が CYP11B1 の *in vitro* IC50（2.5 nM）を上回ると予想された。一方で，mUFC 正常化を達成するための LCI699 に対する感受性は患者間で大きな違いがあった（LCI699 の投与量で最大 25 倍）。したがって，個々の患者で用量の漸増が必要であった。C2301 試験及び C1201 試験では，安全性を考慮し開始用量として 2 mg を 1 日 2 回，最大用量として 30 mg を 1 日 2 回に設定した。

用量漸増は，個々の患者での反応性及び忍容性に基づいて実施した。したがって，推奨される用法・用量の妥当性を示すために，従来の曝露量-有効性解析は用いられなかった。曝露量-反応解析の要約を以下に示す。

C2301 試験の患者から得られた LCI699 の曝露量と反応（有効性及び安全性）データとの関係を，曝露量-反応解析を用いて探索的に実施した。解析では，曝露量の指標として Ctrough（投与前），Cmax，及び Cavg（1 回の来院日で投与後 12 時間までに収集した全濃度の算術平均）の 3 つの PK パラメータを用いた。これらの曝露量の指標と以下の PD データを解析に用いた。

- 曝露量-有効性解析：平均尿中遊離コルチゾール（mUFC）（ベースラインからの変化率%）及び血清中コルチゾール（ベースラインからの変化量）
- 曝露量-安全性解析：アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），総ビリルビン，アルカリホスファターゼ（ALP），γグルタミルトランスフェラーゼ（GGT），アルブミン，収縮期血圧（SBP），拡張期血圧（DBP），脈拍，カリウム，副腎皮質刺激ホルモン（ACTH），ヘモグロビン A1c（HbA1C），及び空腹時血糖（FPG）；いずれもベースラインからの変化量を解析に用い，PD 評価は曝露量の指標の 24 時間以内に収集したことを条件とした。

例外は PK-QT 分析であり，PK 検体採取（時間でマッチングした濃度）の前 1 時間以内に測定した心電図と濃度の両方が利用可能なすべての時点のデータが用いられた。

曝露量-有効性解析では，非線形及び線形混合効果モデルを適用し，ベースラインからの mUFC 及び血清中コルチゾールの変化量についてそれぞれ検討した。曝露量-安全性解析では，時間を一致させた LCI699 濃度とベースラインからの QTcF 変化量の関係を，線形混合効果モデルを用いて解析した。LCI699 濃度とベースラインの QTcF 値を固定効果として，被験者を変量効果として評価した。また，線形混合効果モデルを適用し，曝露量の指標（Ctrough，Cmax，Cavg）と他のすべての安全性パラメータのベースラインからの変化量との関係を検討した。

C2301 試験に基づく曝露量-反応関係の解析結果は 5.3.5.1-1-C2301 試験-11.4.5 に示す。LCI699 の有効性は「2.7.3 臨床的有効性」に，LCI699 の安全性は，「2.7.4 臨床的安全性」に要約されている。

3.4.1 コルチゾール値に関する LCI699 の曝露量-有効性解析

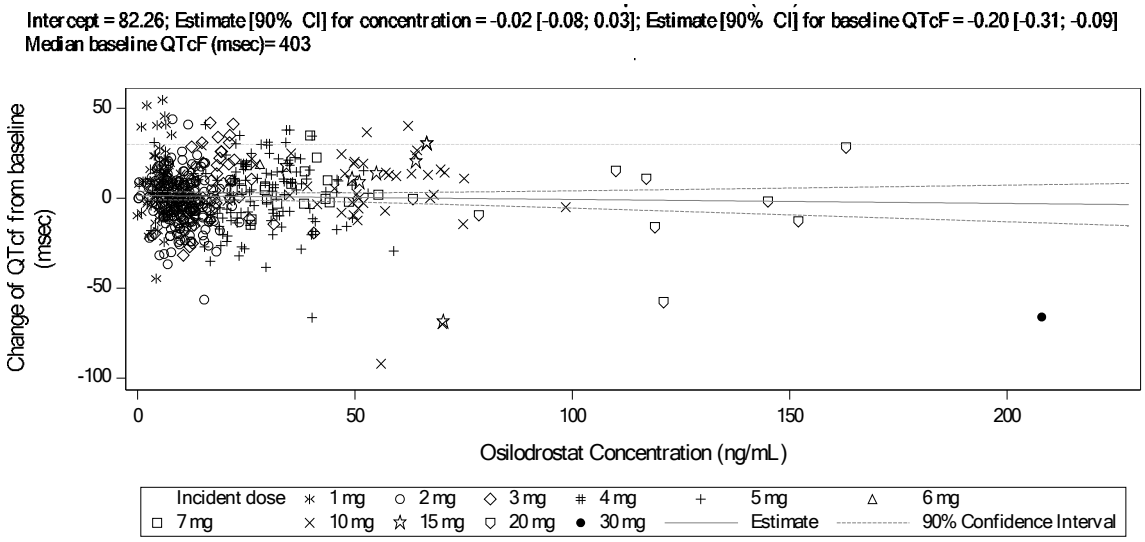
C2301 試験の曝露量-有効性解析として，2 つの PD エンドポイント（mUFC 及び血清中コルチゾール）を検討した。ベースラインからのコルチゾール値（尿及び血清）の低下と LCI699 曝露量（Cmax，Ctrough，及び Cavg）との間の曝露量-反応関係を，Emax モデル及び線形混合効果モデルを用いて解析した結果，LCI699 の曝露量の増加に伴いベースラインからのコルチゾール値が低下した。しかしながら，C2301 試験はコルチゾール値により用量調節を行うため，用量に関連する曝露量はコルチゾール値の影響を受けると考えられる。したがって，LCI699 曝露量により生じるコルチゾール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（5.3.5.1-1-C2301 試験-11.4.5.1）。

3.4.2 QTcF 間隔に関する曝露量-安全性解析

C2301 試験（1～30 mg の用量範囲）では，LCI699 濃度と QTcF のベースラインからの変化量との間に関連性は認められず，線形混合モデルにおける QTcF のベースラインからの変化に対する濃度の傾きの推定値は-0.02（90%CI：-0.08，0.03）であった（Figure 3-3，5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-4.4d）。試験で用いられた最大用量 30 mg（Cmax 中央値は 167 ng/mL）において，ベースラインからの QTcF の平均変化量は-2.13 ms（90%CI：-10.51，6.24）と推定された（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-5.5）。しかし，C2301 試験で収集された情報量が限られていること（投与前の QT データがなく，時間で一致させたプラセボ対照がない）から，観察された関連性は慎重に解釈すべきである。Thorough QT/QTc 試験である C2105 試験では，LCI699 濃度と ΔΔQTcF との間に正の相関が認められた。この試験ではより広範な用量範囲及びより高用量（すなわち，最大用量 30 mg を上回る 150 mg）が検討された結果，正の相関が検出された。C2105 試験では，QTcF は 10 mg 投与後に低下する傾向があったが，最大平均 ΔΔQTcF は投与 3 時間後に 1.73 ms（90%CI：0.15，3.31）のわずかな QTcF 上昇を示した。150 mg では，投与 1 時間後の最大平均 ΔΔQTcF は 25.38 ms（90%CI：23.53，27.22）であった（5.3.4.1-1-C2105 試験-11.4.1，2.2.4 項）。

線形混合効果モデルを用いた C2105 試験での曝露量-反応関係（5.3.4.1-1-C2105 試験-Table 14.3-8.1）に基づいて，母集団 PK 解析で予測した 30 mg 及び 20 mg 1 日 2 回投与での Cmax,ss 中央値（5.3.3.5-1-母集団 PK 解析-Addendum 1-Table 5-1）での ΔΔQTcF の平均値を推定した。その結果，30 mg の 1 日 2 回投与後の予測 Cmax,ss（232.26 ng/mL）での平均ΔΔQTcF は 5.27 ms（90%CI：4.12，6.42），20 mg の 1 日 2 回投与後の予測 Cmax,ss（143.30 ng/mL）での平均 ΔΔQTcF は 3.53 ms（90%CI：2.38，4.69）と推定された（5.3.5.3-6-SCP-Appendix 2-Table 3-1）。

Figure 3-3 時間を一致させた LCI699 血漿中濃度とベースラインからの QTcF 変化量の散布図（C2301 試験，PAS）

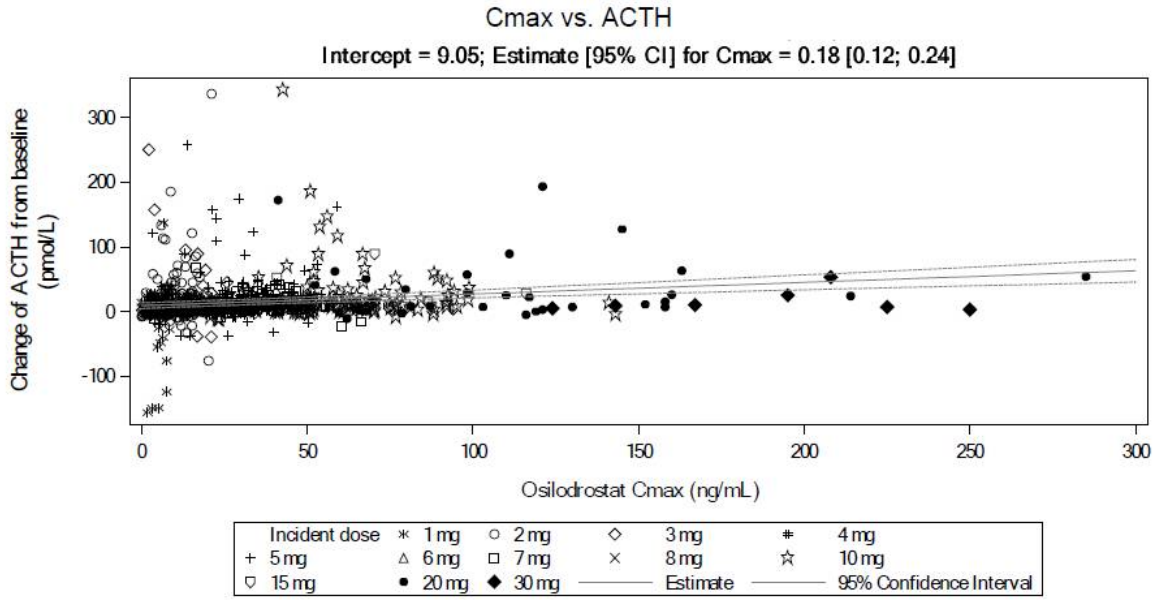


Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験-Figure 14.2-1.31

3.4.3 他の安全性エンドポイントに対する曝露量-安全性解析

C2301 試験での他のすべての安全性エンドポイントに関する線形混合効果モデル解析より，肝酵素パラメータに対して臨床的に意味のある影響は認められなかった。曝露量の増加に伴ってACTH 値が上昇（Figure 3-4，5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-4.4h）し，カリウム値が低下（5.3.5.1-1-C2301 試験-Figure 14.2-1.34，Table 14.2-4.4g）する傾向が認められた。

Figure 3-4 LCI699 の Cmax とベースラインからの ACTH の変化量の散布図（C2301 試験，PAS）



Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験-Figure 14.2-1.35

3.4.4 mUFC > ULN 及び mUFC < LLN の被験者の割合

C2301 試験の個々の被験者での用量漸増による有効性及び安全性プロファイルを評価するため，初回投与から 48 週目までの mUFC > ULN が 1 回以上の被験者及び mUFC < LLN が 1 回以上の被験者の割合を要約した。

Table 3-6 に示したように，LCI699 群にランダム化された被験者において，mUFC > ULN が 1 回以上の被験者の割合は，初回投与～12 週までの期間（88.9%）に対し，12 週超～24 週までの期間（8.3%）で著しく低下したことから，12 週までの用量漸増によって mUFC をコントロールできたことを示している。この mUFC の低下作用は，48 週目のコア期終了時まで維持された（24 週超～34 週及び 34 週超～48 週の期間ではいずれも 19.4%）。

プラセボ群にランダム化された被験者でも同様に，mUFC > ULN が 1 回以上の被験者の割合は，初回投与～12 週までの期間の 74.3%に対し，12 週超～24 週までの期間（17.1%）では低下しており，用量漸増によってランダム化の適格性の基準に合致したことを示している。しかし，これらの被験者の大半（80%）は，LCI699 投与からプラセボ群へのランダム化の開始後（24 週超～34 週）に mUFC のコントロールを失った（つまり mUFC > ULN となった）ことから，

mUFC のコントロールを維持するためには LCI699 の継続投与が必要であることが示された。プラセボ群の被験者で mUFC > ULN が 1 回以上の被験者の割合は，LCI699 治療の再開後に低下した（34 週超～48 週までの期間で 52.9%）。

non-randomized では mUFC > ULN が 1 回以上の被験者の割合は，初回投与～12 週までの期間（96.9%）に対して，12 週超～24 週までの期間（81.0%）ではわずかな低下にとどまったが，24 週超～34 週までの期間では 55.8%に低下した。このことから，24 週目に完全奏効が得られなかった被験者の約半数でも，24 週間超の投与により mUFC がコントロールされる可能性が示された。

また，mUFC < LLN が 1 回以上の被験者の割合はいずれの群でも経時的に低下し，初回投与～12 週までの期間での 13.8%（9/65）～20%（7/35）に対して，34 週超～48 週までの期間では 2.2%（1/46）～2.9%（1/34）に低下した。これらの結果から，個々の被験者ごとの用量漸増により，良好な安全性プロファイルとなったことが示された。

ランダム化された被験者（LCI699 投与又はプラセボ投与）及び non-randomized の被験者について，初回投与から 48 週までの期間での mUFC > ULN が 1 回以上の被験者の割合並びに mUFC < LLN が 1 回以上の被験者の割合の推移を Figure 3-5 に示す。

Table 3-6 初回投与から 48 週目までの mUFC > ULN が 1 回以上の被験者と mUFC < LLN が 1 回以上の被験者の割合（C2301 試験，FAS）

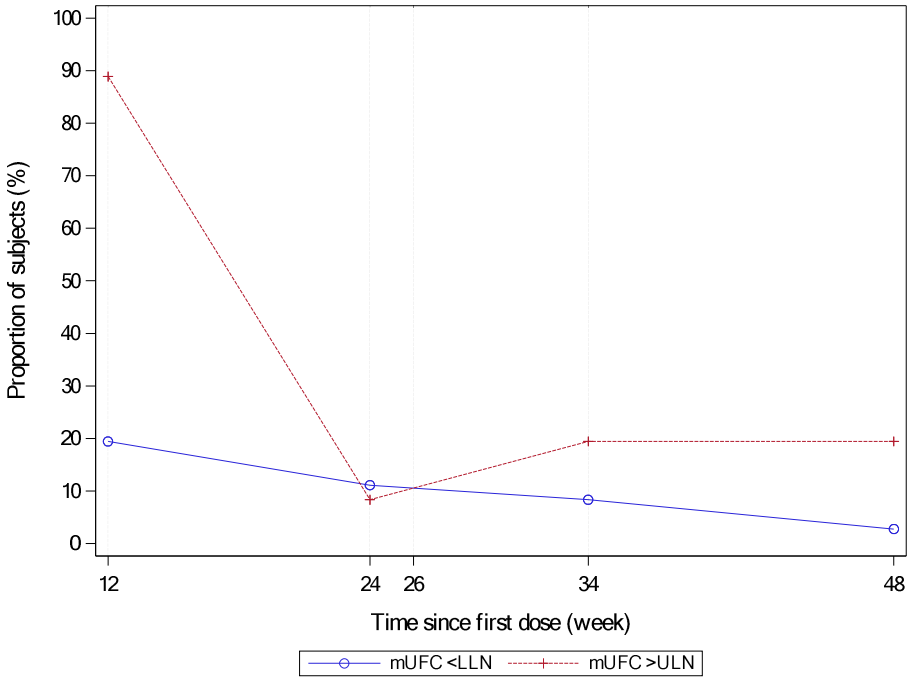
期間	mUFC > ULN が 1 回以上の被験者	mUFC < LLN が 1 回以上の被験者	全被験者
ランダム化：LCI699 群	N=34 n (%)	N=11 n (%)	N=36 n (%)
初回投与～12 週	32 (88.9)	7 (19.4)	36 (100.0)
12 週超～24 週	3 (8.3)	4 (11.1)	36 (100.0)
24 週超～34 週	7 (19.4)	3 (8.3)	36 (100.0)
34 週超～48 週	7 (19.4)	1 (2.8)	36 (100.0)
ランダム化：プラセボ群	N=33 n (%)	N=9 n (%)	N=35 n (%)
初回投与～12 週	26 (74.3)	7 (20.0)	35 (100.0)
12 週超～24 週	6 (17.1)	2 (5.7)	35 (100.0)
24 週超～34 週	28 (80.0)	3 (8.6)	35 (100.0)
34 週超～48 週	18 (52.9)	1 (2.9)	34 (100.0)
non-randomized	N=64 n (%)	N=12 n (%)	N=66 n (%)
初回投与～12 週	63 (96.9)	9 (13.8)	65 (100.0)
12 週超～24 週	47 (81.0)	3 (5.2)	58 (100.0)
24 週超～34 週	29 (55.8)	0 (0.0)	52 (100.0)
34 週超～48 週	27 (58.7)	1 (2.2)	46 (100.0)

Source: 5.3.5.3-6-SCP-Appendix 2-Table 2-1

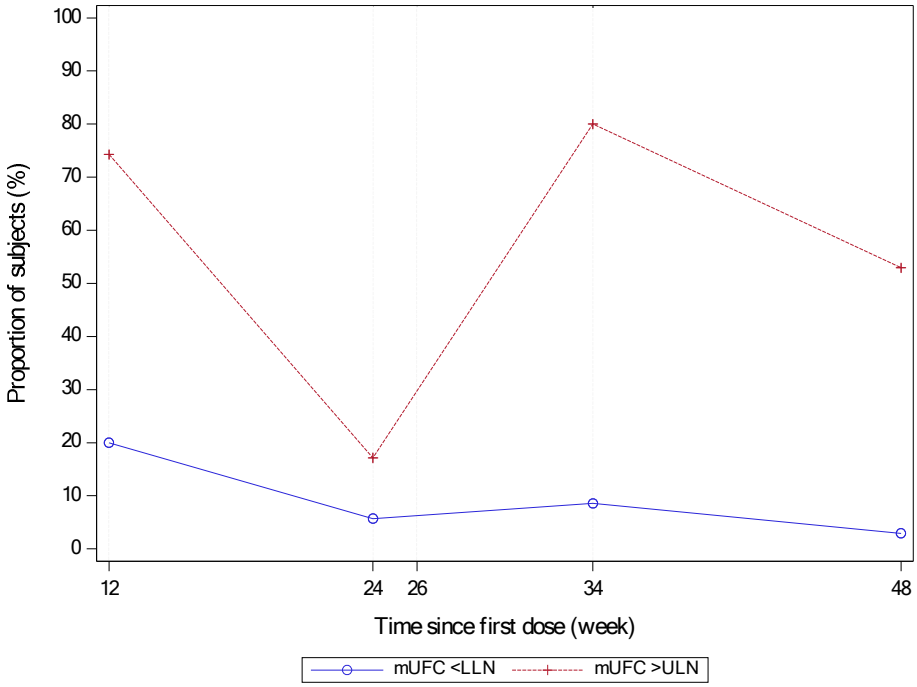
各期間内で被験者数及び割合を要約した。
n = 各期間内の被験者数。割合の分母は，各期間の開始時の被験者数。

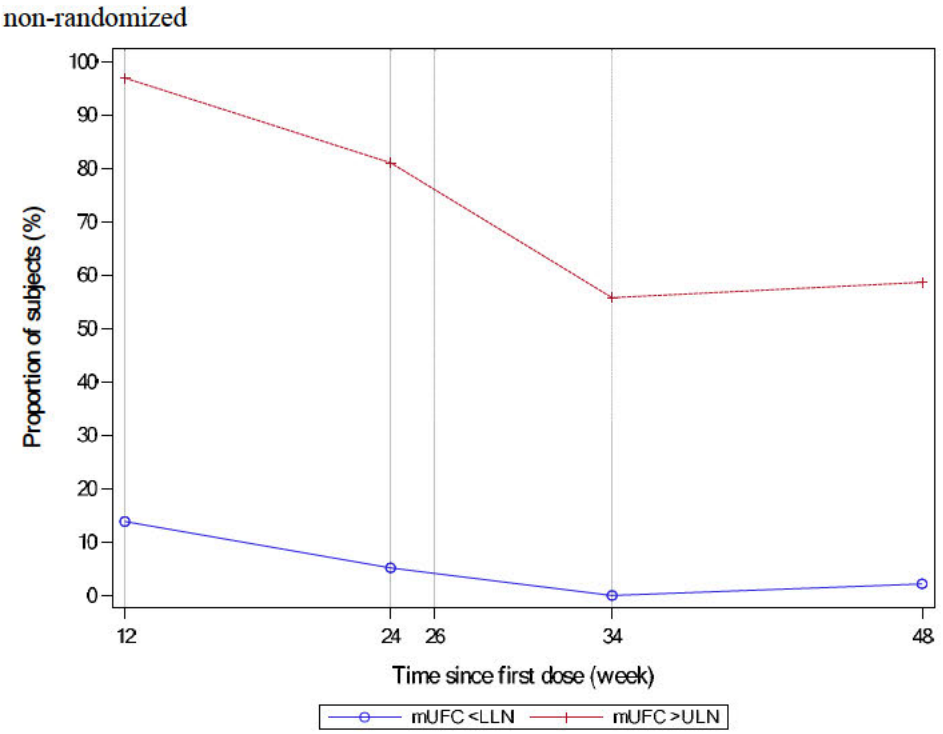
Figure 3-5 初回投与から 48 週までの期間で mUFC > ULN が 1 回以上の被験者と mUFC < LLN が 1 回以上の被験者の割合（C2301 試験，FAS）

ランダム化：LCI699 群



ランダム化：プラセボ群





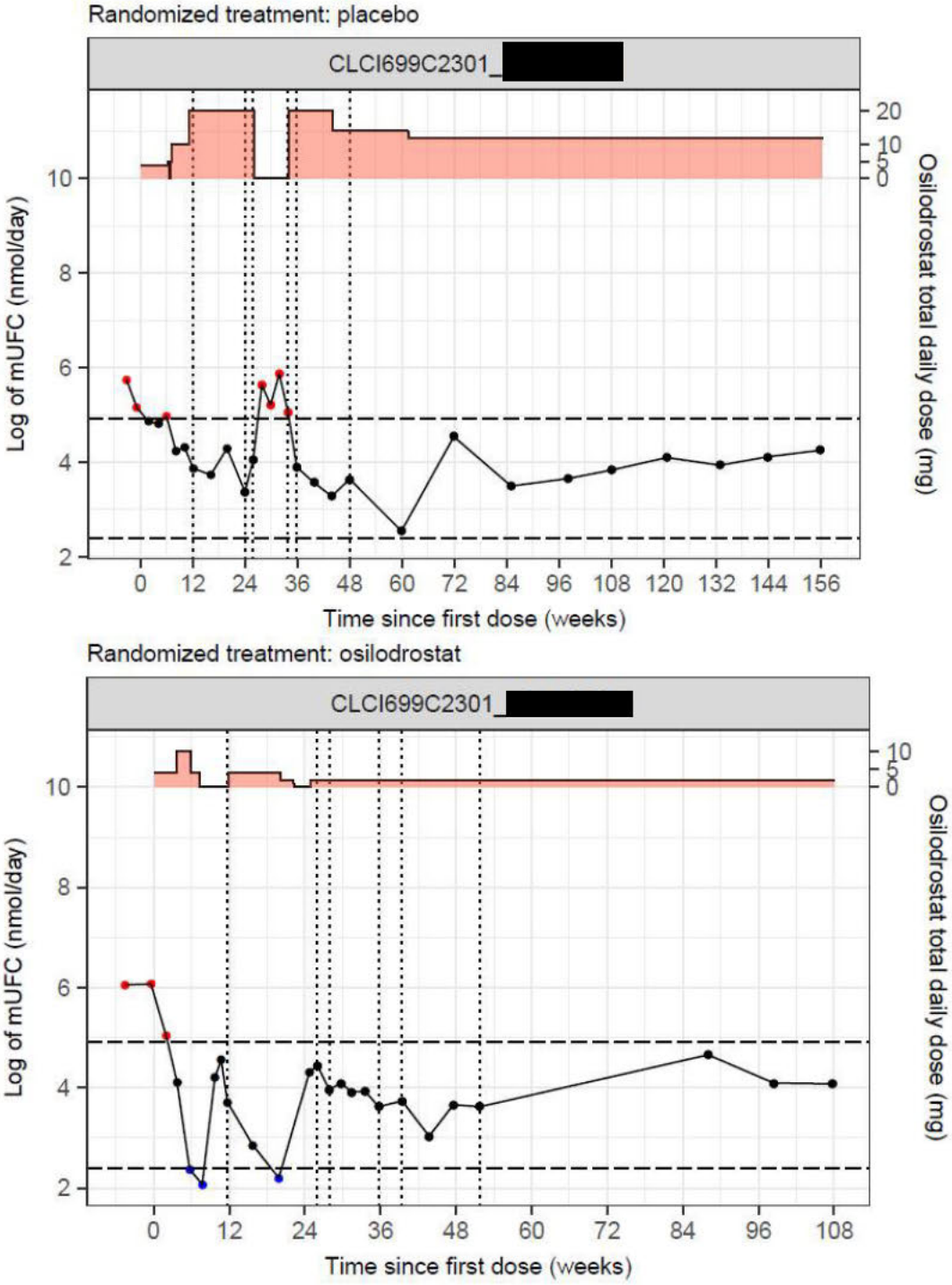
Source: 5.3.5.3-6-SCP-Appendix 2-Figure 2-1
ポイントは，各期間内の被験者の割合を表す。
割合の分母は，各期間の開始時の被験者数。

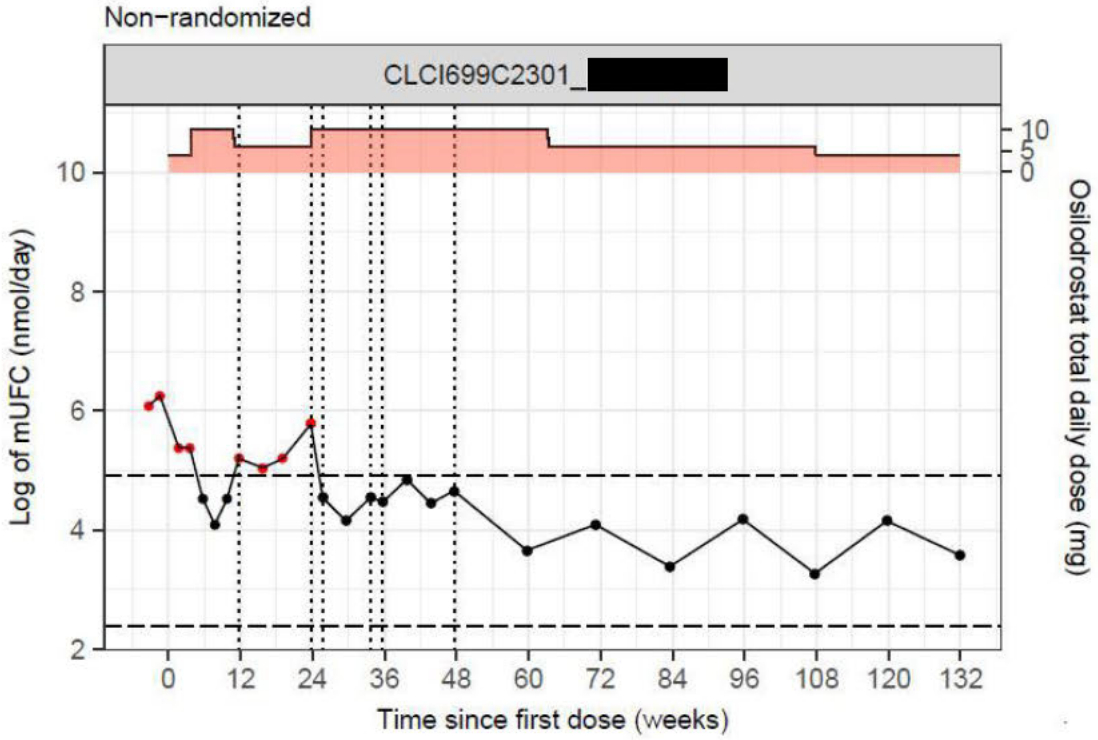
3.4.5 個々の被験者での mUFC 推移

C2301 試験に登録された個々の被験者の mUFC 推移から，用量漸増により効果的に mUFC が抑制されたことが示された。24 週時に完全奏効になりランダム化に適格となった被験者のうち，プラセボ群にランダム化された被験者の大半がランダム化治療中止期に mUFC コントロールを失ったが（たとえば，Figure 3-6 の被験者 C2301-[redacted]），LCI699 群にランダム化された被験者は試験期間中を通して mUFC のコントロールを維持した（たとえば，Figure 3-6 の被験者 C2301-[redacted]）。24 週時に完全奏効が得られなかった被験者でも，LCI699 の継続投与により mUFC の正常化を維持する場合があった（たとえば，Figure 3-6 の被験者 C2301-[redacted]）。

また，LCI699 の用量と mUFC 推移から，LCI699 作用の明らかな遅延は認められなかった（5.3.5.3-6-SCP-Appendix 2-Figure 3-1）。個々の被験者の mUFC 推移から，C2301 試験で実施された用量漸増法が良好な有効性及び安全性に寄与していたことを示唆している。

Figure 3-6　　LCI699 投与時の個々の被験者の mUFC 推移の例（C2301 試験，FAS）





Source: 5.3.5.3-6-SCP-Appendix 2-Figure 3-1

上部の影のついた領域は，LCI699 の 1 日用量の推移を示す。

下部の水平の破線は，mUFC の基準値上限及び基準値下限を示す。

赤点は mUFC > ULN を表し，青点は mUFC < LLN を表す。

縦の点線は，mUFC 評価が実施された 12 週，24 週，26 週，34 週，36 週，及び 48 週を示す。

ランダム化治療中止期間は 26 週から 34 週である。

2.7.3 臨床的有効性

目次

目次 2
表一覧 4
図一覧 6
略号一覧 8
用語の定義一覧 9
1 背景及び概観 10
1.1 有効性評価の計画 10
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 10
1.1.2 用法・用量の設定根拠 21
1.2 有効性の評価方法 22
1.2.1 評価項目 22
1.2.2 解析対象 25
1.2.3 統計方法 26
1.2.4 部分集団の検討 28
2 個々の試験結果の要約 28
3 全試験を通しての結果の比較と解析 29
3.1 試験対象集団 29
3.1.1 選択・除外基準の比較 29
3.1.2 被験者の内訳 30
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 35
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 43
3.2.1 C2301 試験 43
3.2.2 C2201 試験 64
3.2.3 C1201 試験 74
3.3 部分集団における結果の比較 90
3.3.1 C2301 試験 91
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 92
4.1 用法・用量の検討 92
4.1.1 開始用量 93
4.1.2 用量漸増 94
4.1.3 曝露量-反応関係 94
4.1.4 部分集団での検討 95
4.2 用法・用量に関するまとめ 96
5 効果の持続，耐薬性 96
5.1 効果の持続 96

5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 98
6 付録 99
6.1 用量調節ガイドライン 99
6.2 オープンラベル投与期での投与再開時のモニタリング及び投与ガイドライン 102
6.3 有効性評価項目とその解析方法 104

表一覧

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧 11
Table 1-2 LCI699 の用量調節基準（C2301 試験：第 1 期） 14
Table 1-3 パート 2 の用量調節基準（C2201 試験，用量漸増期） 19
Table 1-4 用量調節基準（C1201 試験，第 1 期） 20
Table 1-5 C2301 試験，C2201 試験，及び C1201 試験の主要及び主要な副次評価項目の定義 22
Table 1-6 本書に提示した有効性評価項目 23
Table 1-7 本書で提示した解析対象集団の定義 25
Table 3-1 C2301 試験，C2201 試験，及び C1201 試験の主な対象基準 29
Table 3-2 被験者の内訳（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 30
Table 3-3 被験者の内訳（日本人：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 32
Table 3-4 被験者の内訳（全体：C2201 試験パート 2，FAS）（4 年フォローアップ解析） 33
Table 3-5 被験者の内訳（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析） 34
Table 3-6 主な人口統計学的特性（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 36
Table 3-7 疾患特性（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 37
Table 3-8 主な人口統計学的特性（日本人：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） ... 38
Table 3-9 疾患特性（日本人：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 39
Table 3-10 人口統計学的特性（全体：C2201 試験パート 2，SAS）（4 年フォローアップ解析） 40
Table 3-11 疾患特性（全体：C2201 試験パート 2，SAS）（4 年フォローアップ解析） 41
Table 3-12 人口統計学的特性（C1201 試験，FAS）（10 週時解析） 42
Table 3-13 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（全体：C2301 試験，RAS）（48 週時解析） 43
Table 3-14 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（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 44
Table 3-15 評価時期別の奏効率（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 45
Table 3-16 評価時期別の奏効率（日本人：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 47
Table 3-17 心血管系代謝パラメータのベースラインに対する変化率（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 59
Table 3-18 心血管系代謝パラメータのベースラインに対する変化率（日本人：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 60
Table 3-19 CD に特異的な臨床症状がみられた被験者の割合（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 61

Table 3-20 主要評価項目：mUFC の要約統計量（全体：C2201 試験，PAS）（パート 1：10 週時解析） 65
Table 3-21 10 週時のホルモン濃度（C2201 試験，PD 解析対象集団）（パート 1：10 週時解析） 72
Table 3-22 第 1 期（12 週）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） 77
Table 3-23 評価時点ごとの奏効率（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析） 79
Table 3-24 第 1 期（12 週）を完了した 7 名の個々の被験者の 12 週時のホルモン（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析） 85
Table 3-25 第 1 期（12 週）を完了した 7 名の 12 週時の空腹時血糖，HbA1c（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析） 87
Table 3-26 第 1 期（12 週）を完了した 7 名の 12 週時のコレステロール及びトリグリセリド（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析） 88
Table 3-27 第 1 期（12 週）を完了した 7 名の 12 週時の BMI，胴囲，血圧（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析） 89
Table 3-28 第 1 期（12 週）を完了した 7 名の 12 週時のクッシング症候群 QoL 総スコア及び BDI-II（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析） 90
Table 6-1 LCI699 との関連が疑われる毒性所見に関する用量調節ガイドライン 99
Table 6-2 肝機能異常に対する LCI699 の休薬及び投与再開の基準 100
Table 6-3 本書に提示した C2301 試験，C2201 試験，及び C1201 試験の有効性評価項目及び解析方法 104

図一覧

Figure 1-1 コア期の試験デザインの概略（C2301 試験） 13
Figure 1-2 パート 1 の試験デザイン（C2201 試験） 18
Figure 1-3 パート 2 の試験デザイン（C2201 試験） 18
Figure 3-1 奏効率の推移（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 46
Figure 3-2 48 週時までの mUFC の推移（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 49
Figure 3-3 48 週時までの mUFC と LCI699 の 1 日投与量の推移（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 49
Figure 3-4 個々の被験者のベースライン及び 48 週時の mUFC（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 50
Figure 3-5 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） 51
Figure 3-6 48 週時までの mUFC の推移（日本人：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 52
Figure 3-7 RW 期の mUFC の推移（全体：C2301 試験，RAS）（48 週時解析） 53
Figure 3-8 Kaplan-Meier 法で推定した初回の完全奏効までの時間（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 54
Figure 3-9 Kaplan-Meier 法で推定した RW 期中の mUFC のコントロール不良となるまでの時間（全体：C2301 試験，RAS）（48 週時解析） 55
Figure 3-10 Kaplan-Meier 法で推定したエスケープまでの時間（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 57
Figure 3-11 48 週時までの血清中コルチゾール濃度の推移（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 58
Figure 3-12 個々の被験者の mUFC の推移（C2201 試験，登録されたすべての被験者）（パート 1：10 週時解析） 65
Figure 3-13 mUFC の推移（C2201 試験，PD 解析対象集団）（パート 1：10 週時解析） 66
Figure 3-14 mUFC の平均値の推移（C2201 試験，SAS）（パート 2：22 週時解析） 68
Figure 3-15 個々の被験者の mUFC と LCI699 の 1 日投与量（C2201 試験，FAS）（パート 2：4 年フォローアップ解析） 69
Figure 3-16 唾液中コルチゾール濃度の推移（C2201 試験，PD 解析対象集団）（パート 1：10 週時解析） 70
Figure 3-17 個々の被験者の mUFC の推移（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析） 74
Figure 3-18 mUFC の推移（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析） 78
Figure 3-19 個々の被験者の血清中コルチゾール濃度（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析） 80

Figure 3-20 部分集団ごとの 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）の完全奏効率のオッズ比（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 91
Figure 3-21 部分集団ごとの 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（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析） 92

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACTH	adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
AE	adverse event	有害事象
AIMAH	ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia	ACTH 非依存性両側副腎皮質大結節性過形成
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
BDI-II	Beck Depression Inventory II	―
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg/(身長 m)^2］
BP	blood pressure	血圧
CD	Cushing's disease	クッシング病
CI	confidence interval	信頼区間
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
CS	Cushing’s syndrome	クッシング症候群
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX 線吸収法
Emax	maximum effect	最大効果
EQ-5D	EuroQOL 5-dimension Health Questionnaire	―
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FPG	fasting plasma glucose	空腹時血糖
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
FT4	free T4	遊離サイロキシン
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
HOMA	Homeostasis model assessment	インスリン抵抗性
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
ID	Identification	識別番号
IGF	insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
LAR	long acting release	長期作用放出
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
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LFT	liver function test	肝機能検査
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LLN	lower limit normal	基準値下限
MID	minimal important difference	―

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
mUFC	mean urinary free cortisol	平均尿中遊離コルチゾール
n.a.	not available	該当なし
PAS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor	ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体
PPFAS	per-protocol set for full analysis set	FAS の治験実施計画書に適合した解析対象集団
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
QoL	quality of life	生活の質
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
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
SR	sustained release	徐放
TSH	thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UFC	urinary free cortisol	尿中遊離コルチゾール
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。

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

クッシング症候群（CS）患者に対するオシロドロスタット（LCI699）の有効性は，クッシング病（CD）患者を対象とした検証試験である国際共同第 III 相試験の C2301 試験，POC 試験である国際共同第 II 相試験の C2201 試験，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 試験の結果に基づき評価した。

これらの試験は試験デザイン，投与期間，規模が異なり，対象患者も完全には同一でないことから，結果を併合せず，個々の試験成績に基づき LCI699 の有効性を評価した。

Table 1-1　有効性評価に使用した臨床試験の一覧

実施地域/相/試験番号 添付資料番号 /実施状況	目的	試験デザイン	対象	治験薬/投与方法/投与経路	投与期間	評価項目	有効性解析対象被験者数
国際共同/III/C2301 5.3.5.1-1（48 週時解析） 5.3.5.1-2（試験終了時解析） /終了	有効性 安全性 PK	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，多施設共同	CD 患者	LCI699 又はプラセボ/ 開始用量：2 mg を 1 日 2 回，最大用量：30 mg を 1 日 2 回/ 経口投与	72 週間（48 週間+任意の継続期）	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	137 名（日本人 9 名） うち RW 期：70 名（日本人 4 名）
国際共同/II/C2201・パート 1 5.3.5.2-1（10 週時解析） /終了	有効性 安全性 PK	Proof-of-concept，単群，オープンラベル，強制漸増，多施設共同	CD 患者	パート 1 LCI699/ 開始用量：2 mg を 1 日 2 回 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 を 1 日 2 回の用量まで）/ 経口投与	パート 1 10 週間	パート 1： 主要評価項目：10 週時の全奏効率 主要な副次評価項目：なし	パート 1：12 名
国際共同/II/C2201・パート 2 5.3.5.2-2（22 週時解析） 5.3.5.3-1（4 年フォローアップ解析，有効性） 5.3.5.3-2（4 年フォローアップ解析，安全性） 5.3.5.2-5（試験終了時解析）/終了				パート 2 LCI699/ 開始用量：2 又は 5 mg [a] を 1 日 2 回 最大用量：30 mg を 1 日 2 回 [a] / 経口投与	パート 2 コア期：22 週間（10 週間+12 週間） 任意の継続期：70 週間超（継続期 1：48 週間 継続期 2：任意の期間）	パート 2： 副次評価項目：22 週時の完全奏効及び部分奏効率	パート 2：19 名（日本人 2 名） うち 4 名はパート 1 から継続
国内/II/C1201	有効性	単群，オープンラベ	CS（異所性 ACTH 産	LCI699/	72 週間（治療	主要評価項目：個々の被験者	9 名

実施地域/相/試験番号 添付資料番号 /実施状況	目的	試験デザイン	対象	治験薬/投与方法/投与経路	投与期間	評価項目	有効性解析対象 被験者数
5.3.5.2-3（12 週時解析） 5.3.5.2-4（試験終了時解析） /終了	安全性 PK	ル，用量漸増，多施設共同	生腫瘍，副腎腺腫，副腎癌，AIMAH 又は PPNAD）患者	開始用量:2 mg を 1 日 2 回 最大用量:30 mg を 1 日 2 回/ 経口投与	第 1 期：12 週間+治療第 2 期：36 週間+任意の継続期）	での 12 週時の mUFC のベースラインに対する変化率	

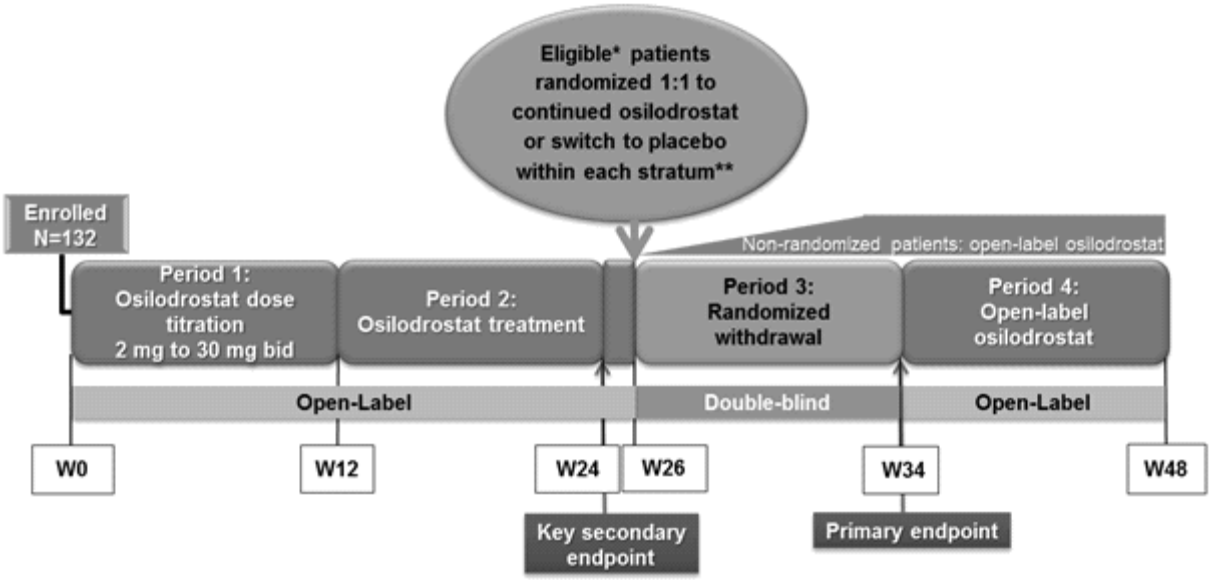
a) 治験実施計画書改訂第 4 版までは，「最大用量は 50 mg を 1 日 2 回」であったが，治験実施計画書改訂第 5 版で，「20 mg を 1 日 2 回で UFC が正常化（mUFC ≤ ULN）しなかった被験者に対して，最大用量は 30 mg を 1 日 2 回」に変更された。

1.1.1.1 比較対象試験

1.1.1.1.1 国際共同第 III 相試験 C2301 試験

C2301 試験は，多施設共同，12 週間の用量漸増を含む 24 週間の単群，オープンラベル，単群投与期後の二重盲検，ランダム化治療中止（Randomized withdrawal，RW）デザインの国際共同第 III 相試験である。本試験は，4 つの投与期（コア期）及び任意の継続期から構成された。本試験の対象は，下垂体手術や下垂体放射線照射治療後に高コルチゾール症が持続又は再発した CD 患者，又は医学的理由から手術適応がないか手術を拒否した新規 CD 患者とし，LCI699 の有効性及び安全性を評価することを目的とした。主要目的は，RW 期終了時（34 週時）の完全奏効率の LCI699 群とプラセボ群の比較とした。

Figure 1-1 コア期の試験デザインの概略（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。

コア期（第 1 期～第 4 期）

- **第 1 期（1 週～12 週時：12 週間）**

適格性が確認された被験者は LCI699 2 mg を開始用量として 1 日 2 回経口投与された。LCI699 の用量は，3 回の UFC の平均値（mUFC）に基づき，以下の基準に従って 1 レベルずつ調節し

た。UFC は 2 週ごとに 3 回の 24 時間蓄尿から 3 つの尿サンプルを採取し，中央検査機関で測定した。

Table 1-2 LCI699 の用量調節基準（C2301 試験：第 1 期）

用量レベル（1 回用量） LCI699 1 mg，2 mg（開始用量），5 mg，10 mg，20 mg，及び 30 mg
用量調節基準 2 週ごと • 増量：mUFC が ULN 超である • 維持：mUFC が基準値範囲内であり，低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候がない • 減量：mUFC が LLN 未満である，又は低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候があり，かつ mUFC が基準値範囲内の下限側

中央検査機関での LC-MS/MS による UFC の基準値は 11～138 nmol/24h

- **第 2 期（12 週超～24 週時：12 週間）**

各被験者に第 1 期で決定された用量の LCI699 を 1 日 2 回投与した。24 週時に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 週時の完全奏効率を評価した。

なお，24 週時に以下の基準に該当する場合，ランダム化に適格な被験者とした。

- 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

ランダム化に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 投与を継続した。

24 週超から 26 週時までの 2 週間は，中央検査機関の測定結果（24 週時の mUFC）がすべての実施医療機関の被験者で利用可能となるまでの時間を十分に確保するため，また，実施機関間のランダム化の時期を揃えるために，LCI699 のオープンラベル投与を継続した。

- **第 3 期（26 週超～34 週時：8 週間）：RW 期**

24 週時にランダム化に適格と判定された被験者を対象として，26 週時に LCI699 群又はプラセボ群に 1：1 の比で層別ランダム化した。「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）」を層別因子とした。

第 2 期までと同一の用量で投与を開始し，2 週ごとに UFC を測定した。来院時（治験実施計画書規定外の来院を含む）に以下の 2 つの基準を同時に満たした場合は非奏効例（効果不十分）と判定し，「ランダム化治療早期中止」とした。

- mUFC が ULN の 1.5 倍超

- 3 回測定した UFC のうち，2 回以上が ULN の 1.5 倍超

RW 期の「ランダム化治療早期中止」に該当した被験者は，中止した時点（通常 34 週時以前）でオープンラベルの LCI699 投与に切り替えた。ランダム化治療早期中止以外の理由により RW 期を中止した場合は，第 4 期に移行せず（オープンラベルの LCI699 投与は不可），試験を中止した。

RW 期に移行した被験者の治験薬の割付情報は，ランダム化からコア期のデータベース固定まで，盲検性を維持した。

- **第 4 期（34 週超～48 週時：14 週間）**

RW 期に投与中止せず，34 週終了時に投与継続しているすべての被験者は，48 週時までオープンラベルで LCI699 を投与された。詳細は，6.2 項「オープンラベル投与期での投与再開時のモニタリング及び投与ガイドライン」に示した。

第 4 期の用量は，治験責任（分担）医師（以下，治験担当医師）の判断により選択された。

任意の継続期（48 週超：24 週間以上）

コア試験を完了した被験者は，治験担当医師の判断及び被験者の同意によりオープンラベルで LCI699 投与の継続を可能とした。任意の継続期は最後の被験者の 72 週の投与終了時又は 72 週以前の中止時までとした。任意の継続期の用量は，引き続き，治験担当医師の判断により選択された。治験薬最終投与の 30 日後に試験終了時評価を実施した。

用量調節

治験薬の用量は，mUFC が ULN を超えている場合は増量，mUFC が基準値範囲内であり，かつ低コルチゾール血症又は副腎機能不全の徴候・症状がない場合は維持，mUFC が LLN 未満であるか，低コルチゾール血症又は副腎機能不全の徴候・症状があり，かつ mUFC が基準値範囲内の下限側にある場合は減量した。

2 mg を 1 日 2 回の用量で低コルチゾール血症が発症した場合は，1 mg を 1 日 2 回に減量可とした。必要に応じて 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減量可とした。用量漸増期間中に mUFC が ULN 以下となった場合は，中間用量（3，7，15 mg を 1 日 2 回）で投与可とした。この場合，均等な薬物曝露量を確保するため，可能であれば 1 日 2 回の用法として午前と午後の投与量を同一とした。

1 mg を 1 日 2 回よりも低い用量に減量する場合，漸増順序で予定されている標準用量又は許容される中間用量以外の用量とする場合は，投与前に治験依頼者と協議した。

試験期間中は，安全性上の理由による休薬及び用量調節を常時可能とした。LCI699 との関連が疑われる毒性所見に関する用量調節のガイドライン及び肝機能異常に対する LCI699 の休薬及び投与再開の基準を，Table 6-1 及び Table 6-2 に示した。

試験デザインの設定根拠（C2301 試験）

C2301 試験は，プラセボを対照とした RW デザインとした。

RW 期の対照薬については，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，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ている。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。

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評価が可能である。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（被験薬群）又は中止（プラセボ群）にランダムに割り付けることができるため，必要最小限の被験者数で被験薬の有効性を評価できることが期待される。したがって，プラセボを長期投与することの倫理的な問題や組入れ可能な被験者数を考慮し，CD 患者を対象とした C2301 試験では RW デザインが適切であると考えた。

RW 期の期間については，C2201 試験パート 1 の 10 週時解析（N=12）の結果から，治療中止による UFC の再増加を評価するためには，少なくとも 2 週間を超える期間が必要と考えた。最終投与 2 週後以降の UFC の変動に関するデータは得られていないため，投与中止後の効果持続期間は明確でないこと，プラセボに対する本剤の有効性評価のために十分な期間が必要であることを考慮し，RW 期は 8 週間と設定した。

なお，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。その後の RW 期までの 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て設定した。

C2301 試験の主要評価項目の評価時点は，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。

被験者数の設定根拠（C2301 試験）

試験全体の被験者数（目標被験者数：132 名）は，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」に基づき，設定した。

8 週間の RW 期終了時の完全奏効率を LCI699 群で 70%，プラセボ群で 30%と仮定した。有意水準を両側 0.05，検出力 87%で CMH 検定を用いてその差 40%を検出するために必要な被験者数は，1 群 33 名と算出された。ランダム化に適格な条件（非盲検で LCI699 を 24 週間投与後の UFC が ULN 以下）を満たす被験者は 50%以上と仮定し，目標被験者数を 132 名とした。なお，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」を 50%と仮定すると，132 名の被験者を組み入れた場合に Clopper-Pearson 法に基づく正確な両側 95%CI の下限が 30%を上回る確率は 99.7%であった。

日本人の目標被験者数は，C2201 試験及び CD 患者を対象とした他剤の臨床試験の組入れ状況，並びに本試験の登録期間を踏まえ，10 名とした。

本試験は承認申請時点で継続中であり，2～4 項には 48 週時解析（データカットオフ日：2018 年 2 月 21 日）の結果を中心に提示した。審査期間中に試験終了時解析（データカットオフ日：2019 年 12 月 4 日）の結果が得られ，5.1 項「効果の持続」に追記した。

1.1.1.2 非対照試験

1.1.1.2.1 国際共同第 II 相試験 C2201 試験

CD 患者を対象に LCI699 の安全性及び忍容性及び有効性を評価する，多施設共同，オープンラベル，単群，用量強制漸増，国際共同第 II 相試験である。

本試験は，CD 患者に LCI699 を 10 週間投与したときの安全性，忍容性，及び有効性の評価を目的とする PoC 試験として試験を開始した（パート 1）。パート 1 の予備的データで期待された有効性及び忍容可能な安全性を示す結果が得られたため，治験実施計画書を改訂し，22 週間投与の有効性・安全性を評価する目的でパート 2 を追加した。パート 2 では，新規患者（拡大コホート）及びパート 1 を完了し LCI699 投与によるベネフィットが得られた被験者（追跡調査コホート）を登録可能とした。主要目的は，CD 患者に LCI699 を 10 週間投与したときの UFC に対する影響の評価とした。

パート 1（治験実施計画書改訂第 3 版まで）の試験デザイン

最長 60 日間のスクリーニング期（コルチゾール値に影響を及ぼす薬剤に対する適切なウォッシュアウト期間として設定），10～14 日間のベースライン期，10 週間の用量漸増期，及び 14 日間のウォッシュアウト期から構成された。ウォッシュアウト期終了時（治験薬最終投与 14 日後）に試験終了時評価を実施した。

スクリーニング及びベースラインで適格性が確認された被験者は，LCI699 2 mg を開始用量として 1 日 2 回経口投与され，以後は UFC が ULN 未満になるまで，2 週ごとに 1 回用量を 5 mg，10 mg，20 mg，50 mg の順に増量した。UFC が ULN 未満になった場合は，当該被験者は用量を維持して 10 週時まで投与することとし，必要に応じてさらに用量調節ができるように，UFC のモニタリングを 2 週ごとに継続した。いずれかの時点に被験者が忍容できない副作用又は用量調節の基準に合致する副作用を発現した場合は，用量調節した。

パート 1（コア PoC コホート）の目標被験者数 12～15 名とした。

Figure 1-2　　パート 1 の試験デザイン（C2201 試験）

治験実施計画書改訂第 3 版まで



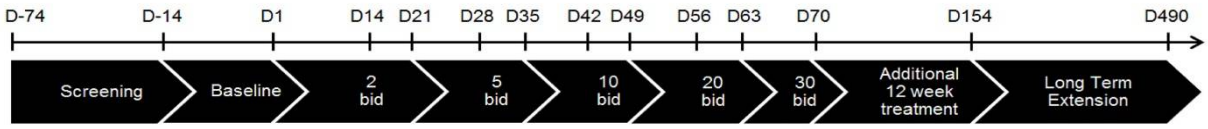
パート 2（治験実施計画書改訂第 4 版以降）の試験デザイン

最長 60 日間のスクリーニング期（コルチゾール値に影響を及ぼす薬剤に対する適切なウォッシュアウト期間として設定），10～14 日間のベースライン期，10 週間の用量漸増期及び 12 週間の継続期（最終的に有効性が得られた用量で継続投与）の計 22 週間の「コア期」，及び 12 ヵ月間の継続期 1 と任意の期間の継続期 2 からなる「任意の継続期」から構成された。治験薬最終投与の 28 日後に試験終了時評価を実施した。

パート 2 は，新規患者からなる拡大コホートの目標被験者数を約 15 名とした。パート 1 を完了し LCI699 投与によるベネフィットが得られた被験者も追跡調査コホートとして登録可能とし，拡大コホートの被験者と同様にスクリーニング期から開始した。

Figure 1-3　　パート 2 の試験デザイン（C2201 試験）

治験実施計画書改訂第 4 版以降



パート 2 コア期

- **用量漸増期（1 週～10 週時：10 週間）**

スクリーニング及びベースラインで適格性が確認された被験者は，LCI699 2 mg 又は 5 mg［重度の高コルチゾール血症（mUFC が ULN の 3 倍超）の被験者の場合］を開始用量として 1 日 2 回経口投与された。2 週ごとに実施医療機関で測定した UFC に基づき，1 レベルずつ用量調節した。

なお，安全性上の理由による LCI699 の休薬及び用量調節は，常時可能とした。

Table 1-3　　パート 2 の用量調節基準（C2201 試験，用量漸増期）

用量レベル（1 回用量） 1 mg，2 mg（開始用量），5 mg［重度の高コルチゾール血症の被験者（mUFC が ULN の 3 倍超）の場合の開始用量］，10 mg，20 mg，及び 30 mg *試験開始時の最大用量は 50 mg であったが，治験実施計画書改訂第 5 版から 30 mg に変更した。
用量調節 2 週ごとに UFC が ULN 以下になるまで増量する。忍容性が不良な患者については以下に従う。 • UFC の正常化（UFC ≤ ULN）は得られていないが，現行用量の忍容性が不良な場合は，現行用量と忍容性が良好な前の用量の中間用量を投与するか，忍容性が良好な前の用量を繰り返し投与する。 • UFC の正常化（UFC ≤ ULN）が得られているが，現行用量の忍容性が不良な場合は，現行用量と前の用量の中間用量の投与を検討する。 • UFC の正常化（UFC ≤ ULN）が得られたが，その後の UFC 測定により現行用量の有効性が消失した場合は，再度増量する。 • 血清中コルチゾールが低値又は UFC が LLN 未満で，副腎機能不全の徴候・症状がみられる場合は，減量を検討する。

- **コア期の投与期（10 週超～22 週時：12 週間）**

被験者は用量漸増期で決定された用量で LCI699 を継続投与された。必要に応じて用量漸増期と同様に用量調節した（Table 1-3）。

パート 2 任意の継続期

- **継続期 1（22 週超～70 週時：48 週間）**

コア期終了時に中止基準に該当しない被験者は，治験担当医師の判断により任意の継続期に移行を可能とした。UFC 及び忍容性に基づき，用量漸増期と同様に用量調節した（Table 1-3）。

- **継続期 2（70 週超～：任意の期間）**

中止基準に該当しない被験者は，治験担当医師の判断により継続期 2 に移行を可能とした。UFC 及び忍容性に基づき，用量漸増期と同様に用量調節した（Table 1-3）。

本試験は，承認申請時点で継続中であり，2～4 項にはパート 1 の 10 週時解析（データカットオフ日：2012 年 3 月 6 日），パート 2 の 22 週時解析（データカットオフ日：2013 年 12 月 23 日），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）の結果を中心に提示した。審査期間中に試験終了時解析（データカットオフ日：2019 年 10 月 22 日）の結果が得られ，5.1 項「効果の持続」に追記した。

1.1.1.2.2 国内第 II 相試験 C1201 試験

CD を除く内因性 CS 患者を対象に LCI699 の安全性，忍容性，及び有効性を評価するオープンラベル，用量漸増，多施設共同，国内第 II 相試験である。本試験は，スクリーニング期，12 週間の用量漸増期である第 1 期，第 1 期で決定された用量で継続投与する 36 週間の第 2 期，及び任意の継続期から構成された。治験薬最終投与 30 日後に試験終了時評価を行った。主要目的は，12 週時の個々の被験者の mUFC のベースラインに対する変化率の評価とした。

- **第 1 期（1 週～12 週時：12 週間，用量漸増期）**

スクリーニングで適格性が確認された被験者は，LCI699 2 mg を開始用量として 1 日 2 回経口投与された。用量調節は，各実施医療機関の検査機関で測定した朝の血清中コルチゾールに基づき行った。血清中コルチゾールが基準値範囲（各実施医療機関の ULN）を上回った場合は LCI699 の用量を増量した。中央検査機関の mUFC の結果による用量調節も同様（ULN 超）の基準で検討することが可能とした。

Table 1-4　　用量調節基準（C1201 試験，第 1 期）

用量レベル（1 回用量） 1 mg，2 mg（開始用量），5 mg，10 mg，20 mg，及び 30 mg
用量調節 投与 4 週まで：毎週（ただし，10 mg から 20 mg への増量は 2 週の間隔を置く），投与 4 週以降：2 週ごと • 増量：朝の血清中コルチゾール（又は mUFC）が ULN 超である • 維持：朝の血清中コルチゾール（又は mUFC）が基準値範囲内であり，低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候がない • 減量：朝の血清中コルチゾール（又は mUFC）が LLN 未満である，又は低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候があり，かつ血清中コルチゾール（又は mUFC）が基準値範囲内の下限側

- **第 2 期（12 週超～48 週時，投与期）**

第 1 期で LCI699 が忍容で継続投与に同意した被験者は，有効性の持続及び長期安全性の評価するため，第 1 期で決定された用量で LCI699 を継続投与された。必要に応じて，第 1 期と同様に用量調節を可能とした。

- **任意の継続期（48 週超～）**

治験担当医師が継続投与により臨床的ベネフィットが得られると判断し，継続投与に同意した被験者は，第 2 期終了後も LCI699 投与を継続することを可能とした。

用量調節

治験薬の用量は，朝の血清中コルチゾールを指標として，C2301 試験と同様に調節した。中央検査機関の mUFC の結果による用量調節も同様（ULN 超）の基準で検討することが可能とした。

試験期間中は，安全性上の理由による休薬及び用量調節は常時可能とした。用量調節のガイドラインの詳細は，Table 6-1 及び Table 6-2 に示す。

本書には試験終了時解析の結果を提示した。

1.1.2 用法・用量の設定根拠

C2201 試験，C2301 試験，及び C1201 試験はいずれも，治験実施計画書で規定した開始用量で LCI699 を 1 日 2 回投与し，被験者ごとに有効性及び安全性に応じて 1 レベルずつ用量を漸増した。また，開始用量投与時に低コルチゾール血症を発現した場合は，開始用量よりさらに低用量で減量を可能とした。国際共同試験である C2201 試験及び C2301 試験全体，並びにこれらの試験の日本人及び国内試験である C1201 試験の用法・用量の設定根拠を以下に記載する。

- **国際共同試験全体の用法・用量の設定根拠（C2201 試験及び C2301 試験全体）**

CD 患者を対象とした LCI699 の最初の臨床試験である C2201 試験パート 1 の用法・用量は，非臨床試験及び早期臨床試験成績に基づいて設定した。健康男性を対象とした A2101 試験において，LCI699 は経口投与後速やかに吸収され（Tmax は約 1 時間），消失半減期は 3～5 時間であったことから，用法は 1 日 2 回投与と設定した。PK 曝露量の予測から，4～5 mg を 1 日 2 回投与で血漿中濃度が CYP11B1 の IC50 値（2.5 nM）を上回ると予想されたが，低コルチゾール血症や副腎機能不全のリスクを減少させるため，2 mg を 1 日 2 回を開始用量として被験者ごとに有効性及び安全性に基づき用量を漸増することとした。最大用量は，非臨床安全性試験で得られたラット及びイヌの無毒性量に基づき，1 回 50 mg とした。C2201 試験のパート 2 では，ベースラインの mUFC が ULN の 3 倍を超える重度の高コルチゾール症患者は，1 回 5 mg を開始用量としたが，パート 1 の被験者 12 名の 10 週後解析の結果，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。以上より，C2301 試験の開始用量は C2201 試験パート 1 と同じ 1 回 2 mg とし，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 名に認められたことから，LCI699 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。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 試験の最大用量は 1 回 30 mg を 1 日 2 回と設定した。また，当時進行中であった C2201 試験パート 2 の最大用量も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。

なお，CD 患者ではコルチゾール値を長期的に安定化させることが治療目的であること，本剤投与による ACTH 産生のフィードバック作用を考慮する必要があることから，C2201 試験及び C2301 試験では 2 週間ごとに UFC を測定して用量調節することとした。

- **日本人の用法・用量の妥当性（C2201 試験及び C2301 試験の日本人，並びに C1201 試験全体）**

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と考えられた。したがって，A2102 試験の結果から日本人の曝露量はやや高いものの安全性に大きな違いはないこと，また，その後の国際共同試験では個別に用量調節する設定であることから，C2201 試験及び C2301 試験への日本人の参加は可能と考えた。また，国内試験である C1201 試験の用法・用量も C2301 試験と同じ設定とし，被験者ごとに用量調節することとした。

なお，試験計画時には，CS 患者で特に重度の高コルチゾール血症を有する患者の場合は短期間にコルチゾール値を下げる必要があることから，C2301 試験よりも短期間の 1 週間ごとの用量調節が望ましいと考えた。C2301 試験で用量調節の基準に用いた mUFC は，測定結果が得られるまでに時間を要することから，より迅速に測定結果が得られる血中コルチゾール値に基づき用量調節することとした。

1.2 有効性の評価方法

1.2.1 評価項目

C2301 試験，C2201 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（C2301 試験のみ設定）を Table 1-5 に，本書に提示した有効性の評価項目を Table 1-6 に示す。奏効率（完全奏効率，部分奏効率，全奏効率）の定義は，Table 6-3 に示す。

Table 1-5 C2301 試験，C2201 試験，及び C1201 試験の主要及び主要な副次評価項目の定義

試験	カテゴリー	評価項目	解析対象集団
C2301 試験	主要	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	RAS[a)]

試験	カテゴリー	評価項目	解析対象集団
		• 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	
	主要な副次	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[b)]
C2201 試験	主要	10 週時の全奏効率（完全奏効例＋部分奏効例の割合） 定義：以下のいずれかを満たす被験者の割合 • mUFC が ULN 以下 • mUFC がベースラインから 50%以上低下 原疾患が理由の早期中止，又は治療薬が理由の中止は非奏効例とした	PAS
C1201 試験	主要	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

a) 補助解析として，PPRAS を用いて主要解析を繰り返した。
b) 補助解析として，PPFAS を用いて主要解析を繰り返した。

Table 1-6 本書に提示した有効性評価項目

	C2301 48 週時解析	C2201 パート 1 10 週時解析	C2201 パート 2 22 週時解析	C2201 パート 2 4 年フォローアップ解析	C1201 試験終了時解析
奏効率					
完全奏効率	◎ 34 週時 ● 24 週時	—	—	○	○
部分奏効率	○	—	—	○	○
全奏効率	○	◎ 10 週時の全奏効率	—	○	○
奏効率の推移	○	—	—	○	—
mUFC					
mUFC のベースラインからの変化量	○	—	—	—	◎ 12 週時
mUFC の推移	○ ○ RW 期	○	○コホート別	○	○
完全奏効までの時間	○	—	—	—	—
RW 期にコントロール不良となるまでの時間	○	—	—	—	—
エスケープまでの時間	○	—	○	—	—
血清中コルチゾール濃度	○	—	—	—	○
夜間唾液中コルチゾール濃度	○	○	—	○	—
ホルモン					
HPA 系ホルモン	(○)	○	—	○	○
性ホルモン	(○)	○	—	—	○
心血管系代謝パラメータ	○	○	—	○	○

	C2301 48 週時 解析	C2201 パート 1 10 週時 解析	C2201 パート 2 22 週時 解析	C2201 パート 2 4 年フォローアップ解析	C1201 試験終了時 解析
CD に特異的な臨床症状	○	—	—	—	—
骨密度	○	—	—	—	—
患者報告アウトカム					
クッシング症候群 QoL	○	—	—	—	○
EQ-5D	○	—	—	—	—
BDI-II	○	—	—	—	○

◎：主要評価項目（C2301 試験では 26 週時以降に増量した被験者を非奏効例とした場合の 34 週時の完全奏効率），
●：主な副次評価項目（C2301 試験では 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）
○：その他の副次評価項目
（○）：CTD 2.7.4 に提示した副次評価項目

C2301 試験，C2201 試験，及び C1201 試験の有効性評価に用いた mUFC の測定方法，奏効率の定義，有効性評価項目の設定根拠を以下に示す。すべての評価項目及び解析方法の一覧は Table 6-3 に示す。

mUFC

mUFC は，3 回の 24 時間蓄尿から得た 3 つの尿サンプルの UFC の平均値とした。

UFC は，C2201 試験パート 1 では各治験実施医療機関で測定し，C2201 試験パート 2，C2301 試験，及び C1201 試験では中央検査機関で LC-MS/MS を用いて測定した。中央検査機関での LC-MS/MS による UFC の基準値は 11～138 nmol/24h である。

LC-MS/MS は，LCI699 投与により増加が想定される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できる測定法である [Monaghan et al. 2014]。

奏効率

副次評価項目の奏効率（完全奏効率，部分奏効率，全奏効率）は，以下の定義に該当した被験者の割合を算出した。

- 完全奏効例：mUFC が ULN 以下の被験者
- 部分奏効例：mUFC がベースラインから 50%以上低下したが ULN 超であった被験者
- 全奏効例：完全奏効例＋部分奏効例

なお，C2301 試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目の定義は Table 1-5 に示す。

有効性評価項目の設定根拠

CD は，良性下垂体腺腫からの ACTH 過剰分泌によって，慢性的に高コルチゾール血症を呈する疾患であり，その治療目標はコルチゾール値の正常化である。CD 患者ではコルチゾール値の正常日内変動が破綻しているものの，コルチゾール値は日内変動及びストレス等の影響を受け変

動するため，測定時間によってその値は異なる。そのため，1 日（24 時間）に尿中排泄される遊離コルチゾール総量である UFC を評価項目とした。

なお，有効性の評価は，UFC の個体内変動の影響を最小化するために，評価時点前の 7 日以内（C2201 試験パート 1 では，11 日以内）に UFC を 3 回測定してその平均値（mUFC）を評価指標に用いた。

1.2.2 解析対象

有効性の主要解析は，C2301 試験では RAS，C2201 試験では PAS，C1201 試験では FAS を用いた。

Table 1-7 本書で提示した解析対象集団の定義

解析対象集団		定義
C2301 試験		
Randomized analysis set (RAS)		ランダム化され，割り付けられた治験薬を 1 回以上投与された被験者
Full analysis set (FAS)		登録され，LCI699 を 1 回以上投与されたすべての被験者
Safety set (SAS)		LCI699 を 1 回以上投与され，投与後の有効な安全性評価を 1 回以上受けた被験者
Per-protocol set for RAS (PPRAS)		RAS のうち，治験総括報告書で報告すべき治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者
Per-protocol set for FAS (PPFAS)		FAS のうち，治験総括報告書で報告すべき治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者
C2201 試験		
Primary analysis set (PAS)	パート 1 及び 2	評価可能な UFC データ（ベースラインと 10 週時の両時点で 24 時間尿サンプルが 2 回以上の測定）が得られたすべての被験者
Full analysis set (FAS)	パート 2	パート 2 のみ 追跡調査コホートのすべての被験者 拡大コホートのすべての被験者
Safety analysis set (SAS)	パート 1	治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
	パート 2	追跡調査コホートに登録後，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 拡大コホートに登録後，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
PD analysis set	パート 1	治験薬を 1 回以上投与され，投与後の PD を 1 回以上評価された被験者
C1201 試験		
Full analysis set (FAS)		登録され，LCI699 を 1 回以上投与されたすべての被験者

1.2.3 統計方法

C2301 試験，C2201 試験，及び C1201 試験の主要評価項目，C2301 試験の主要な副次評価項目及び一部の副次評価項目の解析方法を以下に示した。その他の副次評価項目及び探索的評価項目を含む，すべての解析方法は Table 6-3 に示す。

なお，いずれの試験でも主要な評価指標である mUFC のデータは以下のように取り扱った。

mUFC データの取扱い

mUFC は規定評価時点前の 7 日以内（C2201 試験パート 1 では，11 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。各評価時点で UFC が 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。

1.2.3.1 C2301 試験

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

Intent-to-treat の原則に従い，RAS を対象に，RW 期終了時点（34 週時）の完全奏効率が LCI699 とプラセボ群で同じであることを帰無仮説とし，この仮説を検定するため，オッズ比が 1 を超えるかどうか，ランダム化に用いた 2 つの層別因子を用いた層別での 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 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。

- データの取扱い

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。

- 補助的解析

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。

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

FAS を対象に，主要な副次評価項目では，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，LCI699 の 24 週間投与後の完全奏効率は 30%以上であるとみなした。

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。

- 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，主要な副次評価項目の評価から除外しないこととした。

- 補助的解析

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。

副次評価項目：奏効率

FAS を対象に 12 週時，24 週時，48 週時の完全奏効率，部分奏効率，及び全奏効率の点推定値とその 95%CI を示した。

奏効率（完全奏効率，部分奏効率，全奏効率）の定義は，Table 6-3 に示す。

副次評価項目：mUFC の変化量

FAS を対象に mUFC のベースラインからの変化量及び変化率を要約し，変化率には 95%CI も示した。また，mUFC のランダム化時からの RW 期の変化量（自然対数）に割り付けられた投与群間で違いがあるかをみるために，割り付けられた投与群，ランダム化時の mUFC，ランダム化時からの時間（Week），時間と割り付けられた投与群との交互作用を共変量とした反復測定モデルを用いて解析した。

さらに，ベースラインからの mUFC の変化量についても，ベースラインの mUFC とベースラインからの時間（Week）を共変量とした反復測定モデルを用いてその推移を解析した。この解析は投与群の比較を目的としていないため，RW 期にプラセボに割り付けられた被験者は，プラセボを投与される前までのデータのみを用いた。

なお，FAS を対象にメチラポンの前治療歴の有無別でも mUFC のベースラインからの変化量及び変化率を要約し，変化率には 95%CI を示した。

1.2.3.2 C2201 試験

主要評価項目（パート 1）：10 週時の全奏効率

パート 1 の PAS での 10 週時の全奏効率及び 2 項分布に基づく正確な 95%CI を算出した。

- データの取扱い

原疾患や治療に関連した理由（例：有害事象，疾患の進行）による早期中止例は，非奏効例と取り扱った。ベースライン又は 10 週時の mUFC が欠測の被験者は主要解析に含めなかった。

- 補助的解析

補助的解析として以下を実施した。

- ベースラインと 10 週時の両時点で 1 回以上 mUFC を評価可能な被験者において，10 週時に mUFC が ULN 以下の被験者の割合を推定し，95%CI を提示した。10 週時に mUFC 測定値が欠測の被験者については，直前の評価可能な mUFC 測定値により補完した。
- 各時点の mUFC の要約統計量を示した。10 週時とベースラインの mUFC の比較として，mUFC を対数変換し，ペア t 検定により幾何平均値の比（10 週時／ベースライン）の点推定値及び 95%CI を算出した。夜 12 時及びその他の時点の唾液中コルチゾールも同様に解析した。
- 2 週時から 8 週時の mUFC 又は 10 週時の mUFC のいずれかで 1 回以上，ULN 以下又はベースラインより 50%以上低下が認められた被験者の割合を算出した。

1.2.3.3 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。最後の被験者が 12 週の評価を完了又は早期中止した時点でデータカットオフし，12 週時解析を実施した。

- 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。

- 補助的解析

FAS での 12 週時，24 週時，及び 48 週時の 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。

1.2.4 部分集団の検討

C2301 試験では，主要評価項目である 34 週時の完全奏効率及び主要な副次評価項目である 24 週時の完全奏効率に対し，以下の層別因子及びベースラインの背景因子別に部分集団解析を行った。

- 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），下垂体放射線照射治療歴（あり／なし）
- ベースラインの背景因子：性別，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），地域（日本人の部分集団）

C2201 試験及び C1201 試験では，ベースラインの背景因子別の部分集団解析は行わなかった。

2 個々の試験結果の要約

有効性評価に用いた個々の試験結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に要約した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

C2301 試験及び C2201 試験は 18 歳から 75 歳の CD 患者，C1201 試験は 18 歳から 85 歳の CD 以外の CS 患者（異所性 ACTH 産生腫瘍，副腎腺腫，副腎癌，AIMAH，又は PPNAD）で，下垂体手術又は下垂体放射線照射治療後に，高コルチゾール血症が持続又は再発患者，医学的理由から手術の適応がないか手術を拒否した新規患者を対象とした。

各試験の主な対象基準として，mUFC，並びに CS に対する薬物前治療及び放射線照射前治療からの経過期間に関する基準を Table 3-1 に示す。すべての選択・除外基準は，第 5 部に添付した治験総括報告書に示す。

Table 3-1 C2301 試験，C2201 試験，及び C1201 試験の主な対象基準

C2301 試験	C2201 試験	C1201 試験
スクリーニング時の mUFC		
mUFC > 1.5 × ULN	mUFC > 1.5 × ULN	mUFC > 1.3 × ULN
薬物前治療からベースライン（又はスクリーニング）評価までに必要なウォッシュアウト期間		
• ステロイド産生阻害薬（ケトコナゾール，メチラポン）：1 週間 • パシレオチド皮下投与（速放性製剤）：1 週間 • ドパミン作用薬（カベルゴリン等）又は PPAR-γ 作動薬（Rosiglitazone，ピオグリタゾン等）：4 週間 • Mifepristone：4 週間 • パシレオチド LAR：8 週間 • ミトタン：6 ヵ月間 • グルココルチコイド補充療法：1 週間又は薬剤の半減期の 5 倍（いずれか長い方）	• ステロイド産生の阻害薬（ケトコナゾール，メチラポン）：1 週間 • ドパミン作用薬（ブロモクリプチン，カベルゴリン）及び PPAR-γ 作用薬（Rosiglitazone 又はピオグリタゾン）：4 週間 • オクトレオチド LAR，パシレオチド LAR 及び Lanreotide Autogel：8 週間 • Mifepristone，Lanreotide SR：4 週間 • オクトレオチド及びパシレオチド（速放性製剤）：1 週間 • ミトタン：6 ヵ月間 • その他の研究段階の治療：薬剤の半減期の 5 倍以上	• ステロイド産生阻害薬（メチラポン，トリロスタン，ケトコナゾール）：1 週間 • ミトタン：6 ヵ月間 • Mifepristone：4 週間 • その他の研究段階の治療：少なくとも半減期の 5 倍又は 30 日間のいずれか長い方 • 悪性腫瘍の治療（例，細胞毒性化学療法，分子標的薬，ソマトスタチンアナログ）：4 週間又は薬剤の半減期の 5 倍（いずれか長い方）
放射線治療での最後の照射から登録までの必要経過期間		
下垂体放射線照射 定位手術的照射：2 年 通常照射：3 年	下垂体放射線照射：5 年	-

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 C2301 試験

全体

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。12 週時までに 7 名が中止し，中止理由の内訳は有害事象（4 名），同意撤回（2 名），被験者又は代諾者による判断（1 名）であった。12 週超から 26 週時（ランダム化時）までに 12 名が LCI699 の投与を中止し，中止理由の内訳は，有害事象（8 名），同意撤回及び治験担当医師の判断（各 2 名）であった。残る 118 名のうち，ランダム化に適格な被験者 71 名は，26 週時にランダム化され（LCI699 群：36 名，プラセボ群：35 名），ランダム化に不適格であった 47 名は，オープンラベルで LCI699 の投与を継続した。

ランダム化された被験者のうち，LCI699 群の全被験者 36 名とプラセボ群の 33 名は 48 週の投与を完了し，プラセボ群の 2 名が有害事象により中止した。ランダム化されずオープンラベルで LCI699 の投与を継続した被験者 47 名のうち 44 名は 48 週の投与を完了し，48 週までに 3 名が中止し，中止理由の内訳は有害事象，治験担当医師の判断，同意撤回（各 1 名）であった。

LCI699 群にランダム化された 36 名中 35 名，プラセボ群にランダム化された 35 名中 30 名，ランダム化されずオープンラベルで LCI699 の投与を継続した 47 名中 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り，11 名が中止した。中止理由の内訳は，有害事象（5 名），被験者又は代諾者による判断（4 名），死亡及び同意撤回（各 1 名）であった。

137 名が SAS，及び FAS として，ランダム化された 71 名のうちプラセボ群の 1 名を除く 70 名（LCI699 群：36 名，プラセボ群：34 名）が RAS として解析された。

Table 3-2 被験者の内訳（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）

Disposition Reason	Osilodrostat [b)] N = 36 n (%)	Placebo [b)] N = 35 n (%)	Non-randomized N = 66 n (%)	All Patients N = 137 n (%)
Patients enrolled and treated	36 (100)	35 (100)	66 (100)	137 (100)
Discontinued at any time [a)]	1 (2.8)	5 (14.3)	29 (43.9)	35 (25.5)
Primary reason for discontinuation at anytime				
Adverse event	0	2 (5.7)	18 (27.3)	20 (14.6)
Death	0	1 (2.9)	0	1 (0.7)
Physician decision	0	0	3 (4.5)	3 (2.2)
Subject withdrew consent	1 (2.8)	0	4 (6.1)	5 (3.6)
Subject/guardian decision	0	2 (5.7)	4 (6.1)	6 (4.4)
Discontinued at or prior to Week 12	0	0	7 (10.6)	7 (5.1)
Primary reason for discontinuation at or prior to Week 12				
Adverse event	0	0	4 (6.1)	4 (2.9)
Subject withdrew consent	0	0	2 (3.0)	2 (1.5)
Subject/guardian decision	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)

Disposition Reason	Osilodrostat [b] N = 36 n (%)	Placebo [b] N = 35 n (%)	Non-randomized N = 66 n (%)	All Patients N = 137 n (%)
Discontinued at or prior to Week 26 but after Weeks 12	0	0	12 (18.2)	12 (8.8)
Primary reason for discontinuation at or prior to Week 26 but after Week 12				
Adverse event	0	0	8 (12.1)	8 (5.8)
Physician decision	0	0	2 (3.0)	2 (1.5)
Subject withdrew consent	0	0	2 (3.0)	2 (1.5)
Discontinued prior to Week 48 but after Week 26	0	2 (5.7)	3 (4.5)	5 (3.6)
Primary reason for discontinuation prior to Week 48 but after Week 26				
Adverse event	0	2 (5.7)	1 (1.5)	3 (2.2)
Physician decision	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
Subject/guardian decision	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
Completed Week 48 (Core Phase)	36 (100)	33 (94.3)	44 (66.7)	113 (82.5)
Completed Week 48 and did not enter Extension phase [a]	1 (2.8)	3 (8.6)	3 (4.5)	7 (5.1)
Completed Week 48 and entered Extension phase	35 (97.2)	30 (85.7)	41 (62.1)	106 (77.4)
Ongoing in Extension phase	34 (94.4)	27 (77.1)	34 (51.5)	95 (69.3)
Discontinued study in Extension phase	1 (2.8)	3 (8.6)	7 (10.6)	11 (8.0)
Primary reason for discontinuation in the Extension phase				
Adverse event	0	0	5 (7.6)	5 (3.6)
Death	0	1 (2.9)	0	1 (0.7)
Subject withdrew consent	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
Subject/guardian decision	0	2 (5.7)	2 (3.0)	4 (2.9)
Discontinued at or prior to Week 72 but after Week 48	1 (2.8)	0	3 (4.5)	4 (2.9)
Discontinued prior to Week 96 but after Week 72	0	2 (5.7)	1 (1.5)	3 (2.2)
Discontinued after Week 96	0	1 (2.9)	3 (4.5)	4 (2.9)
Completed Extension phase	0	0	0	0

Source：5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.1-1.1
割合は登録及び投与を受けた被験者の総数（N）に基づいて算出した。
プラセボ群にランダム化された被験者 1 名 [redacted] ）は，割り付けられた治験薬（プラセボ）が投与されなかった。
a) 48 週の投与を完了し，継続期に移行しなかった被験者は中止例としなかった。
b) RW 期にランダム化された被験者。

日本人

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。12 週時までに 2 名が有害事象のため中止した。12 週超から 26 週時（ランダム化時）までに 1 名が有害事象のため LCI699 の投与を中止した。残る 6 名のうち，ランダム化に適格な被験者 4 名は，26 週時にランダム化され（LCI699 群：2 名，プラセボ群：2 名），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。

ランダム化された被験者（LCI699 群：2 名，プラセボ群：2 名）及びランダム化されずオープンラベルで LCI699 の投与を継続した被験者 2 名は 48 週の投与を完了した。

LCI699 群にランダム化された 2 名，プラセボ群にランダム化された 2 名中 1 名，ランダム化されずオープンラベルで LCI699 の投与を継続した 2 名の合計 5 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，5 名中 3 名が継続期で投与を継続中であり，2 名が中止した。中止理由の内訳は，有害事象及び同意撤回（各 1 名）であった。

9 名が SAS 及び FAS に，ランダム化された 4 名（LCI699 群：2 名，プラセボ群：2 名）が RAS に含まれた。

Table 3-3 被験者の内訳（日本人：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）

Disposition Reason	Osilodrostat[b)] N = 2 n (%)	Placebo[b)] N = 2 n (%)	Non-randomized N = 5 n (%)	All Patients N = 9 n (%)
Patients enrolled and treated	2 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	9 (100.0)
Discontinued at any time [a)]	1 (50.0)	0	4 (80.0)	5 (55.6)
Primary reason for discontinuation at anytime				
Adverse event	0	0	4 (80.0)	4 (44.4)
Subject withdrew consent	1 (50.0)	0	0	1 (11.1)
Discontinued at or prior to Week 12	0	0	2 (40.0)	2 (22.2)
Primary reason for discontinuation at or prior to Week 12				
Adverse event	0	0	2 (40.0)	2 (22.2)
Discontinued at or prior to Week 26 but after Weeks 12	0	0	1 (20.0)	1 (11.1)
Primary reason for discontinuation at or prior to Week 26 but after Week 12				
Adverse event	0	0	1 (20.0)	1 (11.1)
Discontinued prior to Week 48 but after Week 26	0	0	0	0
Primary reason for discontinuation prior to Week 48 but after Week 26				
Completed Week 48 (Core Phase)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (40.0)	6 (66.7)
Completed Week 48 and did not enter Extension phase [a)]	0	1 (50.0)	0	1 (11.1)
Completed Week 48 and entered Extension phase	2 (100.0)	1 (50.0)	2 (40.0)	5 (55.6)
Ongoing in Extension phase	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (20.0)	3 (33.3)
Discontinued study in Extension phase	1 (50.0)	0	1 (20.0)	2 (22.2)
Primary reason for discontinuation in the Extension phase				
Adverse event	0	0	1 (20.0)	1 (11.1)
Subject withdrew consent	1 (50.0)	0	0	1 (11.1)
Discontinued at or prior to Week 72 but after Week 48	1 (50.0)	0	0	1 (11.1)
Discontinued prior to Week 96 but after Week 72	0	0	0	0
Discontinued after Week 96	0	0	1 (20.0)	1 (11.1)
Completed Extension phase	0	0	0	0

Source：5.3.5.3-6-Table JPN_10-1

割合は登録及び投与を受けた被験者の総数（N）に基づいて算出した。

a) 48 週の投与を完了し，継続期に移行しなかった被験者は中止例としなかった。

b) RW 期にランダム化された被験者。

3.1.2.2 C2201 試験

パート 1

12 名が登録され，登録された全被験者が 10 週間の投与を完了した。

12 名が SAS 及び PD 解析対象集団として解析された（5.3.5.2-1-C2201 試験-Table 14.1-2.1）。

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。

このうち 22 週間の投与（コア期）を完了した被験者は 17 名，中止した被験者は 2 名であり，中止理由は治験薬管理上の問題及び有害事象（各 1 名）であった。

コア期を完了した 17 名中 16 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，このうち 10 名が継続期で投与を継続中であり，6 名が投与中止した。中止理由は，有害事象及び治験薬の投与を要しなかった（各 2 名），継続期 1（任意の継続期の開始から 12 ヵ月間，70 週時まで）を終了後，継続期 2（70 週時以降）に移行しなかった及び同意撤回（各 1 名）であった。

19 名が SAS，FAS として解析された。

Table 3-4 被験者の内訳（全体：C2201 試験パート 2，FAS）（4 年フォローアップ解析）

Disposition Reason	Expansion cohort N = 15 n (%)	Follow-up cohort N = 4 n (%)	Part 2 N = 19 n (%)
Patients enrolled	15 (100)	4 (100)	19 (100)
Untreated	0	0	0
Treated	15 (100)	4 (100)	19 (100)
Patients treated			
Treatment ongoing	12 (80.0)	4 (100)	10 (52.6)
End of treatment	3 (20.0)	0	9 (47.4)
Primary reason for end of treatment in Core Phase			
Administrative problems	1 (6.7)	0	1 (5.3)
Adverse event(s)	1 (6.7)	0	1 (5.3)
Patients completed Core Phase	13 (86.7)	4 (100)	17 (89.5)
Did not enter Extension Phase	1 (6.7)	0	1 (5.3)
Entered Extension Phase	12 (80.0)	4 (100)	16 (84.2)
Completed Extension Phase	0	0	0
Discontinued in Extension Phase	0	0	6 (31.6)
Reason for discontinuation in Extension Phase			
Adverse event(s)	0	0	2 (10.5)
Subject's condition no longer requires study drug	0	0	2 (10.5)
Completed extension phase 1, but not entered in Extension Phase 2	0	0	1 (5.3)
Subject withdrew consent	0	0	1 (5.3)

Source：5.3.5.3-2-Table 1.1-1.1

最初の 3 カテゴリー（登録された被験者，登録後治験薬を投与された被験者，及びコア期で中止した被験者）の割合は登録された総被験者数を分母として算出。その他の割合は登録後治験薬を投与された被験者数を分母として算出した。

日本人

2 名の日本人がパート 2 に登録され，いずれも治験薬を 1 回以上投与された。このうち 1 名は 22 週間の投与（コア期）を完了，1 名は有害事象により中止した。任意の継続期に移行した 1 名は，有害事象により継続期 1（任意の継続期の開始から 12 ヵ月間，70 週時まで）を中止した（5.3.5.2-2-C2201 試験 Listing 16.2.1-1.2）。

2 名は SAS，FAS に含まれた。

3.1.2.3 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，第 1 期（12 週まで）を完了した被験者は 7 名，12 週までに投与を中止した被験者は 2 名であり，中止理由はいずれも有害事象であった。

第 1 期を完了した 7 名中 4 名は第 2 期（12 週超～48 週）に移行し，3 名は第 1 期で試験を終了した。第 2 期に移行した 4 名中 2 名は 48 週の投与を完了後，任意の継続期に移行し，残る 2 名は 48 週までに被験者又は代諾者による判断により中止した。任意の継続期に移行した 2 名は，試験終了前に有害事象により中止した。

9 名が SAS 及び FAS として解析された。

Table 3-5 被験者の内訳（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析）

Disposition Reason	All Patients N = 9 n (%)
Patients enrolled	9 (100)
Enrolled and treated	9 (100)
Discontinued at any time	6 (66.7)
Primary reason for discontinuation at any time [a)]	
Adverse event	4 (44.4)
Subject/Guardian decision	2 (22.2)
Discontinued at or prior to Week 12	2 (22.2)
Primary reason for discontinuation at or prior to Week 12	
Adverse event	2 (22.2)
Completed Week 12 (Study period I)	7 (77.8)
Completed Week 12 and did not enter Study period II	3 (33.3)
Completed Week 12 and entered Study period II	4 (44.4)
Ongoing in Study period II	0
Discontinued at or prior to Week 48 but after Week 12	2 (22.2)
Primary reason for discontinuation at or prior to Week 48 but after Week 12	
Subject/Guardian decision	2 (22.2)
Completed Week 48 (Study period II)	2 (22.2)
Completed Week 48 and did not enter optional extension period	0
Completed Week 48 and entered optional extension period	2 (22.2)

Disposition Reason	All Patients N = 9 n (%)
Completed the optional extension period	0
Discontinued study in optional extension period	2 (22.2)
Primary reason for discontinuation in the optional extension period	
Adverse event	2 (22.2)

Source: 5.3.5.2-4-C1201 試験-Table 14.1-1

最初の 3 カテゴリー（登録された被験者，登録後治験薬を投与された被験者，及びいずれかの時点で試験を中止した被験者）の割合は登録された総被験者数を分母として算出。その他の割合は登録後治験薬を投与された被験者数を分母として算出した。

a) 第 1 期を終了し第 2 期に移行しなかった被験者，第 2 期を終了し任意の継続期に移行しなかった被験者は，各期の終了として集計し，中止として集計しなかった。

3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

C2301 試験，C2201 試験，及び C1201 試験とも，ベースラインの特性は CD 患者及び CS 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。C2301 試験の RW 期では，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。

3.1.3.1 C2301 試験

全体

FAS 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），人種別では白人（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 の平均値（SD）は 1006.0（1589.86）nmol/24h で，ULN の約 7 倍であった。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。

ほとんどの被験者（95.6%）がこれまでに何らかの CD の治療歴があり，87.6%の被験者が下垂体摘除術を受けていた（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.1-3.2）。大半の被験者（74.5%）が試験に登録される前にケトコナゾール，メチラポン，カベルゴリン，及びパシレオチド等の CD に対する他の治療薬の投与を受けていた（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.1-4.2）。

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疾患特性・前治療歴に不均衡はなかった。

Table 3-6 主な人口統計学的特性（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）

Demographic Variable	Osilodrostat N = 36	Placebo N = 35	Non-randomized N = 66	All Patients N = 137
Age (years)				
n	36	35	66	137
Mean (SD)	44.3 (11.27)	42.0 (13.47)	39.0 (13.38)	41.2 (12.98)
Median	41.0	40.0	37.5	40.0
25th − 75th percentile	37.5-51.5	31.0-55.0	28.0-47.0	31.0-49.0
Min-Max	20.0-69.0	19.0-68.0	19.0-70.0	19.0-70.0
Age category (years) -n (%)				
18 - < 65	34 (94.4)	34 (97.1)	62 (93.9)	130 (94.9)
65 - ≤75	2 (5.6)	1 (2.9)	4 (6.1)	7 (5.1)
Sex -n (%)				
Female	30 (83.3)	22 (62.9)	54 (81.8)	106 (77.4)
Male	6 (16.7)	13 (37.1)	12 (18.2)	31 (22.6)
Race -n (%)				
Caucasian	27 (75.0)	23 (65.7)	39 (59.1)	89 (65.0)
Black	0	3 (8.6)	1 (1.5)	4 (2.9)
Asian	7 (19.4)	7 (20.0)	25 (37.9)	39 (28.5)
Other	2 (5.6)	2 (5.7)	1 (1.5)	5 (3.6)
Ethnicity -n (%)				
Hispanic or Latino	5 (13.9)	2 (5.7)	5 (7.6)	12 (8.8)
Chinese	1 (2.8)	1 (2.9)	2 (3.0)	4 (2.9)
Indian	0	1 (2.9)	6 (9.1)	7 (5.1)
Japanese	2 (5.6)	2 (5.7)	5 (7.6)	9 (6.6)
Mixed Ethnicity	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
Other	28 (77.8)	29 (82.9)	47 (71.2)	104 (75.9)
Weight (kg)				
n	36	35	66	137
Mean (SD)	78.2 (19.02)	83.4 (24.73)	80.7 (23.06)	80.8 (22.44)
Median	73.6	75.4	74.9	74.5
25th − 75th percentile	65.9-87.5	64.5-92.0	64.2-92.5	65.6-92.0
Min-Max	55.0-126.3	50.8-141.0	46.3-164.9	46.3-164.9
Height (cm)				
n	36	35	66	137
Mean (SD)	163.0 (9.01)	163.9 (10.76)	162.7 (9.04)	163.1 (9.44)
Median	160.2	163.0	162.5	161.3
25th − 75th percentile	156.0-170.7	157.0-172.0	158.0-168.0	157.0-169.0
Min-Max	151.0-190.0	142.0-185.3	139.0-189.0	139.0-190.0
Body mass index (kg/m^2)				
n	36	35	66	137
Mean (SD)	29.6 (7.35)	30.9 (8.37)	30.4 (7.73)	30.3 (7.76)
Median	28.5	29.0	28.8	28.8
25th − 75th percentile	24.0-32.4	25.2-33.4	24.6-35.3	24.6-33.8
Min-Max	18.8-47.7	20.8-55.1	18.8-56.4	18.8-56.4

Souece：5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.1-3.1

Table 3-7 疾患特性（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）

Disease history	Osilodrostat N = 36	Placebo N = 35	Non-randomized N = 66	All Patients N = 137
Time (months) to first Osilodrostat dose since diagnosis				
n	36	35	66	137
Mean (SD)	71.4 (63.54)	88.3 (67.46)	46.5 (43.26)	63.7 (58.20)
Median	53.6	76.8	34.7	47.2
25th-75th percentile	25.9-94.3	39.3-133.7	14.1-65.7	19.0-88.3
Min- Max	2.1-286.7	2.9-277.7	3.0-180.6	2.1-286.7
CD Status: n (%)				
De novo	4 (11.1)	2 (5.7)	11 (16.7)	17 (12.4)
Persistent/recurrent	32 (88.9)	33 (94.3)	55 (83.3)	120 (87.6)
Any previous surgery: n (%)				
Yes	32 (88.9)	33 (94.3)	55 (83.3)	120 (87.6)
No	4 (11.1)	2 (5.7)	11 (16.7)	17 (12.4)
Any previous treatments for CD: n (%)				
Yes	35 (97.2)	33 (94.3)	63 (95.5)	131 (95.6)
No	1 (2.8)	2 (5.7)	3 (4.5)	6 (4.4)
Any previous pituitary irradiation: n (%)				
Yes	6 (16.7)	5 (14.3)	11 (16.7)	22 (16.1)
No	30 (83.3)	30 (85.7)	55 (83.3)	115 (83.9)
Baseline mean UFC (nmol/24h)				
n	36	35	66	137
Mean (SD)	890.0 (1275.66)	560.0 (548.84)	1305.8 (2012.21)	1006.0 (1589.86)
Median	457.0	357.9	556.9	476.4
25th-75th percentile	268.1-777.1	209.7-652.1	347.9-1245.5	313.7-918.6
Min- Max	35.6-5719.5	67.9-2466.1	66.8-9611.6	35.6-9611.6

Source：5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.1-3.2

日本人

日本人 9 名の年齢の中央値（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 であり，性別は女性が多かった（女性：6 名，男性：3 名）。

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（SD）は 1659.0（2956.75）nmol/24h で，ULN の約 10 倍であった。mUFC の中央値（範囲）は 489.8（361.0～9494.1）nmol/24h で，ULN の約 3.5 倍であった。

全被験者がこれまでに何らかの CD の治療歴があり，7 名（77.8%）の被験者が下垂体摘除術を受けていた（5.3.5.3-6-Table JPN_11-3）。大半の被験者（88.9%）が試験に登録される前にメチラポン，カベルゴリン等の CD に対する他の治療薬の投与を受けていた（5.3.5.3-6-Table JPN_14.1-4.3）。

Table 3-8 主な人口統計学的特性（日本人：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）

Demographic Variable	Osilodrostat N = 2	Placebo N = 2	Non-randomized N = 5	All Patients N = 9
Age (years)				
n	2	2	5	9
Mean (SD)	50.0 (19.80)	33.0 (9.90)	49.6 (13.37)	46.0 (14.32)
Median	50.0	33.0	44.0	40.0
25th − 75th percentile	36.0-64.0	26.0-40.0	40.0-56.0	38.0-56.0
Min-Max	36.0-64.0	26.0-40.0	38.0-70.0	26.0-70.0
Age category (years) -n (%)				
18 - < 65	2 (100.0)	2 (100.0)	4 (80.0)	8 (88.9)
65 - ≤75	0	0	1 (20.0)	1 (11.1)
Sex -n (%)				
Female	1 (50.0)	1 (50.0)	4 (80.0)	6 (66.7)
Male	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (20.0)	3 (33.3)
Race -n (%)				
Asian	2 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	9 (100.0)
Ethnicity -n (%)				
Japanese	2 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	9 (100.0)
Weight (kg)				
n	2	2	5	9
Mean (SD)	70.8 (7.21)	58.8 (1.84)	62.7 (13.10)	63.6 (10.58)
Median	70.8	58.8	56.6	60.1
25th − 75th percentile	65.7-75.9	57.5-60.1	56.6-63.4	56.6-65.7
Min-Max	65.7-75.9	57.5-60.1	52.0-85.0	52.0-85.0
Height (cm)				
n	2	2	5	9
Mean (SD)	165.7 (7.64)	147.5 (7.78)	156.4 (10.39)	156.5 (10.50)
Median	165.7	147.5	151.0	153.0
25th − 75th percentile	160.3-171.1	142.0-153.0	148.6-163.0	148.6-163.0
Min-Max	160.3-171.1	142.0-153.0	148.0-171.5	142.0-171.5
Body mass index (kg/m^2)				
n	2	2	5	9
Mean (SD)	26.0 (5.02)	27.2 (3.71)	25.6 (3.79)	26.0 (3.54)
Median	26.0	27.2	25.8	25.8
25th − 75th percentile	22.4-29.5	24.6-29.8	24.8-28.7	24.6-28.9
Min-Max	22.4-29.5	24.6-29.8	19.6-28.9	19.6-29.8

Source：5.3.5.3-6-Table JPN_11-2

Table 3-9 疾患特性（日本人：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）

Disease history	Osilodrostat N = 2	Placebo N = 2	Non-randomized N = 5	All Patients N = 9
Time (months) to first Osilodrostat dose since diagnosis				
n	2	2	5	9
Mean (SD)	13.4 (3.58)	132.6 (76.57)	44.7 (32.10)	57.3 (57.01)
Median	13.4	132.6	40.8	40.8
25th-75th percentile	10.8-15.9	78.5-186.8	26.3-63.7	15.9-78.5
Min- Max	10.8-15.9	78.5-186.8	5.0-87.5	5.0-186.8
Cushing's Disease Status: n (%)				
De novo	1 (50.0)	0	1 (20.0)	2 (22.2)
Persistent/recurrent	1 (50.0)	2 (100.0)	4 (80.0)	7 (77.8)
Any previous surgery: n (%)				
Yes	1 (50.0)	2 (100.0)	4 (80.0)	7 (77.8)
No	1 (50.0)	0	1 (20.0)	2 (22.2)
Any previous treatments for Cushing's disease: n (%)				
Yes	2 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	9 (100.0)
No	0	0	0	0
Any previous pituitary irradiation: n (%)				
Yes	0	1 (50.0)	0	1 (11.1)
No	2 (100.0)	1 (50.0)	5 (100.0)	8 (88.9)
Baseline mean UFC (nmol/24h)				
n	2	2	5	9
Mean (SD)	854.4 (534.53)	402.4 (58.55)	2483.4 (3930.62)	1659.0 (2956.75)
Median	854.4	402.4	962.4	489.8
25th-75th percentile	476.4-1232.3	361.0-443.8	489.8-1089.3	443.8-1089.3
Min-Max	476.4-1232.3	361.0-443.8	381.5-9494.1	361.0-9494.1

Source：5.3.5.3-6-Table JPN_11-3

3.1.3.2 C2201 試験

パート 1

SAS（N = 12）での年齢の範囲は 25～55 歳であった。女性が多く（12 名中 8 名），全被験者が白人であった。BMI の範囲は 23.8～48.7 kg/m^2 であった（5.3.5.2-1-C2201 試験-Table 14.1-3.1）。

パート 2

全体

SAS（N = 19）での年齢の中央値（範囲）は 36（25～52）歳であった。女性が多く（女性：14 名，男性：5 名），人種別では白人（78.9%）が最も多く，次いでアジア人（15.8%）であった。BMI の中央値（範囲）は 28.90（23.06～47.54）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，70.2（12.2～155.2）ヵ月で，全被験者が持続又は再発の CD であった。ベースラインの mUFC の中央値（範囲）は 404.97（141.72～10646.60）nmol/24h であった。

全被験者で，試験登録前に何らかの CD の治療歴があり，薬物治療歴ありの被験者は 16 名で，メチラポン，ケトコナゾール等の投与を受けていた。下垂体切除術を受けていた被験者は 17 名であった（5.3.5.2-2-C2201 試験-Table 14.1-1.6）。

Table 3-10 人口統計学的特性（全体：C2201 試験パート 2，SAS）（4 年フォローアップ解析）

Demographic	Variable	All patients N = 19
Age (Years)		
	n	19
	Mean	36.8
	SD	8.35
	Median	36.0
	Minimum	25.0
	Maximum	52.0
Age category (Years) -n (%)		
	< 65	19 (100)
Sex-n (%)		
	Female	14 (73.7)
	Male	5 (26.3)
Race -n (%)		
	Asian	3 (15.8)
	Black	1 (5.3)
	Caucasian	15 (78.9)
Ethnicity -n (%)		
	NOT HISPANIC OR LATINO	19 (100)
Weight (kg)		
	n	19
	Mean	85.1
	SD	23.96
	Median	75.8
	Minimum	61.9
	Maximum	139.0
Height (cm)		
	n	19
	Mean	166.03
	SD	13.336
	Median	163.40
	Minimum	147.32

Demographic	Variable	All patients N = 19
	Maximum	192.00
Body mass index (kg/m^2)		
	n	19
	Mean	30.74
	SD	6.959
	Median	28.90
	Minimum	23.06
	Maximum	47.54

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-1.2

Table 3-11 疾患特性（全体：C2201 試験パート 2，SAS）（4 年フォローアップ解析）

Demographic Variable	All patients N = 19
Time (months) to first Osilodrostat dose since initial diagnosis	
n	19
Mean	78.7
SD	42.68
Median	70.2
Minimum	12.2
Maximum	155.2
Cushing's disease status -n (%)	
Persistent/recurrent	19 (100)
Any previous pituitary surgery -n (%)	
Yes	17 (89.5)
No	2 (10.5)
Any previous radiation treatment -n (%)	
Missing	19 (100)
Any previous medical treatment -n (%)	
Yes	16 (84.2)
No	3 (15.8)
Baseline mUFC	
n	19
Mean	1370.65
SD	2733.512
Median	404.97
Minimum	141.72
Maximum	10646.60
mUFC stratrum -n (%)	
> 1.5 ULN ≤ 3 ULN	9 (47.4)
> 3 ULN	9 (47.4)
Missing	1 (5.3)

Source：5.3.5.3-2-Table 2.1-1.3
最初に CD と診断されてから LCI699 の初回投与までの期間＝（初回 LCI699 投与日－CD と診断された日＋1）
*12/365.25

日本人

パート 2 に登録された日本人 2 名は，5[redacted]歳の男性（BMI 値は 25.9 kg/m²）と 3[redacted]歳の女性（BMI 値は 32.1 kg/m²）であった。

3.1.3.3 C1201 試験

FAS（N＝9）での年齢の中央値（範囲）は 46（20～75）歳であった。女性が多く（9 名中 7 名），全被験者が日本人であった。BMI の中央値（範囲）は 23.876（19.31～38.19）kg/m² であった。9 名の疾患の内訳は，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（5.3.5.2-3-C1201 試験-Listing 16.2.4-2）。

登録された 9 名のうち，試験登録前に何らかの CS の薬物治療歴ありの被験者は 5 名（副腎腺腫 1 名，異所性 ACTH 産生腫瘍 3 名，AIMAH1 名）で，いずれもメチラポンの投与を受けた。この 5 名のうち異所性 ACTH 産生腫瘍の 1 名は，縦隔腫瘍の外科切除，並びにシスプラチン，イリノテカン，アムルビシンの投与も受けた。その他の 4 名は，CS の非薬物治療歴なしであった。放射線照射による治療歴がある被験者はいなかった（5.3.5.2-3-C1201 試験-Listing 16.2.4-3，Listing 16.2.4-4，Listing 16.2.4-5）。

Table 3-12 人口統計学的特性（C1201 試験，FAS）（10 週時解析）

Demographic Variable	All patients N = 9
Age (years)	
n	9
Mean (SD)	51.0 (18.17)
Median (min-max)	46.0 (20-75)
Age category (years) – n (%)	
< 65	6 (66.7)
≥ 65	3 (33.3)
Sex – n (%)	
Female	7 (77.8)
Male	2 (22.2)
Race – n (%)	
Asian	9 (100)
Ethnicity – n (%)	
Japanese	9 (100)
BMI (kg/m²)	

Demographic Variable	All patients N = 9
n	9
Mean (SD)	25.367 (5.9994)
Median (min-max)	23.876 (19.31-38.19)
Type of disease – n (%)	
Adrenal adenoma	5 (55.6)
Ectopic corticotropin syndrome	3 (33.3)
ACTH-Independent macronodular adrenal hyperplasia	1 (11.1)

Source：5.3.5.2-3-C1201 試験-Table 14.1-4

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 C2301 試験

3.2.1.1 主要評価項目：34 週時の完全奏効率

全体

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 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，主要目的が達成された。

プラセボ群で，34 週時に 10 名が完全奏効例であったが，このうち 9 名では，LCI699 からプラセボ群への切替え時（26 週時）と比較して，34 週時の mUFC が基準値範囲内ではあるものの上昇しており，悪化傾向がみられた（5.3.5.1-1-C2301 試験-Listing 14.2-1.1）。

Table 3-13 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（全体：C2301 試験，RAS）（48 週時解析）

			CMH exact test	
	Responder N (%)	95%CI	Odds ratio (95%CI)	2-sided p-value
All randomized patients				
Osilodrostat	31/36 (86.1)	(70.50, 95.33)	Osilodrostat vs. placebo	
Placebo	10/34 (29.4)	(15.10, 47.48)	13.71 (3.73, 53.44)	<.001

Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-1.1

95%CI は，Clopper-Pearson 法を用いて算出した

補助的解析

補助的解析として実施した RAS での非層別化 Fisher 正確検定，並びに 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（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-1.2，Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4），主要解析の結果の頑健性が確認された。なお，試験終了時解析では，48 週時解析後に追加で報告された治験実施計画書からの逸脱に基づき PPRAS が更新されたが，更新後の PPRAS での層別化 CMH 正確検定及び非層別化 Fisher 正確検定の結果も，主要解析の結果と同様であり（5.3.5.1-2-C2301 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.2）主要解析の結果の頑健性が確認された。

日本人

RAS の日本人（N = 4）で，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。LCI699 群の 2 名中 1 名が完全奏効であり，プラセボ群の 2 名はいずれも非奏効例であった（5.3.5.3-6-Table JPN_11-4）。

3.2.1.2 主要な副次評価項目：24 週時の完全奏効率

全体

FAS で，「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 の下限値は，事前に臨床的に意義があると規定した臨床的に意義があると考えられる閾値である 30%以上で，帰無仮説は棄却されたことから，主要な副次目的が達成された。

Table 3-14 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（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）

	All Patients N = 137
Responders: n (%)	72 (52.6)
95%CI	(43.9, 61.1)

Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-2.1
95%CI は，Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

日本人

FAS の日本人（N = 9）で，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 週時の完全奏効例であった被験者は 4 名であり，完全奏効率は 44.4%（95%CI：13.7%，78.8%）であった（5.3.5.3-6-Table JPN_14.2-2.1）。

3.2.1.3 副次評価項目

3.2.1.3.1 奏効率の推移

全体

6 週時の全奏効率は 73.7%［101/137 名（完全奏効例 73 名，部分奏効例 28 名）］であり，48 週時の全奏効率は 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%］，データカットオフ日までの各被験者の最終評価時は 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%］であった。全奏効率は，6 週時から試験期間を通じて高く維持された。

28 週時から 34 週時の完全奏効率（56.2%～66.2%）は，プラセボ群の被験者［28 週時から 34 週時の完全奏効率（34.3%～48.6%）］が含まれるため，他の評価時点と比べ低かった（Figure 3-1）。

Table 3-15 評価時期別の奏効率（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）

Visit	Randomized to osilodrostat during RW N = 36	Randomized to placebo during RW N = 35	Non-randomized N = 66	All Patients N = 137
Week 12 (End of dose-titration)				
Complete responder: n/N' (%)	31/36 (86.1)	32/35 (91.4)	35/66 (53.0)	98/137 (71.5)
95%CI	(70.50, 95.33)	(76.94, 98.20)	(40.34, 65.44)	(63.20, 78.91)
Partial responder: n/N' (%)	1/36 (2.8)	2/35 (5.7)	16/66 (24.2)	19/137 (13.9)
95%CI	(0.07,14.53)	(0.70,19.16)	(14.54,36.36)	(8.56,20.81)
Overall responder： n/N' (%)	32/36 (88.9)	34/35 (97.1)	51/66 (77.3)	117/137 (85.4)
95%CI	(73.94,96.89)	(85.08,99.93)	(65.30,86.69)	(78.36,90.85)
Week 24				
Complete responder: n/N' (%)	36/36 (100)	34/35 (97.1)[a)]	23/66 (34.8)	93/137 (67.9)
95%CI	(90.26, 100.00)	(85.08, 99.93)	(23.53, 47.58)	(59.37, 75.60)
Partial responder: n/N' (%)	0/36	0/35	20/66 (30.3)	20/137 (14.6)
95%CI	(0, 9.74)	(0, 10.00)	(19.59, 42.85)	(9.15, 21.64)
Overall responder: n/N' (%)	36/36 (100)	34/35 (97.1)	43/66 (65.2)	113/137 (82.5)
95%CI	(90.26, 100.00)	(85.08, 99.93)	(52.42, 76.47)	(75.06, 88.44)
Week 48 (End of Core Period)				
Complete responder: n/N' (%)	32/36 (88.9)	27/35 (77.1)	32/66 (48.5)	91/137 (66.4)
95%CI	(73.94, 96.89)	(59.86, 89.58)	(35.99, 61.12)	(57.86, 74.26)
Partial responder: n/N' (%)	2/36 (5.6)	4/35 (11.4)	7/66 (10.6)	13/137 (9.5)
95%CI	(0.68, 18.66)	(3.20, 26.74)	(4.37, 20.64)	(5.15, 15.68)
Overall responder: n/N' (%)	34/36 (94.4)	31/35 (88.6)	39/66 (59.1)	104/137 (75.9)
95%CI	(81.34, 99.32)	(73.26, 96.80)	(46.29, 71.05)	(67.87, 82.80)
Last available assessment of the study				
Complete responder: n/N' (%)	29/36 (80.6)	28/35 (80.0)	41/66 (62.1)	98/137 (71.5)
95%CI	(63.98, 91.81)	(63.06, 91.56)	(49.34, 73.78)	(63.20, 78.91)
Partial responder: n/N' (%)	6/36 (16.7)	2/35 (5.7)	15/66 (22.7)	23/137 (16.8)

Visit	Randomized to osilodrostat during RW N = 36	Randomized to placebo during RW N = 35	Non-randomized N = 66	All Patients N = 137
95%CI	(6.37, 32.81)	(0.70, 19.16)	(13.31, 34.70)	(10.95, 24.12)
Overall responder: n/N' (%)	35/36 (97.2)	30/35 (85.7)	56/66 (84.8)	121/137 (88.3)
95%CI	(85.47, 99.93)	(69.74, 95.19)	(73.90, 92.49)	(81.73, 93.18)

Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.2

95%CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した

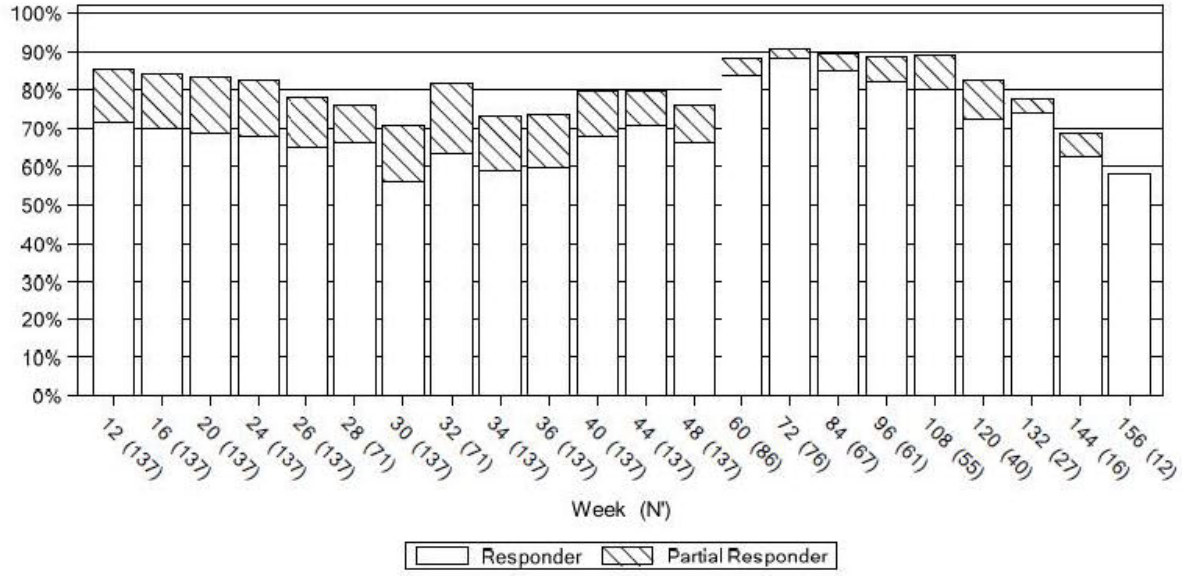
a) ランダム化の基準を満たさなかったがプラセボ群にランダム化された被験者 ([redacted]) を含む

N' = FAS のうち，各評価時点の解析対象被験者数（48 週時まで）。48 週時以降は，任意の継続期に移行しなかった被験者，データカットオフ日時点に継続中の被験者は，利用可能な最後の予定来院日のデータを解析に含めた。

データカットオフ日時点までに中止した被験者は，中止しなかった場合の最終予定来院時まで非奏効例とみなした。

RW 期（26 週超～34 週時）でランダム化されたすべての被験者のデータは，割り付けられた投与群（LCI699 群又はプラセボ群に従い提示した。

Figure 3-1　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

- 手術による治療歴のない被験者の奏効例の割合

FAS（N＝137）のうち，手術による治療歴なしの被験者 17 名のうち，12 週時の全奏効例が 17 名（完全奏効例が 12 名，部分奏効例が 5 名），24 週時では，全奏効例が 15 名（完全奏効例が 13 名，部分奏効例が 2 名），48 週時では，全奏効例が 13 名（完全奏効例が 12 名，部分奏効例が 1 名）であった（5.3.5.1-1-C2301 試験-Listing 16.2.4-2，Listing 16.2.6-7）。

手術による治療歴のない被験者は少なかったものの，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。

- ランダム化されなかった被験者の奏効率

24 週時の部分奏効例及び非奏効例及び第 2 期の LCI699 の用量が第 1 期に決定された用量を超えて増量した被験者は，ランダム化されず，48 週までオープンラベルで LCI699 投与を継続した。ランダム化されなかった被験者（N = 66）の 24 週及び 48 週時の全奏効率は，65.2%（43/66 名，95%CI：52.42%，76.47%）及び 59.1%（39/66 名，95%CI：46.29%，71.05%）であり，ランダム化された被験者の結果と比べやや低いものの，これらの被験者でも試験期間を通じて一定の奏効率が示された。

- 最初に mUFC が ULN 以下となってから 6 ヵ月後の完全奏効率

試験期間を通して LCI699 のみの投与を受けた被験者（プラセボ群以外の被験者）で，一度でも mUFC が ULN 以下となった被験者（97 名）において，最初に mUFC が ULN 以下となってから 6 ヵ月後の完全奏効率は 66.0%（64/97 名，95%CI：55.7%，75.3%）であった。このことから，LCI699 によって最初に mUFC が ULN 以下になってから 6 ヵ月後の時点でも，有効性が維持されていることが示された（5.3.5.3-1-Table 3.2-1.2）。なお，本解析では，mUFC が ULN 以下になった後 6 ヵ月経過する前に中止した被験者は非奏効例とした。

日本人

日本人（N = 9）で，12 週時の完全奏効例及び部分奏効例は 5 名（55.6%）及び 1 名（11.1%），24 週時では 6 名（66.7%）及び 0 名，48 週時では 5 名（55.6%）及び 1 名（11.1%）であり，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 66.7%（95%CI：29.93%，92.51%）と高かった。

RW 期にプラセボ群であった 2 名はいずれも 34 週時には非奏効例となったが，オープンラベルで LCI699 投与し，48 週時の評価は完全奏効例 1 名，部分奏効例 1 名であった。またランダム化されなかった 5 名中 2 名が 24 週時と 48 週時に完全奏効例であった（5.3.5.1-1-C2301 試験 Listing 16.2.6-7）。

Table 3-16 評価時期別の奏効率（日本人：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）

	Japanese Patients			
	Osilodrostat N = 2	Placebo N = 2	Non-randomized N = 5	All Patients N = 9
Week 12				
Complete responder: n/N' (%)	1/2 (50.0)	2/2 (100.0)	2/5 (40.0)	5/9 (55.6)
95%CI	(1.26, 98.74)	(15.81, 100.00)	(5.27, 85.34)	(21.20, 86.30)
Partial responder: n/N' (%)	0/2	0/2	1/5 (20.0)	1/9 (11.1)
95%CI	(0.00, 84.19)	(0.00, 84.19)	(0.51, 71.64)	(0.28, 48.25)
Overall responder: n/N' (%)	1/2 (50.0)	2/2 (100.0)	3/5 (60.0)	6/9 (66.7)

	Japanese Patients			
	Osilodrostat N = 2	Placebo N = 2	Non-randomized N = 5	All Patients N = 9
95%CI	(1.26, 98.74)	(15.81, 100.00)	(14.66, 94.73)	(29.93, 92.51)
Week 24				
Complete responder: n/N' (%)	2/2 (100.0)	2/2 (100.0)	2/5 (40.0)	6/9 (66.7)
95%CI	(15.81, 100.00)	(15.81, 100.00)	(5.27, 85.34)	(29.93, 92.51)
Partial responder: n/N' (%)	0/2	0/2	0/5	0/9
95%CI	(0.00, 84.19)	(0.00, 84.19)	(0.00, 52.18)	(0.00, 33.63)
Overall responder: n/N' (%)	2/2 (100.0)	2/2 (100.0)	2/5 (40.0)	6/9 (66.7)
95%CI	(15.81, 100.00)	(15.81, 100.00)	(5.27, 85.34)	(29.93, 92.51)
Week 48				
Complete responder: n/N' (%)	2/2 (100.0)	1/2 (50.0)	2/5 (40.0)	5/9 (55.6)
95%CI	(15.81, 100.00)	(1.26, 98.74)	(5.27, 85.34)	(21.20, 86.30)
Partial responder: n/N' (%)	0/2	1/2 (50.0)	0/5	1/9 (11.1)
95%CI	(0.00, 84.19)	(1.26, 98.74)	(0.00, 52.18)	(0.28, 48.25)
Overall responder: n/N' (%)	2/2 (100.0)	2/2 (100.0)	2/5 (40.0)	6/9 (66.7)
95%CI	(15.81, 100.00)	(15.81, 100.00)	(5.27, 85.34)	(29.93, 92.51)
Last available assessment of the study				
Complete responder: n/N' (%)	2/2 (100.0)	1/2 (50.0)	2/5 (40.0)	5/9 (55.6)
95%CI	(15.81, 100.00)	(1.26, 98.74)	(5.27, 85.34)	(21.20, 86.30)
Partial responder: n/N' (%)	0/2	0/2	2/5 (40.0)	2/9 (22.2)
95%CI	(0.00, 84.19)	(0.00, 84.19)	(5.27, 85.34)	(2.81, 60.01)
Overall responder: n/N' (%)	2/2 (100.0)	1/2 (50.0)	4/5 (80.0)	7/9 (77.8)
95%CI	(15.81, 100.00)	(1.26, 98.74)	(28.36, 99.49)	(39.99, 97.19)

Source: 5.3.5.3-6-Table JPN_11-9

95%CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した

N' = FAS のうち，各評価時点の解析対象被験者数（48 週時まで）。48 週時以降は，任意の継続期に移行しなかった被験者，データカットオフ日時点に継続中の被験者は，利用可能な最後の予定来院日のデータを解析に含めた。

データカットオフ日時点までに中止した被験者は，中止しなかった場合の最終予定来院時まで非奏効例とみなした。

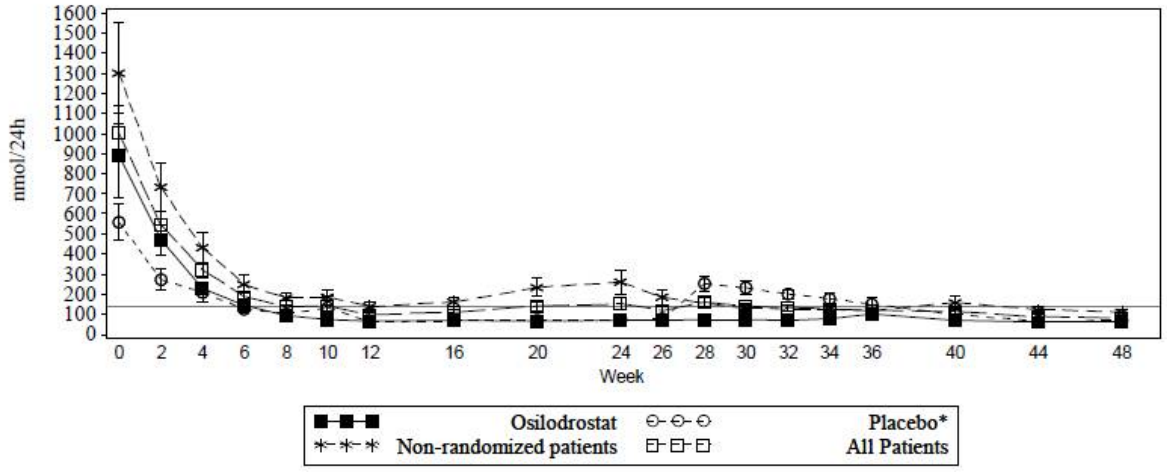
3.2.1.3.2 mUFC のベースラインからの変化量

全体

FAS（N = 137）で，ベースラインの mUFC の平均値は，1006.0 nmol/24h であり，LCI699 投与開始後，6 週時（189.7 nmol/24h）に ULN 付近まで低下し，それ以降，mUFC の平均値は概ね ULN 以下で維持された。ランダム化されなかった被験者の 20～26 週時の mUFC 及びプラセボ群にランダム化された被験者の 28～36 週時を除き，6 週時以降，ほとんどの被験者で mUFC は試験期間を通じて ULN 以下であった（Figure 3-2，5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.3）。

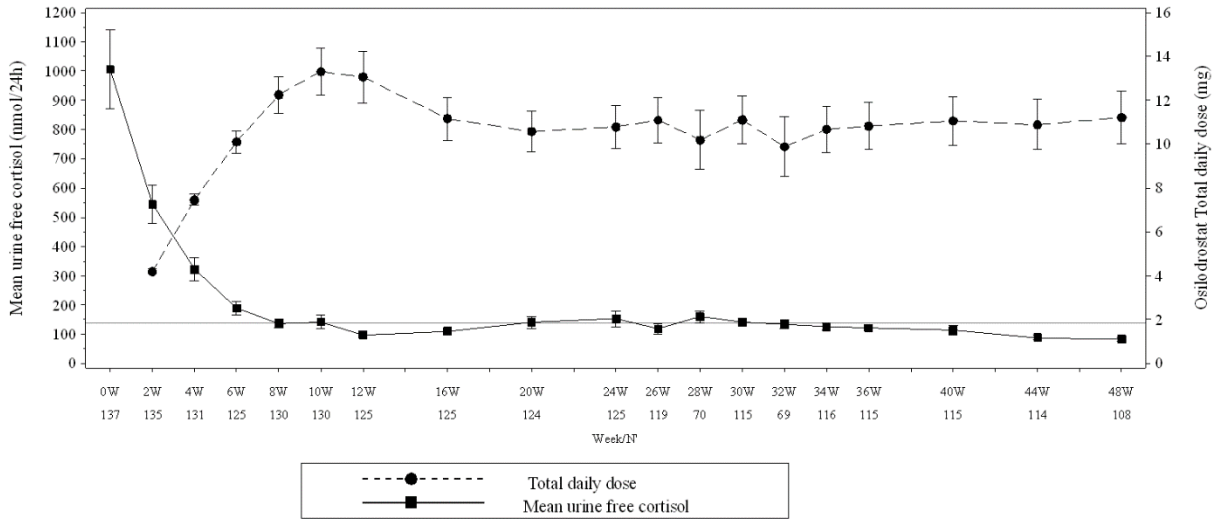
用量漸増期終了時点である 12 週時以降，LCI699 を増量することなく，mUFC の平均値は概ね ULN 以下で維持されており，そのときの LCI699 の平均 1 日投与量は，10～12 mg/日付近で推移した（Figure 3-3，5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.3-1.7）。

Figure 3-2　48 週時までの mUFC の推移（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）



Source:5.3.5.1-1-C2301 試験-Figure 14.2-1.2
平均値 ± SE
規定の来院時のデータのみ解析に含めた
RW 期（26 週超～34 週時）でランダム化されたすべての被験者のデータは，割り付けられた投与群（LCI699 群又はプラセボ群に従い提示した。

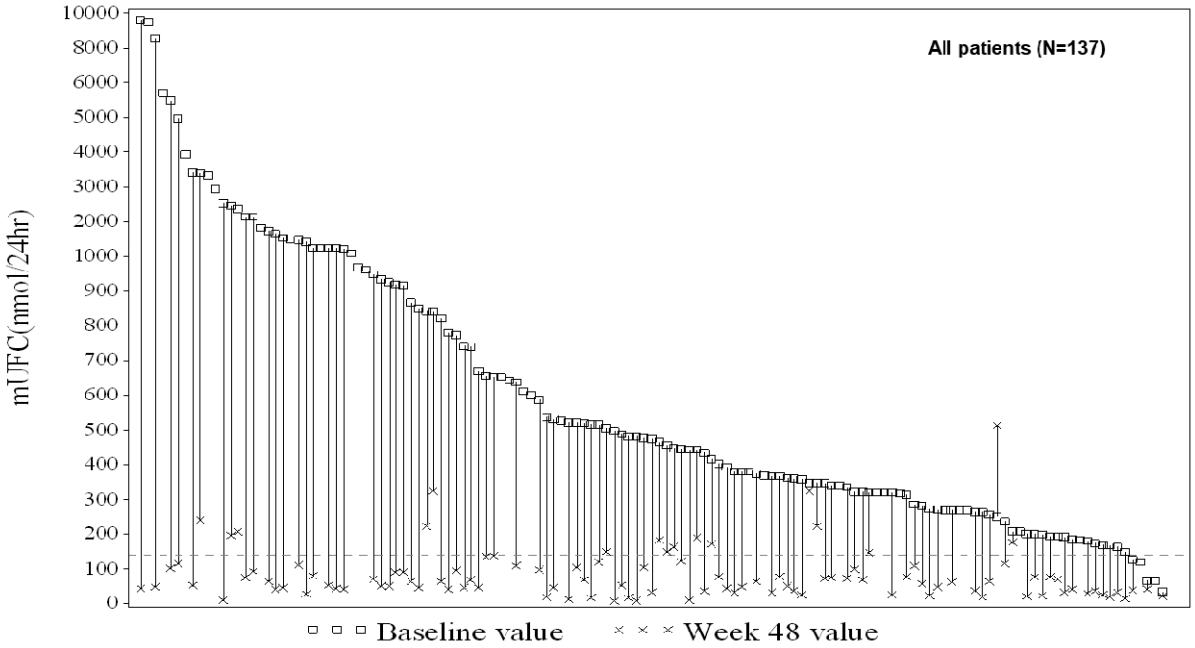
Figure 3-3　48 週時までの mUFC と LCI699 の 1 日投与量の推移（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）



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。

Figure 3-4 個々の被験者のベースライン及び 48 週時の mUFC（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）



Source:5.3.5.3-1- Figure 3.2-1.7
ベースラインの mUFC の順に提示した。
点線は，mUFC の ULN（138 nmol/24h）を示す。

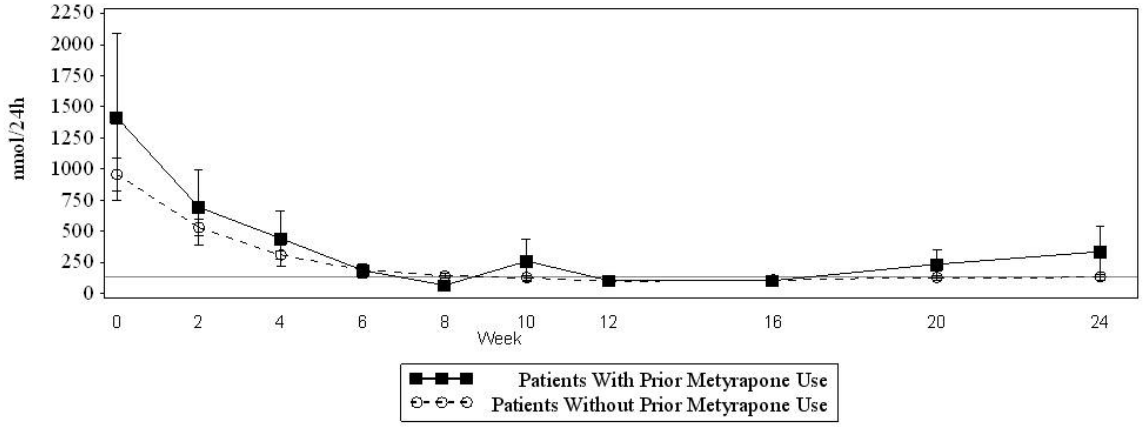
FAS での時間とベースライン時の mUFC を共変量とした反復測定モデルより，一貫した LCI699 の mUFC に対する効果が認められた。mUFC の調整平均値は，2 週時よりベースライン値と比較して約 42%低下した。用量漸増期終了後の 12 週時で 88%低下し，コア期終了時の 48 週時（89%低下）まで維持された（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.6）。

- 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。12 週時の mUFC のベースラインに対する変化率の中央値は，メチラポン治療歴ありの被験者（n = 12）で−89.9%，治療歴なしの被験者（n = 113）で−83.3%，24 週時のメチラポン治療歴ありの被験者（n = 12）で−79.1%，治療歴なしの被験者（n = 113）で−82.5%，48 週時のメチラポン治療歴ありの被験者（n = 9）で−86.8%，治療歴なしの被験者（n = 99）で−88.3%であ

った（Figure 3-5，5.3.5.3-7-Table 1.1-2.2）。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。

Figure 3-5　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）



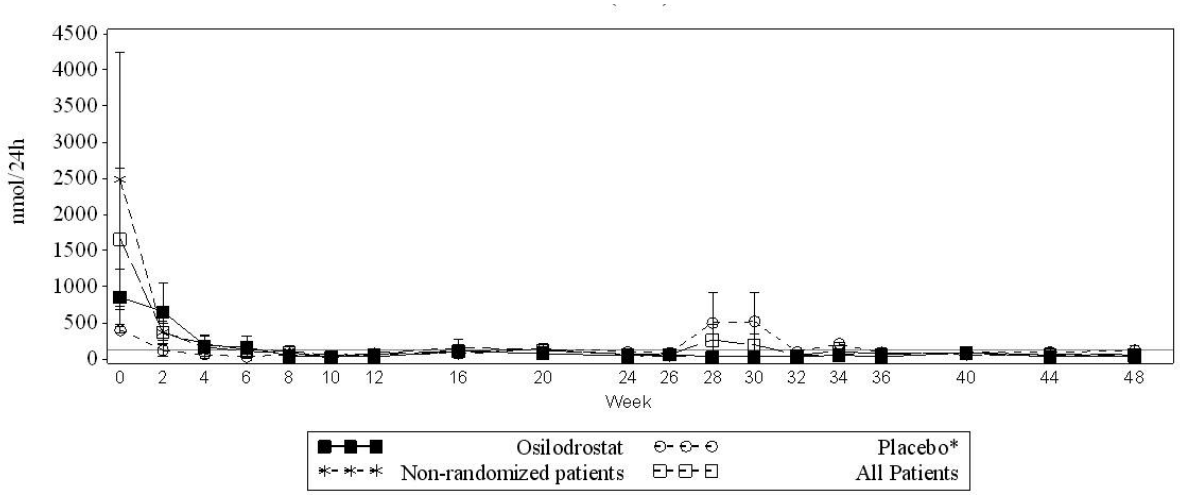
Source：5.3.5.3-7-Figure 1.1-2.1
平均値 ± SE
直線は，mUFC の ULN（138 nmol/24h）を示す。
ウォッシュアウト期であるかにかかわらず，試験登録前にメチラポンを 1 回以上投与された被験者を前治療歴あり，その他の被験者を前治療歴なしとした。
ランダム化前のデータを有するすべての被験者のデータを対象とした。

日本人

FAS の日本人（N = 9）で，ベースラインの mUFC の平均値は 1659.0 nmol/24h で，LCI699 投与開始後，6 週時（107.9 nmol/24h）には ULN 以下に低下し，それ以降，mUFC の平均値は概ね ULN 以下で維持された（Figure 3-6，5.3.5.3-6-Table JPN_14.2-3.3）。

なお，日本人での LCI699 の平均 1 日投与量の平均値（SD）は，6 週時で 7.6（4.41）mg/日，24 週時で 5.5（3.89）mg/日，48 週時で 3.4（2.84）mg/日であった（5.3.5.3-6-Table JPN_14.3-1.7）。

Figure 3-6 48 週時までの mUFC の推移（日本人：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）



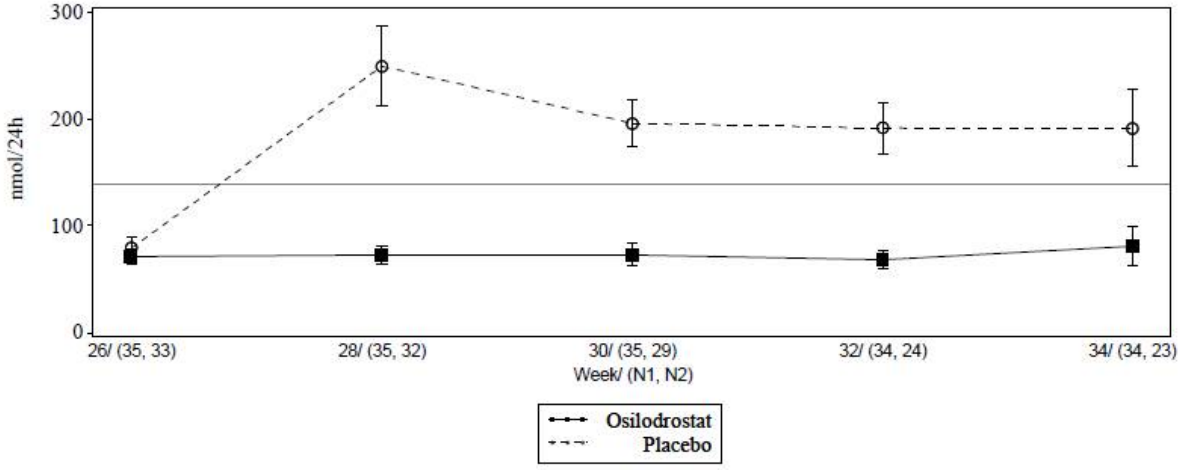
Source：5.3.5.3-6-Figure JPN_14.2-1.2
平均値 ± SE
規定の来院時のデータのみ解析に含めた。
RW 期（26 週超～34 週時）でランダム化されたすべての被験者のデータは，割り付けられた投与群（LCI699 群又はプラセボ群に従い提示した。

3.2.1.3.3 RW 期の mUFC の推移

全体

mUFC の平均値（SD）は，ランダム化時の 26 週時で LCI699 群で 70.9（43.53）nmol/24h，プラセボ群で 79.1（57.90）nmol/24h であり，両投与群で同程度であった。ランダム化後，RW 期に LCI699 からプラセボ投与に切り替えられたプラセボ群では，mUFC は急速に上昇し，28 週時の mUFC の平均値（SD）は，LCI699 群で 72.7（52.62）nmol/24h，プラセボ群で 249.4（211.34）nmol/24h であった。34 週時の mUFC の平均値（SD）は，LCI699 群で 80.8（102.43）nmol/24h，プラセボ群で 191.3（172.68）nmol/24h であり，プラセボ群で高かった（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.4）。

Figure 3-7 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 群ではおよそ 10%低下，プラセボ群では RW 期を通じて 200%超で上昇した（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.5）。

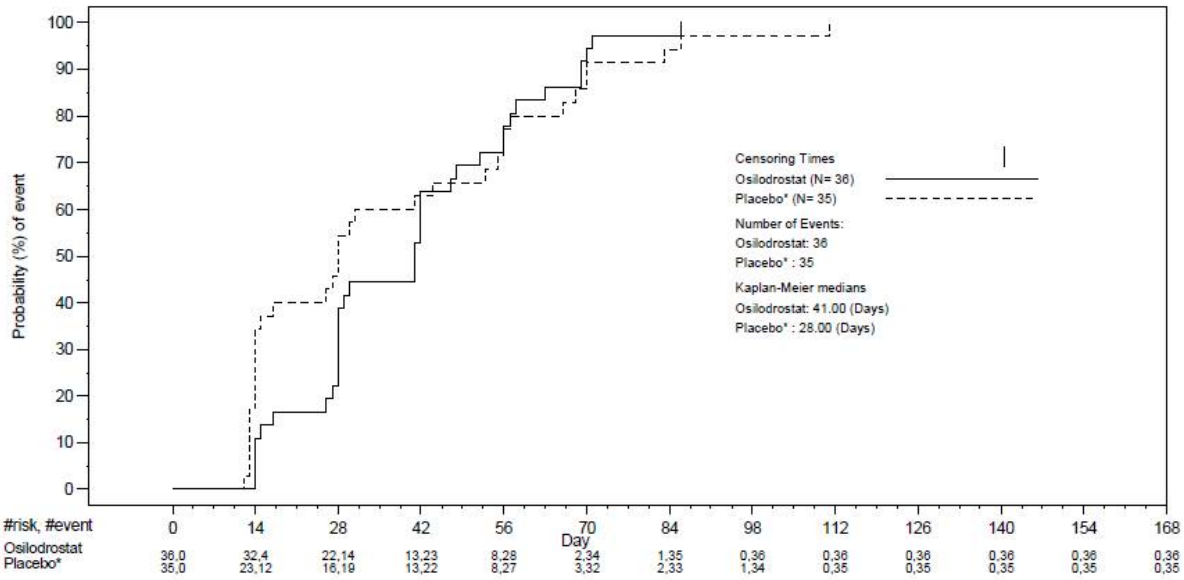
3.2.1.3.4 初回の完全奏効までの時間

全体

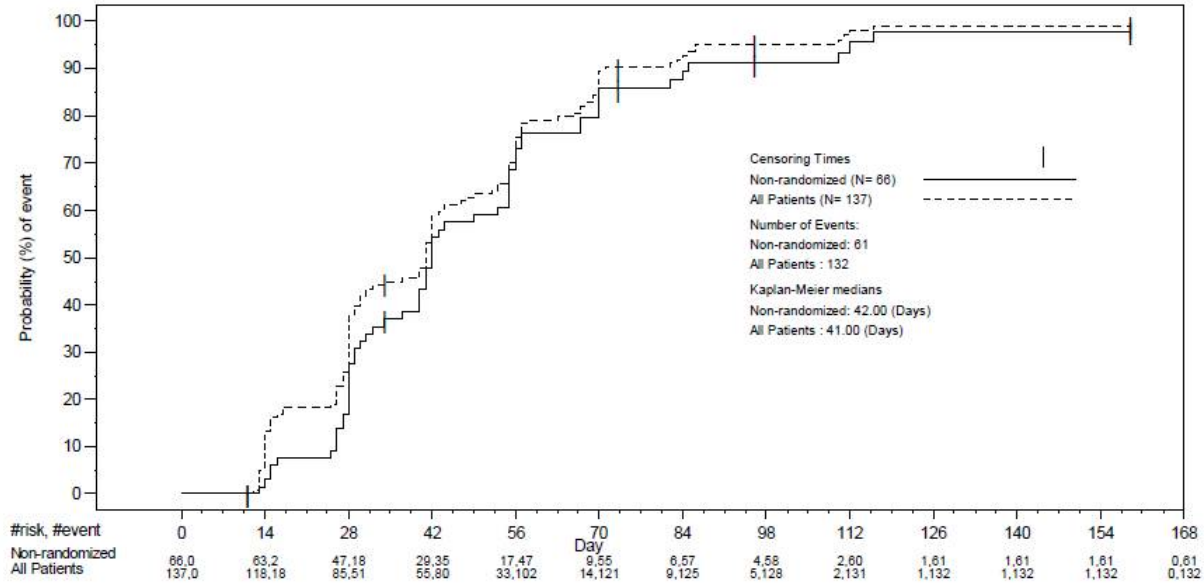
FAS（N = 137）のうち，試験期間中に完全奏効となった被験者は 132 名（96.4%）であった。Kaplan-Meier を基に算出した初回の完全奏効となるまでの時間の中央値は，41.0 日（95%CI：30.0，42.0）であり，LCI699 群（N = 36）で 41.0 日（95%CI：28.0，47.0），ランダム化されなかった被験者（N = 66）で 42.0 日（95%CI：37.0，55.0）であった（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.64，Figure 3-8）。26 週時にランダム化された被験者とランダム化されなかった被験者で，初回の完全奏効までの時間は同程度であった。

Figure 3-8 Kaplan-Meier 法で推定した初回の完全奏効までの時間（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）

LCI699 vs. Placebo



non-randomzied vs. all patients



Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験-Figure 14.2-1.4

RW 期（26 週超～34 週時）でランダム化されたすべての被験者のデータは，割り付けられた投与群（LCI699 群又はプラセボ群に従い提示した。

日本人

日本人（N＝9）で，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となるまでの時間の中央値は，30.0 日（95%CI：13.0，58.0）であった（5.3.5.3-6-Table JPN_14.2-3.64）。

3.2.1.3.5 RW 期に mUFC がコントロール不良となるまでの時間

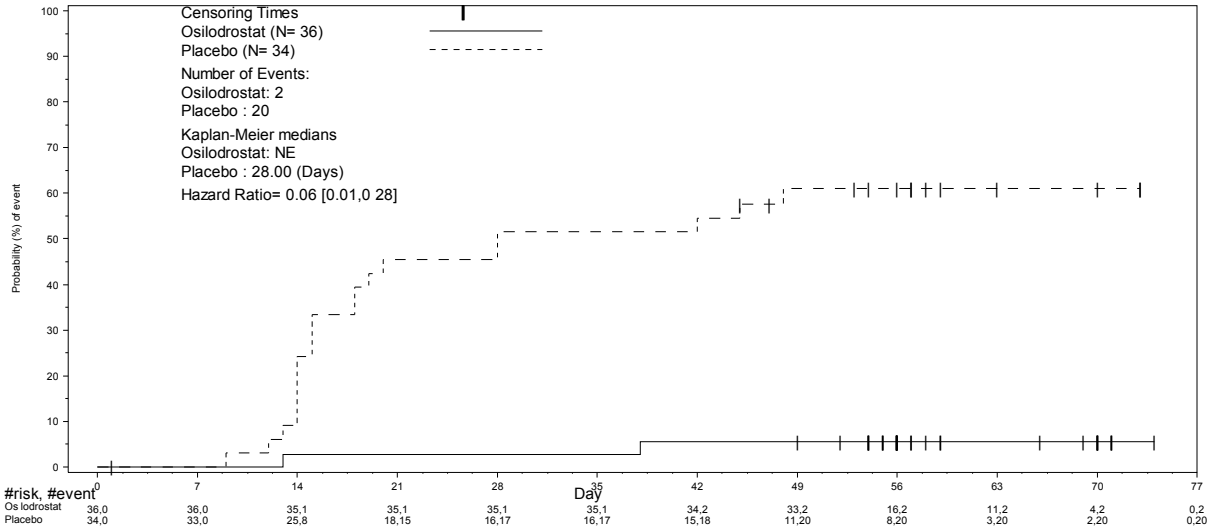
mUFC のコントロール不良の定義は，Table 6-3 に示した。

全体

RAS（LCI699 群：36 名，プラセボ群：34 名）のうち，RW 期に mUFC がコントロール不良となった被験者は，LCI699 群 2 名，プラセボ群 20 名であった。プラセボ群の mUFC がコントロール不良となるまでのランダム化時からの時間の中央値は，28.0 日であった（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.1）。LCI699 群では mUFC がコントロール不良となるまでの時間は該当被験者数が少ないため推定不能であった。

Kaplan-Meier を基に推定した mUFC がコントロール不良となるまでの時間の推定値を Figure 3-9 に示した。LCI699 群の mUFC がコントロール不良となるリスクは，プラセボ群と比較して 94%軽減された（ハザード比：0.06，95%CI：0.01, 0.28）。

Figure 3-9　Kaplan-Meier 法で推定した RW 期中の mUFC のコントロール不良となるまでの時間（全体：C2301 試験，RAS）（48 週時解析）



Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験-Figure 14.2-1.1

日本人

日本人（N＝9）の RAS（LCI699 群：2 名，プラセボ群：2 名）のうち，RW 期で mUFC のコントロール不良となった被験者は，プラセボ群の 1 名のみであった（5.3.5.3-6-Table JPN_14.2-3.1）。本被験者はランダム化後 15 日目にコントロール不良となった（5.3.5.1-1-C2301 試験-Listing 16.2.6-7）。

3.2.1.3.6 エスケープまでの時間

C2301 試験のエスケープの定義は Table 6-3 に示した。

全体

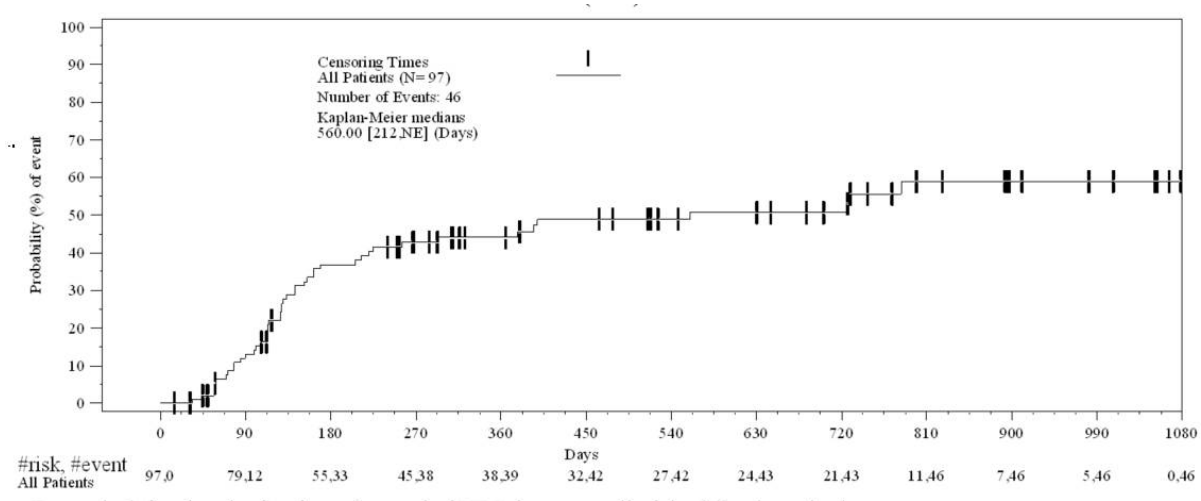
解析対象は，FAS からプラセボ群及び mUFC が ULN 以下とならなかった 5 名を除外した 97 名とした。エスケープがみられた被験者は 46 名（47.4%）であった。追跡期間の中央値は 253 日（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.14）であり，エスケープまでの時間の中央値は 560.0 日（95%CI：212.0，評価できず）と推定された（Figure 3-10）。

エスケープは標準的な定義がなく，本試験では保守的な定義を用いた。そのため，エスケープに関する結果は，以下の評価項目から得られた傾向と一致しない結果となった。

- すべての被験者で，LCI699 を増量することなく mUFC の平均値が概ね ULN 以下で維持されていたこと（Figure 3-4）。
- 完全奏効率は試験期間を通じて高く維持されており（Table 3-15），LCI699 によって最初に mUFC が ULN 以下となってから 6 ヵ月後の完全奏効率も 66.0%と高かったこと。

以上より，本試験でエスケープありとされた UFC のコントロール消失は，UFC の変動域の範囲内であると考えられ，一時的に UFC は上昇したが，ほとんどの被験者で再度正常化（mUFC ≤ ULN）した（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table14.2-3.64，Listing 16.2.6-1）。

Figure 3-10 Kaplan-Meier 法で推定したエスケープまでの時間（全体：C2301 試験, FAS）（48 週時解析）



Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験-Figure 14.2-1.6
プラセボ群にランダム化された被験者は，解析から除外した。

3.2.1.4 その他の有効性の結果

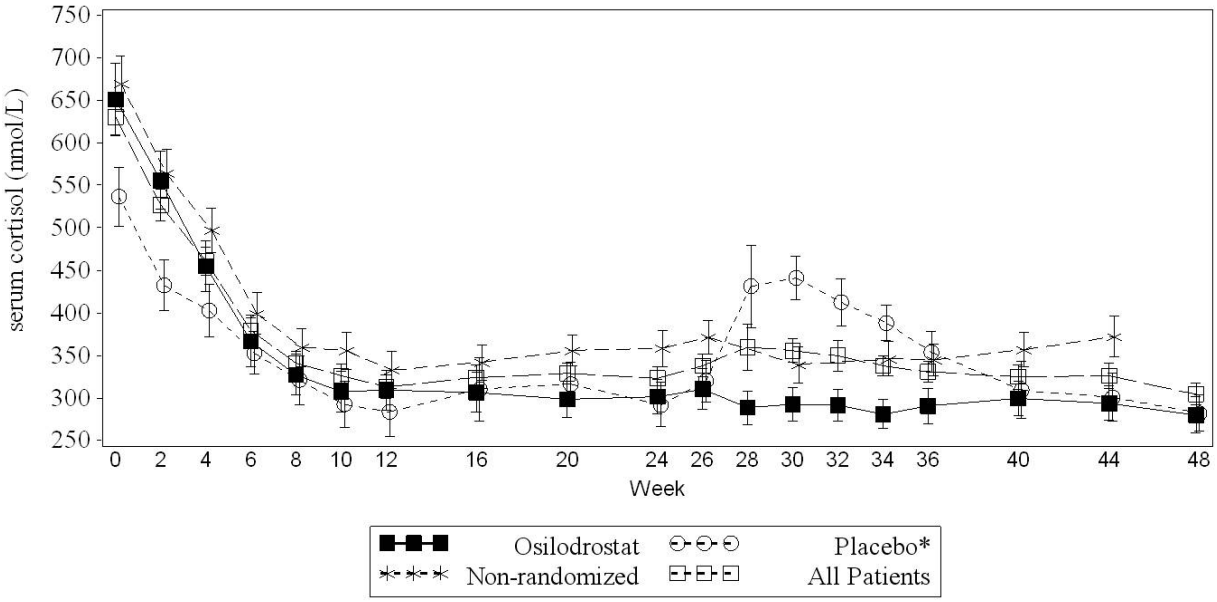
3.2.1.4.1 血清中コルチゾール濃度

全体

FAS（N＝137）で，ベースラインの血清中コルチゾール濃度の平均値（SD）は 630.2（248.87）nmol/L で高く，用量漸増後の 12 週時で 313.4（157.46）nmol/L と低下し，24 週時で 323.3（146.79）nmol/L で維持されていた。

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，血清中コルチゾール濃度の平均値は再び低下した。その後，48 週時の血清中コルチゾール濃度の平均値（SD）は，304.2（134.43）nmol/L と基準値範囲内であり，48 週時の血清中コルチゾール濃度のベースラインからの変化率の平均値（SD）は−44.9%（29.31）であった（Figure 3-11，5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.36）。

Figure 3-11 48 週時までの血清中コルチゾール濃度の推移（全体：C2301 試験, FAS）（48 週時解析）



Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験-Figure 14.2-1.7
RW 期（26 週超～34 週時）でランダム化されたすべての被験者のデータは，割り付けられた投与群（LCI699 群又はプラセボ群に従い提示した。

日本人

日本人（N＝9）で，ベースラインの血清中コルチゾール濃度の平均値（SD）は 840.9（442.98）nmol/L と高かったが，12 週時で 217.7（94.73）nmol/L へ低下し，24 週時では 311.8（162.14）nmol/L で維持されていた。48 週時も 293.8（119.52）nmol/L と値は低いままであり，48 週時の血清中コルチゾール濃度のベースラインからの変化率の平均値（SD）は−54.8（9.70）%であった（5.3.5.3-6-Table JPN_14.2-3.36）。プラセボ群にランダム化された被験者 2 名は，プラセボ投与時に血清中コルチゾール濃度が上昇したが，LCI699 の投与再開後，再度低下した（5.3.5.1-1-C2301 試験-Listing 14.2-1.2）。

3.2.1.4.2 夜間唾液中コルチゾール濃度

全体

FAS（N＝137）で，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（n＝87）で 12.5（13.85）nmol/L，12 週時（n＝69）で 3.3（2.62）nmol/L，24 週時（n＝74）で 4.1（4.08）nmol/L，48 週時（n＝71）で 2.7（1.58）nmol/L，132 週時（n＝16）で 3.7（3.18）nmol/L であった。

夜間唾液中コルチゾール濃度のベースラインからの変化率の平均値（SD）は，12 週時（n = 51）−44.4（94.06）%，24 週時（n = 54）で−42.0（70.92）%，48 週時（n = 45）で−47.8（67.94）%，132 週時（n = 9）で−50.2（44.21）%であった（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.42）。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。

夜間唾液中コルチゾールと mUFC の相関性を評価するため，ペアワイズ相関分析を行った。その結果，Pearson's Correlation の係数が 0.20～0.73，Spearman’s rank 相関係数が 0.23～0.77 であり，コア期の夜間唾液中コルチゾール濃度と mUFC に相関がみられた（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-4.1）。

日本人

日本人（N = 9）で，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（n = 8）で 18.9（32.21）nmol/L，12 週時（n = 3）で 2.8（1.22）nmol/L，24 週時（n = 4）で 2.8（0.90）nmol/L，48 週時（n = 3）で 3.4（1.11）nmol/L であった（5.3.5.3-6-Table JPN_14.2-3.42）。

3.2.1.4.3 心血管系代謝パラメータ

全体

FAS（N = 137）での，ベースラインの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，高コルチゾール血症に伴い高値であったが，トリグリセリドを除き，12 週時からベースラインと比べ低下が認められ，試験期間を通じて維持された。

Table 3-17 心血管系代謝パラメータのベースラインに対する変化率（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）

		All Patients N = 137			
		Baseline Mean (SD)	Week 12 % change from baseline	Week 24 % change from baseline	Week 48 % change from baseline
Fasting glucose (mg/dL)	n	129	117	112	101
	Mean (SD)	99.2 (29.83)	-7.0 (18.69)	-10.0 (15.74)	-7.1 (16.60)
Hemoglobin A1C (%)	n	137	124	121	110
	Mean (SD)	6.0 (0.96)	-5.0 (8.12)	-4.6 (8.80)	-5.4 (9.57)
Cholesterol (mmol/L)	n	136	124	123	108
	Mean (SD)	5.3 (1.16)	-8.9 (16.46)	-9.0 (17.13)	-8.8 (15.72)
LDL Cholesterol (mmol/L)	n	135	121	122	107
	Mean (SD)	3.0 (0.95)	-5.0 (27.86)	-3.5 (30.69)	-5.4 (26.12)
HDL Cholesterol (mmol/L)	n	136	124	123	108
	Mean (SD)	1.6 (0.45)	-19.9 (16.56)	-14.3 (15.05)	-14.4 (15.77)
Triglyceride (mmol/L)	n	136	124	123	108

		All Patients N = 137			
		Baseline Mean (SD)	Week 12 % change from baseline	Week 24 % change from baseline	Week 48 % change from baseline
	Mean (SD)	1.5 (1.31)	15.2 (54.08)	-1.8 (35.07)	5.4 (102.02)
Sitting Systolic Blood Pressure (mmHg)	n	137	130	124	111
	Mean (SD)	132.2 (15.14)	-4.8 (12.55)	-4.1 (11.85)	-6.8 (11.40)
Sitting Diastolic Blood Pressure (mmHg)	n	137	130	124	111
	Mean (SD)	85.3 (10.56)	-4.7 (12.99)	-3.8 (13.41)	-6.6 (12.72)
Weight (kg)	n	137	130	124	112
	Mean (SD)	80.8 (22.44)	-0.9 (4.11)	-3.0 (5.24)	-4.6 (6.72)
Body Mass Index (kg/m^2)	n	137	130	124	112
	Mean (SD)	30.3 (7.77)	-0.9 (4.10)	-3.0 (5.24)	-4.6 (6.73)
Waist Circumference (cm)	n	133	125	116	109
	Mean (SD)	103.4 (19.34)	-0.9 (6.54)	-2.6 (6.97)	-4.2 (7.63)

Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.7

RW 期（26 週超～34 週時）でランダム化されたすべての被験者のデータは，割り付けられた投与群（LCI699 群又はプラセボ群に従い提示した。

反復測定モデルを用いて算出したベースラインに対する変化率の結果では，すべてのパラメータで一貫して低下（改善）がみられた（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.10）。

日本人

日本人（N = 9）で，ベースラインのほとんどの心血管系代謝パラメータは，高コルチゾール血症に伴い高値であったが，トリグリセリドを除き，48 週時にベースラインと比べ低下した。ベースラインで基準値範囲内であった坐位拡張期血圧は，試験期間を通じて同程度であった。

Table 3-18 心血管系代謝パラメータのベースラインに対する変化率（日本人：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）

		Japanese Patients N = 9			
		Baseline Mean (SD)	Week 12 % change from baseline	Week 24 % change from baseline	Week 48 % change from baseline
Fasting glucose (mg/dL)	n	9	7	6	6
	Mean (SD)	95.3 (21.84)	4.1 (19.12)	-2.6 (15.69)	-2.0 (13.74)
Hemoglobin A1C (%)	n	9	6	6	6
	Mean (SD)	5.8 (0.46)	-3.6 (8.56)	-1.6 (5.50)	-3.2 (7.73)
Cholesterol (mmol/L)	n	9	7	6	6
	Mean (SD)	5.5 (0.89)	0.5 (17.64)	-9.8 (21.16)	-7.6 (13.35)
LDL Cholesterol (mmol/L)	n	9	6	6	6
	Mean (SD)	2.8 (0.98)	15.3 (15.52)	6.4 (27.10)	-3.4 (11.62)
HDL Cholesterol (mmol/L)	n	9	7	6	6
	Mean (SD)	2.1 (0.67)	-27.6 (22.33)	-21.1 (20.17)	-19.5 (19.07)
Triglyceride (mmol/L)	n	9	7	6	6

		Japanese Patients N = 9			
		Baseline	Week 12	Week 24	Week 48
		Mean (SD)	% change from baseline		
Sitting Systolic Blood Pressure (mmHg)	Mean (SD)	1.4 (0.54)	32.3 (53.89)	-10.2 (22.65)	9.7 (14.73)
	n	9	7	6	6
Sitting Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Mean (SD)	131.7 (14.35)	-3.4 (13.09)	-1.5 (12.55)	-4.7 (13.22)
	n	9	7	6	6
Weight (kg)	Mean (SD)	84.9 (11.62)	-0.9 (15.79)	0.4 (11.76)	0.4 (10.95)
	n	9	7	6	6
Body Mass Index (kg/m^2)	Mean (SD)	63.6 (10.58)	-1.2 (5.29)	-2.4 (7.80)	-2.3 (5.57)
	n	9	7	6	6
Waist Circumference (cm)	Mean (SD)	26.0 (3.53)	-1.1 (5.28)	-2.2 (7.82)	-2.3 (5.63)
	n	9	7	6	6
	Mean (SD)	93.3 (6.84)	-0.7 (5.15)	-2.3 (5.47)	-1.1 (4.91)

Source: 5.3.5.3-6-Table JPN_14.2-3.7
RW 期（26 週超～34 週時）でランダム化されたすべての被験者のデータは，割り付けられた投与群（LCI699 群又はプラセボ群に従い提示した。

3.2.1.4.4 CD に特異的な臨床症状

全体

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），24 週時で 82.1%（87/106 名），34 週時で 86.0%（86/100 名），コア期終了時の 48 週時で 85.6%（83/97 名）であり，試験期間を通じて臨床症状の改善が維持された。

各臨床症状では，12 週時で 20%～30%，24，34，48 週時で 30%～50%の被験者で改善がみられた。48 週時では，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約 5 割，斑状出血（挫傷），近位萎縮，線条，男性型多毛症が約 3 割の被験者で改善がみられた。

Table 3-19 CD に特異的な臨床症状がみられた被験者の割合（全体：C2301 試験, FAS）（48 週時解析）

	All Patients N = 137			
	Week 12		Week 48	
	n/N (%)	95%CI	n/N (%)	95%CI
Facial rubor	37/111 (33.3)	(24.7, 42.9)	45/97 (46.4)	(36.2, 56.8)
Striae	20/111 (18.0)	(11.4, 26.4)	31/97 (32.0)	(22.9, 42.2)
Supraclavicular fat pad	39/111 (35.1)	(26.3, 44.8)	50/97 (51.5)	(41.2, 61.8)
Dorsal fat pad	41/111 (36.9)	(28.0, 46.6)	51/97 (52.6)	(42.2, 62.8)
Proximal muscle wasting (atrophy)	29/111 (26.1)	(18.2, 35.3)	37/97 (38.1)	(28.5, 48.6)
Central (abdominal) obesity	22/111 (19.8)	(12.9, 28.5)	41/97 (42.3)	(32.3, 52.7)
Ecchymoses (Bruising)	27/111 (24.3)	(16.7, 33.4)	34/97 (35.1)	(25.6, 45.4)

	All Patients N = 137			
	Week 12		Week 48	
	n/N (%)	95%CI	n/N (%)	95%CI
Hirsutism (for female only)	12/87 (13.8)	(7.3, 22.9)	26/76 (34.2)	(23.7, 46.0)
Improvement in at least one of above features	78/111 (70.3)	(60.9, 78.6)	83/97 (85.6)	(77.0, 91.9)

Source: 5.3.5.1-1- C2301 試験-Table 14.2-3.11

95%CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した

RW 期（26 週超～34 週時）でランダム化されたすべての被験者のデータは，割り付けられた投与群（LCI699 群又はプラセボ群に従い提示した。

日本人

日本人（N＝9）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 5/6 名（83.3%），24 週時で 4/5 名（80.0%），34 週時で 5/5 名（100%），コア期終了時の 48 週時で 5/5 名（100%）であり，試験期間を通じて改善が維持された（5.3.5.3-6-Table JPN_14.2-3.11）。

3.2.1.4.5 骨密度

全体

FAS（N＝137）での，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，わずかに増加傾向がみられた。性別の骨密度のベースラインに対する変化率は，女性に比べ男性で高かった（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.13）

日本人

日本人（N＝9）で，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 1.6%（5.79%）で，total hip が−1.5%（3.52%）であった。性別の骨密度も男性及び女性とも同様の傾向であった（5.3.5.3-6-Table JPN_14.2-3.13）。

3.2.1.4.6 患者報告アウトカム

（1）クッシング症候群 QoL

クッシング症候群 QoL は，クッシング症候群の症状に関連する 12 項目の質問票である。各項目について評価前 4 週間の障害の程度を 5 段階（1＝いつも，2＝頻繁に，3＝時々，4＝めったにない，5＝一度もない）で被験者が評価した。合計スコアは 0～100 で，スコアが高いほど障害度は低く，スコアの増加は QoL の改善を意味する。本質問票は，評価指標としての信頼性及び妥

当性が確認されており，minimal important difference（MID）は 10.1 と規定された [Nelson et al. 2013]。

全体

FAS（N = 137）で，クッシング症候群 QoL 総スコア，身体的サブスケール，及び心理的サブスケールの平均値は，いずれもすべての評価時点でベースラインと比べ改善した。改善の程度は，ベースラインからの変化量の平均値で，クッシング症候群 QoL 総スコアが 26 週時以降で 9.6～14.1，身体的サブスケールが 12 週時以降で 11.4～19.5，心理的サブスケールが 30 週時以降で 10.6～12.7 の範囲で推移し，これらのほとんどの評価時点で，MID（10.1 の増加）を超える改善がみられた（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.16，Table 14.2-3.18）。

日本人

日本人（N = 9）で，ベースラインからの変化量の平均値は，クッシング症候群 QoL スコアは −1.6～9.0，身体的サブスケールは 0～12.5，心理的サブスケールは−2.3～9.3 の範囲で推移し，ほとんどの評価時点で改善がみられたが，身体的サブスケールの 28 週時を除き MID（10.1 の増加）を超える改善はみられなかった（5.3.5.3-6-Table JPN_14.2-3.16，Table JPN_14.2-3.18）。

（2）EQ-5D

EQ-5D-5 L の質問票で，評価時点の健康状態について，5 項目の質問には 5 段階（問題なし，やや問題，中程度問題，重度問題，できない／ひどい）で被験者が評価した。質問票の回答は −0.281～1 のスコアで，スコアが高いほど健康状態が良好で，スコアの増加は改善を意味する。質問票の MID は 0.037～0.069，VAS の MID は 7 とされている。

全体

FAS（N = 137）で，EQ-5D-5 L の平均値は，すべての評価時点でベースラインと比べ改善した。改善の程度は，EQ-5D-5 L のベースラインからの変化量の平均値が 0.017～0.076 の範囲で推移し， 24 週時以降のほとんどの評価時点で MID（0.037～0.069）に該当する改善がみられた（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.24）。

EQ-5D VAS スコアの平均値は，すべての評価時点でベースラインと比べ改善がみられた。改善の程度は，EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量の平均値が 24 週時以降で，5.8～9.8 の範囲で推移し，多くの評価時点で MID（7）を超える改善がみられた（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.28）。

日本人

日本人（N = 9）で，EQ-5D-5 L の標準化スコアは，ほぼすべての評価時点でベースラインからの改善はみられなかった（5.3.5.3-6-Table JPN_14.2-3.24）。

EQ-5D VAS スコアの平均値は，−20.0〜9.2 の範囲で変動し，改善はみられなかった（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.28）。

（3）BDI-II

BDI-II はうつ病の一般的な認知症状を評価する 21 項目で構成され，被験者は，各項目について評価前の 2 週間の重症度を 4 段階［0（全くない）〜3］で評価した。合計スコアは 0〜63 で，スコアが高いほど重症度は高く（重症度判定のガイダンス：0〜13＝示唆，14〜19＝軽度，20〜28＝中程度，29〜63＝重度），スコアの低下は改善を意味する。ベースラインの状態に依存するが，MID は，ベースラインからの 17.5%低下とされている。

全体

FAS（N＝137）で，BDI-II 総スコアはすべての評価時点で改善がみられた。改善の程度は，ベースラインに対する変化率で，24 週時以降−19.2%〜−35.9%の範囲で推移し，24 週時以降のすべての評価時点で MID を超える改善（ベースラインと比べ 17.5%の低下）がみられた（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.32）。

日本人

日本人（N＝9）で，BDI-II 総スコアは，ほとんどの評価時点で改善がみられた。改善の程度は，BDI-II 総スコアのベースラインに対する変化率で，8 週時以降（72 週時を除く）−4.8%〜−52.4%の範囲で推移し，8 週時以降のほとんどの評価時点で MID を超える改善（ベースラインと比べ 17.5%の低下）がみられた（5.3.5.3-6-Table JPN_14.2-3.32）。

3.2.2 C2201 試験

C2201 試験のパート 1 に登録された日本人はいなかったため，全体の結果のみ提示した。パート 2 では，全体及び日本人 2 名の有効性の結果を提示した。

3.2.2.1 主要評価項目：10 週時の奏効率

パート 1：10 週時解析

PAS の 9 名はいずれも奏効例（mUFC が ULN 以下，又は mUFC がベースラインと比べ 50%以上低下）であった。10 週時の mUFC（幾何平均値）のベースラインに対する比は 0.103 であり，約 90%の低下がみられた（Table 3-20，5.3.5.2-1-C2201 試験-Table 14.2-2.6）。

登録されたすべての被験者（12 名）の mUFC は，LCI699 投与後に低下した（Figure 3-12）。

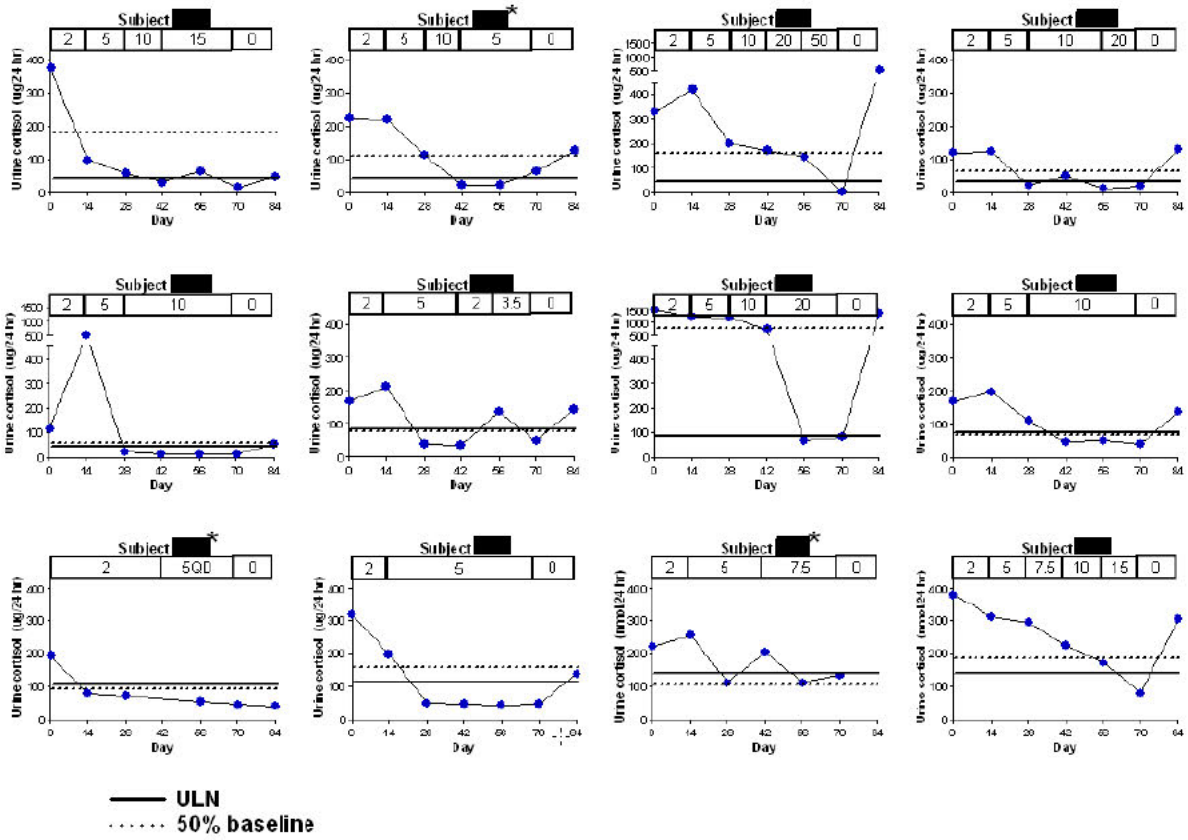
Table 3-20　主要評価項目：mUFC の要約統計量（全体：C2201 試験，PAS）（パート 1：10 週時解析）

Parameter	Baseline	Week 10
n	9	9
Mean UFC	390	39.7
Geometric mean UFC	275	28.3
Ratio of geometric means (95%CI)	0.103 (0.047, 0.226)	
P value	<0.001	
Number of responders	9	
Proportion of responders (95%CI)	1.00 (0.66, 1.00)	
Number of responders with UFC ≤ULN at Week 10	9	
Number of responders with UFC decrease of ≥50% at Week 10	9	

Source: 5.3.5.2-1-C2201 試験 Table 14.2-2.6

施設ごとの ULN ：Center 1 = 47 µg/d, Center 2 = 45 µg/d, Center 3 = 42.4 µg/d, Center 4 = 90 µg/d, Center 5 = 110 µg/d, Center 7 = 135 µg/d

Figure 3-12　個々の被験者の mUFC の推移（C2201 試験，登録されたすべての被験者）（パート 1：10 週時解析）



Source: 5.3.5.2-1-C2201 試験 Listing 16.2.6-1.5

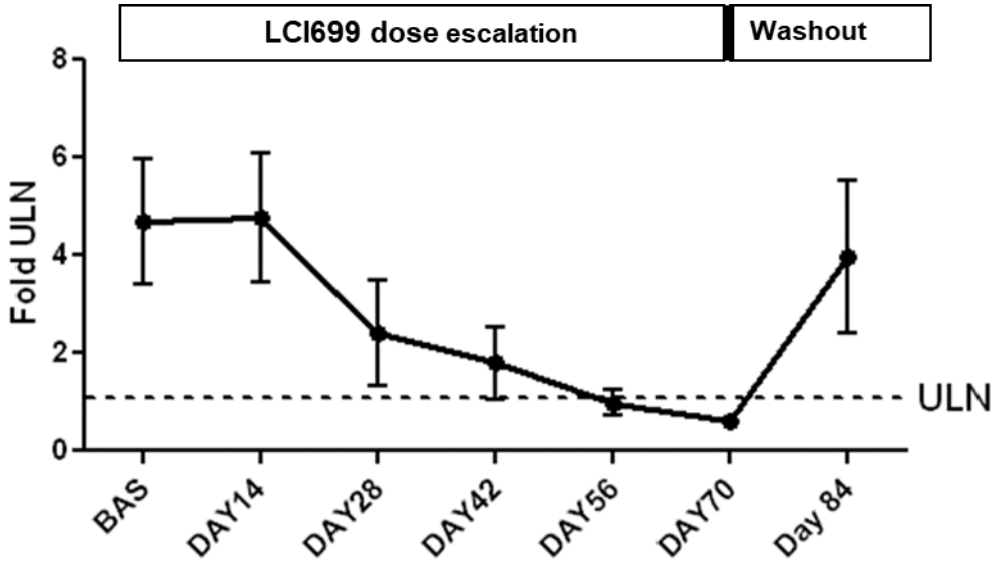
* Day 70 に得られた UFC が 1 回のみの被験者

補助的解析

PD 解析対象集団での，mUFC の平均値は，Day 28 から ULN 付近まで低下し，Day 56 までに ULN 以下となり，最終投与時点まで低く維持された。LCI699 投与終了の 2 週後（Day 84）では，mUFC の上昇が認められた（Figure 3-13）。

また， mUFC が ULN 以下又は UFC のベースラインからの 50%以上の低下がみられるまでの時間の平均値（SD）は 34.3（14.10）日であった（5.3.5.2-1-C2201 試験-Table14.2-1.1.1）

Figure 3-13　mUFC の推移（C2201 試験，PD 解析対象集団）（パート 1：10 週時解析）



Source: 5.3.5.2-1-C2201 試験-Table 14.2-2.5b
平均値 ± SE
縦軸は，ULN の倍数とした。

3.2.2.2　副次評価項目

3.2.2.2.1 奏効率

パート 2：4 年フォローアップ解析

全体

FAS（N = 19）での，22 週時の完全奏効率は，78.9%（15/19 名，95%CI：54.43%，93.95%）であった。部分奏効例はなく，全奏効率も 78.9%（15/19 名，95%CI：54.43%，93.95%）であった。

22 ヵ月時の完全奏効率は 58.8%（10/17 名，95%CI：32.92%，81.56%），部分奏効率は 11.8%（2/17 名，95%CI：1.46%，36.44%）であり，全奏効率は 70.6%（12/17 名，95%CI：44.04%，

89.69%）であった。46 ヵ月時の完全奏効率は 58.8%（10/17 名，95%CI：32.92%，81.56%），部分奏効例はなく，全奏効率も 58.8%（10/17 名，95%CI：32.92%，81.56%），52 ヵ月時の完全奏効率は 56.3%（9/16 名，95%CI：29.88%，80.25%），部分奏効例はなく，全奏効率も 56.3%（9/16 名，95%CI：29.88%，80.25%）であった。データカットオフ日までの各被験者の最終評価時点では，完全奏効率は 47.4%（9/19 名，95%CI：24.45%，71.14%），部分奏効率は 15.8%（3/19 名，95%CI：3.38%，39.58%）であり，全奏効率は 63.2%（12/19 名，95%CI：38.36%，83.71%）であった（5.3.5.3-1-Table 4.1-1.1）。

日本人

日本人の被験者（N＝2）では，22 週時で 1 名は完全奏効例，もう 1 名は 22 週以前に中止した非奏効例であった（5.3.5.3-1-Listing 4.1-1.1）。

3.2.2.2.2 mUFC の推移

パート 1：10 週時解析

パート 1 の 10 週時解析での mUFC の推移は，3.2.2.1 項に示す。

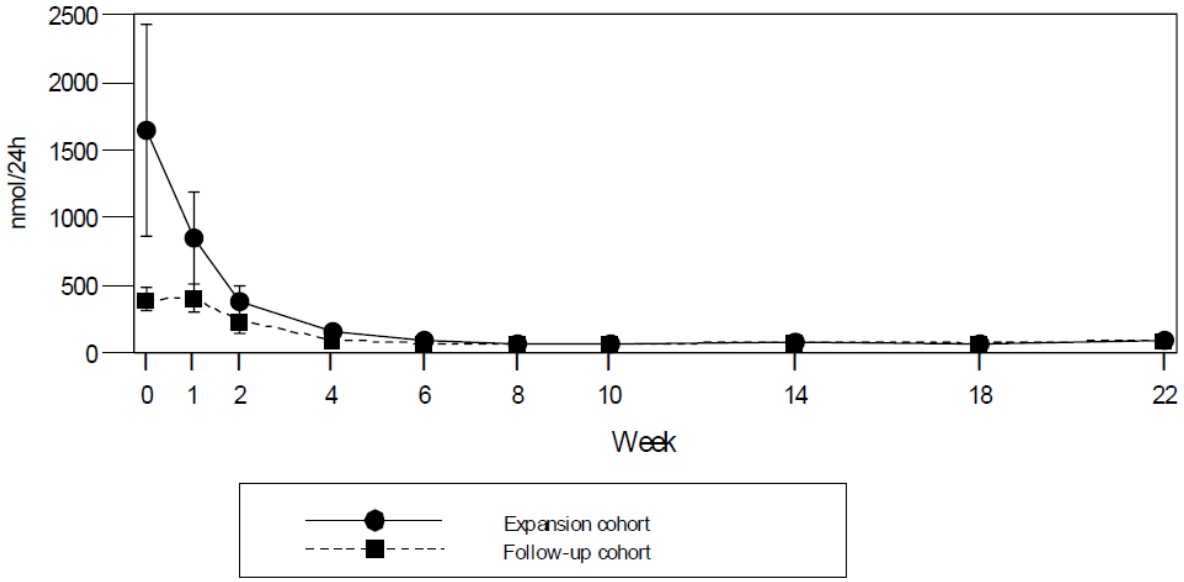
パート 2：22 週時解析

全体

追跡調査コホート（N＝4）では，ベースラインの mUFC の平均値（SD）が 397.61（175.886）nmol/24h で，10 週時で 61.70（48.708）nmol/24h，22 週時で 98.07（91.857）nmol/24h であった。パート 1 での LCI699 投与終了の 2 週間後（Day 84）で mUFC の上昇が認められたが，上記のとおり，パート 2 で LCI699 投与再開後，mUFC は再度 ULN 以下に低下した（Figure 3-14，5.3.5.2-2-C2201 試験-Table 14.2-1.1）。

拡大コホート（N＝15）では，ベースラインの mUFC の平均値（SD）が 1630.13（3042.644）nmol/24h で，10 週時で 63.61（51.746）nmol/24h，22 週時で 90.13（136.024）nmol/24h であり，LCI699 投与後に mUFC の低下が認められた（5.3.5.2-2-C2201 試験-Table 14.2-1.1）。

Figure 3-14　　mUFC の平均値の推移（C2201 試験，SAS）（パート 2：22 週時解析）



Source: 5.3.5.2-2-C2201 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± SE
規定の来院時のデータのみ解析に含めた
2 回以上の UFC 測定値から mUFC を算出した。規定の来院時のデータのみ解析に含めた

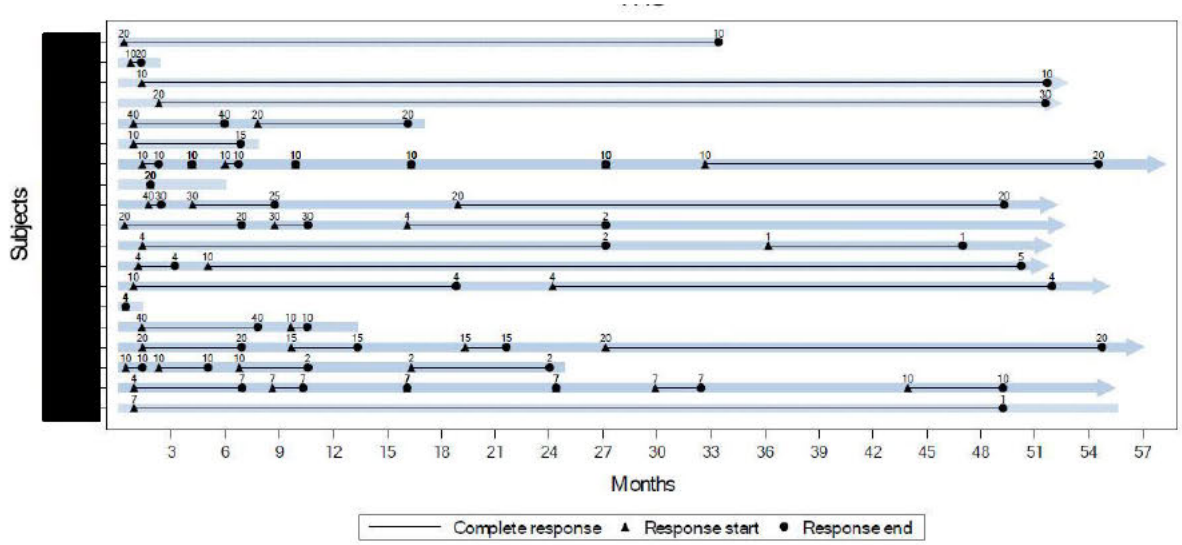
パート 2：4 年フォローアップ解析

全体

FAS での，ベースラインの mUFC の中央値（範囲）は，404.97（141.7～10646.6）nmol/24h（ULN の 2.9 倍）であったが，その後 10 週時で 43.96（0～145.8）nmol/24h，22 週時で 59.78（5.6～526.9）nmol/24h，52 ヵ月時で 37.95（10.7～131.3）nmol/24h，最終評価時点で 86.90（15.0～811.3）nmol/24h であり，ほとんどの評価時点で mUFC は ULN 以下であった。mUFC のベースラインに対する変化率の中央値（範囲）は，22 週時（n = 17）で−82.85%（−99.9%～−47.4%）であり，52 ヵ月後（n = 9）で−84.41%（−99.7%～−67.6%），データカットオフ日までの各被験者の最終評価時点（n = 19）で−78.54%（−98.9%～−3.1%）であった（5.3.5.3-1-Table 4.1-1.2）。

ほとんどの被験者で mUFC が ULN 以下となった日の LCI699 の 1 日総投与量が 10～12 mg/日であり，また一部の被験者では 10 mg/日未満でも mUFC の正常化（mUFC ≤ ULN）がみられた（Figure 3-15，5.3.5.3-2-Listing 2.1-2.1）。

Figure 3-15　個々の被験者の mUFC と LCI699 の 1 日投与量（C2201 試験，FAS）（パート 2：4 年フォローアップ解析）



Source: 5.3.5.3-1-Figure 4.1-1.1
数値は mUFC が ULN 以下となった日及びその最終日の LCI699 の 1 日投与量（mg/日）を示す

日本人

2 名の日本人の mUFC の推移を以下に示す（5.3.5.3-1-Listing 4.1-1.1，5.3.5.3-2-Listing 2.1-2.1）。

- 被験者（[redacted]）は，3[redacted] 歳の女性で，ベースラインの mUFC が 302.1 nmol/24h であり，2 週時で 54.10 nmol/24h に低下した。LCI699 は Day 14 まで投与し，1 日投与量は 4 mg/日であった。Day 15 に有害事象により投与を中止し，Day 22 の mUFC は 100.77 nmol/24h であった。
- 被験者（[redacted]）は，5[redacted] 歳の男性で，ベースラインの mUFC が 10646.60 nmol/24h であり，6 週時で 117.20 nmol/24h に低下し，10 週時で 38.77 nmol/24h，22 週時で 5.57 nmol/24h，30 週時 3.85 nmol/24h と低下が維持された。LCI699 の 1 日投与量は，6 週時（Day 42～Day 48）で 40 mg/日，その後 60 mg/日まで増量，30 週時は 40 mg/日であった。
  34 週時は 4.00 nmol/24h であったが，34 週時（Day 240～Day 265）に有害事象により休薬し，38 週時で 927.40 nmol/24h に上昇した。38 週時（Day 266）に 10 mg/日で投与再開し，42 週時，46 週時の mUFC は ULN 以下に低下した。58 週時（Day 379～Day 405）に再度有害事象により休薬し，58 週時の mUFC は 582.20 nmol/24h に上昇し，最終評価時点（Day 406）は 673.45 nmol/24h であった。

3.2.2.2.3 エスケープまでの時間

C2201 試験のエスケープの定義は Table 6-3 に示す。

パート 2：22 週時解析

全体

22 週時解析のデータカットオフ日時点で，エスケープの定義に該当する被験者はいなかった（5.3.5.2-2-C2201 試験-Table 14.2-2.3）。

3.2.2.3 その他の評価項目

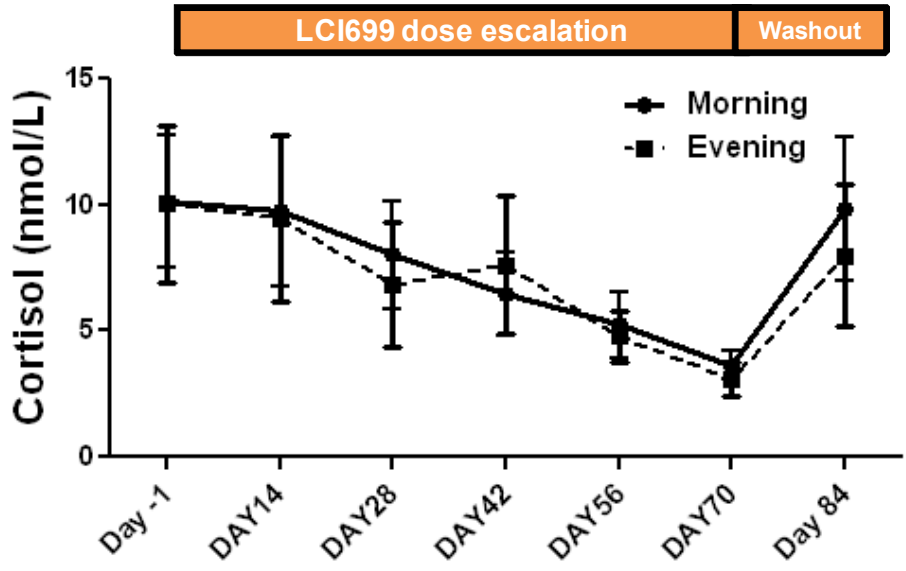
3.2.2.3.1 唾液中コルチゾール濃度

パート 1：10 週時解析

全体

PD 解析対象集団（N = 12）での，唾液中コルチゾール濃度の平均値は，ベースラインで朝が 13.31 nmol/L，夜間が 13.73 nmol/L であり，4 週時（Day 28）から低下し，10 週時（朝 4.12 nmol/L，夜間 3.79 nmol/L）で維持され，10 週時時点のベースラインに対する幾何平均比は，朝が 0.36，夜間が 0.31 であり 60%～70%の低下がみられた。LCI699 の投与中止後は，ベースラインの唾液中コルチゾール濃度と同程度まで上昇した（Figure 3-16，5.3.5.2-1-C2201 試験-Table 14.2-2.12）。

Figure 3-16 唾液中コルチゾール濃度の推移（C2201 試験，PD 解析対象集団）（パート 1：10 週時解析）



Source: 5.3.5.2-1-C2201 試験 Figure 14.2-2.6
幾何平均及び 95%CI

パート 2：4 年フォローアップ解析

全体

SAS（N = 19）での，夜間唾液中コルチゾール濃度の平均値は，ベースライン（n = 18）で 30.88 nmol/L，22 週時（n = 14）で 5.59 nmol/L，70 週時（n = 14）で 3.97 nmol/L，ベースラインに対する変化率は，22 週時で−61.85，70 週時で−61.82 であり，ベースラインからの低下がみられた（5.3.5.3-2-Table 2.1-4.9）。

日本人

2 名の日本人の夜間唾液中コルチゾール濃度の推移を以下に示す（5.3.5.3-1-Listing 4.1-1.3）

- 被験者（[redacted]）は，3[redacted]歳の女性で，夜間唾液中コルチゾール濃度はベースラインで 10.80 nmol/L であり，2 週時で 2.20 nmol/L に低下した。Day 15 に有害事象により投与を中止し，中止時の夜間唾液中コルチゾールは測定しなかった。
- 被験者（[redacted]）は，5[redacted]歳の男性で，夜間唾液中コルチゾール濃度はベースラインで 112.10 nmol/L であり，6 週時で 6.30 nmol/L に低下し，10 週時で 1.90 nmol/L，22 週時で 2.50 nmol/L，34 週時で 3.30 nmol/L と低下が維持された。34 週時（Day 240～Day 265）に有害事象により休薬し，38 週時で 24.80 nmol/L に上昇，42 週時は 3.90 nmol/L，46 週時は 1.70 nmol/L に低下した。

3.2.2.3.2 ホルモン

LCI699 は，副腎におけるコルチゾール生合成の最終段階を触媒する酵素である 11β-水酸化酵素（CYP11B1）の強力な経口阻害剤であり，コルチゾール前駆体（11-デオキシコルチゾール）及びアルドステロン前駆体（11-デオキシコルチコステロン）及び性ホルモンの血中濃度が上昇する可能性がある。LCI699 投与後の HPA 系ホルモン及び性ホルモンのベースラインからの変化に基づき評価した。

パート 1：10 週時解析

全体

HPA 系ホルモン

PD 解析対象集団（N = 12）での，10 週時（Day 70）のベースラインに対する幾何平均比は，血漿中コルチゾール濃度で 0.41（約 60%低下），11-デオキシコルチゾールで 13.0（13 倍上昇）し，アルドステロン濃度は 0.30（約 70%低下），11-デオキシコルチコステロンは 42.3（42 倍上昇）であった。

ACTH 濃度のベースラインに対する幾何平均比は 2.44 で，コルチゾール濃度の低下に伴い，2.4 倍上昇したが，アルドステロンの低下に伴うレニン濃度（幾何平均比 0.60，約 40%低下）の上昇はみられなかった（Table 3-21，5.3.5.2-1-C2201 試験-Table 14.2-2.10）。

性ホルモン

PD 解析対象集団（N = 12）での，10 週時（Day 70）のテストステロン濃度のベースラインに対する幾何平均比は 2.45（約 2.5 倍上昇）であった。男性（n = 4）では，10 週時のベースラインに対する幾何平均比は 3.08（約 3.1 倍上昇）であったが，4 名ともベースラインが低値（うち 1 名の 10 週時のテストステロン濃度は LLN 未満）であった。女性（n = 8）では，10 週時のベースラインに対する幾何平均比は 2.18（約 2.2 倍上昇）であった。

10 週時（Day 70）のエストラジオール濃度のベースラインに対する幾何平均比は，男性（n = 4）で 2.08（約 2 倍上昇）であったが，女性（n = 8）では 0.63（約 40%低下）であった（Table 3-21，5.3.5.2-1-C2201 試験-Table 14.2-2.10，Table 14.2-2.10a）。

Table 3-21 10 週時のホルモン濃度（C2201 試験，PD 解析対象集団）（パート 1：10 週時解析）

Variable	n	Geometric means at		Ratio of geometric means [a]	95%CI	P value [b]
		Baseline	Day 70*			
HPA-axis						
Cortisol (nmol/L)	12	687.5	280.5	0.41	0.28, 0.60	<0.001
11-deoxycortisol (ng/dL)	12	84.2	1097.6	13.0	7.01, 24.3	<0.0001
Aldosterone (pmol/L)	12	116.1	35.2	0.30	0.11, 0.87	0.0304
11-deoxycorticosterone (pmol/L)	12	105.7	4468.5	42.3	22.8, 78.5	<0.0001
ACTH (pmol/L)	12	15.66	38.24	2.44	1.27, 4.68	0.0116
Renin (ng/L)	12	13.17	7.86	0.60	0.26, 1.35	0.1902
Sex hormones						
Total testosterone	12	1.389	3.396	2.45	1.43, 4.18	0.004
Male	4	2.873	8.835	3.08	0.70, 13.49	0.0943
Female	8	0.965	2.105	2.18	1.08, 4.39	0.0339
LH (U/L)	12	2.15	1.13	0.53	0.15, 1.81	0.28
Male	4	0.75	0.10	0.13	0.01, 2.98	0.1308
Female	8	3.63	3.82	1.05	0.27, 4.12	0.9328
E2 (pmol/L)	12	143.2	130.5	0.93	0.34, 2.59	0.89
Male	4	68.8	142.8	2.08	0.94, 4.59	0.0609
Female	8	206.6	129.4	0.63	0.13, 2.92	0.4957
FSH (U/L)	12	4.20	2.38	0.57	0.27, 1.17	0.11
Male	4	2.04	0.46	0.23	0.03, 1.57	0.0925
Female	8	6.04	5.42	0.90	0.45, 1.80	0.7260

Source: 5.3.5.2-1-C2201 試験 Table 14.2-2.10 , Table 14.2-2.10a

* Day 70 が欠測の場合は，直前の測定値を用いた。

a) Day 70 対ベースライン
b) 対数変換値を用いた paired t-検定
反復測定は考慮しなかった。
Day 70 を完了した被験者を解析対象とした。
計算の過程で用いた値が<x（不等号が付いた値）の場合は，x/2 の値で補完した

パート 2：4 年フォローアップ解析

全体

パート 2 ではホルモンとして血清中コルチゾール濃度のみ評価した。

FAS（N = 19）での，血清中コルチゾール濃度の中央値はベースラインで 741.00 nmol/L で，試験期間を通じて低下した。22 週時のベースラインからの変化量の中央値は−284.00 nmol/L で 43.40%低下，64 ヵ月時のベースラインからの変化量は−424.00 nmol/L で 55.67%低下した（5.3.5.3-1-Table 4.1-1.3）。

3.2.2.3.3 心血管系代謝パラメータ

パート 1：10 週時解析

全体

PD 解析対象集団（N = 12）での，10 週時（Day 70）の HbA1c のベースラインに対する幾何平均比は 0.95（約 0.5%低下）であった。3 名の被験者のベースラインの HbA1c が 6.5%超で，10 週時のベースラインに対する変化率が 0.3%～0.8%であった。インスリンの臨床的に意味のある変動はみられなかった。少数例であるが，臨床的に意味のあるベースラインからの変動がみられた項目は，HbA1c（約 0.3%低下）及び IGF-1（3.8 nmol/L 低下）であった。FT4 は 10%低下，TSH は増加が認められた（5.3.5.2-1-C2201 試験-Table 14.2-2.10，Table 14.2-2.10a，Listing 16.2.6-1.1）。

パート 2：4 年フォローアップ解析

全体

パート 2 では心血管系パラメータとして空腹時血糖のみ評価した。

SAS（N = 19）での，空腹時血糖の平均値はベースラインで 105.6 mg/dL，22 週時で 81.2 mg/dL，70 週時で 74.6 mg/dL，52 ヵ月時で 75.9 mg/dL であり，ベースラインに対する変化率の平均値（SD）は 22 週時（n = 17）で−11.0%（18.48%），70 週時（n = 14）で−17.5%（22.32%），52 ヵ月時（n = 10）で−14.7%（18.97%）であった（5.3.5.3-2-Table 2.1-4.9）。空腹時血糖の平均値は，いずれの評価時点ともベースラインと比べ低下した。

3.2.3 C1201 試験

C1201 試験は，試験終了時解析の結果を示した。

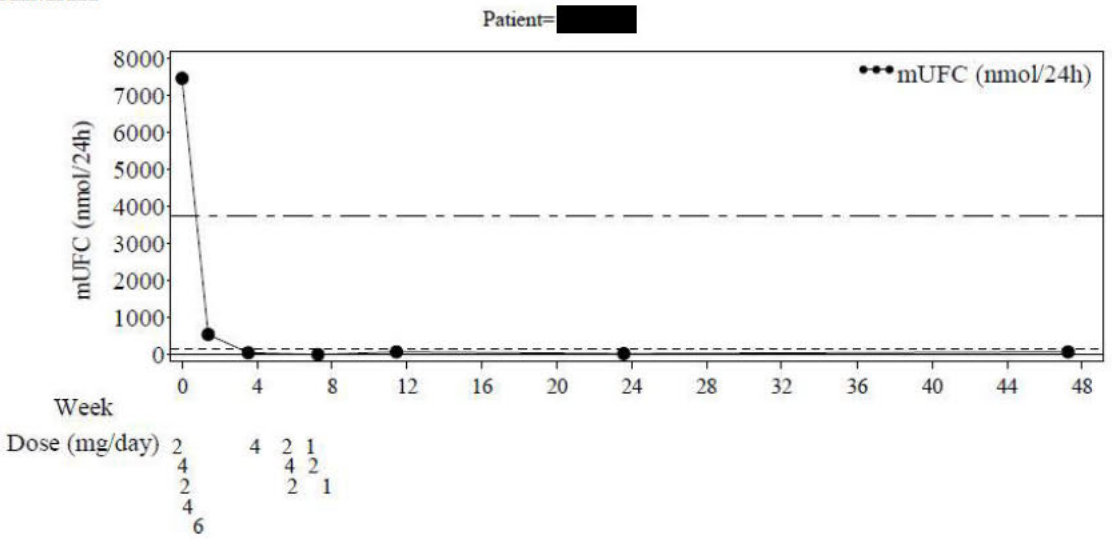
なお，mUFC の評価は 48 週時までとしており，12 週時解析時点で，すべての被験者が 48 週時の評価を完了するか又はそれ以前に中止していたため，12 週時解析と試験終了時解析の結果は同一であった。

3.2.3.1 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

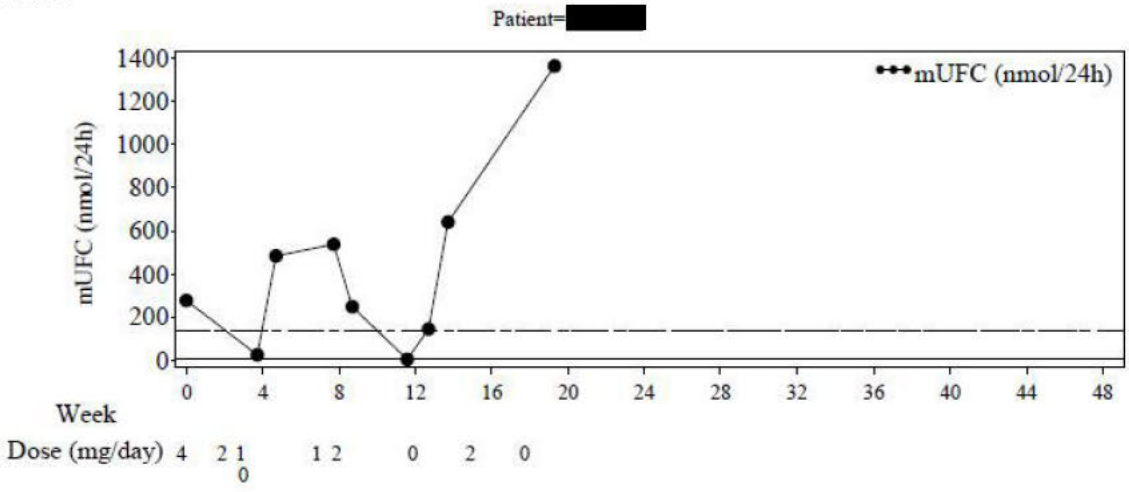
FAS（N＝9）で，CS の病型にかかわらず，全被験者で LCI699 投与による mUFC の低下が認められた（Figure 3-17）。

Figure 3-17 個々の被験者の mUFC の推移（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析）

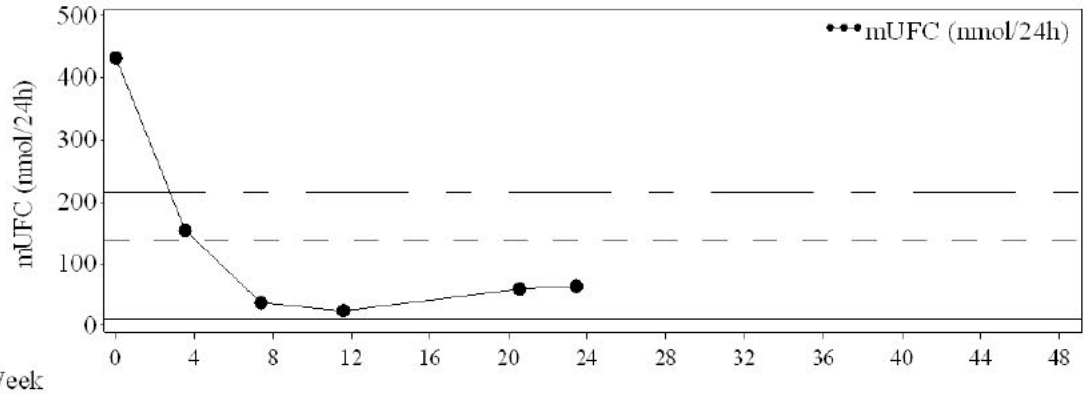
AIMAH



副腎腺腫

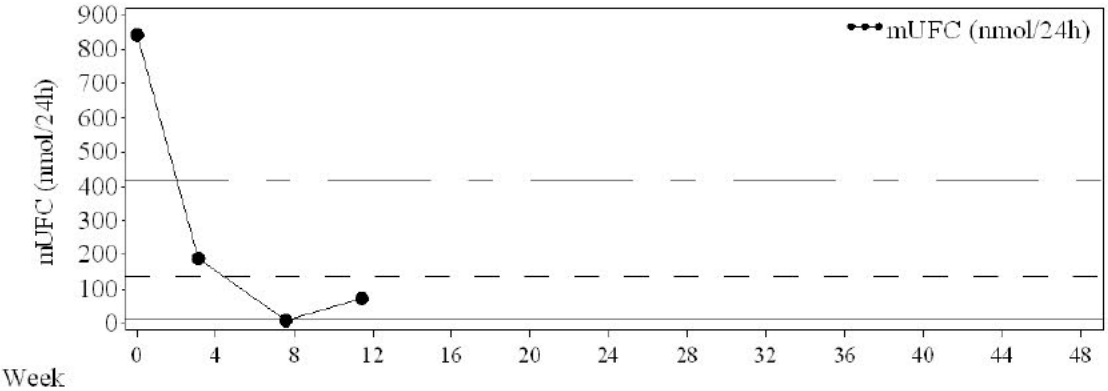


Patient=[redacted]



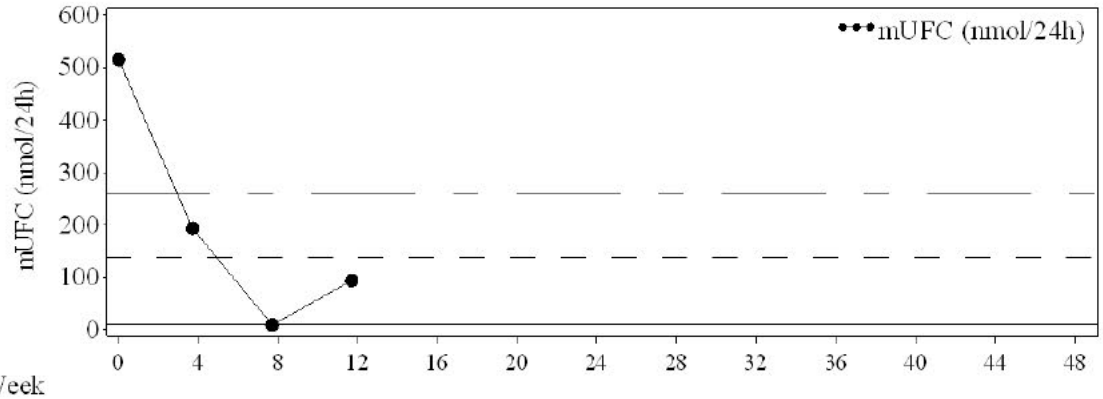
Week
Dose (mg/day) 4 5 0 2 4 3 1 0 0

Patient=[redacted]

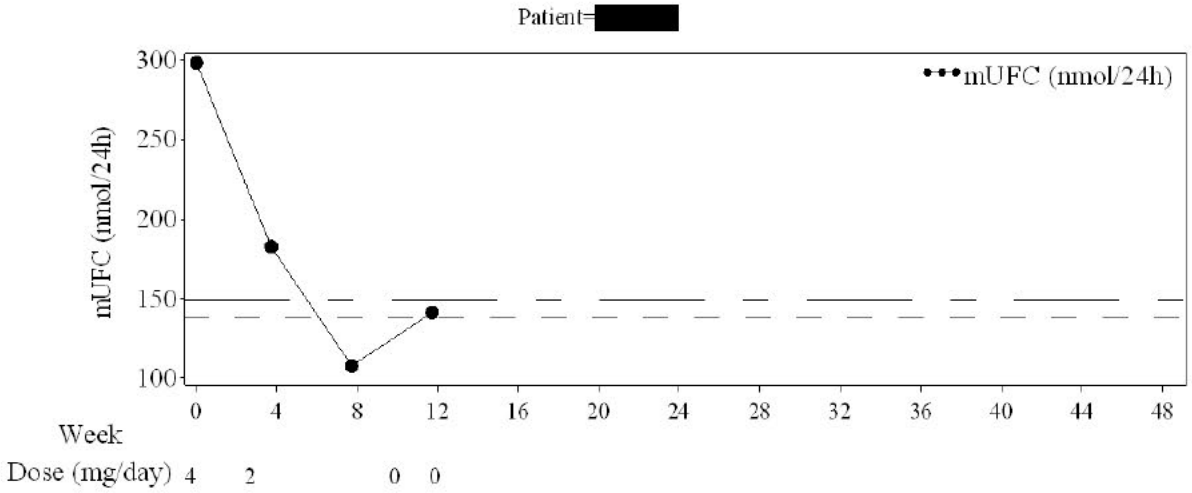


Week
Dose (mg/day) 410 4 0

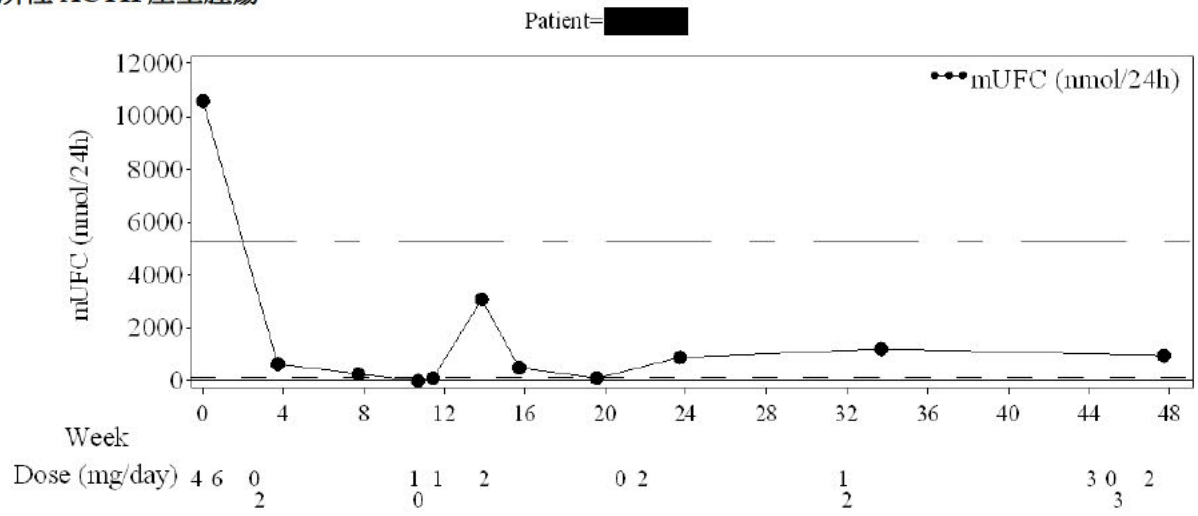
Patient=[redacted]

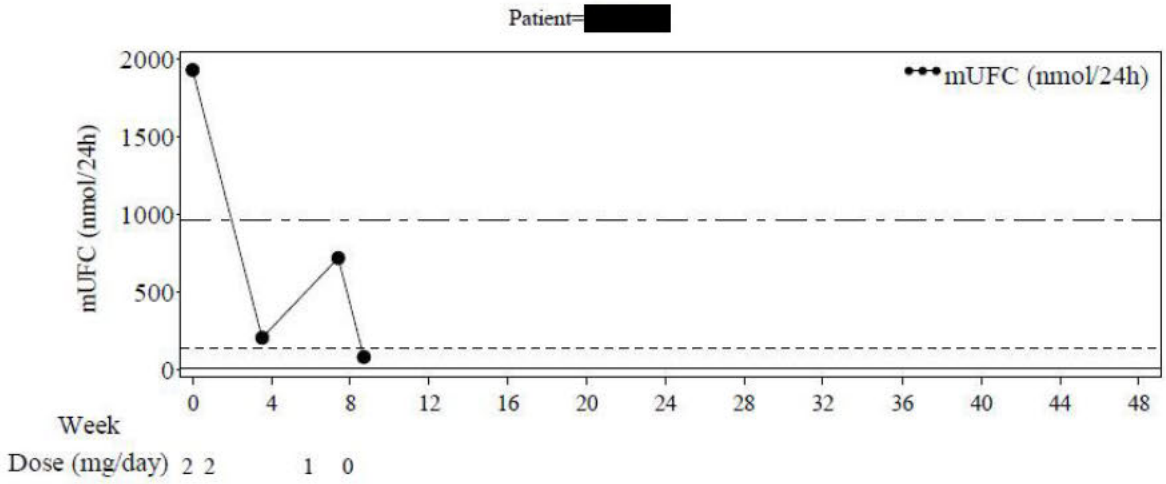


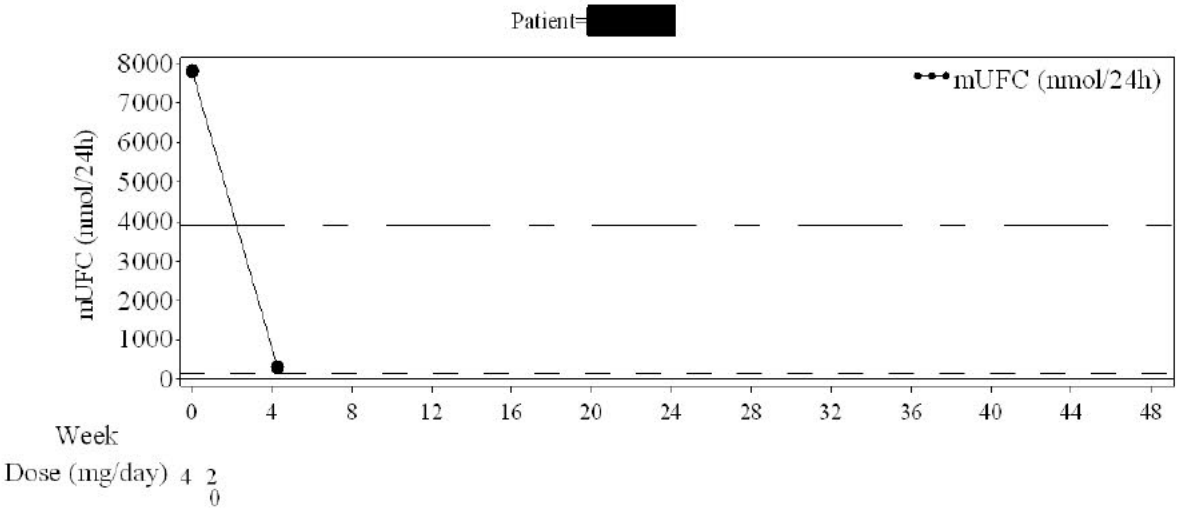
Week
Dose (mg/day) 410 4 2 2 0
5
10
0



異所性 ACTH 産生腫瘍







Source：5.3.5.2-4-C1201 試験-Figure 14.2-1
点線（- - -）は ULN，直線は LLN。
点線（— - —）はベースラインと比べ 50%低下した値。
投与量（mg/日）は実際の投与量を示した。
ベースラインは，規定来院日であるかどうかにかかわらず投与開始前の最新の結果を用いた。

FAS（9 名）のうち第 1 期（12 週）を完了した 7 名全員で，12 週時の mUFC はベースラインから低下した。また，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%の低下）を除き，すべての被験者でベースラインと比べ 80%超の低下がみられた。

また，12 週時以前に試験を中止した残りの 2 名でのベースラインから試験終了時まで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，これらの被験者でもベースラインからの低下がみられた（5.3.5.2-4-C1201 試験-Listing 16.2.6-2）。

Table 3-22　第 1 期（12 週）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）

病型 Patient ID	mUFC values (nmol/24h) at baseline	mUFC values (nmol/24h) at Week-12	Change from baseline (nmol/24h)	Percent change from baseline (%)
AIMAH				
Patient [redacted]	7469.0	77.1	-7391.9	-99.0
Adrenal adenoma				
Patient [redacted]	277.9	6.2	-271.7	-97.8
Patient [redacted]	431.8	23.9	-407.9	-94.5
Patient [redacted]	841.8	71.5	-770.3	-91.5
Patient [redacted]	516.0	93.9	-422.1	-81.8
Patient [redacted]	298.2	141.2	-157.0	-52.6
Ectopic corticotropin syndrome				
Patient [redacted]	10595.6	108.1	-10487.5	-99.0

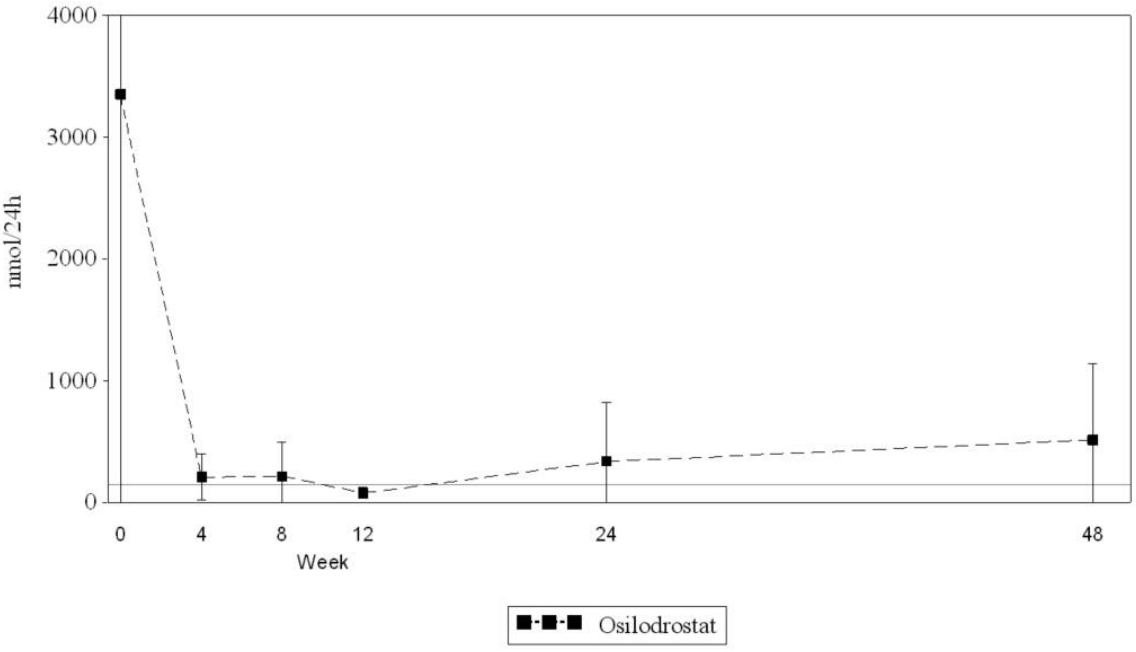
Source: 5.3.5.2-4-C1201 試験-Listing 16.2.6-2

補助的解析

mUFC の推移

mUFC の中央値は，ベースライン（n = 9）の 841.80 nmol/24h から，4 週時（n = 8）には 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/24h で，ULN 以下まで低下した。12 週時（n = 7）及び 48 週時（n = 2）の mUFC のベースラインに対する変化率の中央値は，それぞれ−94.47%及び−95.04%であった（5.3.5.2-4-C1201 試験-Table 14.2-1）。

Figure 3-18　　mUFC の推移（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析）



Source：5.3.5.3-7-Figure 1.3-2.1
平均値 ± SD
直線は，mUFC の ULN を示す。

FAS（N = 9）のうち，メチラポンの前治療歴ありの被験者は 5 名，前治療歴なしの被験者は 4 名であった。メチラポンの前治療歴ありの 2 名を除く 7 名が第 1 期を完了した被験者であった。12 週時の mUFC のベースラインに対する変化率の中央値は，メチラポン前治療歴ありの被験者（n = 3）で−98.97%，前治療歴なしの被験者（n = 4）で−86.65%であった（5.3.5.2-4-C1201 試験-Table 14.2-1a）。被験者数が少なく，結果の解釈には注意が必要であるが，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。

3.2.3.2 副次評価項目

3.2.3.2.1 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。

Table 3-23 評価時点ごとの奏効率（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析）

Visit	All patients N = 9
Week 12	9
Complete responders – n (%)	6 (66.7)
Exact 95%CI	29.9-92.5
Partially responders – n (%)	1 (11.1)
Exact 95%CI	0.3-48.2
Overall responders – n (%)	7 (77.8)
Exact 95%CI	40.0-97.2
Week 24	3
Complete responders – n (%)	2 (66.7)
Exact 95%CI	9.4-99.2
Partially responders – n (%)	1 (33.3)
Exact 95%CI	0.8-90.6
Overall responders – n (%)	3 (100)
Exact 95%CI	29.2-100.0
Week 48	2
Complete responders – n (%)	1 (50.0)
Exact 95%CI	1.3-98.7
Partially responders – n (%)	1 (50.0)
Exact 95%CI	1.3-98.7
Overall responders – n (%)	2 (100)
Exact 95%CI	15.8-100.0

Source: 5.3.5.2-4-C1201 試験-Table 14.2-2
95%CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した

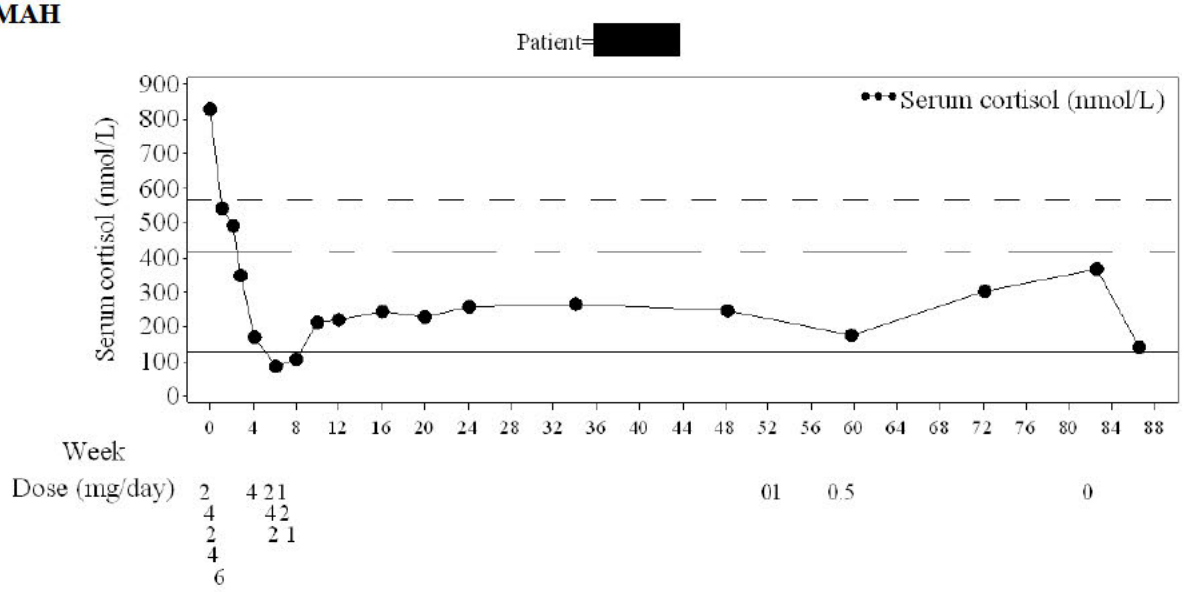
3.2.3.2.2 血清中コルチゾール濃度の推移

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。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は−56.07%であった。24 週時（n = 3）では，257.0（174～403） nmol/L に低下し，ベースラインに対する変化率の中央値は−68.96%であった。

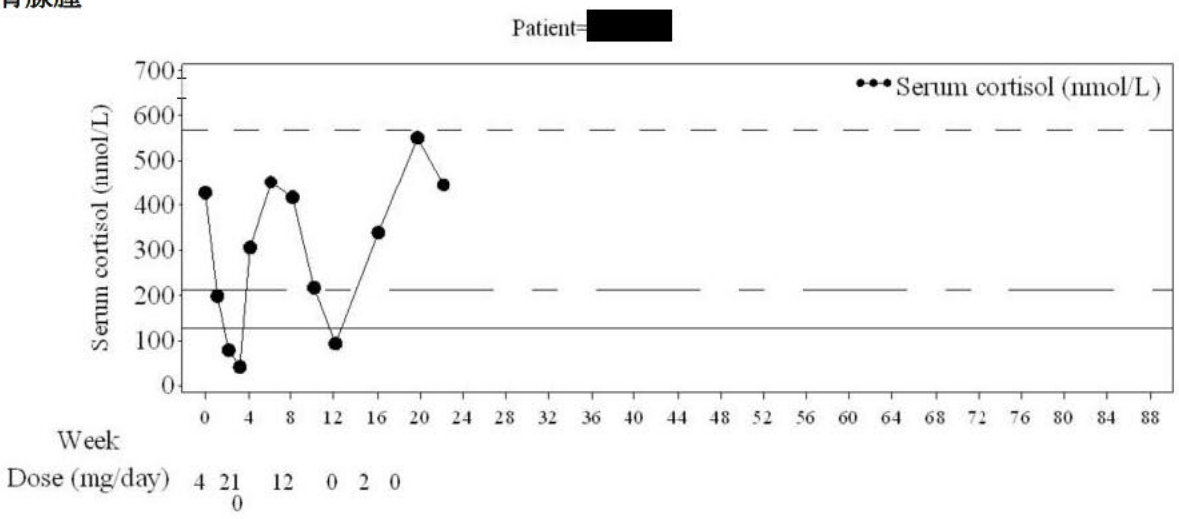
34 週時以降は，被験者数が 2 名（72 週時は 1 名）と少なく，結果の解釈には注意が必要であるが，いずれも血清中コルチゾール濃度は ULN 以下で維持された（5.3.5.2-4-C1201 試験-Table 14.2-3）

Figure 3-19　個々の被験者の血清中コルチゾール濃度（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析）

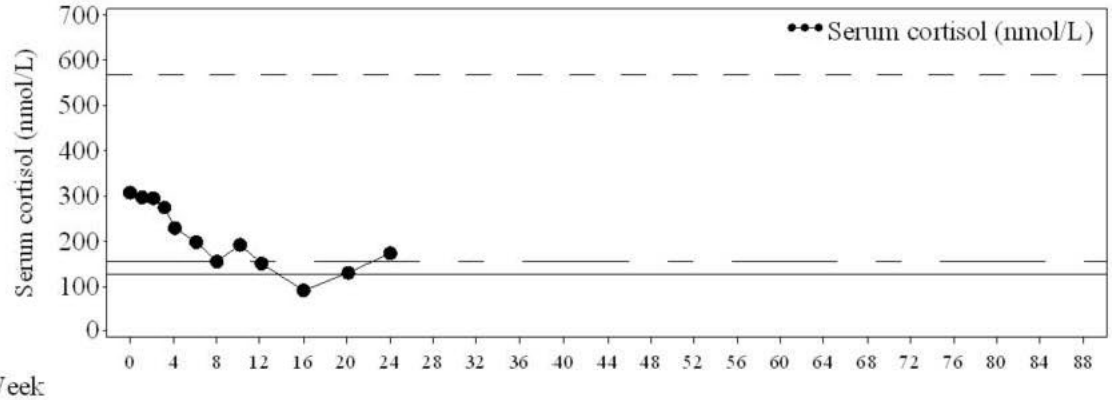
AIMAH



副腎腺腫

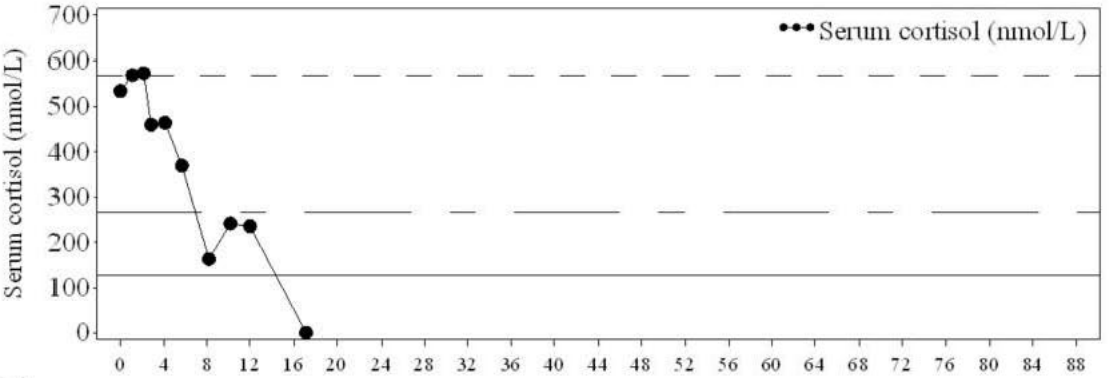


Patient=[redacted]



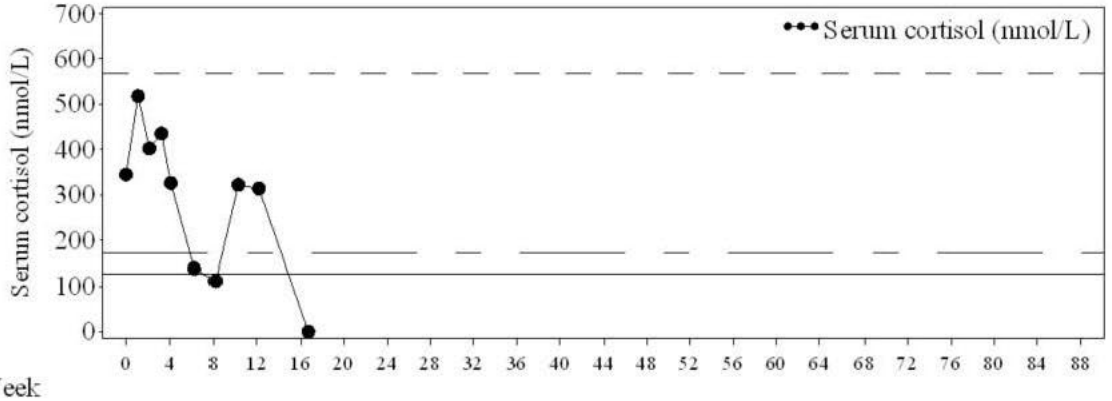
Week
Dose (mg/day) 4 5 024 310 0

Patient=[redacted]

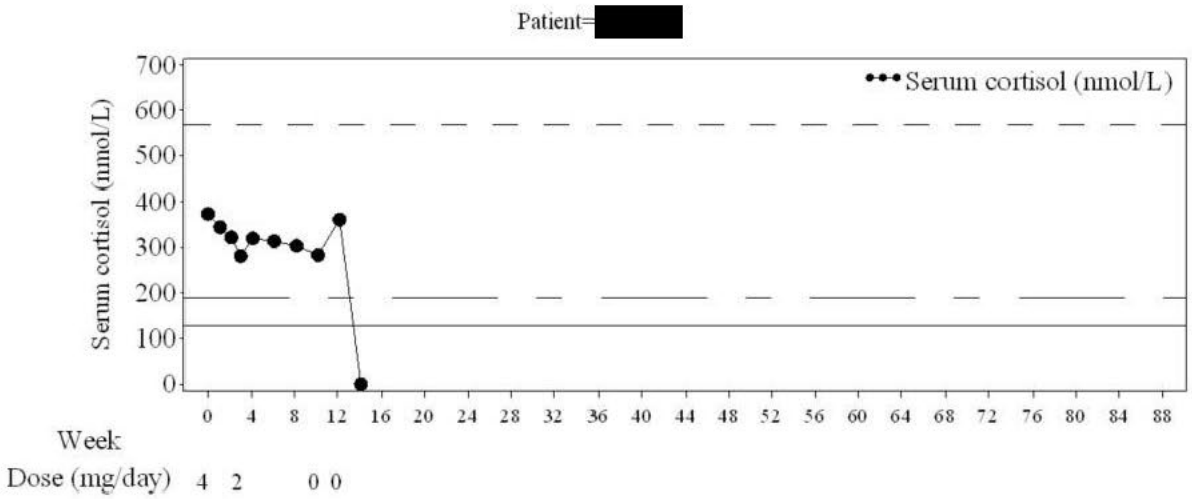


Week
Dose (mg/day) 410 4 0

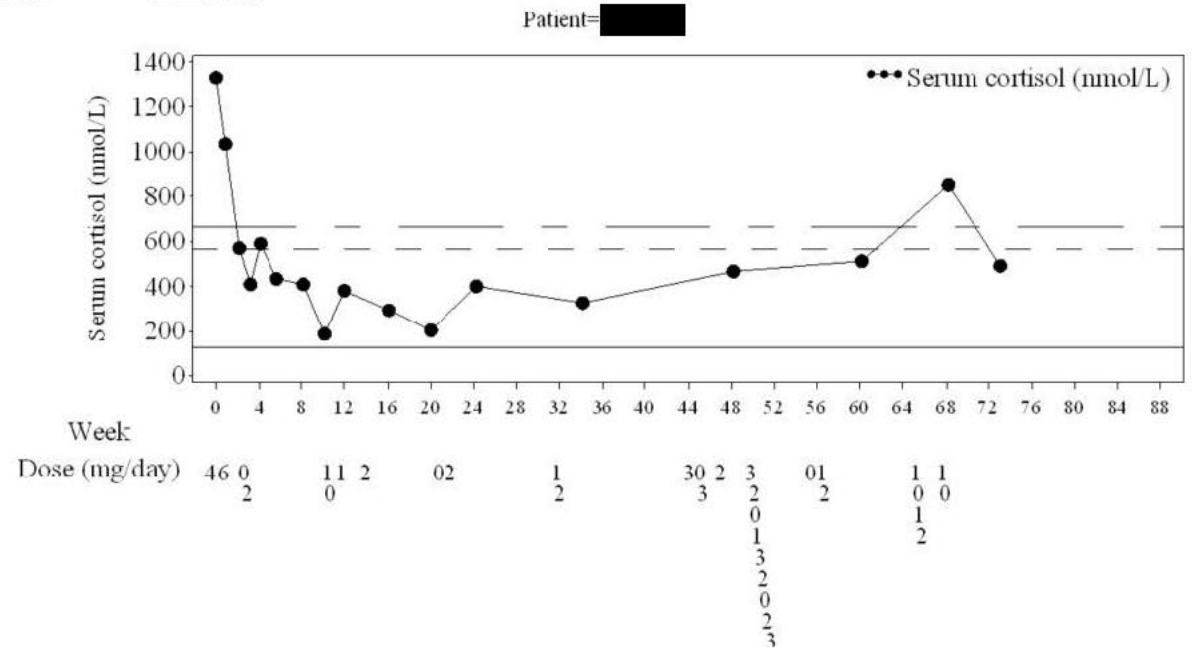
Patient=[redacted]

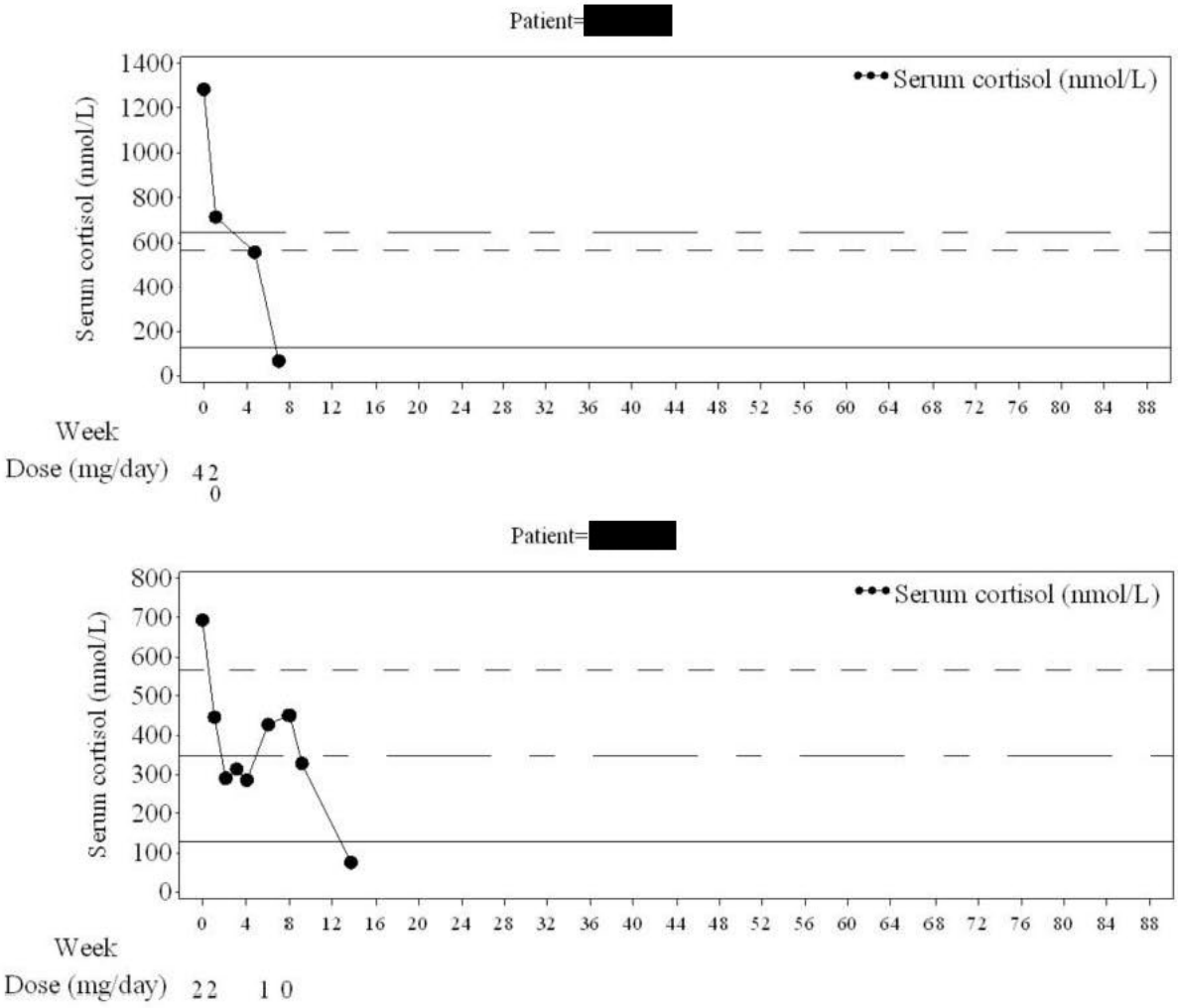


Week
Dose (mg/day) 410 4 2 2 0
5
10
0



異所性 ACTH 産生腫瘍





Source：5.3.5.2-4-C1201 試験-Figure 14.2-4
点線（- - -）は ULN，直線は LLN（朝の基準値）
点線（— - —）はベースラインと比べ 50%低下した値。
投与量（mg/日）は実際の投与量を示した。
ベースラインは，規定来院日であるかどうかにかかわらず，投与開始前の最新の結果を用いた。

3.2.3.2.3 ホルモン

FAS（N＝9）のうち，第 1 期を完了した被験者 7 名の 12 週時のホルモン濃度を性別に評価した。

第 1 期を完了した 7 名のうち 6 名は女性で，いずれも ACTH 非依存性 CS 患者（副腎腺腫 5 名及び AIMAH 1 名）であった。これらの 6 名の 12 週時のベースラインからの変化について以下に要約する。

第 1 期を完了した 7 名のうち男性は 1 名のみで ACTH 依存性 CS 患者（異所性 ACTH 産生腫瘍）であった。本被験者の 12 週時のベースラインからの変化は Table 3-24 に示す。

HPA 系

ACTH 非依存性 CS の女性 6 名の ACTH 濃度は，いずれもベースラインで 1.1 pmol/L 未満であり，12 週時も最大 1.1 pmol/L であった。12 週時の 11-デオキシコルチゾール濃度は，ACTH 非依存性 CS の 6 名中 4 名で上昇し，上昇した被験者のベースラインに対する変化率の範囲は 108.9%～267.2%であった。12 週時の 11-デオキシコルチコステロン濃度は 4 名で上昇し，上昇した被験者のベースラインに対する変化量の範囲は 787～5145 pmol/L であった。12 週時のアルドステロン濃度は，6 名中 3 名で低下し，低下した被験者のベースラインに対する変化率の範囲は−100%～−13.9%であった（Table 3-24）。

性ホルモン

12 週時のエストラジオール濃度は，ACTH 非依存性 CS の女性 6 名中 4 名で，ベースラインから増加したが，いずれも ULN 未満であった。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増加したが，1 名を除きいずれも ULN 未満であった（Table 3-24）。

Table 3-24　第 1 期（12 週）を完了した 7 名の個々の被験者の 12 週時のホルモン（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析）

Disease type Patient ID	Age/Sex	Visit	ACTH (pmol/L)		Serum 11-deoxycortisol (nmol/L)		Serum 11-deoxycorticosterone (pmol/L)		Aldosterone (pmol/L)		Estradiol (pmol/L)		Testosterone (nmol/L)	
			Actual	% change from baseline	Actual	% change from baseline	Actual	% change from baseline	Actual	% change from baseline	Actual	% change from baseline	Actual	% change from baseline
AIMAH														
Patient [redacted]	2[redacted]/F	Baseline	<1.1		24.39		1846		<28		55		1.04	
		W12	<1.1	NA	20.04	-17.8	4025	118.0	52	NA	760	1282	1.80	73.1
Adrenal adenoma														
Patient [redacted]	4[redacted]/F	Baseline	<1.1		4.81		<484		194		753		0.31	
		W12	1.1	NA	11.72	143.7	2966	NA	167	-13.9	349	-53.7	0.62	100.0
Patient [redacted]	4[redacted]/F	Baseline	<1.1		2.58		<484		981		213		1.04	
		W12	<1.1	NA	5.39	108.9	5145	NA	<28	-100	217	1.9	1.15	10.6
Patient [redacted]	4[redacted]/F	Baseline	<1.1		5.77		<484		196		15		0.45	
		W12	<1.1	NA	13.11	127.2	<484	NA	49	-75.0	92	513.3	0.87	93.3
Patient [redacted]	5[redacted]/F	Baseline	<1.1		1.31		<484		30		15		0.21	
		W12	<1.1	NA	4.81	267.2	787	NA	33	10.0	33	120.0	0.24	14.3
Patient [redacted]	6[redacted]/F	Baseline	<1.1		3.22		<484		<28		11		0.31	
		W12	<1.1	NA	1.83	-43.2	<484	NA	<28	NA	<7	NA	0.31	0.0
Ectopic corticotropin syndrome														
Patient [redacted]	3[redacted]/M	Baseline	94.6		24.39		696		<28		70		6.04	
		W12	26.9	-71.6	8.58	-64.8	<484	-100	145	NA	121	72.9	11.87	96.5

Source: 5.3.5.2-4-C1201 試験-Listing 16.2.6-7

3.2.3.2.4 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。

空腹時血糖は，ベースラインで 5.6 mmol/L 超の被験者が 7 名中 3 名であった。3 名の 12 週時の空腹時血糖は 5.05～5.33 mmol/L に低下し，ベースラインに対する変化率は−27.2%～−5.0%であった。HbA1c は，ベースラインで 5.7%超の被験者が 7 名中 4 名であった。4 名の 12 週時の HbA1c は 5.50%～6.50%に低下し，ベースラインに対する変化率は−20.3%～−1.5%であった（Table 3-25）。

総コレステロールは，ベースラインに ULN 超の被験者が 7 名中 3 名であった。3 名の 12 週時の総コレステロールは 5.22～5.38 mmol/L に低下し，ベースラインに対する変化率は−23.0%～−9.5%であった。LDL コレステロールは，ベースラインに ULN 超の被験者が 7 名中 1 名であった。本被験者の 12 週時の LDL コレステロールは 3.34 mmol/L に低下し，ベースラインに対する変化率は−24.9%であった。トリグリセリドは，ベースラインに ULN 超の被験者が 7 名中 3 名であった。3 名中 2 名の 12 週時のトリグリセリドは 0.89 mmol/L と 1.04 mmol/L に低下し，ベースラインに対する変化率はそれぞれ−49.4%及び−56.7%であった。残る 1 名は 12 週時も ULN 超（3.51 mmol/L）であったが，ベースラインに対する変化率は−28.8%であった（Table 3-26）。

坐位収縮期血圧は，ベースラインに 140 mmHg 超の被験者が 7 名中 3 名であった。3 名中 2 名の 12 週時の坐位収縮期血圧は 140 mmHg 以下に低下し，ベースラインに対する変化率は−31.3%，−31.1%であった。残る 1 名は，12 週時も 147.33 mmHg と高く，ベースラインに対する変化率は−4.3%であった。坐位拡張期血圧は，ベースラインで 90 mmHg 超の被験者が 7 名中 2 名であった。いずれの被験者も 12 週時の坐位拡張期期血圧は 90 mmHg 以下に低下し，ベースラインに対する変化率は−33.2%，−32.5%であった（Table 3-27）。

Table 3-25　第 1 期（12 週）を完了した 7 名の 12 週時の空腹時血糖，HbA1c（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析）

Disease type / Patient ID		Fasting glucose (mmol/L)			HbA1c (%)		
		Normal range	Actual	Percent change from baseline (%)	Normal range	Actual	Percent change from baseline (%)
AIMAH							
Patient [redacted]	Baseline	3.89 to 6.05	5.11		4.6 to 6.2	5.50	
	W12		4.33	-15.3		5.40	-1.8
Adrenal adenoma							
Patient [redacted]	Baseline	3.89 to 6.05	5.05		4.6 to 6.2	4.80	
	W12		6.27 H	24.2		5.10	6.2
Patient [redacted]	Baseline	3.89 to 6.05	6.94 H		4.6 to 6.2	6.20	
	W12		5.05	-27.2		5.80	-6.5
Patient [redacted]	Baseline	4.05 to 6.05	5.61		4.9 to 6	6.90 H	
	W12		5.33	-5.0		5.50	-20.3
Patient [redacted]	Baseline	4.05 to 6.05	5.94		0 to 6.4	7.40 H	
	W12		5.27	-11.3		6.50 H	-12.2
Patient [redacted]	Baseline	4.05 to 6.05	5.27		0 to 6.4	6.50 H	
	W12		5.22	-0.9		6.40	-1.5
Ectopic corticotropin syndrome							
Patient [redacted]	Baseline	3.89 to 6.05	5.55		4.6 to 6.2	5.60	
	W12		5.22	-5.9		5.90	5.4

Source: 5.3.5.2-4-C1201 試験 Listing 16.2.8-1, Listing 16.2.6-8, Listing 16.2.8-4

Table 3-26　第 1 期（12 週）を完了した 7 名の 12 週時のコレステロール及びトリグリセリド（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析）

Disease type / Patient ID		Cholesterol (mmol/L)			HDL Cholesterol (mmol/L)			LDL Cholesterol (mmol/L)			Triglycerides (mmol/L)		
		Normal range	Actual	Percent change from baseline (%)	Normal range	Actual	Percent change from baseline (%)	Normal range	Actual	Percent change from baseline (%)	Normal range	Actual	Percent change from baseline (%)
AIMAH													
Patient [redacted]	Baseline	3.23 to 5.66	6.05 H		1.03 to NA	2.56		0 to 3.59	3.31		0.4 to 1.68	1.76 H	
	W12		5.38	-11.1		1.71	-33.2		3.52	6.3		0.89	-49.4
Adrenal adenoma													
Patient [redacted]	Baseline	3.23 to 5.66	6.78 H		1.03 to NA	0.96 L		0 to 3.59	4.45 H		0.4 to 1.68	4.93 H	
	W12		5.22	-23.0		0.70 L	-27.1		3.34	-24.9		3.51 H	-28.8
Patient [redacted]	Baseline	3.23 to 5.66	4.55		1.03 to NA	1.86		0 to 3.59	2.46		0.4 to 1.68	0.88	
	W12		4.01	-11.9		1.22	-34.4		2.20	-10.6		0.99	12.5
Patient [redacted]	Baseline	3.23 to 5.66	5.77 H		1.03 to NA	1.71		0 to 3.59	3.47		0.4 to 1.68	2.40 H	
	W12		5.22	-9.5		1.55	-9.4		3.28	-5.5		1.04	-56.7
Patient [redacted]	Baseline	3.36 to 5.69	4.73		1.03 to NA	1.16		0 to 3.62	2.72		0 to 1.68	1.24	
	W12	0 to 5.66	5.82 H	23.0		1.34	15.5		3.44	26.5		1.82 H	46.8
Patient [redacted]	Baseline	0 to 5.66	4.50		1.03 to NA	1.84		0 to 3.62	1.94		0 to 1.68	1.32	
	W12		4.11	-8.7		1.63	-11.4		1.76	-9.3		1.76 H	33.3
Ectopic corticotropin syndrome													
Patient [redacted]	Baseline	3.23 to 5.66	4.19		1.03 to NA	1.29		0 to 3.59	2.46		0.4 to 1.68	1.47	
	W12		4.03	-3.8		1.45	12.4		2.35	-4.5		1.00	-32.0

Source: 5.3.5.2-4-C1201 試験 Listing 16.2.8-1, Listing 16.2.6-8, Listing 16.2.8-5

Table 3-27　第 1 期（12 週）を完了した 7 名の 12 週時の BMI，胴囲，血圧（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析）

Disease type / Patient ID		BMI (kg/m^2)		Waist circumference (cm)		Sitting systolic BP (mmHg)		Sitting diastolic BP (mmHg)	
		Actual	Percent change from baseline (%)	Actual	Percent change from baseline (%)	Actual	Percent change from baseline (%)	Actual	Percent change from baseline (%)
AIMAH									
Patient [redacted]	Baseline*	23.9		83.5		142.67		95.33	
	W12	23.4	-2.1	81.5	-2.4	98.33	-31.1	64.33	-32.5
Adrenal adenoma									
Patient [redacted]	Baseline*	32.2		109.0		126.33		88.67	
	W12	32.8	1.9	107.0	-1.8	138	9.2	85	-4.1
Patient [redacted]	Baseline*	38.2		113.0		160		118.67	
	W12	37.0	-3.1	112.0	-0.9	111.33	-31.3	74.33	-33.2
Patient [redacted]	Baseline*	21.2		81.0		129.67		75	
	W12	21.9	3.3	77.0	-4.9	113.67	-12.3	68.33	-8.9
Patient [redacted]	Baseline*	22.4		88.0		154		74	
	W12	22.6	0.9	89.0	1.1	147.33	-4.3	81.33	9.9
Patient [redacted]	Baseline*	19.3		72.3		118.33		64.67	
	W12	19.4	0.5	72.0	-0.4	129.33	9.3	68	5.1
Ectopic corticotropin syndrome									
Patient [redacted]	Baseline*	24.3		85.5		125.67		83	
	W12	26.1	7.4	88.0	2.9	108	-14.1	69.33	-16.5

Source: 5.3.5.2-4-C1201 試験-Listing 16.2.6-8

* ベースラインは，Day 1 に最も近い日の結果を用いた。

3.2.3.2.5 患者報告アウトカム

クッシング症候群 QoL

12 週時のクッシング症候群 QoL 総スコアは，ほとんどの被験者でベースラインと同程度であったが，ベースラインが 18 で 12 週時が 29 に改善した被験者が 1 名，ベースラインが 28 で 12 週時が 18 に悪化した被験者が 1 名みられた（5.3.5.2-4-C1201 試験 Listing 16.2.6-10）。

BDI-II

12 週時の BDI-II 総スコアは，2 名でベースラインと同程度，2 名で改善，3 名で悪化した。悪化したうちの 1 名はベースラインの 10 から 12 週時で 26 に悪化し，正常から中等度のうつ状態に該当したが，有害事象の報告はなかった。もう 1 名では，ベースラインの 27 から 12 週時で 35 に悪化し，Day 110 に Grade 2 の有害事象（気分変化）が報告されたが，Day 134 に消失した（5.3.5.2-4-C1201 試験 Listing 16.2.6-11，Listing 16.2.7-1）。

Table 3-28 第 1 期（12 週）を完了した 7 名の 12 週時のクッシング症候群 QoL 総スコア及び BDI-II（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析）

Patient ID						
	Cushing QoL			BDI-II (depression score)		
	Baseline	Week 4/ Day 29	Week 12/ Day 85	Baseline	Week 4/ Day 29	
AIMAH						
Patient [redacted]	56	35	48	16	8	4
Adrenal adenoma						
Patient [redacted]	31	24	29	35	35	33
Patient [redacted]	28	24	18	27	18	35
Patient [redacted]	18	24	29	34	31	30
Patient [redacted]	40	35	38	10	25	26
Patient [redacted]	43	46	45	4	0	10
Ectopic corticotropin syndrome						
Patient [redacted]	28	27	31	21	23	9

Source: 5.3.5.2-4-C1201 試験 Listing 16.2.6-10，Listing 16.2.6-11
ベースラインは，Day 1 に最も近い日の結果を用いた。

3.3 部分集団における結果の比較

C2301 試験では，主要評価項目である 34 週時の完全奏効率及び主要な副次評価項目である 24 週時の完全奏効率に対し，層別因子及びベースラインの背景因子別に部分集団解析を行った。

C2201 試験及び C1201 試験では，背景因子別の部分集団解析は行わなかった。

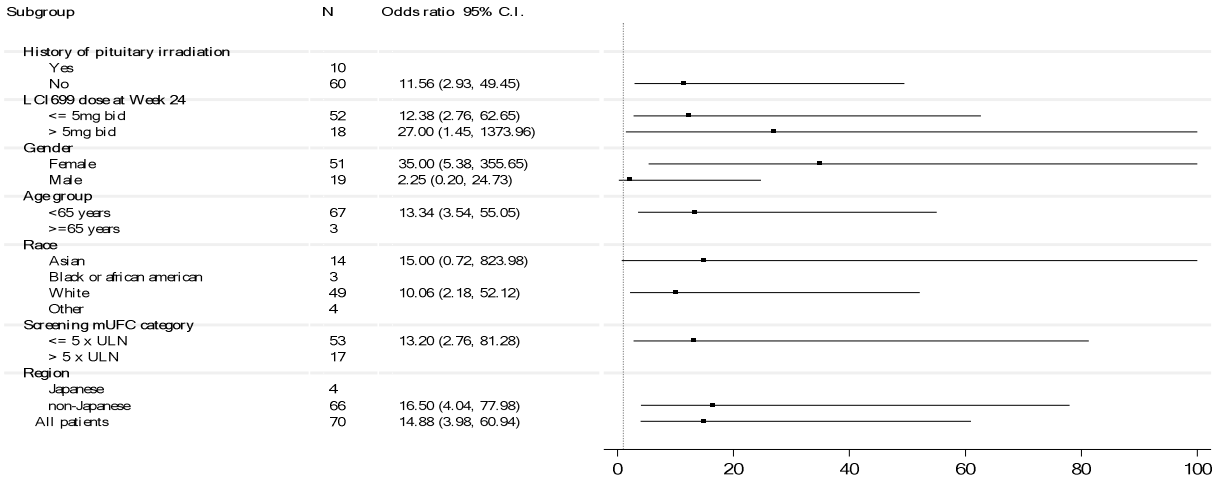
3.3.1 C2301 試験

部分集団解析は，被験者数が少ない部分集団があり，結果の解釈には注意が必要である。

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」の部分集団解析の結果から，いずれの部分集団の完全奏効率も全体集団の結果［プラセボ群に対する LCI699 群のオッズ比 13.71（95%CI：3.73，53.44）］と同様であった（Figure 3-20）。

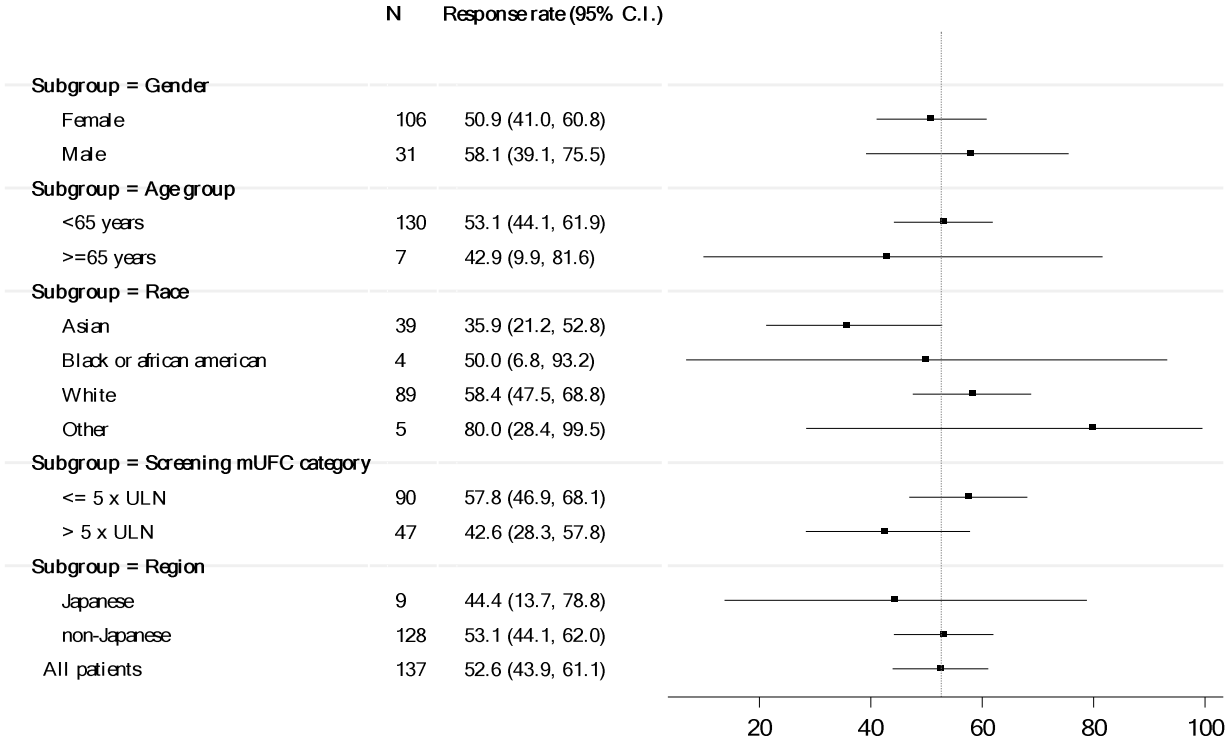
主要な副次評価項目である「12 週時以降に増量した被験者を非奏効例とした場合の 24 週時の完全奏効率」も同様に，いずれの部分集団も全体集団と同様に mUFC の改善がみられた（Figure 3-21）。

Figure 3-20 部分集団ごとの 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）の完全奏効率のオッズ比（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）



Source: 5.3.5.3-1-Figure 4.2-1.5
点線は x 軸上の 1 を示す
RW 期中に中止した被験者は，非奏効例と取り扱った。
オッズ比（95%CI）は Fisher exact method により算出した。
オッズ比の信頼区間の上限が 100 を超えた場合は，上限を 100 として提示した。

Figure 3-21　部分集団ごとの 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（全体：C2301 試験，FAS）（48 週時解析）



Source: 5.3.5.3-1-Figure 4.2-1.4
N = FAS の被験者数
24 週時の mUFC が欠測の被験者は，非奏効例と取り扱った。
x 軸の点線は，すべての被験者を含めた全体での奏効率（52.6%）を示した。
両側 95%CI は，Clopper-Pearson 法に基づき算出した。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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。

4.1　用法・用量の検討

CS 患者に対する LCI699 の用法・用量は，CD 患者を対象とした C2301 試験の試験成績に基づき設定した。また，日本人の CD 以外の CS 患者を対象とした C1201 試験の結果も考慮した。

なお，C2301 試験及び C1201 試験では，1 回 2 mg を開始用量として 1 日 2 回投与し，12 週間の用量漸増期に 1 回 5 mg，10 mg，20 mg，及び 30 mg（いずれも 1 日 2 回）の順に患者の状態に応じて漸増した。また，定期的に UFC を測定し，mUFC が ULN 以下となるよう用量調節した。

C2301 試験及び C1201 試験の最大用量は，30 mg を 1 日 2 回とした。安全性の懸念がある場合は減量可能とした。

C2301 試験の主要評価項目の「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，プラセボ群と比べ LCI699 群で有意に高く（LCI699 群 86.1%，プラセボ群 29.4%，CMH 正確検定，両側 $p < 0.001$），LCI699 群のプラセボ群に対する有効性が検証された（LCI699 群対プラセボ群のオッズ比 = 13.71，95%CI：3.73，53.44）。LCI699 投与後の mUFC の平均値は，6 週時（189.7 nmol/24h）に ULN 付近まで低下し，用量漸増期終了時点の 12 週時以降，概ね ULN 以下で維持された。CD 以外の CS 患者を対象とした C1201 試験でも，LCI699 投与後の mUFC の低下が認められた。

本項では，LCI699 の申請用法・用量である，「1 回 1 mg を 1 日 2 回」を開始用量とし，用量漸増は段階的に行うことの妥当性を LCI699 の曝露量，平均投与量，及び安全性（有害事象の発現状況）を基に検討した。

4.1.1 開始用量

曝露量

母集団 PK 解析より，日本人は外国人よりバイオアベイラビリティが約 20%高いと推定され，この結果，外国人と比較して日本人では曝露量（AUC）が約 30%～40%高いと推定された。アジア人と非アジア人の比較でも同様の結果であった。

平均投与量

C2301 試験の FAS（N = 137）では，LCI699 の 1 日平均投与量の中央値（範囲）は 7.1（1.1～53.9）mg/日，日本人（N = 9）では，3.7（1.7～9.2）mg/日であり，全体より日本人で低い傾向であった。また，C1201 試験（N = 9）の LCI699 の 1 日平均投与量の中央値（範囲）は 2.57（1.17～7.54）mg/日であり，C2301 試験の日本人部分集団と同程度であった。

安全性

C2301 試験で，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関連事象」の発現率は日本人で 77.8%（7/9 名），全体で 51.1%（70/137 名）であり，日本人で全体より高い傾向がみられた。また，C1201 試験（N = 9）で，PT 別で全体と比較して，発現率が高かった有害事象は，副腎機能不全（7 名，77.8%），倦怠感，上咽頭炎，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 3 名，33.3%）であった。臨床的に注目すべき有害事象の「低コルチゾール血症関連事象」は 7 名（77.8%）に発現し，C2301 試験の日本人集団と同程度の発現頻度であった。

以上より，日本人の LCI699 の曝露量が外国人と比べ高かったこと，1 日平均投与量が全体と比べ低い傾向にあったこと，さらに安全性に配慮し，日本人では，「1 回 1 mg を 1 日 2 回」を開始用量とすることが適切と考えた。

4.1.2 用量漸増

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うちの多くは，12 週までの用量漸増期に発現が認められたことから，用量漸増は，血中・尿中コルチゾール値，臨床症状等に基づき，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と考えた。また，臨床試験（C2301 試験）では，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」を正確に推定するため，試験デザインとして，用量漸増期である最初の 12 週間で有効性が得られる用量まで増量する必要があった。また，mUFC を中央検査機関で評価する必要があったため，検査結果を得るまでにも一定の時間を要した。そのため，臨床試験では，厳格な用量漸増（12 週間で，1 回 5，10，20，30 mg の順に増量）を必要としたが，実臨床では，低コルチゾール血症関連事象のリスクを最小限に抑えつつ，コルチゾールの正常化を達成するため，漸増開始時は 1 回あたり 1～2 mg の増量幅を目安として，臨床試験より緩やかで柔軟な用量漸増が望ましいと考えた。

なお，LCI699 の用量漸増は，個々の患者の反応性及び忍容性を考慮して段階的に行うこととしており，十分な臨床効果が維持されるまでは，1～2 週に 1 回を目安に血中・尿中コルチゾール等の値を測定することを推奨している。そのため，「1 回 1 mg を 1 日 2 回」を開始用量とし，漸増開始時は 1 回あたり 1～2 mg の増量幅とした場合でも，積極的な増量が必要な患者は，血中・尿中コルチゾール値，臨床症状等に基づき，段階的かつ速やかに増量することが可能である。

4.1.3 曝露量-反応関係

曝露量と有効性の関連は，[2.7.2-3.4.1 項]に示す。

曝露量-有効性解析として，2 つの PD エンドポイント（mUFC 及び血清中コルチゾール）を検討した。ベースラインからのコルチゾール値（尿中及び血清中）の低下と LCI699 曝露量（Cmax，Ctrough，及び Cavg）との間の曝露量-反応関係を，Emax モデル及び線形混合効果モデルを用いて解析した結果，LCI699 の曝露量の増加に伴い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，LCI699 曝露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。

4.1.4 部分集団での検討

背景因子別

C2301 試験で，背景因子［性別，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 倍以上），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）］別の「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，被験者数が少ない集団があり結果の解釈には注意が必要であるが，いずれの部分集団の結果も全被験者の結果と同様であった（3.3 項）。

日本人患者

C2301 試験の日本人（N＝9）で，主要評価項目の「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」の解析対象である RAS は各群 2 名，計 4 名と少なく，評価困難であった。主要な副次項目の「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 44.4%（95%CI：13.7%，78.8%）であり，mUFC の平均値は 6 週時には ULN 以下に低下しており，その後も概ね ULN 以下で維持された。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，日本人の成績と，全体の成績に明らかな違いは認められず，全体と同様に LCI699 の有効性が示唆された。

また，C2301 試験の日本人で LCI699 の安全性プロファイルは全体と概ね同様であった。全体（N＝137）と比較して，日本人（N＝9）で 20%以上発現率が高かった有害事象は倦怠感［日本人 44.4%（4/9 名），全体 6.6%（9/137 名）］及び発疹［日本人 33.3%（3/9 名），全体 13.1%（18/137 名）］であった。

C1201 試験の結果から，日本人の CS 患者に対する LCI699 の有効性及び安全性も確認され，CD 患者での有効性及び安全性プロファイルと大きな違いはなかった。

肝機能障害患者

C2301 試験の結果から，健康被験者と比較したとき，肝機能障害の重症度の増加に伴って LCI699 の Cmax の幾何平均比はわずかに低下する傾向であった（軽度，中等度，及び重度でそれぞれ 0.912，0.846，及び 0.798）。軽度の肝機能障害患者での LCI699 の曝露量（Cmax 及び AUC）は，健康被験者の曝露量と同程度であった。中等度及び重度の肝機能障害患者では，健康被験者と比較して AUCinf が増加する傾向が認められた（幾何平均比はそれぞれ 1.44 及び 2.66）[2.7.2-3.2.6 項]。

PK 曝露量の増加の程度を考慮し，軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス A）では，投与量の調節は不要である。一方，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 回とした。

腎機能障害患者

C2104 試験の結果から，腎機能障害は LCI699 の PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから，腎機能障害を有する患者での用量調節は不要である [2.7.2-3.2.7 項]。

なお，中等度以上の腎機能障害患者では，糸球体濾過量の低下に伴い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る必要がある。

4.2 用法・用量に関するまとめ

C2301 試験の結果から，定期的な mUFC の測定結果に基づき調整した LCI699 の 1 日 2 回投与により，CD 患者に対する有効性が認められた。日本人の CD 以外の CS 患者を対象とした C1201 試験の結果から，CS 患者に対する有効性も認められた。

日本人では，「1 回 1 mg を 1 日 2 回」を開始用量とし，漸増開始時は，1～2 週に 1 回を目安に測定する血中・尿中コルチゾール値，臨床症状等に基づいて，個々の患者の反応性及び忍容性を考慮して，1 回あたり 1～2 mg の増量幅で，段階的に行うことが望ましいと考える。

また，肝機能障害を有する患者では，曝露量が増加する傾向が認められたため，中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス B）では 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）では 1 mg を夕方に 2 日に 1 回を推奨開始用量とした。

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，用法・用量（案）を「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。」に変更した。

5 効果の持続，耐薬性

5.1 効果の持続

申請時提出のデータにおいて，C2301 試験では最長 38 ヵ月（48 週時解析），C2201 試験パート 2（4 年フォローアップ解析）では最長 58 ヵ月までの LCI699 投与での有効性が検討され，いずれの試験でも LCI699 投与により，mUFC が ULN 以下で長期的に維持された。また，審査期間中に C2301 試験及び C2201 試験の試験終了時解析の結果が得られ，C2301 試験では最長 56 ヵ月，C2201 試験パート 2 では最長 81 ヵ月までの LCI699 投与での有効性が検討された。いずれの試験でも LCI699 投与により，mUFC が ULN 以下で長期的に維持された。

C2301 試験

C2301 試験の SAS（N = 137）での投与期間の中央値（範囲）は 74.7（0.9～165.3）週であり，156 週（約 36 ヵ月）超であった被験者は 6 名であった（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.3-1.2）。

FAS での LCI699 投与中の mUFC の平均値は 6 週後に ULN 付近（189.7 nmol/24h）まで低下し，それ以降，mUFC の平均値は概ね ULN 以下で維持された。用量漸増期終了時点である 12 週時以降，継続した増量をすることなく，mUFC の平均値は概ね ULN 以下で維持され，LCI699 の 1 日投与量の平均値は，10～12 mg/日付近であり，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（Figure 3-3）。

FAS での 48 週時の全奏効率は 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%］，データカットオフ日までの各被験者の最終評価時点で 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，試験期間を通じて高く維持された（Table 3-15）。また，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 の効果の長期的な維持が認められた（3.2.1.4 項）。

試験終了時解析の結果，C2301 試験の SAS（N = 137）での投与期間の中央値（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）。FAS での 72 週時の全奏効率は 88.7%［94/106 名（完全奏効例 86 名，部分奏効例 8 名），95%CI：81.06%，94.01%］，最終評価時点の全奏効率は 82.5%［113/137 名（完全奏効例 86 名，部分奏効例 27 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（5.3.5.1-2-C2301 試験-Table 14.2-2.1）。

C2201 試験パート 2

SAS 及び FAS（いずれも N = 19）での投与期間の中央値（範囲）は 226（2～253）週間であった（5.3.5.3-2-Table 1.1-2.1）。

4 年フォローアップ解析では，FAS でのベースラインの mUFC の中央値（範囲）は，404.97（141.7～10646.6）nmol/24h（ULN の 2.9 倍）であったが，その後のほとんどの評価時点で ULN 以下であった。mUFC のベースラインに対する変化率の中央値（範囲）は，22 週時（n = 17）で −82.85%（−99.9%～−47.4%）であり，52 ヵ月後（n = 9）で−84.41%（−99.7%～−67.6%），データカットオフ日までの各被験者の最終評価時点（n = 19）で−78.54%（−98.9%～−3.1%）であった（5.3.5.3-1-Table 4.1-1.2）。FAS での mUFC の平均値は用量漸増期から低下が認められ（Figure 3-14），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（5.3.5.3-1-Table 4.1-1.1）。

試験終了時解析における，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）。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（5.3.5.2-5-Table 14.2-1.1）。

5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

C2301 試験の RAS でのランダム化前（26 週時）の mUFC の平均値（SD）は，LCI699 群で 70.9（43.53）nmol/24h，プラセボ群で 79.1（57.90）nmol/24h であり，両投与群で同程度であった。ランダム化後，RW 期に LCI699 からプラセボ投与に切り替えられたプラセボ群では，mUFC は速やかに上昇した。34 週時の mUFC の平均値（SD）は，LCI699 群で 80.8（102.43）nmol/24h，プラセボ群で 191.3（172.68）nmol/24h であり，LCI699 群で低かった（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.4）（3.2.1.3.3 項）。

RAS（LCI699 群：36 名，プラセボ群：34 名）のうち，RW 期に mUFC がコントロール不良［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，LCI699 群で 2 名，プラセボ群の 20 名であった。プラセボ群の mUFC がコントロール不良となるまでの時間の中央値は，28.0 日であった（5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.2-3.1）（3.2.1.3.5 項）。

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。PD 解析対象集団での，mUFC の平均値は，Day 28 から低下し，Day 56 までに ULN 以下となり，最終評価時点まで低く維持された。LCI699 投与終了の 2 週後（Day 84）では，mUFC は速やかに上昇した（Figure 3-13）（3.2.2.1 項）

以上のとおり，LCI699 による mUFC 低下作用は可逆的であり，投与中止により mUFC は上昇し，投与再開により再び mUFC の低下が認められた。

6 付録

6.1 用量調節ガイドライン

Table 6-1 LCI699 との関連が疑われる毒性所見に関する用量調節ガイドライン

毒性	推奨される措置
症状性の低コルチゾール血症又は副腎機能不全	治験担当医師は，低コルチゾール血症又は副腎機能不全が疑われる場合はいつでも，治験薬を速やかに中断し，グルココルチコイド補充療法を開始することができる。RW 期中であれば緊急開鍵の検討も行ってよい。治験担当医師が回復と判断した場合*は，許容可能ならばグルココルチコイドを漸減し，治験薬の投与を再開する。治験薬再開の決定は，治験担当医師が行う。治験薬変更による AE 及び対応処置は，eCRF に適切に記録する必要がある。 *回復は，治験担当医師が臨床的に判断する。一般的なガイドラインとしては，mUFC が基準値範囲内の高値又は ULN を上回る値の場合にグルココルチコイド漸減を開始し，グルココルチコイド療法中止から 1 週間以上臨床的に安定かつ mUFC が正常又は ULN を上回る値であれば治験薬を再開してもよい。
最低用量（1 mg を 2 日に 1 回）の LCI699 投与時での無症状性低コルチゾール血症（mUFC < LLN）の持続	治験担当医師は治験薬の投与を中断し，臨床的に必要であれば同じ用量で再開することができる。
グルココルチコイド離脱症状群	改善するまで減量するか投与を中断する。
低血圧（軽度，可逆性）	改善するまで減量するか投与を中断する。
高血圧	改善するまで減量するか投与を中断する。高血圧の治療として適切な場合は，ACE 阻害薬の投与を検討する。なお，低カリウム血症があるときは二次治療としてスピロノラクトンの投与を検討する。ACE 阻害薬とスピロノラクトンは併用しないこと。
体重増加，浮腫	改善するまで減量するか投与を中断する。浮腫の治療としてスピロノラクトンの投与を検討する。
低カリウム血症	改善するまで減量するか投与を中断することを検討する。カリウムを補充する。低カリウム血症の予防と治療のためスピロノラクトン又はエプレレノンの投与を検討する。
高カリウム血症	改善するまで減量するか投与を中断することを検討する。スピロノラクトン又はエプレレノン投与中であれば，減量するか投与を中断する。必要に応じてケイキサレート及びカリウムを低下させる他薬を投与する。
男性型多毛症（女性のみ）	改善するまで減量するか投与を中断する。テストステロン濃度を再確認する。スピロノラクトン，cyproterone acetate，フィナステリドの使用は，当該国のガイドラインに従って検討する。
ざ瘡（女性又は男性）	改善するまで減量するか投与を中断する。テストステロン濃度を再確認する。スピロノラクトン，cyproterone acetate，フィナステリドの使用は，当該国のガイドラインに従って検討する。

さらに治験薬との因果関係の疑いの如何を問わず，有害事象が発現した場合，治験薬を中断し有害事象が回復するまで補充療法又はストレス用量でのグルココルチコイド投与が必要となる場合がある。

- 有害事象の回復時，投与中断が 14 日以内であれば治験担当医師は LCI699 の投与再開を検討できる。
- 投与中断が 15 日以上であれば患者を観察し，mUFC が ULN を上回り，グルココルチコイドの投与中止から 1 週間以上経過していれば，LCI699 の投与を再開できる。

4 週間を超えて LCI699 を中断している場合，治験担当医師は治験の早期中止を検討すること。LCI699 の中断中に mUFC が ULN 以下を維持していれば，治験を継続して観察する。

Table 6-2 肝機能異常に対する LCI699 の休薬及び投与再開の基準

総ビリルビンのみ増加	
> ULN ～1.5 × ULN	同用量で投与を継続する。
> 1.5～3.0 × ULN	投与を中断する。1.5 × ULN 以下に回復するまで肝機能検査（LFT）[a]のモニタリングを週 1 回若しくは臨床的に必要な場合は週 1 回以上行う： 14 日以内に回復した場合，同用量で投与を再開する。 14 日を超えて回復した場合，1 段階減量して投与を再開する。
> 3.0～10.0 × ULN*	投与を中断する。1.5 × ULN 以下に回復するまで LFT[a]のモニタリングを週 1 回若しくは臨床的に必要な場合は週 1 回以上行う： 14 日以内に回復した場合，1 段階減量して投与を再開する。 14 日を超えて回復した場合，投与を中止する。総ビリルビンがベースライン値に回復するまで，又は 4 週を超えて安定化するまで，LFT[a]を含む患者のモニタリングを週 1 回若しくは臨床的に必要な場合は週 1 回以上行う。
> 10.0 × ULN*	投与を中止する。 総ビリルビンがベースライン値に回復するまで又は 4 週を超えて安定化するまで，LFT[a]を含む患者のモニタリングを週 1 回若しくは臨床的に必要な場合は週 1 回以上行う。
AST 又は ALT のみ増加	
> ULN～3.0 × ULN	同用量で投与を継続する。
> 3.0～5.0 × ULN	同用量で投与を継続する。できるだけ早急に（異常値に気づいてから 48～72 時間以内が望ましい），LFT[a]の再検査を行い，その結果から検査値異常が確定した場合には，3.0 × ULN 以下に回復するまで LFT[a]のモニタリングを週 1 回若しくは臨床的に必要な場合は週 1 回以上行う。

> 5.0～10.0 × ULN	投与を中断する。できるだけ早急に（異常値に気づいてから 48～72 時間以内が望ましい），LFT[a)]の再検査を行う；3.0 × ULN 以下に回復するまで LFT[a)]のモニタリングを週 1 回若しくは臨床的に必要な場合は週 1 回以上行う。 14 日以内に回復した場合，同用量で投与を再開する。 14 日を超えて回復した場合，1 段階減量して投与を再開する。 4 週後に回復していない場合，投与を中止する。
> 10.0 × ULN	投与を中止する。できるだけ早急に（異常値に気づいてから 48～72 時間以内が望ましい），LFT[a)]の再検査を行う；3.0 × ULN 以下に回復するまで LFT[a)]のモニタリングを週 1 回若しくは臨床的に必要な場合は週 1 回以上行う。
AST 又は ALT，及び，総ビリルビンがともに増加 [b), c)]	
患者の ALT，AST 及び総ビリルビンのベースライン値が正常で： AST 又は ALT > 3.0 × ULN かつ総ビリルビン > 2.0 × ULN で，胆汁うっ滞 [c)]の証拠がない場合 又は 患者の ALT，AST 又は総ビリルビンのいずれかのベースライン値が高値で： ［AST 又は ALT > 2 × ベースライン値かつ > 3.0 × ULN］又は［AST 又は ALT > 8.0 × ULN］と，［総ビリルビン > 2 × ベースライン値 かつ > 2.0 × ULN］の**両方**に該当する場合	投与を中止する。 できるだけ早急に（異常値に気づいてから 48 時間以内が望ましい），LFT[a)]の再検査を行う；AST，ALT 又はビリルビンの値がベースライン値に回復するまで又は 4 週を超えて安定化するまで，LFT[a)]のモニタリングを週 1 回若しくは臨床的に必要な場合は週 1 回以上行う。 追加のフォローアップについては治験実施計画書 第 6.3.3 項を参照。

用量調節はすべて，最も悪い先行する毒性所見に基づくべきである。

a) 主な LFT は，ALT，AST，GGT，総ビリルビン（総ビリルビン > 2.0 × ULN の場合は，ビリルビン分画［直接及び間接］を測定），及び ALP（ALP > 2.0 × ULN の場合は，ALP 分画［ALP アイソザイムの定量］を測定）である。

b) “AST 又は ALT，及び，総ビリルビンがともに増加”とは，総ビリルビンが既定の閾値以上に増加し，かつ，ALT/AST も既定の閾値以上に増加した場合と定義する。
AST 又は ALT，及び，総ビリルビンがともに増加しているが，既定の閾値以上の増加に該当しない場合，「総ビリルビンのみ増加」及び「AST 又は ALT のみ増加」に従い，増加の程度に基づき，より慎重な対応をとること（例：1 つのパラメータでは投与中断，もう 1 つのパラメータでは投与中止に該当する場合，投与を中止する）。すべての値が，投与再開が可能となる既定の閾値まで回復した後，同用量又は 1 段階減量（減量の基準に該当する場合）して投与を再開する。

c) “胆汁うっ滞”とは，ALP 増加（> 2 × ULN かつ R value［(ALT/ALT ULN)/(ALP/ALP ULN)］< 2）と定義する。
注意：R value は ALT 及び ALP をそれぞれが ULN の何倍であるか計算し，その ALT の計算結果を ALP の計算結果で割ることによって算出する。R value は，胆汁うっ滞型（R ≤ 2），肝細胞損傷型（R ≥ 5）又は混合型（R > 2 及び < 5）による ALT 及び／又は ALP 増加の相対的なパターンを示す。

* 注意：総ビリルビン > 3.0 × ULN が間接型（非抱合）ビリルビン分画のみで，実施医療機関のガイドライン（例：末梢血塗抹標本の検査及びハプトグロビンの測定）に従い原因として溶血が除外される場合，治験担当医師の裁量で 1 段階減量して投与を継続できる。

6.2 オープンラベル投与期での投与再開時のモニタリング及び投与ガイドライン

RW 期のランダム化治療早期中止基準に合致した被験者に対しては，ランダム化治療早期中止した時点で LCI699 のオープンラベルでの投与を再開する。この場合，通常 35 週より前での投与再開となる。RW 期をランダム化治療早期中止しなかった被験者に対しては，35 週以降に LCI699 のオープンラベルでの投与を再開する。

注意事項

投与再開に際しては，治験担当医師は被験者を注意深くモニタリングすること。被験者によっては UFC や症状が不安定になることがある。特に UFC がコントロールできていない被験者の場合，UFC が急激に低下（是正）するとグルココルチコイド離脱症状群を来す恐れがある。UFC が安定するまで，必要であれば何度でも規定外来院を実施してよい。また治療決定の指針として治験実施医療機関内の臨床検査結果を用いてもよいが，UFC はすべて中央検査機関で確認すること。LCI699 の用量を決定するために治験実施医療機関内の臨床検査結果の使用が認められるのは，この期間のみである。

LCI699 のオープンラベルでの投与を再開するにあたり治験担当医師の判断で用量を設定できるが，その際，以下のガイドラインに従うこと。

- RW 期に UFC が正常であった被験者は，LCI699 のオープンラベルでの投与再開時に同じ用量で再開しなければならない。
- RW 期のランダム化治療早期中止基準に合致した被験者は，グルココルチコイド離脱症状群を来すリスクが高いため，
  - 26 週までと同じ用量で LCI699 を処方する。
  - 又はグルココルチコイド離脱症状群のリスクを低減するため，26 週までより低い用量で LCI699 を処方する。この場合，後で増量する必要がある。
  - グルココルチコイド離脱症状群のリスクが過剰に増大する可能性や，低コルチゾール血症又は副腎機能不全を来す可能性があるため，26 週までより高い用量で LCI699 を処方することは望ましくない。
- RW 期に安全上の理由で減量した被験者は，LCI699 のオープンラベルでの投与再開時も減量した用量で再開しなければならない。
- RW 期に安全上の理由で休薬し，34 週までに回復した被験者は，34 週までと同じ用量を維持することが望ましい。
- 安全上の理由で休薬し，34 週時時点で休薬中の被験者は，治験の継続が望まれるのであれば，治験担当医師の判断で LCI699 のオープンラベルでの投与を再開できる。

RW 期のランダム化治療早期中止基準に合致した時点，又は RW 期を終了した時点のいずれか早い時点で，プラセボ群の被験者を LCI699 のオープンラベルでの投与に自動的にクロスオーバ

ーさせる。一方，LCI699 群の被験者はそのまま LCI699 投与を継続するが，オープンラベルでの投与に変更する。

6.3 有効性評価項目とその解析方法

Table 6-3 本書に提示した C2301 試験，C2201 試験，及び C1201 試験の有効性評価項目及び解析方法

試験 評価項目 カテゴリー	評価項目	解析対象集団	解析方法
C2301 試験			
主要	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	• 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，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場合，主要評価項目の評価から除外しないこととした。

試験 評価項目 カテゴリー	評価項目	解析 対象 集団	解析方法
主要な 副次	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	• 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場合，主要評価項目の評価から除外しないこととした。
副次	奏効率（完全奏効率，部分奏効率，全奏効率） 定義：それぞれ以下の基準に該当した被験者の割合 • 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	FAS	• FAS を対象に，完全奏効率，部分奏効率，及び全奏効率の点推定値とその 95%CI を示した。
副次	mUFC のベースラインからの変化量及び変化率 • 各評価時点のベースラインからの変化量及び変化率	FAS	• FAS を対象に，mUFC のベースラインからの変化量及び変化率とその 95%CI を示した。 • ベースラインからの mUFC の変化量（自然対数）についても，ベースラインの mUFC（自然対数）とベースラインからの時間（Week）を共変量とした反復測定モデルを用いてその推移を解析した。

試験 評価項目 カテゴリー	評価項目	解析 対象 集団	解析方法
			＜データの取扱い＞ • 投与群の比較を目的としていないため，RW 期にプラセボに割り付けられた被験者は，プラセボを投与される前までのデータのみを用いた。
副次	RW 期の mUFC の推移 • RW 期の各評価時点［RW 期終了時（34 週時）又はランダム化治療早期中止前の最終 mUFC 測定日のいずれか早い時点まで］のランダム化時（26 週時）からの変化量及び変化率	RAS	• RAS を対象に，mUFC のランダム化時からの変化量及び変化率を要約し，群間差及びその 95%CI を推定した。推定値は，ランダム化時の mUFC により補正した。 • mUFC のランダム化時からの RW 期の変化量（自然対数）について，割り付けられた投与群，ランダム化時の mUFC（自然対数），ランダム化時からの時間（Week），時間と割り付けられた投与群との交互作用を共変量とした反復測定モデルを用いて解析した。 ＜データの取扱い＞ • ランダム化時は，ランダム化後の初回治療前 21 日以内の最終評価時点とした。
その他の副次	初回の完全奏効までの時間	FAS	LCI699 投与開始日から，初回の完全奏効までの時間を Kaplan-Meier 法を用いて解析した。推定可能な場合は，中央値を 95%CI とともに示すこととした。 ＜データの取扱い＞ ULN 以下の mUFC が認められなかった場合，mUFC の最終評価時点をもって打ち切りとした。
副次	RW 期の mUFC がコントロール不良となるまでの時間 定義：mUFC が ULN 以下に達した被験者に対して，ランダム化から，RW 期中に 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 倍を超えるまでの時間を算出	RAS	• RW 期の mUFC がコントロール不良となるまでの時間は，Kaplan-Meier 法及び層別 log-rank test を用いて解析した。Kaplan-Meier を基に RW 期の mUFC がコントロール不良となるまでの時間の四分位数を算出し，その両側 95%CI とともに示した。
副次	mUFC のエスケープまでの時間 定義：mUFC が初めて ULN 以下となった時点から，以下をすべて満たす mUFC のコントロールの初回消失までの時間	FAS	mUFC が初めて ULN 以下となった評価時点から，エスケープ（イベント）が認められた評価時点までの時間（日数）を Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

試験 評価項目 カテゴリー	評価項目	解析 対象 集団	解析方法
	• 以前に mUFC の正常化（mUFC ≤ ULN）が得られている。 • 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 倍を超えている。 • mUFC のコントロール消失が安全性上の理由による投与中断又は減量によるものではない。 • 12 週間の用量漸増期後に生じた。		＜データの取扱い＞ イベントが認められなかった場合，LCI699 の投与中止又は mUFC の最終評価時点のいずれか早い時点で打切りとした。 RW 期のプラセボ群の被験者は本解析には含めなかった。
探索	朝及び深夜の唾液中コルチゾールの変化量及び変化率 • 各評価時点のベースラインからの変化量 • RW 期の各評価時点［RW 期終了時（34 週時）又はランダム化治療早期中止前の最終評価時点のいずれか早い時点まで］のランダム化時（26 週時）からの変化量 • 唾液中コルチゾール濃度と mUFC の相関	FAS RAS	• FAS を対象に朝及び深夜の唾液中コルチゾールのベースラインからの変化量及び変化率を要約し，95%CI も示した。 • RAS を対象に朝及び深夜の唾液中コルチゾールのランダム化からの変化量及び変化率を要約し，その 95%CI も示した。 • 唾液中コルチゾール濃度及び mUFC の相関係数を算出した。 ＜データの取扱い＞ • ランダム化時は，ランダム化後の初回治療前 21 日以内の最終評価時点とした。
副次	HPA 系ステロイドホルモンの推移及び 10 週時とベースラインとの比較 測定項目：血漿中 ACTH，アルドステロン，レニン，グルコース，インスリン，HOMA，及び血清中コルチゾール，ナトリウム，及びカリウム		各評価時点の測定値を要約した。ペア t 検定を実施して，解析前に各測定項目の測定値を対数変換し，10 週時とベースラインを比較する。このペア t 検定から，幾何平均値の比（10 週時 対ベースライン）の点推定値及び 95%CI を算出した。
副次	CD に関連する心血管系代謝パラメータの変化量及び変化率 測定項目：空腹時血糖，HbA1c，空腹時脂質プロファイル，収縮期血圧，拡張期血圧，体重，胴囲，及び BMI	FAS	• FAS を対象に各測定項目のベースラインからの変化量及び変化率を要約した。 • ベースラインに対する変化率について，ベースラインの測定値とベースラインからの時間（Week）を共変量とした反復測定モデルを用いてその推移を解析した。 ＜データの取扱い＞ • 投与群の比較を目的としていないため，RW 期にプラセボに割り付けられた被験者は，プラセボを投与される前までのデータのみを用いた。

試験 評価項目 カテゴリー	評価項目	解析対象集団	解析方法
副次	写真撮影による CD の臨床症状のカテゴリースコア（半定量リッカート尺度）のベースラインからの変化（シフトテーブル）及びスコアが改善した被験者の割合 臨床症状：顔面紅潮，男性型多毛症，線条，鎖骨上の脂肪沈着，背部の脂肪沈着，近位萎縮，中心性（腹部）肥満，斑状出血（挫傷）	FAS	12 週時，24 週時，34 週時，48 週時の臨床症状のカテゴリースコアのベースラインからの変化をシフトテーブルで示し，ベースライン以降に改善が認められた被験者の割合を要約した。
副次	骨密度のベースラインからの変化量及び変化率	FAS	48 週時及び結果入手が可能な最終評価時までの腰椎及び Total hip の DXA スキャンによる骨密度のベースラインからの変化量及び変化率を要約した。
副次	患者報告アウトカム（クッシング QoL 質問票，BDI-II，及び EQ-5D-5 L 質問票，及び EQ-5D-5 L VAS）のスコア（又は標準化スコア）の変化量 • 各評価時点のベースラインからの変化量 • RW 期の各評価時点［RW 期終了時（34 週時）又はランダム化治療早期中止前の最終評価時点のいずれか早い時点まで］のランダム化時（26 週時）からの変化量 <評価方法> • クッシング症候群 QoL クッシング症候群の症状に関連する 12 項目の質問票であり，被験者は，各項目について評価前 4 週間の障害の程度を 5 段階（1＝いつも，2＝頻繁に，3＝時々，4＝めったにない，5＝一度もない）で評価した。合計スコアは 0～100 で標準化し，高い方が障害度は低い。MID は 10.1 と規定されている。 • BDI-II うつ病の一般的な認知症状を評価する 21 項目で構成され，被験者は，各項目について評価前の 2 週間について，重症度を 4 段階［0（全くない）～3］で重症度を評価した。合計スコアは 0～63 の範囲となり，高い方が重症度は高い（重症度判定のガイダンス：0～13＝示唆，14～19＝軽度，20～28＝中程度，	FAS RAS	• FAS を対象にクッシング症候群 QoL の標準化スコア，BDI-II のスコア，EQ-5D-5 L 質問票の標準化スコア，及び EQ-5D-5 L VAS のスコアとそれぞれのベースラインからの変化量を記述的に要約した。また，コア期での LCI699 投与の影響の評価するため，反復回帰モデルを用いて各スコア（又は標準化スコア）のベースラインからの変化量を解析した。 • RAS を対象に各スコア（又は標準化スコア）とそのランダム化時からの変化量を記述的に要約した。また，反復回帰モデルを用いてスコア（又は標準化スコア）のランダム化からの変化量を解析した。 ＜データの取扱い＞ • ランダム化時は，ランダム化後の初回治療前 21 日以内の最終評価時点とした。

試験 評価項目 カテゴリー	評価項目	解析 対象 集団	解析方法
	29～63 = 重度）。ベースラインの状態に依存するが，改善を示す臨床的に意味のある差はスコアのベースラインからの 17.5%低下とされている。 • EQ-5D-5 L 健康状態に関連する 5 項目の質問票と Visual Analogue Scale（VAS）で構成される。被験者は評価時点の健康状態について，質問票には 5 段階（問題なし，やや問題，中程度問題，重度問題，できない／ひどい）で評価し，VAS 評価は 0（考えられる最も悪い健康状態）～100（考えられる最も良い健康状態）で評価した。質問票の回答は−0.281～1 のスコアに標準化し，高い方が健康状態は良い。質問票の MID は 0.037～0.069，VAS の MID は 7 とされている。		
C2201 試験パート 1			
主要	10 週時の全奏効率（完全奏効例＋部分奏効例の割合） 定義：以下のいずれかの基準に該当した被験者の割合 • mUFC が ULN 以下 • mUFC がベースラインから 50%以上低下	PAS	• パート 1 の PAS での 10 週時の全奏効率及び 2 項分布に基づく正確な 95%CI を算出した。 • 補助的解析として，以下の解析を実施した。 • ベースラインと 10 週時の両時点で 1 回以上 mUFC を評価可能な被験者において，10 週時に mUFC が ULN 以下の被験者の割合を推定し，95%CI を提示した。10 週時に mUFC 測定値が欠測の被験者については，直前の評価可能な mUFC 測定値により補完した。 • 各評価時点の mUFC の要約統計量を示した。10 週時とベースラインの mUFC の比較として，mUFC を対数変換し，ペア t 検定により幾何平均値の比（10 週時／ベースライン）の点推定値及び 95%CI を算出した。夜 12 時及びその他の時点の唾液中コルチゾールも同様に解析した。 • 2 週時から 8 週時の少なくとも 1 つの UFC 又は 10 週時の mUFC のいずれかで 1 回以上，ULN 以下又はベースラインより 50%以上低下が認められた被験者の割合を算出した。 ＜データの取扱い＞

試験 評価項目 カテゴリー	評価項目	解析 対象 集団	解析方法
			• 原疾患や治療に関連した理由（例：有害事象，疾患の進行）による早期中止例は，非奏効例と取り扱った。ベースライン又は 10 週時の mUFC が欠測の被験者は主要解析に含めなかった。
C2201 試験パート 2			
副次	全奏効率 （定義は C2301 試験参照）	FAS	コホート（追跡調査コホート，拡大コホート）別に全奏効率の点推定値及び正確な 95%CI を算出した。mUFC が欠測の評価時点は，欠測値を補完せずに当該被験者を非奏効例とみなした。 さらに，全奏効例を完全奏効例と部分奏効例に分類した。
副次	mUFC の推移		
副次	ULN 以下の mUFC が認められた被験者での，mUFC のエスケープまでの時間 定義：mUFC が初めて ULN 以下となった時点から，その後に被験者の最高耐用量の投与下で，2 回連続の評価時点での ULN 超の mUFC が認められた最初のエスケープまでの時間（週数）。最高耐用量は，安全性上の問題が認められなかった被験者では，30 mg を 1 日 2 回とし，安全性上の理由から減量を行った被験者では，減量後の用量とし，有害事象により治験を中止した被験者では，中止時の用量とした。いずれにも該当しなかった被験者は最高耐用量に達しなかったとみなした。	SAS	コホート別に Kaplan-Meier を基にエスケープまでの時間の中央値及びその 95%CI を算出するとともに，Kaplan-Meier 曲線を提示した。この解析では，エスケープが認められなかった被験者は，mUFC の最終評価時点をもって打ち切りとした。 また，エスケープが認められた被験者を対象に，エスケープまでの時間をコホート別に記述統計量を用いて要約した。
副次	HPA 系ステロイドホルモンのベースラインからの変化量 測定項目：mUFC，血漿中 ACTH，血清中コルチゾール，血漿中 11-デオキシコルチゾール，血漿中 11-デオキシコルチコステロン，朝と夜の唾液中コルチゾール及びアルドステロン，尿中クレアチニン，血漿中及び尿中ナトリウム，血漿中及び尿中カリウム，血漿中レニン，血漿中テストステロン，血漿中エストラジオール，インスリン，血漿中 LH，血漿中 FSH，血漿中 IGF-1，血漿中遊離 T4，血漿中 TSH	SAS	測定項目のベースライン（パート 2 開始時）からの変化量を記述的に要約し，その正確な両側 95%CI も示した。

試験 評価項目 カテゴリー	評価項目	解析対象集団	解析方法
副次	CD に関連する心血管系代謝パラメータのベースラインからの変化量 測定項目：収縮期血圧，拡張期血圧，体重，BMI，脂質プロファイル，インスリン感受性（定量的インスリン感受性検査指数），HbA1c，FPG	SAS	測定項目のベースライン（パート 2 開始時）からの変化量を記述的に要約し，その正確な両側 95%CI も示した。
C1201 試験			
主要	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	• 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 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。
副次	各評価時点の奏効率（完全奏効率，部分奏効率，及び全奏効率） （定義は C2301 試験参照）	FAS	12 週時，24 週時，48 週時の完全奏効率，部分奏効率，及び全奏効率の点推定値及び Clopper-Pearson 法による正確な 95%CI を示した。
副次	各評価時点の朝の血清中コルチゾールのベースラインからの変化量及び変化率	FAS	被験者ごとに朝の血清中コルチゾールの中央検査機関での測定値のベースラインに対する変化率を示した。また，12 週時，24 週時，及び 48 週時に変化量及び変化率及び 95%CI を記述要約した。 用量の検討を目的とした実施医療機関での測定値は一覧に示した。
副次	各評価時点の HPA 系ステロイドホルモンのベースラインからの変化量及び変化率 測定項目：血清中アルドステロン，血清中 11-デオキシコルチコステロン，血清中 11-デオキシコルチゾール，血清中テストステロン，血清中エストラジオール，及び血漿中 ACTH	FAS	被験者ごとに HPA 系ステロイドホルモンのベースラインからの変化量及び変化率を示した。

試験 評価項目 カテゴリー	評価項目	解析 対象 集団	解析方法
副次	各評価時点の CD に関連する心血管系代謝パラメータのベースラインからの変化量及び変化率 測定項目：空腹時血糖，HbA1c，空腹時脂質プロファイル，収縮期血圧，拡張期血圧，体重，胴囲，及び BMI	FAS	被験者ごとに心血管系代謝パラメータのベースラインからの変化量及び変化率を示した。
副次	各評価時点の患者報告アウトカム（クッシング QoL 質問票及び BDI-II）のスコアのベースラインからの推移	FAS	被験者ごとにクッシング QoL のスコア及び標準化スコア，並びに BDI-II のスコアを一覧に示した。