2.7.6 個々の試験のまとめ

目　次

目　次 2
略号一覧 4
用語の定義一覧 8
1 生物薬剤学試験 9
1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験 9
1.1.1 C1101 試験（評価資料） 9
1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験 12
2 臨床薬物動態（PK）試験 13
2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 13
2.1.1 A2101 試験（参考資料） 13
2.1.2 A2102 試験（評価資料） 21
2.1.3 C2101 試験（評価資料） 28
2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験 34
2.3 内因性要因を検討した PK 試験 35
2.3.1 C2103 試験（評価資料） 35
2.3.2 C2104 試験（評価資料） 42
2.4 外因性要因を検討した PK 試験 47
2.4.1 C2102 試験（評価資料） 47
2.4.2 C2108 試験（参考資料） 53
3 臨床薬力学（PD）試験 61
3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 61
3.1.1 C2105 試験（評価資料） 61
3.1.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験 67
4 有効性及び安全性試験 68
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 68
4.1.1 C2301 試験（評価資料） 68
4.2 非対照試験 88
4.2.1 C2201 試験（評価資料） 88
4.2.2 C1201 試験（評価資料） 119
4.3 その他の臨床試験 129
4.3.1 A2201 試験 129
4.3.2 A2206 試験 141
4.3.3 A2215 試験 147
4.3.4 A2216 試験 154
5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 162

5.1 C2301 試験（48 週時解析）（死亡） 162
5.1.1 ランダム化されなかった被験者 162
5.1.2 ランダム化された被験者 162
5.2 C2301 試験（48 週時解析）（重篤な有害事象） 164
5.2.1 ランダム化されなかった被験者 164
5.2.2 ランダム化された被験者 217
5.3 C2201 試験パート 1（10 週時解析）（死亡） 245
5.4 C2201 試験パート 1（10 週時解析）（重篤な有害事象） 245
5.5 C2201 試験パート 2（22 週時解析）（死亡） 246
5.6 C2201 試験パート 2（22 週時解析）（重篤な有害事象） 246
5.7 C1201 試験（試験終了時解析）（死亡） 249
5.8 C1201 試験（試験終了時解析）（重篤な有害事象） 249

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
11-DOC	11-deoxycorticosterone	11-デオキシコルチコステロン
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring	自由行動下血圧測定
ACTH	adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ADME	absorption, distribution, metabolism, excretion	吸収・分布・代謝・排泄
Ae	amount excreted in urine	尿中排泄量
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
ANC	absolute neutrophil count	絶対好中球数
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ARC	active renin concentration	活性型レニン濃度
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
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）
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
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BDI-II	Beck Depression Inventory II	―
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BID/bid	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg/(身長 m)^2］
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CA	caucasian	白人
Cavg	average drug 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
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン・マンテル・ヘンツェル
CPAP	continuous positive airway pressure	経鼻的持続陽圧呼吸療法
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRH	corticotropin-releasing hormone	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン
CRP	c-reactive protein	C 反応性蛋白
CS	Cushing's syndrome	クッシング症候群
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
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
DDAVP	desmopressin	デスモプレシン
DHEA	dehydroepiandrosterone	デヒドロエピアンドロステロン
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX 線吸収法
ECG	electrocardiogram	心電図
ECGAS	electrocardiogram analysis set	心電図解析対象集団
EES	ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EQ-5D	EuroQOL 5-dimension Health Questionnaire	―
ESRD	end stage renal disease	末期腎不全患者
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/γ-GTP	gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GI	giga	$\times 10^9$
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HBP	blood pressure at home	家庭血圧
HBsAg	hepatitis B core antigen	HBs 抗原
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCT	hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HPA	hypothalamic–pituitary–adrenal	視床下部-下垂体-副腎系
HR	heart rate	心拍数
IGF	insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
INN	international nonproprietary names	国際一般的名称
INR	international normalized ratio	国際標準比

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
IU	international unit	国際単位
JAN	Japanese accepted names	日本の医薬品一般的名称
JCS	Japan coma scale	—
KCl	potassium chloride	塩化カリウム
Lambda_z	elimination rate constant	消失速度定数
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
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LLN	lower limit normal	基準値下限
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LOCF	last observation carried forward	—
LVG	levonorgestrel	レボノルゲストレル
MAD	multiple ascending dose	用量漸増反復投与
MDRD	modification of diet in renal disease	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MRTlast	mean residence time from time 0 to the last measurable concentration sampling time	平均滞留時間（0～最終定量可能時点）
MSDBP	mean, sitting, diastolic blood pressure	平均坐位拡張期血圧
MSSBP	mean, sitting, systolic blood pressure	平均坐位収縮期血圧
MTD	maximum tolerable dose	最大耐容量
mUFC	mean urinary free cortisol	平均尿中遊離コルチゾール
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events	—
NOS	not other specified	他に特定されない
OBP	office blood pressure	診察室血圧
OC	oral contraceptive	経口避妊薬
OL	open label	オープンラベル
PAS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
PCO2	partial pressure of carbon dioxide	炭酸ガス分圧
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamics	薬力学
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PO2	partial pressure of oxygen	酸素分圧
PoC	proof-of-concept	プルーフ・オブ・コンセプト
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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
PR	PR interval	PR 間隔
PRA	plasma renin activity	血漿レニン活性
PT	preferred term	基本語
qd	quaque die	1 日 1 回
QoL	quality of life	生活の質
QRS	QRS interval	QRS 間隔
QT	QT interval	QT 間隔
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	―
QTcI	QT interval corrected by individual	被験者ごとに補正した QT 間隔
RAAS	renin angiotensin aldosterone system	レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系
RAS	randomized analysis set	ランダム化解析対象集団
RBC	red blood cell counts (erythrocyte counts)	赤血球数
RW	randomized withdrawal	ランダム化治療中止
SAD	single ascending dose	用量漸増単回投与
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SAS	safety analysis set	安全性解析対象集団
SASR	safety analysis set for RW Period	ランダム化治療中止期の安全性解析対象集団
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
T1/2	elimination half life	消失半減期
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
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
VA	visual acuity	右椎骨動脈
VF	ventricular fibrillation	心室細動
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積
WBC	white blood cell counts (leukocyte counts)	白血球数

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 生物薬剤学試験

1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験

1.1.1 C1101 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.1.1-1-C1101 試験

試験の標題

A Phase I, randomized, open-label, single-dose, two-period, crossover study in healthy Japanese subjects to evaluate the effect of food on the bioavailability of osilodrostat tablet

治験実施医療機関

1 医療機関（日本）

試験期間

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の最初の来院日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最後の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- LCI699 を投与したときのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価する。

副次目的

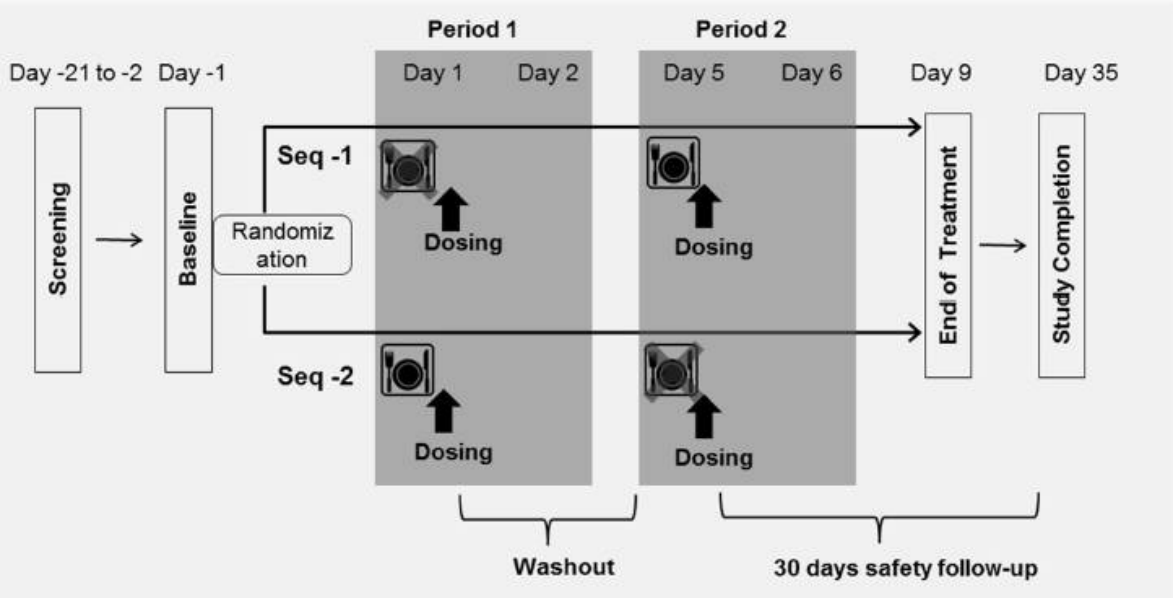
- LCI699 を 30 mg の用量で空腹時及び食後に単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，日本人健康成人に LCI699 30 mg を単回経口投与した場合のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価するランダム化，オープンラベル，単回投与，2 期，クロスオーバー試験である。試験デザインを Figure 1-1 に示す。

それぞれの被験者を 2 つの投与順にランダム化し，約 10 時間の絶食後に，各投与順序に従って空腹時条件下及び食後（高脂肪食）条件下で LCI699 を単回経口投与した。2 つの投与期の間に 96 時間の休薬期間を設けた。

Figure 1-1　　試験デザイン（C1101 試験）



Source：5.3.1.1-1-C1101 試験-Figure 9-1
PK 用採血終了は 2 日目（Day 2）及び 6 日目（Day 6）

目標被験者数

目標組入れ被験者数：各投与順 10 名の計 20 名
目標完了被験者数：各投与順 9 名の計 18 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験は，年齢 20～45 歳，体重 50 kg 以上，BMI 18.5～25 kg/m^2 の健康な日本人の男女を対象とした。妊娠可能な女性には，初回投与から最終投与 1 週間後まで効果的な避妊法を使用することを必須とした。

用量及び投与方法

LCI699 は 10 mg 及び 20 mg のフィルムコート錠として供給され，30 mg を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 21 日間
投与期：35 日間（最終投与後 30 日間の安全性追跡期間を含む）

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，バイタルサイン及び健康状態のモニタリング，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），及び心電図

PK

PK の主要評価項目：AUClast，AUCinf，及び Cmax

PK の副次評価項目：Tmax，T1/2，Lambda_z，MRTlast，CL/F，及び Vz/F

統計手法

（1）解析対象集団

- FAS：ランダム化により投与順に割り付けられたすべての被験者
- SAF：LCI699 30 mg を 1 回以上投与されたすべての被験者
- PAS：LCI699 30 mg を 1 回以上投与され，1 つ以上の主要な PK パラメータを決定するために十分に評価可能な PK 濃度データが得られたすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

有害事象の集計は SAF を，有害事象及びその他の検査値の一覧は FAS を提示した。

有害事象の標準化に際し MedDRA version 18.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版を用いて評価した。有害事象の集計には治験薬投与開始から最終投与 30 日後までに発現した事象を含め，発現被験者数とその割合を，SOC 別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。臨床検査値は基準値範囲外の値又は CTCAE で Grade 2 以上の値にフラグを付し，一覧に示した。バイタルサイン及び心電図は，基準値範囲外の値，又は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した異常値にフラグを付し，一覧に示した。

（4）PK

各主要 PK パラメータ（AUCinf，AUClast，及び Cmax）は，対数変換した PK パラメータを従属変数とし，投与順，期間，及び条件（食後又は空腹時）を固定効果とし，各投与順に組み入れられた被験者を変量効果とした線形混合効果モデルにより解析した。対数変換した投与条件間の差の点推定値及びその 90% CI を算出し，逆変換して"test"："reference"比の幾何平均比及び両側 90% CI を算出した。"test"は食後条件を，"reference"は空腹時条件を表す。AUCinf，AUClast，及び Cmax に関して，各被験者の比（test/reference）を幾何平均比及びその 90% CI（上記モデルから算出）とともにプロットした。Tmax については，食後と空腹時の両条件間の差の中央値及び範囲を提示した。

試験成績

本試験には各投与順に 10 名，計 20 名の被験者が登録され，全被験者が割り付けられた投与順に従い治験薬を投与されて試験を完了した。FAS，SAF，及び PAS は，各投与順につき 10 名ずつの計 20 名であった。空腹時条件下の PK プロファイルが評価可能であった被験者は 20 名，食後条件下での PK プロファイルが評価可能であった被験者は 20 名であった。

被験者の性別は男性 14 名及び女性 6 名であり，全員が日本人であった。年齢の中央値（範囲）は 31.0（22～42）歳で，BMI の中央値（範囲）は 21.744（19.33～24.28） kg/m^2 であった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

- 有害事象は 1/20 名（5.0%）に発現した。当該被験者では，30 日間の安全性追跡期間中に Grade 1 の上気道感染が発現し，本事象は治験薬との関連を否定された。
- 本試験では，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（2）臨床検査，その他の検査項目

臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

PK の結果

（1）PK

食後条件下で吸収相の本薬濃度がわずかに低かったことを除き，全体として本薬濃度-時間推移は空腹時と食後の両条件間で類似していた。LCI699 を食後に投与したとき，空腹条件下と比較して AUCinf は 11%減少［食後／空腹時の幾何平均比は 0.891（90% CI：0.859，0.924）］，AUClast は 11%減少［幾何平均比は 0.888（90% CI：0.857，0.921）］した。食事の摂取により Cmax は 21%低下［幾何平均比 0.786（90% CI：0.739，0.835）］した。

LCI699 の消失動態（Lambda_z 及び T1/2）は，空腹時と食後の両条件間で同程度であった。空腹時及び食後条件下での T1/2 の幾何平均値は，それぞれ 4.52 及び 4.50 時間であった。食後条件下での CL/F の幾何平均値は， LCI699 の曝露量の減少と一致して， わずかに上昇した。食後条件下の Vz/F にも増加が認められた。

1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験

該当なし

2 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

2.1.1 A2101 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.1-1-A2101 試験

試験の標題

A first-in-human, two-centre, randomized, double-blind, placebo- and comparator-controlled (eplerenone), interwoven single- and multiple-ascending dose study to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of LCI699 in healthy male subjects

治験実施医療機関

計 3 医療機関（ドイツ，オランダ）

試験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の最初のスクリーニング日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最後の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- LCI699 を単回投与（3～200 mg）及び反復投与（0.5～10 mg，1 日 1 回 14 日間）したときの安全性及び忍容性を評価する。
- LCI699 を単回投与（食事の影響を含む）及び反復投与（14 日間）したときの PK を評価する。
- LCI699 を 7 及び 14 日間反復投与したときのアルドステロン及びレニン濃度に対する LCI699 の影響を評価する。

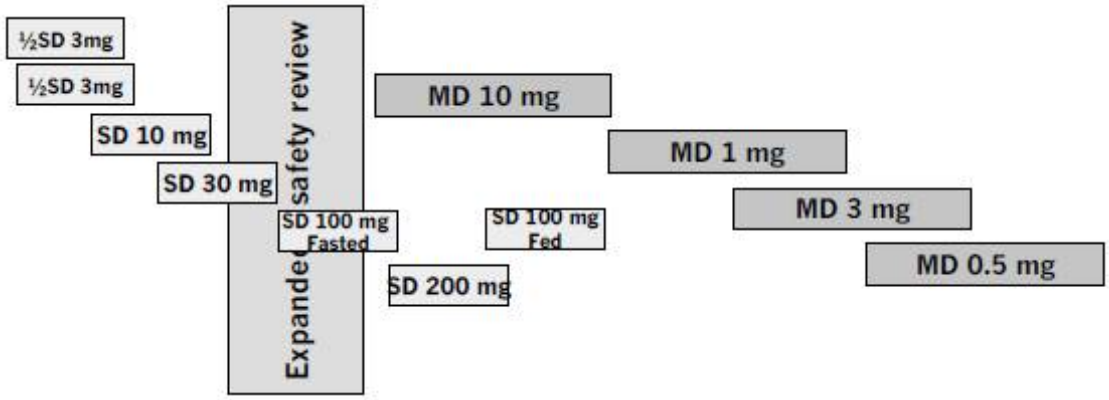
副次目的

- LCI699 の最大耐量を決定する。
- LCI699 を単回及び反復投与後の用量比例性を評価する。
- LCI699 の PK に及ぼす食事の影響を検討する。
- LCI699 の安全性プロファイル（特に renal electrolyte handling）をエプレレノンと比較検討する。
- LCI699 を 14 日間反復投与したときのコルチゾール合成に対する LCI699 の影響を評価する。

試験方法

本試験は，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。

Figure 2-1　　試験デザイン（A2101 試験）



Source：5.3.3.1-1-A2101 試験-Figure 9-1
SD = SAD，MD = MAD

目標被験者数

目標組入れ被験者数：合計 112 名（SAD コホート 40 名，MAD コホート 72 名）

- SAD コホート：1 コホートあたり 8 名， 5 コホートで合計 40 名
- MAD コホート：1 コホートあたり 18 名，4 コホートで合計 72 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験は，年齢 18～45 歳，体重 50 kg 以上，BMI 18～28 kg/m^2，非喫煙者の健康男性を対象とした。

用量及び投与方法

LCI699 0.5，5，50 mg カプセル，又はプラセボカプセル，並びにエプレレノン 50 mg 又はプラセボカプセルを用いた。

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した。また，LCI699 100 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した。

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 日間反復経口投与した。

投与（観察）期間

パート I（SAD コホート）

- スクリーニング期：最長 30 日間
- 投与期：7 日間（最終投与後 6 日間の安全性追跡期間を含む）

パート II （MAD コホート）

- スクリーニング期：最長 30 日間
- 投与期：21 日間（最終投与後 7 日間の安全性追跡期間を含む）

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，健康状態，体重，及び心電図

PK/PD

PK の評価項目

- 血漿
  - 1 日目：AUClast，AUCinf，Cmax，Tmax，及び T1/2
  - 14 日目：AUCtau，Cmax，Tmax，及び Accumulation index (14 日目の AUCtau／1 日目の AUCinf)
- 尿（1 日目）：投与後 24 時間までの未変化体尿中排泄量（Ae0-24h），投与後 24 時間までの未変化体尿中排泄率（% of dose excreted into urine over 24 hours）

PD の評価項目

- 血漿中アルドステロン及びコルチゾール
- 血漿中レニン活性
- 血漿中 11-デオキシコルチゾール
- 血漿中 ACTH（パート II のみ）
- ACTH 刺激試験（パート II のみ）
- 血漿中 11-デオキシコルチコステロン（11-DOC，パート II のみ）
- 尿中アルドステロン及びコルチゾール

統計手法

（1）解析対象集団

- SAF：治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン後に安全性を 1 回以上評価されたすべての被験者
- PAS：評価可能な PK 及び PD データを有するすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

有害事象の標準化に際し MedDRA version 10.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象の重症度は軽度，中等度，重度の 3 段階で評価した。有害事象は投与群別，被験者別に集計した。臨床検査，バイタルサイン，心電図は投与群，被験者別に一覧表にし，基準値のある項目は，基準値範囲外の値にフラグを付与して示した。

（4）PK/PD

パワーモデル（AUC 又は Cmax = a × 用量 ^{b}）を用いて，単回投与及び反復投与後の LCI699 曝露量の用量比例性を評価した。食事の影響評価コホートで得られた LCI699 の AUC 及び Cmax を対数変換して paired t 検定を行った。食後／空腹時の幾何平均比とその 90% CI を算出した。

パート I 及びパート II で得た PD 及びバイオマーカーデータは，それぞれ一覧表にして要約及び解析した。各時点の血漿中アルドステロン及びレニン活性のベースラインからの変化量について，ANCOVA を行った。ANCOVA モデルでは，投与を分類因子，ベースラインを共変量とした。異なる投与間の比較において，最小二乗平均の差とその片側 95%信頼限界及び p 値を算出した。尿中アルドステロン並びに PD 及びバイオマーカーに関するその他の連続変数は，上記の方法を用いて同様に解析した。

試験成績

被験者の内訳

本試験では 99 名がランダム化され，全被験者が治験薬の投与を受けた。このうち SAD コホートが 37 名，MAD コホートが 62 名であった。被験者の内訳を Table 2-1 及び Table 2-2 に示す。

Table 2-1　被験者の内訳（A2101 試験，SAD コホート）

投与	3 mg	10 mg	30 mg	100 mg	200 mg	プラセボ
ランダム化及び投与	6	4	6	5	6	10
完了	6	4	6	3	6	10
中止	0	0	0	2	0	0
中止理由						
管理上の理由	-	-	-	2 [a)]	-	-

Source：5.3.3.1-1-A2101 試験-Table 10-1

a) 10 mg 反復投与群の中止に基づいて，治験依頼者により中止された。

Table 2-2 被験者の内訳（A2101 試験，MAD コホート）

投与	0.5 mg	1 mg	3 mg	10 mg	エプレレノン	プラセボ
ランダム化及び投与	12	12	12	5	10	11
完了	12	12	9	0	8	8
中止	0	0	3	5	2	3
中止理由						
有害事象	-	-	-	5 [a)]	-	-
管理上の理由	-	-	-	-	1 [b)]	2 [b)]
臨床検査値異常	-	-	3	-	1	1

Source：5.3.3.1-1-A2101 試験-Table 10-2

a) 有害事象は ACTH 刺激試験異常であった。

b) 10 mg 反復投与群の中止に基づいて，治験依頼者により中止された。

解析したデータセット

組み入れられたすべての被験者（SAD コホート 37 名，MAD コホート 62 名）がランダム化され，SAF 及び PAS として解析された。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

SAD コホートの 3 及び 200 mg 投与群の年齢がわずかに高かったことを除いて，SAD コホート及び MAD コホートの人口統計学的データの特性は投与群間で不均衡はなかった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

- 健康被験者では，LCI699 の最高 200 mg（検討した最高用量）の単回投与及び 3 mg 未満の反復投与は安全かつ忍容性は良好であった。
- 有害事象は SAD コホートでは 20/37 名（54.1%）に発現し，MAD コホートでは 28/62 名（45.2%）に発現した。SAD コホートの PT 別では，頭痛（11 名，29.7%）が最も多くみられ，次いで下痢，浮動性めまい，体位性めまい（各 3 名，8.1%）の順であった（Table 2-3）。MAD コホートの PT 別では，頭痛（8 名，12.9%）が最も多くみられ，次いで疲労（6 名，9.7%），ACTH 刺激試験異常，体位性めまい（各 5 名，8.1%）の順であった（Table 2-4）。このうち治験薬との関連を否定されなかった有害事象は，SAD コホートでは頭痛が 7 名，浮動性めまい及び体位性めまいが各 3 名，下痢が 2 名であり，MAD コホートでは頭痛，ACTH 刺激試験異常，体位性めまいが各 5 名であった。
- 本試験で死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

- LCI699 10 mg MAD コホートの 5 名が ACTH 刺激試験異常により，治験実施計画書に従って試験を中止した。この 10 mg MAD コホートでの ACTH 刺激試験異常を除き，有害事象の発現に関して明らかな用量依存性は認められなかった。さらに，治験実施計画書に従い，体重減少又は起立時 HR 増加のために，5 名（MAD コホート LCI699 3 mg 3 名，エプレレノン 1 名，プラセボ 1 名）が中止した。

Table 2-3 いずれかの投与群で 2 名以上に認められた有害事象（A2101 試験，SAD コホート，SAF）

	Number (%) of subjects with AE(s)						
SOC PT	3 mg N = 6 n (%)	10 mg N = 4 n (%)	30 mg N = 6 n (%)	100 mg N = 5 n (%)	200 mg N = 6 n (%)	Placebo N = 10 n (%)	All subjects N = 37 n (%)
胃腸障害	0	1 (25.0)	1 (16.7)	2 (40.0)		1 (10.0)	5 (13.5)
下痢	0	1 (25.0)	1 (16.7)			1 (10.0)	3 (8.1)
神経系障害	1 (16.7)	0	4 (66.7)	3 (60.0)	2 (33.3)	5 (50.0)	15 (40.5)
浮動性めまい	0	0	0	1 (20.0)	2 (33.3)		3 (8.1)
体位性めまい	0	0	0	1 (20.0)		2 (20.0)	3 (8.1)
頭痛	1 (16.7)	0	4 (66.7)	2 (40.0)	2 (33.3)	2 (20.0)	11 (29.7)

Source：5.3.3.1-1-A2101 試験-Table 12-4

Table 2-4 いずれかの投与群で 2 名以上に認められた有害事象（A2101 試験，MAD コホート，SAF）

	Number (%) of subjects with AE(s)						
	0.5 mg	1 mg	3 mg	10 mg	Eplerenone	Placebo	All subjects
SOC	N = 12	N = 12	N = 12	N = 5	N = 10	N = 11	N = 62
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害	2 (16.7)	3 (25.0)		1 (20.0)	2 (20.0)		8 (12.9)
悪心	2 (16.7)			1 (20.0)			3 (4.8)
嘔吐	2 (16.7)	1 (8.3)					3 (4.8)
全身障害及び投与局所様態	1(8.3)	2(16.7)	1(8.3)	3(60.0)	1(10.0)	3(27.3)	11 (17.7)
活力増進				2 (40.0)			2 (3.2)
疲労	1 (8.3)	2 (16.7)			1 (10.0)	2 (18.2)	6 (9.7)
臨床検査				5 (100)			5 (8.1)
ACTH 刺激試験異常				5 (100)			5 (8.1)
神経系障害	2 (16.7)	4 (33.3)	1(8.3)	4 (80.0)	3 (30.0)	1 (9.1)	15 (24.2)
浮動性めまい		1 (8.3)			1 (10.0)		2 (3.2)
体位性めまい		2 (16.7)		1 (20.0)	1 (10.0)	1 (9.1)	5 (8.1)
頭痛	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (40.0)	1 (10.0)		8 (12.9)

Source：5.3.3.1-1-A2101 試験-Table 12-5

（2）臨床検査，その他の検査項目

- SAD コホートでは，いずれの群でも臨床検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- LCI699 がアルドステロン合成酵素を阻害する作用機序を有することから予測されたとおり，LCI699 は血漿中ナトリウムを減少させ，血漿中カリウムをわずかに増加させる傾向が認められた。食事によるカリウム摂取量が増加した場合，血漿中カリウムに対する LCI699 の影響は認められなかった。
- LCI699 3 mg MAD コホートの 12 名中 3 名に，一過性かつ軽度の低ナトリウム血症及び高カリウム血症が認められた。

PK/PD の結果

（1）PK

LCI699 を 0.5～200 mg で単回経口投与したとき，Tmax は約 1 時間で速やかに吸収された。T1/2 はすべての用量で約 4 時間であった。反復投与後の約 2 日間で定常状態に達し，3 mg の 14 日間反復投与後に有意な累積は認められなかった。曝露量の増加は用量比を上回った。高脂肪食により，AUC 及び Cmax はそれぞれ 14%及び 25%低下し，Tmax は 1 時間から 2.5 時間に延長した。経口投与した LCI699 のうち 6%未満が未変化体として尿中に排泄された。LCI699 から LCI698 へのキラル変換は認められなかった。

（2）PD

アルドステロン

LCI699 はヒトにおける強力なアルドステロン合成酵素阻害剤であり，検討したすべての用量で血漿中アルドステロン濃度を低下させた。阻害の持続時間は短く，血漿中アルドステロンは最長で 12 時間（LCI699 の半減期に基づく予測）阻害され，アルドステロン濃度は投与前と比べて 60%低下した。1 日目及び 7 日目の 24 時間の血漿中 AUC 及び尿中濃度から，7 日目までに全体的なアルドステロン阻害が減弱することが示された。投与後最初の 12 時間で減少した後は，次の 12 時間で元に戻るか投与前の濃度を上回る水準まで増加した。

血漿中レニン活性

LCI699 の投与後には，アルドステロン阻害により，負のナトリウムバランスと血管内容量の減少が生じ，その結果血漿中レニン活性の増加が予想された。実際に，0.5，1，3，10 mg の反復投与で血漿中レニン活性が増加し，トラフ値で最大 300%までの増加が認められた。この増加はエプレレノン 100 mg で観察された増加（56%）より大きく，いずれの用量でも強力なレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系での拮抗的な制御が示唆された。血漿中レニン活性の増加の持続時間は，アルドステロン阻害より長かった。

コルチゾール

アルドステロン合成酵素（CYP11B2）とコルチゾール合成酵素（CYP11B1）との相同性は高いため，コルチゾールに対するオフターゲット作用が用量依存的に発生する可能性が高いと考えら

れる。3 mg 以下の LCI699 投与ではコルチゾール基礎値は阻害されず，この用量で 14 日間投与した後に血漿中 ACTH 値の上昇もみられなかった。しかし，0.5 mg を超える用量での LCI699 投与では，ACTH 刺激によるコルチゾール値が用量依存的に阻害された。この阻害は時間依存的で，3 mg 以上の用量で有意であった。

前駆体

アルドステロンの阻害により，アルドステロン合成酵素の前駆体 11-DOC が蓄積すると考えられる。11-DOC は蛋白質に結合するため，ミネラルコルチコイド受容体への親和性はアルドステロンより低いものの，11-DOC の蓄積により LCI699 の活性低下につながる可能性がある。1 mg 以下の LCI699 投与では，非刺激時の 11-DOC 濃度に顕著な上昇は認められなかった。一方，3 mg の投与では，11-DOC のトラフ濃度と最高濃度の両方に顕著な上昇がみられ，より高用量ではさらに上昇した。ACTH でアルドステロン経路を刺激すると，3 用量（0.5，1，及び 3 mg）すべてで 11-DOC 濃度が上昇し，アルドステロン合成酵素の顕著な阻害と前駆体の蓄積が示唆された。これらの増加は用量依存的で（3 mg を投与した被験者で約 1200 pg/mL に到達した），曝露期間が長くなるにつれて増加した。

CYP11B1 の阻害により，コルチゾールの前駆体である 11-デオキシコルチゾールが増加すると考えられる。LCI699 の単回投与及び反復投与の結果から，3 mg 以下の用量では 11-デオキシコルチゾールは有意に増加しなかった。一方，10 mg では，800%を超える 11-デオキシコルチゾールの増加が認められた。11-デオキシコルチゾールの蓄積に加え，コルチゾールの阻害により，下垂体ホルモンである ACTH の分泌が増加する可能性がある。本試験の 3 mg 以下の用量では ACTH の上昇は認められなかったが，10 mg では ACTH のトラフ濃度に 200%の上昇が認められた。

2.1.2 A2102 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-2-A2102 試験

試験の標題

A randomized double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to compare safety/tolerability, pharmacokinetics and to explore pharmacodynamics between Caucasian and Japanese healthy male subjects following single and multiple doses of LCI699

治験実施医療機関

計 2 医療機関（米国）

試験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の最初の投与日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最後の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- LCI699 の単回投与後及び反復投与後の PK を白人と日本人の健康男性被験者間で比較する。
- LCI699 の単回投与後及び反復投与後の白人及び日本人健康男性被験者での安全性／忍容性を評価する。

副次目的

- LCI699 の単回投与後及び反復投与後の白人及び日本人健康男性被験者での PD（血漿中及び尿中アルドステロン，コルチゾール，血漿中レニン活性，血漿中及び尿中ナトリウム及びカリウム等）を検討する。

試験方法

本試験は，白人及び日本人の健康男性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。試験デザインを Figure 2-2 に示す。

白人及び日本人の健康男性被験者は，それぞれ計 4 つの投与群（0.5，1，2 mg/day 及びプラセボ）にランダム化され，空腹時に治験薬の投与を受けた。被験者は 1 日用量として LCI699 0.5 mg，1 mg，2 mg，又はプラセボを，1 日目に単回投与され，2～14 日目に約 12 時間の間隔を空け 1 日 2 回投与された（1 回用量として，LCI699 0.25 mg，0.5 mg，1 mg，又はプラセボ）。

Figure 2-2 試験デザイン（A2102 試験）

	Baseline	Treatment Period								EOS
Day	-1	1	2	3-6	7	8-12	13	14	15	19
Caucasian N=9/group Japanese N=9/group	Baseline cortisol stimulation test	Safety PK PD	Safety PK PD	--	Safety PK PD	--	Safety PK cortisol stim test	Safety PK PD	Safety PK PD	Safety
	Placebo	Once daily between 7 & 9 am	Twice Daily treatment between 7:00 and 9:00 am and pm						--	--
	IN			None	OUT	None	IN			OUT

Source：5.3.3.1-2-A2102 試験-Table 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：白人及び日本人それぞれで各用量群 9 名の計 72 名

目標完了被験者数：白人及び日本人それぞれで各用量群 6 名の計 48 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験は，年齢 20～45 歳，体重 50 kg 以上，BMI 17～29 kg/m^2 の白人及び日本人の健康男性を対象とした。喫煙者（過去 3 ヵ月以内にタバコ製品の使用歴がある者）は除外とした。

用量及び投与方法

LCI699 0.25，0.5，1 mg カプセル，又はプラセボカプセルを用いた。

1 日目：LCI699 0.5，1，2 mg 及びプラセボを空腹時に単回経口投与

2～14 日目：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

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 21 日間

投与期：19 日間（最終投与後 5 日間の安全性追跡期間を含む）

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，健康状態，体重，及び心電図

PK/PD

PK の評価項目：AUCinf，AUClast，AUC0-12h（朝投与），AUC12-24h（夜投与），AUC0-24h，Cmax，Tmax，及び T1/2

PD の評価項目：

- 血漿中アルドステロン，コルチゾール，11-デオキシコルチゾール，及び 11-デオキシコルチコステロン（11-DOC）
- 血漿中レニン活性
- 血漿中 ACTH
- 尿中アルドステロン，コルチゾール，ナトリウム，及びカリウム
- ACTH 刺激試験

統計手法

（1）解析対象集団

ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

有害事象の標準化に際し MedDRA version 13.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象の重症度は軽度，中等度，重度の 3 段階で評価した。有害事象は人種別，投与群別，被験者別に要約した。臨床検査，バイタルサイン，心電図は人種，投与群，被験者別に一覧表にし，基準値のある項目は，基準値範囲外の値にフラグを付記した。

（4）PK/PD

人種（白人／日本人）を要因として含むパワーモデル（AUC 又は $Cmax = a\ c^{race}\ Dose^{(b+d*race)}$）を用いて，LCI699 の用量と PK パラメータ（AUC 及び Cmax）の関係を評価した。同じモデルから各用量での AUC 及び Cmax の幾何平均比（白人／日本人）とその 90% CI を算出した。白人被験者と日本人被験者に分けて，用量，投与時間，及び用量と投与時間の交互作用を変動要因とする ANOVA を用いて 14 日目の夜と朝の投与間隔の AUC を比較することにより，日内変動を評価した。

PD は，各時点の血漿中アルドステロン，コルチゾール，ACTH，及びレニン活性のベースラインからの変化について，ANCOVA を実施した。ANCOVA モデルでは，投与，人種，及び投与と人種との交互作用を分類因子，ベースラインを共変量とした。人種及び投与の比較から最小二乗平均の差，90% CI，及び p 値を得た。解析前に対数変換を行い，結果を逆変換して元の尺度で報告した。尿中アルドステロン及びその他の PD の連続変数は，上記の方法を用いて同様に解析した。

試験成績

被験者の内訳

本試験には 83 名（白人 40 名，日本人 43 名）が組み入れられ，73 名が試験を完了した。被験者の内訳を Table 2-5 に示す。中止した被験者は全体で 10 名であり，中止理由は臨床検査値異常（6 名），同意撤回（1 名），及び治験実施計画書からの逸脱（3 名）であった。中止した被験者は，白人（2 名）より日本人（8 名）の方が多かった。

Table 2-5　被験者の内訳（A2102 試験）

投与群		白人				日本人			
	全体	0.5 mg	1 mg	2 mg	プラセボ	0.5 mg	1 mg	2 mg	プラセボ
組入れ	83	9	10	10	11	12	12	10	9
完了	73	9	9	9	11	9	8	10	8
中止	10	0	1	1	0	3	4	0	1
中止理由									
臨床検査値異常	6	0	0	1	0	3	1	0	1
同意撤回	1	0	0	0	0	0	1	0	0
治験実施計画書からの逸脱	3	0	1	0	0	0	2	0	0

Source：5.3.3.1-2-A2102 試験-Table 14.1-1.1

解析したデータセット

ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与された 83 名すべてが，解析対象集団となった。評価可能な PK/PD データを有するすべての被験者が解析に用いられた。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

投与群間及び人種間で平均年齢及び BMI に大きな差は認められなかった。いずれの投与群でも，白人は日本人より平均身長が 3～6 cm 高く，平均体重が 2～10 kg 重かった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

- LCI699 最高 1 mg を白人及び日本人の健康男性に 1 日 2 回投与した際の忍容性は良好であった。有害事象の発現率について，人種間での明らかな違いや用量増加に伴う上昇は認められなかった。
- 白人では，有害事象は LCI699 0.5 mg 投与で 1/9 名（11.1%），プラセボ投与で 2/11 名（18.2%）に発現し，LCI699 1 mg 及び 2 mg 投与では認められなかった。日本人では，有害

事象は LCI699 1 mg 投与で 2/12 名（16.7%），2 mg 投与で 1/10 名（10.0%），プラセボ投与で 2/9 名（22.2%）に発現し，LCI699 0.5 mg 投与では発現はなかった。白人の PT 別では，LCI699 0.5 mg で腹痛，プラセボで背部痛及び頭痛が各 1 名に発現した。日本人の PT 別では LCI699 1 mg で下痢及び頭痛，LCI699 2 mg で上腹部痛，下痢，筋肉痛，プラセボで腹部不快感，発疹，及び上気道感染が各 1 名に発現した。治験薬との関連を否定できない有害事象は，白人の LCI699 0.5 mg 投与で腹痛が 1 名，日本人の LCI699 1 mg 投与で頭痛が 1 名，日本人の LCI699 2 mg 投与で上腹部痛及び下痢が 1 名に発現した。

- 本試験で死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- 試験期間中に臨床検査値，バイタルサイン，又は心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 白人 2 名及び日本人 8 名でコルチゾール基礎値が LLN 未満であったが，このうち日本人 5 名はベースラインのコルチゾール基礎値も LLN 未満であった。治験実施計画書では，コルチゾール基礎値が LLN 未満となった場合には治験薬の投与を中止することが推奨されていたため，コルチゾール基礎値が LLN 未満となった被験者のうち，白人 1 名及び日本人 4 名は，治験薬の投与を中止したが，いずれの被験者でもコルチゾール基礎値が LLN 未満であることは有害事象とは判断されなかった。
- ACTH 刺激後のコルチゾール濃度には，用量及び人種の両方の影響が認められた。LCI699 群での 13 日目の ACTH 刺激後のコルチゾール濃度が 500 nmol/L 未満であった被験者は，白人では 4 名（0.5 mg 群 1 名，1 mg 群 1 名，2 mg 群 2 名），日本人では 10 名（0.5 mg 群 1 名，1 mg 群 2 名，2 mg 群 7 名）であり，日本人の方が多く，また，2 mg 群で多かった。

PK/PD の結果

（1）PK

LCI699 単回投与時の Tmax（1～1.5 時間）及び T1/2（約 4 時間）は，白人と日本人で同程度であった。日本人では白人と比較して，0.5 mg，1 mg，及び 2 mg の単回投与後の AUCinf が，それぞれ 18%，44%，及び 66%高かった。同様に，日本人では 0.5 mg，1 mg，及び 2 mg の単回投与後の Cmax がそれぞれ 20%，41%，及び 41%高かった。用量比例性に関して，白人では，0.25～2 mg の用量範囲（8 倍の範囲）で AUC 及び Cmax が用量に比例して増加した。日本人では，0.25～2 mg の用量範囲（8 倍の範囲）で Cmax が用量に比例して増加したが，AUC の増加は用量比をわずかに上回った。

14 日間の反復投与時の Tmax（1～2 時間）及び T1/2（4～5 時間）は，白人及び日本人で同程度であった。累積係数（0.8～1.1）も両集団で同程度であり，反復投与後のクリアランスに顕著な変化は認められなかった。反復投与後の AUC は，日本人では白人と比較して 0.25 mg，0.5 mg，及び 1 mg で，それぞれ 27%～30%，27%，及び 47%～68%高かった。同様に，反復投与後の

Cmax は日本人では 0.25 mg，0.5 mg，及び 1 mg で，それぞれ 27%，27%，及び 20%高かった。用量比例性に関して，白人では，0.25～1 mg の用量範囲（4 倍の範囲）で AUC 及び Cmax が用量に比例して増加した。日本人では，0.25～1 mg の用量範囲（4 倍の範囲）で AUC0-12h 及び Cmax が用量に比例して増加したが，AUC12-24h の増加は用量比をわずかに上回った。いずれの集団でも朝と夜の投与で LCI699 の PK に差は認められなかった。

体重で調整した場合にも人種の影響は小さくならなかったことから，体重差は曝露量に対する人種の影響の主要な決定因子ではなかった。

（2）PD

アルドステロン：

単回投与後の血漿中アルドステロンに対する LCI699 の影響は白人と日本人で同様であった。14 日間の反復投与後の血漿中アルドステロンに対する LCI699 の影響は，白人では，0.25 mg で，ベースライン値で調整した 14 日目の平均濃度がプラセボと比較し 6%低く，その他の 2 用量ではわずかに高かった。日本人では，0.25 mg，0.5 mg，及び 1 mg で，それぞれ 14 日目の平均濃度がプラセボと比較し 14%，26%，及び 31%低かった。この白人と日本人での，1 日目からの平均濃度の変化率の差は，1 日目の投与前から 14 日目までのプラセボ効果が白人の方が日本人と比べて大きい（白人は 159 ng/L から 121 ng/L に低下，日本人は 129 ng/L から 125 ng/L に低下）ためと考えられた。LCI699 を単回投与したときの尿中アルドステロンの減少幅は日本人及び白人とも同程度であった。14 日間の反復投与で，プラセボと比較した 24 時間尿中アルドステロンの最大平均減少率は，白人及び日本人でそれぞれ 57%及び 83%であった。日本人の 0.5 mg 及び 1 mg では，わずかに影響が大きかった。

血漿中レニン活性：

LCI699 の投与により，血漿中レニン活性は両集団で同程度上昇した。14 日目の 1 及び 2 mg では両集団間で差が認められ，血漿中レニン活性は白人の方が日本人より高値であった。

HPA 系（視床下部-下垂体-副腎系）：

コルチゾール：

- いずれの人種でも，LCI699 の単回又は反復投与は血漿中コルチゾールの基礎値又は日周リズムに有意な影響を及ぼさなかった。さらに，LCI699 の単回又は反復投与は 24 時間尿中コルチゾール値に影響を及ぼさなかった。

血漿中 11-デオキシコルチゾール：

- LCI699 を 1 mg 1 日 2 回で 14 日間投与したとき，日本人では白人と比較してコルチゾールの前駆体である 11-デオキシコルチゾールの増加幅が大きかった。

血漿中 ACTH：

- LCI699 を 1 mg 1 日 2 回で反復投与したとき，投与後の血漿中 ACTH 値の増加幅は日本人（約 5 倍）の方が白人（約 2 倍）より大きかった。

血漿中 11-DOC：

- LCI699 を反復投与したとき，11-DOC の蓄積が認められた。11-DOC の蓄積の程度は日本人の方が白人より大きく，1 mg 1 日 2 回の反復投与後が最も顕著であった。

ACTH 刺激によるコルチゾールの増加：

白人での ACTH 刺激試験での異常（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 で，それぞれ 0%，11%，10%，及び 20%であった。同様に，日本人での ACTH 刺激試験での異常の頻度は，プラセボ，0.25 mg，0.5 mg，及び 1 mg で，それぞれ 0%，8%，17%，及び 70%であった。個々の被験者での 14 日目の Cmax（又は AUC0～24h）と 13 日目の ACTH 刺激試験での異常との解析では，異常なしの被験者と異常ありの被験者で明らかな曝露量依存性はないことが示された。しかし，ACTH 刺激試験で異常を示した 1 mg 1 日 2 回投与の日本人では，曝露量が高い傾向が認められた。

2.1.3 C2101 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-3-C2101 試験

試験の標題

An open-label, single center, Phase I study to determine the absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) of LCI699 after a single oral administration of 50 mg [^{14}C]LCI699 in healthy male volunteers

治験実施医療機関

1 医療機関（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の最初の来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最後の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- マスバランスを評価するため，放射性標識した ^{14}C 標識 LCI699 を経口投与したときの ^{14}C 標識 LCI699 由来放射能の尿中及び糞中での排泄速度及び経路を検討する。
- 血液中及び血漿中の総放射能の PK，血漿中の LCI699 及びその代謝物の PK，及び LCI699 の CLr を評価する。
- 主要な代謝経路を評価するため，血漿中，尿中，及び糞中の LCI699 代謝物を定量し，代謝物の構造を明らかにする。

副次目的

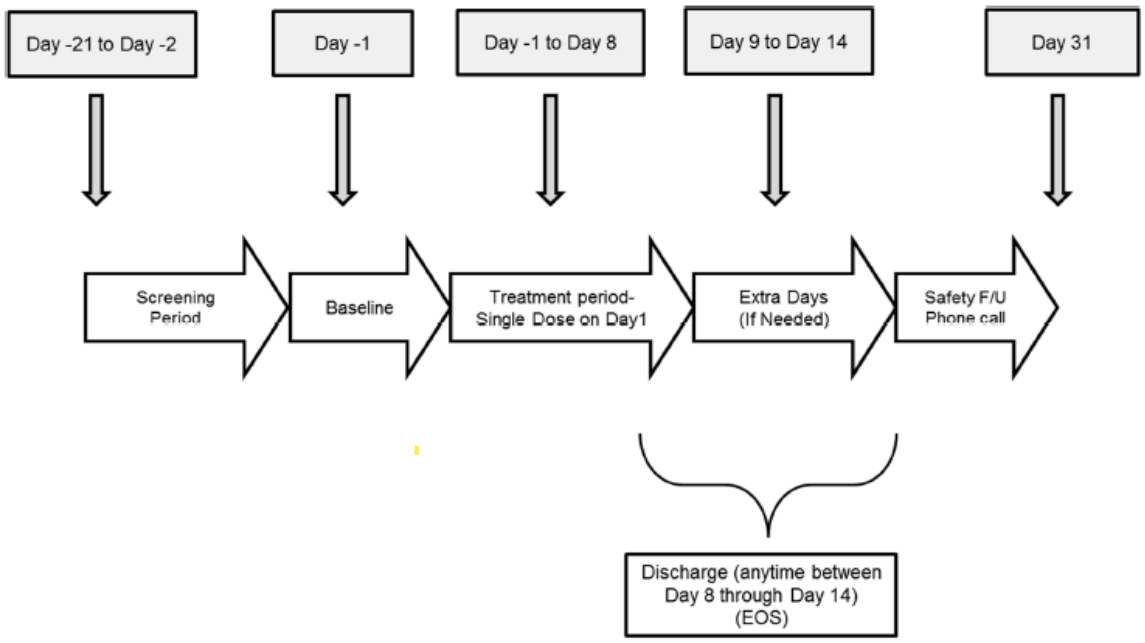
- 健康男性被験者に LCI699 を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，健康男性被験者に 100 μCi の ^{14}C を含有する 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。各被験者は，スクリーニング期間，ベースライン，及び 8 日間の入院期間に参加した。8 日目に被験者の尿及び便から回収された放射能が投与量の 85%未満であった場合には， 14 日目までの入院延長を必須とした。PK 解析及び代謝物の特性解析に用いる血液及び血漿検体を， 1 日目の投与前（0 時間）から 8 日目（投与後 168 時間）までの複数の時点で採取した。排泄物の採取はベースライン

から退院前日まで行った。安全性臨床検査用（血液生化学検査，血液学的検査，及び尿検査）及び PD 用の検体も評価した。

Figure 2-3　　試験デザイン（C2101 試験）



Source：5.3.3.1-3-C2101 試験-Figure 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：約 5 名
目標完了被験者数：4 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

スクリーニング時の既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査により健康状態良好と判定された 19～55 歳の男性を対象とした。

用量及び投与方法

^{14}C 標識 LCI699 50 mg カプセルとして供給され，空腹時に単回経口投与した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 21 日間
投与期：31 日間（最終投与後 30 日間の安全性追跡期間を含む）

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査），バイタルサイン，診察，及び心電図

PK

血液，血漿，尿，及び糞中の総放射能は，液体シンチレーションカウンターにより測定した。血漿中 LCI699 濃度は LC-MS/MS 法を用いて測定した。LCI699 濃度は ng/mL 単位で提示した。血液中及び血漿中総放射能と血漿中 LCI699 濃度の PK パラメータは，ノンコンパートメント法により決定した。

PK パラメータ：Cmax，Tmax，T1/2，Tlast，AUClast，AUCinf，CL/F，及び Vz/F

統計手法

（1）解析対象集団

- FAS：本試験に組み入れられたすべての被験者
- SAF：^{14}C 標識 LCI699 の投与を受け，ベースライン後に有効な安全性評価を 1 回以上受けたすべての被験者
- PAS：^{14}C 標識 LCI699 の投与を受け，投与後 4 時間以内に嘔吐がなく，評価可能な PK プロファイルが得られたすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

有害事象の集計は SAF を，有害事象及びその他の検査値の一覧は FAS を解析対象集団として提示した。

有害事象の標準化に際し MedDRA version 16.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。重症度は，NCI-CTCAE 第 3.0 版を用いて評価し，該当する有害事象が CTCAE にない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で評価した。有害事象の集計には治験薬投与開始から最終投与 30 日後までに発現した事象を含め，発現被験者数とその割合を，SOC 別，PT 別，及び治験薬との関連別に要約した。臨床検査値は基準値範囲外の値又は CTCAE で Grade 2 以上の値にフラグを付し，一覧に示した。バイタルサイン及び心電図は，基準値範囲外の値，又は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した異常値にフラグを付し，一覧に示した。

（4）PK

PK パラメータに関する正式な統計解析は行わなかった。血漿中 LCI699 の PK データは，PAS を用いて記述統計量で提示した。

試験成績

本試験には 5 名の被験者が登録され，全被験者が治験実施計画書に従って治験薬の投与を受けて試験を完了した。全被験者が FAS，SAF，及び PAS に含まれた。登録された被験者の年齢中央値（範囲）は 30（20.0～39.0）歳であった。既往歴／合併症はなく，すべての被験者が非喫煙者で，喫煙歴及びタバコ製品の使用歴もなかった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

- 有害事象は 4/5 名（80.0%）に発現し，PT 別では血便排泄（3 名，60.0%）が最も多くみられ，外耳道紅斑，眼充血，悪心，適用部位紅斑，血管穿刺部位疼痛，頭痛及び痂皮が各 1 名（20%）に発現した。いずれの有害事象も Grade 1（軽度）であった。治験薬との関連を否定できない有害事象は，1/5 名（20.0%）に発現し，PT 別では悪心であった。
- 本試験で死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- 臨床検査値，バイタルサイン，又は心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

PK の結果

（1）PK

血液中及び血漿中総放射能，並びに血漿中 LCI699 に関する主な PK パラメータを Table 2-6～Table 2-8 に示す。

Table 2-6　健康男性被験者に ^{14}C 標識 LCI699 50 mg を単回経口投与したときの血液中総放射能の PK パラメータ（C2101 試験）

被験者	Cmax (ngEq/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	Tlast (h)	AUClast (ngEq·h/mL)	AUCinf (ngEq·h/mL)
C2101-1001-00004	419	4.0	20.3	72	12000	13400
C2101-1001-00017	466	2.0	19.1	72	13400	14500
C2101-1001-00024	413	1.5	20.2	72	10700	11800
C2101-1001-00030	501	4.0	21.1	96	14900	15800
C2101-1001-00039	446	4.0	19.1	72	12300	13400
平均値	449	na	20.0	na	12700	13800
中央値	446	4.0	20.2	72	12300	13400

被験者	Cmax (ngEq/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	Tlast (h)	AUClast (ngEq·h/mL)	AUCinf (ngEq·h/mL)
SD	36.0	na	0.85	na	1580	1460
CV%	8.00	na	4.30	na	12.5	10.6

Source：5.3.3.1-3-C2101 試験-Table 11-3

Table 2-7 健康男性被験者に ^{14}C 標識 LCI699 50 mg を単回経口投与したときの血漿中総放射能の PK パラメータ（C2101 試験）

被験者	Cmax (ngEq/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	Tlast (h)	AUClast (ngEq·h/mL)	AUCinf (ngEq·h/mL)
C2101-1001-00004	491	4.0	25.7	96	15800	16900
C2101-1001-00017	515	1.5	17.1	72	14000	14800
C2101-1001-00024	474	1.5	33.6	96	13200	14700
C2101-1001-00030	558	4.0	21.4	96	17500	18500
C2101-1001-00039	491	4.0	20.7	96	14900	15700
平均値	506	na	23.7	na	15100	16100
中央値	491	4.0	21.4	96	14900	15700
SD	32.6	na	6.29	na	1670	1570
CV%	6.50	na	26.5	na	11.1	9.70

Source：5.3.3.1-3-C2101 試験-Table 11-4

Table 2-8 健康男性被験者に ^{14}C 標識 LCI699 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 LCI699 の PK パラメータ（C2101 試験）

被験者	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	Tlast (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
C2101-1001-00004	253	4.0	3.98	48	2840	2840	17.6	101
C2101-1001-00017	351	2.0	7.01	96	3530	3530	14.2	143
C2101-1001-00024	326	1.5	50.9	168	3170	3180	15.7	1150
C2101-1001-00030	334	2.0	3.53	48	2800	2800	17.8	91
C2101-1001-00039	299	2.0	3.86	48	2920	2920	17.1	95
平均値	313	na	13.9	na	3050	3050	16.5	317
中央値	326	2.0	3.98	48	2920	2920	17.1	101
SD	38.2	na	20.7	na	302	303	1.53	468
CV%	12.2	na	na	na	9.90	9.90	9.30	148

Source：5.3.3.1-3-C2101 試験-Table 11-6

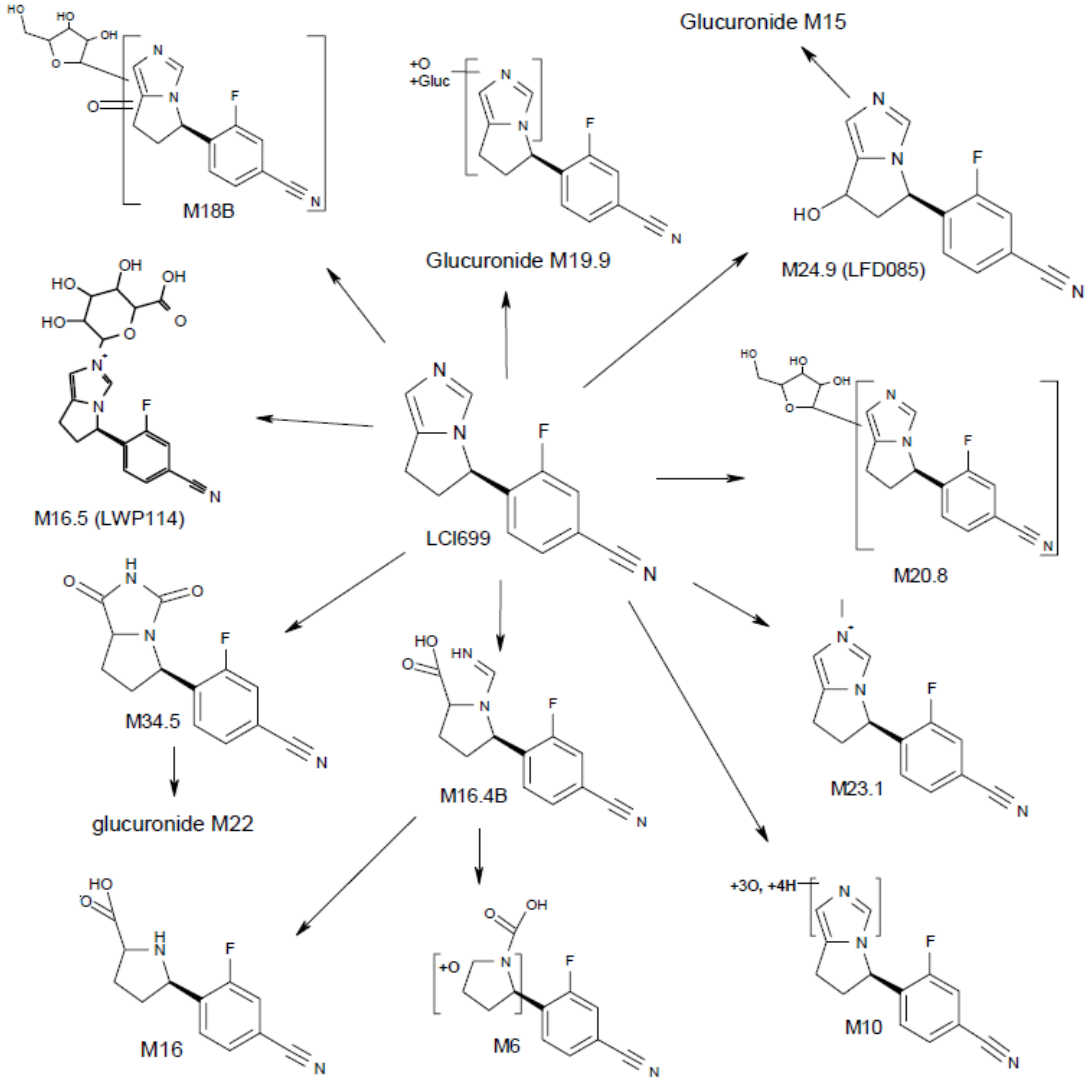
マスバランス

いずれの被験者も尿及び糞中への放射能の回収率は高く（86.5%以上），投与量の 92.2% ± 4.46%であった。LCI699 の放射能の大部分は尿中に排泄され（平均値：投与量の 90.6%），糞中に排泄された量はわずかであった（平均値：投与量の 1.58%）。尿中の LCI699 未変化体の量はわずかであった（平均値：投与量の 5.19%）。

代謝

ヒトにおいて LCI699 は広範に代謝された。主要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 の生成（投与量の 17.3%），(ii）ピロリジン環の水酸化による M24.9 の生成（投与量の 10.8%），(iii）N-メチル化による M23.1 の生成（投与量の 4.35%），（iv）リボース抱合による M20.8 の生成（投与量の 2.28%）。その他の第 1 相代謝反応は，イミダゾール環の代謝による M34.5（血漿中に最も多く存在する代謝物）の生成であった。代謝物 M34.5 は尿中にそのまま（投与量の 0.81%）及びグルクロン酸抱合体 M22（投与量の 12.6%）として排泄された。イミダゾール環の代謝によって以下の代謝物も生成した：M6，M10，M16，及び M16.4B（合計で投与量の 10.5%）。上記の生体内変化のさまざまな組み合わせも観察された。

Figure 2-4　　LCI699 のヒトでの推定代謝経路（C2101 試験）



Source：5.3.3.1-3-C2101 試験-Figure 11-13

2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

2.3 内因性要因を検討した PK 試験

2.3.1 C2103 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.3-1-C2103 試験

試験の標題

A Phase I, open-label, multi-center, single dose, parallel group study to evaluate the pharmacokinetics and safety of LCI699 in subjects with impaired hepatic function compared to subjects with normal hepatic function

治験実施医療機関

計 3 医療機関（米国）

試験期間

2015 年 4 月 21 日（最初の被験者の最初の来院日）～2016 年 5 月 19 日（最後の被験者の最後の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 肝機能障害（Child-Pugh；軽度，中等度，重度）を有する被験者に LCI699 を単回投与したときの PK を，正常な肝機能を有する被験者（健康被験者）と比較して評価する。

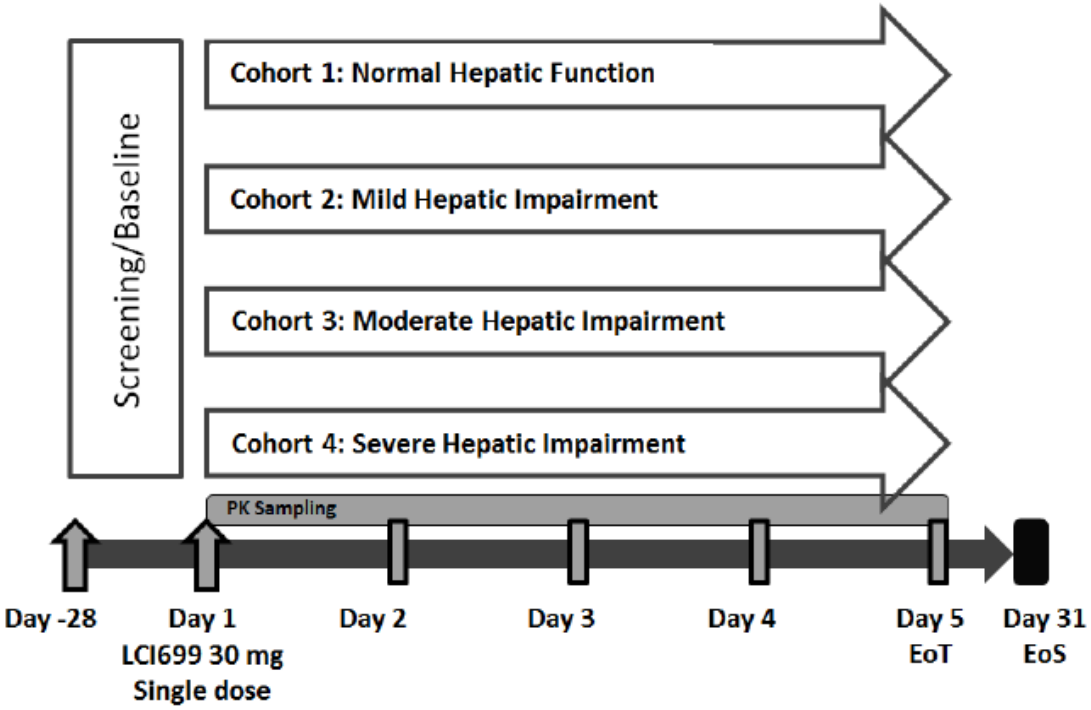
副次目的

- 肝機能パラメータと PK の関係を評価する。
- 異なる重症度の肝機能障害を有する被験者における LCI699 の安全性を評価する。

試験方法

本試験は，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。

Figure 2-5　　試験デザイン（C2103 試験）



Source：5.3.3.3-1-C2103 試験-Figure 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：約 36 名（軽度，中等度，重度の肝機能障害患者がそれぞれ各 6 名，及び肝機能障害患者に年齢，性別，体重，人種をマッチングした健康被験者が約 18 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

- 18～75 歳の男性又は女性（不妊又は閉経後）
- BMI が 18～38 kg/m^2 かつ体重が 50 kg 以上

健康被験者（コホート 1）：

- スクリーニング時の既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査に基づき治験責任（分担）医師（以下，治験担当医師）が健康と判定した者
- 治験担当医師が臨床上問題とならないと判定し，かつ治験依頼者が承認した場合を除き，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）がすべて基準値範囲内にある者

Child-Pugh 分類 A，B，C の被験者（コホート 2～4）：

- Child-Pugh 分類 A（軽度），B（中等度），C（重度）に該当する肝機能障害を有する者
- 画像検査又は病理組織学的検査で確認された安定した肝硬変を有する者

- 安定した肝硬変の臨床診断に一致する身体症状（触診での肝臓の硬化，脾腫，腹水，黄疸，クモ状血管腫，手掌紅斑，耳下腺肥大，精巣萎縮，女性化乳房等）を認める者

主要な除外基準

- LCI699 又は治験薬の薬効分類と関係のある薬剤に対する既知の過敏症又は不耐性の既往を有する者
- 試験登録前 3 ヵ月間のグルココルチコイドの全身投与歴を有する者
- 薬物の吸収，分布，代謝，又は排泄を有意に変化させる可能性のある外科的又は内科的状態（門脈大循環短絡術等）を有する者
- CYP3A4/5 の強い誘導剤を服用している者

健康被験者（コホート 1）：

- 肝機能検査値異常，B 型肝炎表面抗原陽性，又は C 型肝炎検査陽性で示される肝疾患又は肝損傷の臨床所見を有する者
- 心血管疾患の既往（虚血性心疾患，心不全等）を有する者
- 投与前 14 日以内の医療用又は一般用医薬品の使用者

Child-Pugh 分類 A，B，C の被験者（コホート 2～4）：

- 投与前 3 ヵ月以内の Grade 2 以上の脳症の症状又は既往，重度の腹水，INR が 3 超，又は総ビリルビンが 6 mg/dL 超の臨床所見を有する者
- 腎機能障害の既往又は合併症あるいは内因性の腎疾患がなく，クレアチニンクリアランス < 50 mL/min，血中尿素窒素異常値，尿成分異常（アルブミン尿等），又は血清クレアチニン > 1.5 mg/dL である者
- 心不全の既往がある者

用量及び投与方法

LCI699 は 10 mg のフィルムコート錠として供給され，30 mg を空腹時に単回経口投与した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 28 日間

投与期：31 日間（最終投与後 30 日間の安全性追跡期間を含む）

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査），心電図，バイタルサイン，健康状態，及び体重

PK

PK の主要評価項目：Cmax，AUClast，及び AUCinf

PK の副次評価項目：Tmax，T1/2，CL/F，及び Vz/F

統計手法

（1）解析対象集団

- FAS：治験薬の投与を受けたすべての被験者
- SAF：治験薬の投与を受けたすべての被験者
- PAS：計画した用量の治験薬の投与を受け，投与 4 時間後まで嘔吐がなく，1 つ以上の主要 PK パラメータ（Cmax，AUClast，及び AUCinf）の算出に十分な PK 濃度データが得られたすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

有害事象の集計は SAF を解析対象集団として提示した。有害事象の標準化に際し MedDRA version 19.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版を用いて評価した。有害事象の集計には治験薬投与開始から最終投与 30 日後又は試験終了（いずれか遅い方）までに発現した事象を含め，発現被験者数とその割合をコホート別，SOC 別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。臨床検査値，バイタルサイン，心電図は各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，被験者ごとの各評価時点の実測値について，基準値範囲外の値，又は臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した異常値にフラグを付し，一覧に示した。

（4）PK

対数変換した LCI699 の PK パラメータ（Cmax，AUClast，AUCinf）を，各コホート（健康被験者，軽度，中等度，重度）を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。軽度，中等度，重度の肝機能障害患者を"test"，健康被験者を"reference"とした。各"test"と"reference"間の平均差の点推定値とその 90% CI を算出した。幾何平均比とその 90% CI は，"test"と"reference"間の平均差の点推定値とその 90% CI の逆対数をとることによって算出した。

LCI699 の PK パラメータ（Cmax，AUClast，AUCinf）に対するベースライン時の共変量（性別，年齢，体重等）の影響を検討した。

治験実施計画書から逸脱した被験者（3 ヵ月超開いたままになったボトルに入っていた薬剤を投与された被験者）を除外して，主要 PK パラメータ（Cmax，AUClast，AUCinf）の感度分析を行った。

解析はすべて，特に記載しない限り PAS を用いて実施した。すべてのデータは，FAS を用いて肝機能障害コホート別に一覧表にした。

試験成績

本試験には 33 名が登録され，その内訳は，健康被験者に 10 名，軽度及び中等度肝機能障害患者に各 8 名，重度肝機能障害患者に 7 名であった。33 名中 1 名（3.0%）が試験を中止したが，他 32 名（97.0%）は試験を完了した。試験を中止した被験者は，健康被験者の 1 名であり，中止理由は同意撤回であった。

全被験者（33 名）は治験薬を投与され，FAS 及び SAF となった。また，健康被験者の 1 名を除く 32 名が PAS となった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

- LCI699 30 mg の単回経口投与時の忍容性は，健康被験者及び軽度から重度の肝機能障害患者において良好であった。
- 有害事象は健康被験者で 2/10 名（20.0%），軽度肝機能障害患者で 1/8 名（12.5%），中等度肝機能障害患者で 2/8 名（25.0%），重度肝機能障害患者で 4/7 名（57.1%）に発現した（Table 2-9）。治験薬との関連を否定できない有害事象は健康被験者で 2/10 名（20.0%），軽度肝機能障害患者で 1/8 名（12.5%）に発現し，中等度又は重度肝機能障害患者では認められなかった。PT 別では健康被験者で悪心，嘔吐，頭痛（各 1 名）で，軽度肝機能障害患者で浮動性めまい（1 名）であった。
- 本試験で死亡は認められなかった。
- 重篤な有害事象は健康被験者及び軽度肝機能障害患者では認められず，中等度肝機能障害患者で 1/8 名（12.5%），重度肝機能障害患者で 1/7 名（14.3%）に発現した。PT 別では中等度及び重度の肝機能障害患者で，それぞれ食道静脈瘤出血，直腸出血であった。これらの事象はいずれも治験薬との関連を否定され，食道静脈瘤出血は，非薬物療法により発現日当日に消失し，直腸出血は，処置をすることなく消失した。
- 投与中止に至った有害事象はいずれのコホートでも認められなかった。

Table 2-9 有害事象発現被験者数及び発現率（C2103 試験，SAF）

SOC PT	Normal (N = 10) n (%)	Mild (N = 8) n (%)	Moderate (N = 8) n (%)	Severe (N = 7) n (%)	All Subjects (N = 33) n (%)
合計	2 (20.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (57.1)	9 (27.3)
胃腸障害	1 (10.0)	0	2 (25.0)	2 (28.6)	5 (15.2)
悪心	1 (10.0)	0	0	0	1 (3.0)
嘔吐	1 (10.0)	0	0	0	1 (3.0)
下痢	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.0)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.0)
食道静脈瘤出血	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.0)
直腸出血	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.0)
臨床検査	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.0)
血中カリウム減少	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.0)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.0)
2 型糖尿病	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.0)
神経系障害	1 (10.0)	1 (12.5)	0	0	2 (6.1)
頭痛	1 (10.0)	0	0	0	1 (3.0)
浮動性めまい	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.0)

Source：5.3.3.3-1-C2103 試験-Table 14.3.1-1.1

SOC はアルファベット順に，PT は発現率の降順に表示した。

同一被験者で同一の SOC に該当する事象が複数発現した場合は，1 名としてカウントした。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- 治験薬投与後に新たに発現した又は悪化した Grade 3 の臨床検査値異常が 2 名で認められ，その内訳はカリウム値減少（重度肝機能障害患者），ナトリウム値減少（軽度肝機能障害患者）が各 1 名であった。Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。
- バイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 健康被験者並びに軽度及び重度肝機能障害患者で注目すべき QTcF 間隔が認められたが，いずれも臨床的に意味のある変化ではなかった。

PK の結果

（1）PK

PK データの解析から，軽度肝機能障害患者に LCI699 を投与したときの曝露量は健康被験者と同程度であった。中等度及び重度肝機能障害患者では健康被験者に比べて，AUC がそれぞれ約 1.4 倍及び 2.6 倍に増加した。Cmax は，中等度及び重度肝機能障害患者で健康被験者に比べて約 0.8 倍に低下した。

LCI699 の Cmax，AUCinf，及び AUClast の幾何平均比（90% CI）は以下のとおりであった。

- 軽度／健康被験者の比は，それぞれ 0.912（0.645，1.29），0.860（0.569，1.30），0.869（0.569，1.33）であった。
- 中等度／健康被験者の比は，それぞれ 0.846（0.598，1.20），1.44（0.950，2.18），1.45（0.953，2.22）であった。
- 重度／健康被験者の比は，それぞれ 0.798（0.557，1.14），2.66（0.557，1.14），2.64（1.70，4.09）であった。

2.3.2 C2104 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.3-2-C2104 試験

試験の標題

A Phase I, open-label, multi-center, single dose, parallel group study to evaluate the pharmacokinetics and safety of LCI699 in subjects with varying degrees of impaired renal function compared to subjects with normal renal function

治験実施医療機関

計 2 医療機関（ドイツ，ブルガリア）

試験期間

2015 年 11 月 6 日（最初の被験者の最初の来院日）～2016 年 3 月 21 日（最後の被験者の最後の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 異なる重症度の腎機能障害が LCI699 の主要 PK パラメータに及ぼす影響を，正常な腎機能を有する被験者（健康被験者）と比較して評価する。

副次目的

- 異なる重症度の腎機能障害が LCI699 の副次 PK パラメータに及ぼす影響を評価する。
- 異なる重症度の腎機能障害を有する被験者に LCI699 を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

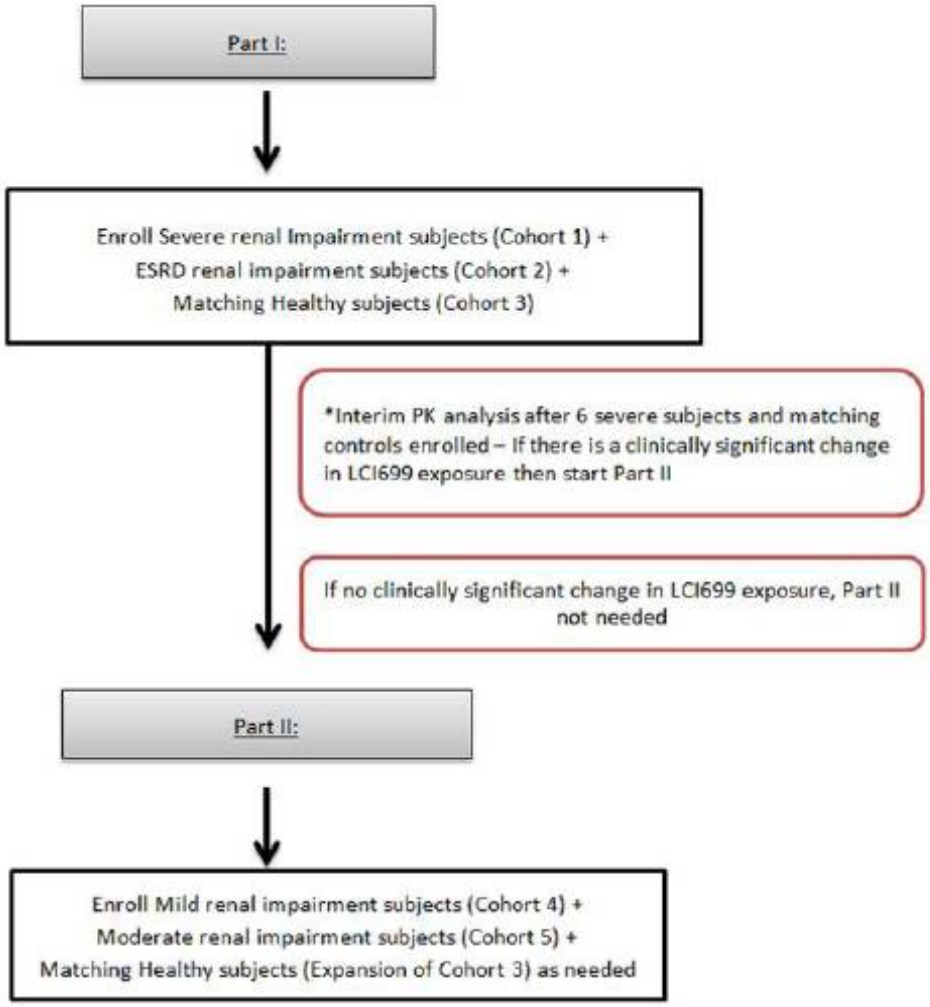
試験方法

本試験は，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。

本試験のパート I では，重度腎機能障害患者（コホート 1），末期腎不全患者（コホート 2），及びマッチングした健康被験者（コホート 3）を組み入れ，腎機能障害が LCI699 の PK に及ぼす影響を評価した。本試験のパート II（軽度腎機能障害患者，中等度腎機能障害患者，及びマッチングした健康被験者）は，PK の中間解析結果から，重度腎機能障害患者において健康被験者との比較で LCI699 の曝露量に臨床的に意味のある変化（AUClast 及び AUCinf の 50%以上の変化と安全性評価の検討）が認められた場合にのみ開始することとした。

重度腎機能障害患者及び健康被験者のそれぞれ 6 名が本試験を完了した後に実施した中間解析では，重度腎機能障害患者と健康被験者との LCI699 の曝露量（AUClast 及び AUCinf の両方）の差は 50%未満となり，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，軽度及び中等度の腎機能障害患者を対象とする本試験のパート II は実施しなかった。

Figure 2-6　　試験デザイン（C2104 試験）



Source：5.3.3.3-2-C2104 試験-Figure 9-1

* : 中間解析の時点までに組み入れられたすべての末期腎不全患者（ESRD）を解析に含めた。

目標被験者数

目標組入れ被験者数：48 名（各重症度の腎機能障害患者 6 名で計 24 名，腎機能障害患者に年齢，性別，体重，人種をマッチングした健康被験者 24 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験は，年齢 18～75 歳，体重 50 kg 以上，BMI 18～35 kg/m^2 の男女を対象とした。進行性の腎機能低下を示唆する所見を認めず，腎疾患の病態が安定している者［腎疾患の病態が安定しているとは，試験組入れ前の 12 週間に推算糸球体濾過量（eGFR）が 90 mL/min 未満で安定している等，顕著な変化が認められない場合と定義した］，並びに，腎機能障害を除き，慢性疾患（糖尿病，高血圧等）の病態が安定しており，適切に管理されている者を組み入れた。

主要な除外基準として，腎機能障害以外で薬物の吸収，分布，代謝，又は排泄を大きく変化させる可能性がある外科的又は内科的疾患の既往等を設定した。投与前 1 ヵ月以内に持続中のアルコール又は薬物乱用がみられるか，スクリーニング及びベースライン評価で実施した臨床検査によりそのような乱用の所見が認められた者，並びにスクリーニング時の 12 誘導心電図検査で QTcF が男性では 450 ms 超，女性では 460 ms 超となった者は除外した。糖尿病（1 型又は 2 型）の既往を有するかスクリーニング時の血糖値が 125 mg/dL を超える患者とカリウム値が基準値上限を上回る者も除外した。

eGFR（Modification of Diet in Renal Disease Study の式）に加えて，標準化された分析法（kinetic alkaline picrate 法）でベースライン来院時に測定した血清クレアチニン濃度から算出した absolute GFR（体表面積による補正なし）に基づき，被験者を米国食品医薬品局（2010 年）及び欧州医薬品庁（2014 年）の腎機能分類に従った腎機能の程度（正常，重度，末期腎不全）で分類して，腎機能障害コホートと対照コホート（健康被験者）に組み入れた。

用量及び投与方法

LCI699 は 10 mg のフィルムコート錠として供給され，30 mg を空腹時に単回経口投与した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 28 日間

投与期：4 日間

追跡期：30 日間

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，及び eGFR

PK/PD

PK の主要評価項目：Cmax，AUClast，AUCinf，CL/F，及び CLr

PK の副次評価項目：Tmax，T1/2，Vz/F，及び Ae0-t

統計手法

（1）解析対象集団

- FAS：治験薬の投与を受けたすべての被験者
- SAF：治験薬の投与を受けたすべての被験者
- PAS：計画した用量の LCI699 の投与を受け，投与 4 時間後まで嘔吐がなく，1 つ以上の主要 PK パラメータ（血漿中 PK パラメータ：Cmax，AUClast，AUCinf，CL/F；尿中 PK パラメータ：CLr）の算出に十分な PK 濃度データが得られたすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

有害事象の集計は SAF を，有害事象及びその他の検査値の一覧は FAS を解析対象集団として提示した。

有害事象の標準化に際し MedDRA version 19.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版を用いて評価した。有害事象の集計には治験薬投与開始から最終投与 30 日後又は試験終了（いずれか遅い方）までに発現した事象を含め，各腎機能コホートの発現被験者数とその割合を SOC 別，PT 別，重症度別に要約した。臨床検査値は，NCI-CTCAE 第 4.03 版に記載のある項目は Grade 分類に基づき判定し，ベースラインから最悪 Grade へのシフトテーブルを提示した。NCI-CTCAE 第 4.03 版に記載のない項目は，基準範囲に基づいて低値，正常値，及び高値を判定した。バイタルサイン及び心電図は，基準値範囲外の値，又は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した異常値にフラグを付し，一覧に示した。

（4）PK

腎機能コホート（健康被験者，重度，末期腎不全）を固定効果とした線形モデルを，対数変換した主要 PK パラメータ（Cmax，AUCinf，AUClast，CL/F，CLr）に当てはめた。重度及び末期腎不全を”test”，健康被験者を”reference”とした。各”test”と”reference”（test-reference）との最小二乗平均の差の点推定値とその 90% CI を算出した。幾何平均比とその 90% CI は，それぞれの”test”と”reference”間の最小二乗平均の差の点推定値とその 90% CI を逆対数変換することにより導出した。正式な統計学的仮説の検定は行わなかった。

試験成績

本試験には 15 名（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）が登録され，全被験者が治験実施計画書の計画どおりに LCI699 30 mg の単回投与を受け，本試験を完了した。15 名の全被験者が FAS，SAF，及び PAS に含まれた。被験者の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は，概ね 3 つのコホート間で類似していたが，体重だけは末期腎不全患者（中央値：70.00 kg，範囲：53.0～88.0 kg）と健康被験者（中央値：77.20 kg，範囲：

54.8～94.4 kg）の間で違いが認められた。個々の被験者は，どちらの分類法（eGFR に基づく分類法と absolute GFR に基づく分類法）でも同じ腎機能カテゴリーに分類された。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

- 有害事象は健康被験者では発現はなかった。有害事象は重度腎機能障害患者で 2/6 名（33.3%），末期腎不全患者で 2/3 名（66.7%）に発現し，PT 別では重度腎機能障害患者では，血中クレアチニン増加，低血糖，及び低血圧が各 1 件，末期腎不全患者では，血中クレアチニン増加，血中クレアチン増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，及び血中尿酸増加が各 1 件であった。いずれの有害事象も Grade 1 であった。また治験薬との関連を否定できない有害事象は，末期腎不全患者のみで 1/3 名（33.3%）に発現し，PT 別では血中クレアチニン増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。
- 本試験で死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象はいずれのコホートでも認められなかった。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- 各コホートのいずれの被験者も，臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

PK の結果

（1）PK

重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者の Cmax は健康被験者と比べてわずかに低かったものの，LCI699 の曝露量は 3 つの腎機能コホートで同程度であった。CL/F 値は 3 つの腎機能コホート間で同程度であった。重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者の CLr は，健康被験者と比べて低かった。

LCI699 の Cmax，AUCinf，AUClast，CL/F，及び CLr の幾何平均比（90% CI）は以下のとおりであった。

- 末期腎不全／健康被験者の比較で，それぞれ 0.824（0.641，1.06），0.992（0.731，1.35），0.989（0.727，1.35），1.01（0.743，1.37），及び 0.378（0.161，0.888）
- 重度腎機能障害／健康被験者の比較で，それぞれ 0.899（0.732，1.10），0.964（0.751，1.24），0.961（0.747，1.24），1.04（0.809，1.33），及び 0.557（0.277，1.12）

2.4 外因性要因を検討した PK 試験

2.4.1 C2102 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.4-1-C2102 試験

試験の標題

An open-label, fixed sequence investigation of the effects of LCI699 on the pharmacokinetics of CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5 substrates using a modified Cooperstown cocktail in healthy adult subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の最初の来院日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最後の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康成人被験者を対象として，modified Cooperstown cocktail を用いた CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5 基質の PK に対する LCI699 の影響を評価する。

副次目的

- 健康成人被験者を対象として，LCI699 の投与下又は非投与下で CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5 の基質とその主要代謝物の PK 曝露量を評価する。
- 健康成人被験者に LCI699 50 mg を単回投与したときの PK 曝露量を評価する。
- 健康成人被験者を対象として，modified Cooperstown cocktail を用いた CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5 基質を併用投与したときの LCI699 の安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，健康成人被験者を対象として，modified Cooperstown cocktail を用いた 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。

本試験では 2 つの投与期を設定した。投与期 1 の投与日（1 日目）には，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，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。

Figure 2-7　　試験デザイン（C2102 試験）



Source：5.3.3.4-1-C2102 試験-Figure 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：20 名

目標完了被験者数：18 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準：スクリーニング時の既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査に基づき治験責任（分担）医師が概ね健康状態良好と判定され，BMI が 18～33 kg/m^2，18～55 歳の健康成人男性又は女性を対象とした。

除外基準：以下のいずれかの基準に該当する患者は対象から除外した。

- トルサード　ド　ポアントの危険因子
- 臨床上問題となる心疾患，心電図異常，又は不整脈の合併症
- QT が延長する随伴疾患
- 急性又は慢性気管支攣縮性疾患の最近（過去 3 年以内）の既往歴，あるいは再発歴
- 過去 5 年以内の治療又は未治療のいずれかの器官系の悪性腫瘍歴（限局性皮膚基底細胞癌を除く）
- 肝機能検査異常を示す肝疾患又は肝損傷
- 腎機能障害の既往歴又は合併症
- 免疫不全症の既往歴
- B 型肝炎表面抗原（HBsAg）又は C 型肝炎検査陽性

用量及び投与方法

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

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 21 日間

投与期：10 日間（1 日目及び 8 日目に治験薬投与）

追跡期：28 日間

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，及び特殊検査（食事記録，妊娠検査，アルコール検査，薬物スクリーニング，尿中コチニン，及び心臓専門医の診察）

PK

PK の主要評価項目：

- プローブ基質カクテルを単剤投与又は LCI699 と併用投与したときの，CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5 の 4 つのプローブ基質（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）の AUClast，AUCinf，及び Cmax

PK の副次評価項目：

- プローブ基質カクテルを単剤投与又は LCI699 と併用投与したときの，CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5 の基質（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）の PK パラメータ（AUC0-48h，Tmax，T1/2，CL/F，及び Vz/F），代謝物（それぞれパラキサンチン，5-ヒドロキシオメプラゾール，デキストロルファン，及びヒドロキシミダゾラム）の PK パラメータ（AUClast，AUCinf，Cmax，及び AUC0-48h）及び代謝物比（代謝物／プローブ基質の AUC0-48h の比）［（代謝物／プローブ基質の AUC0-48h の比）に（親化合物の分子量／代謝物の分子量）を乗じる］
- LCI699 の PK パラメータ（AUClast，AUCinf，Cmax，Tmax，T1/2，CL/F，及び Vz/F）

薬理遺伝学

本試験の PK 結果に基づき，薬理遺伝学的解析は必要ではないと判断された。

統計手法

（1）解析対象集団

- FAS：本試験に組み入れられたすべての被験者
- SAF：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- PAS：

- プローブ基質：投与期 1 又は投与期 2 で計画された投与を受け，治験薬投与の 4 時間以内に嘔吐がなく，1 期以上で 1 つ以上の評価可能な主要 PK パラメータを決定するために十分な PK 濃度データが得られたすべての被験者
- LCI699：投与期 2 で計画された投与を受け，治験薬投与の 4 時間以内に嘔吐がなく，1 つ以上の評価可能な PK 濃度データが得られたすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

有害事象の集計は SAF を，有害事象及びその他の検査値の一覧は FAS を解析対象集団として提示した。

有害事象の標準化に際し MedDRA version 16.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り， PT を記載した。重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版を用いて評価した。有害事象の集計には治験薬投与開始から最終投与 30 日後までに発現した事象を含め，発現被験者数とその割合を SOC 別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。臨床検査値は，NCI-CTCAE に記載のある項目は Grade 分類に基づき判定し，ベースラインから最悪 Grade へのシフトテーブルを提示した。NCI-CTCAE に記載のない項目は，基準範囲に基づいて低値，正常値，及び高値を判定した。バイタルサイン及び心電図は，基準値範囲外の値，又は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した異常値にフラグを付し，一覧に示した。

（4）PK

主要目的に関する PK パラメータの統計解析は，PAS を用いて各プローブ基質について個別に実施した。

LCI699 の併用投与が CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5 の基質の PK に及ぼす影響を検討するために，モデルに基づく統計解析を行い，各プローブ基質（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）の単回投与時の PK を，LCI699 50 mg 単回投与の併用時と非併用時で比較した。CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5 の基質（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）の単回投与時の PK パラメータ（AUClast，AUCinf，及び Cmax）を対数変換して，各プローブ基質について個別に線形混合効果モデルにより解析した。モデルには，投与（プローブ基質単独，プローブ基質 + LCI699 50 mg）を固定効果，被験者を変量効果として含めた。薬物相互作用の解析では，併用投与（プローブ基質 + LCI699）を”test”（分子），プローブ基質単独を”reference”（分母）とした。最小二乗平均での投与群間の差の点推定値とその 90% CI を算出し，逆対数をとって”test” : ”reference”の幾何平均比（PK パラメータ）（プローブ基質 + LCI699 50 mg／プローブ基質単独）の点推定値及び 90% CI を算出した。

試験成績

本試験には 20 名が登録され，いずれの被験者にも治験薬が 1 回以上投与された。20 名中 1 名（5.0%）が同意撤回により試験を中止したが，残る 19 名（95.0%）は試験を完了した。20 名の全被験者が FAS 及び SAF となった。LCI699 の PAS は 19 名，各プローブ基質の PAS はいずれも 20 名であった。被験者の年齢の中央値（範囲）は 41.5（27～55）歳であった。被験者のほとんどが白人（95%）で，男女の被験者数は同数であった（各 10 名）。BMI の平均値（SD）は 24.42 kg/m^2（2.878）であった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

- 有害事象は 8/20 名（40.0%）に発現した。PT 別では疲労（3 名，15.0%）が最も多くみられ，次いで浮動性めまい（2 名，10.0%），頭痛，下痢，鼓腸，表在性異物，背部痛（各 1 名，5.0%）の順であった。Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。治験薬との関連を否定されない有害事象は 6/20 名（30.0%）に発現し，PT 別では，疲労（3 名，15.0%）が最も多くみられ，次いで浮動性めまい（2 名，10.0%），下痢及び鼓腸（各 1 名，5.0%）の順であった。
- 本試験で死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 報告された有害事象は，LCI699 及びプローブ基質（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）での既知の有害事象と類似しており，LCI699 とカフェイン，オメプラゾール，デキストロメトルファン，及びミダゾラムの併用時の安全性プロファイルは忍容可能であった。また，重大な安全性上の懸念は認められなかった。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- 臨床検査値では，Grade 2 のクレアチンキナーゼ増加（ベースライン：66.8 U/L，投与期終了時 536.1 U/L）が 1 名に認められたが，それ以外に臨床的に意味のある変化は認められなかった。また，バイタルサイン，及び心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

PK の結果

（1）PK

カフェイン 100 mg に LCI699 50 mg を併用投与したとき，カフェインの曝露量が 2.54 倍（154%）［AUCinf：2.54 倍；90% CI（2.34，2.75），AUClast：2.33 倍；90% CI（2.10，2.59）］に増加した。Cmax への影響はほとんど認められず［Cmax の増加は 1.07 倍；90% CI（0.988，1.15）］，カフェインの吸収速度に変化は認められなかった。また，代謝物比が 62%低下したことから，LCI699 は CYP1A2 の中程度の阻害剤であることが裏付けられた。

オメプラゾール 20 mg に LCI699 50 mg を併用投与したとき，オメプラゾールの曝露量が増加した。AUC は 1.86 倍（86%）［AUCinf : 1.86 倍 ; 90% CI（1.61，2.15），AUClast : 1.91 倍 ; 90% CI（1.74，2.11）］，Cmax は 1.61 倍（61%）［90% CI（1.40，1.84）］に増加したほか，代謝物比が 21%低下したことから，LCI699 は CYP2C19 の弱～中程度の阻害剤であることが示唆された。

デキストロメトルファン 30 mg に LCI699 50 mg を併用投与したとき，デキストロメトルファンの曝露量が増加した。AUC は 1.54 倍（54%）［AUCinf : 1.54 倍 ; 90% CI（1.40，1.69），AUClast : 1.48 倍 ; 90% CI（1.34，1.63）］，Cmax は 1.35 倍（35%）［90% CI（1.21，1.50）］に増加したほか，代謝物比が 36%低下したことから，LCI699 は CYP2D6 の弱い阻害剤であることが示唆された。

ミダゾラム 2 mg（2 mg/mL 懸濁液 1 mL）に LCI699 50 mg を併用投与したとき，ミダゾラムの曝露量が増加した。AUC は 1.5 倍（50%）［AUCinf : 1.50 倍 ; 90% CI（1.41，1.59），AUClast : 1.50 倍 ; 90% CI（1.41，1.60）］，Cmax は 1.47 倍（47%）［90% CI（1.32，1.62］）に増加したほか，代謝物比が 14%低下したことから，LCI699 は CYP3A4/5 の弱い阻害剤であることが示唆された。

本試験で認められた LCI699 の吸収速度［Tmax の中央値が 1.53 時間，Cmax の幾何平均（CV%）が 392 ng/mL（21.4%）］及び曝露量［AUCinf の幾何平均（CV%）が 3430 ng·h/mL（30.2%）］は，他の試験成績と一致していた。

2.4.2 C2108 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.4-2-C2108 試験

試験の標題

An open-label, three period fixed sequence study to evaluate the effects of LCI699 (osilodrostat) on the pharmacokinetics of a monophasic oral contraceptive (OC) in healthy female subjects receiving cortisol supplementation

治験実施医療機関

1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の最初の来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最後の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- コルチゾール補充療法の併用下で，健康成人女性に経口避妊薬［エチニルエストラジオール（EES）30 µg 及びレボノルゲストレル（LVG）150 µg を含有する］を単回投与したときの PK に対する LCI699 30 mg の反復投与（1 日 2 回，12 日間）の影響を評価する。

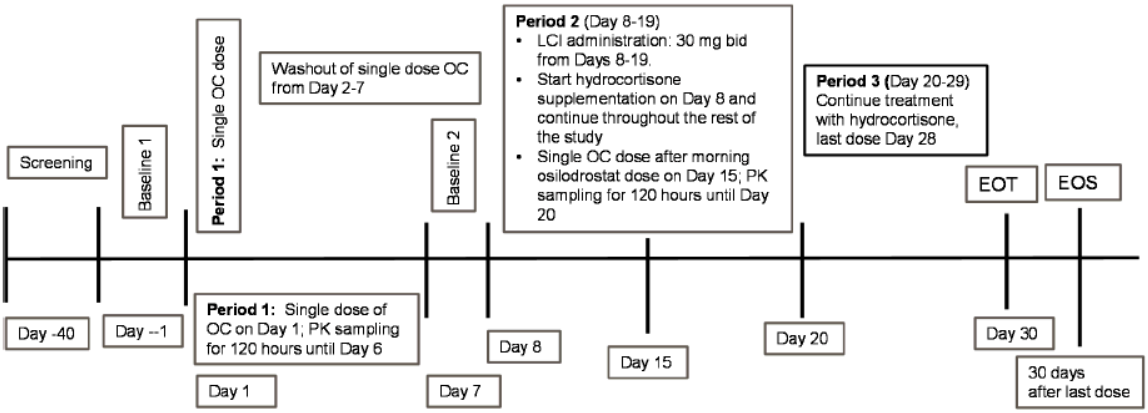
副次目的

- LCI699 30 mg を反復投与後（1 日 2 回）の PK を評価する。
- コルチゾール補充療法を受けている健康成人女性に経口避妊薬及び LCI699 を併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，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。

Figure 2-8 試験デザイン（C2108 試験）



Source：5.3.3.4-2-C2108 試験-Figure 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：計 24 名

目標完了被験者数：計 16 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験は，スクリーニング時の既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び標準的な臨床検査により健康状態が良好と判定され，BMI が 18.0～29.9 kg/m^2，体重が 50～120 kg，非喫煙者，閉経前，18～50 歳の健康成人女性を対象とした。スクリーニングから最終投与 30 日後まで確実で効果的な避妊法を使用することを必須とした。

用量及び投与方法

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した。

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）との併用で LCI699 30 mg（10 mg フィルムコート錠）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した。

投与期 3：20～28 日目にヒドロコルチゾンを段階的に減量（20～22 日目に 15 mg/day，23～25 日目に 10 mg/day，26～28 日目に 5 mg/day）し，29 日目の朝の血清コルチゾールが 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発現した場合は 30～60 日目に必要に応じてヒドロコルチゾンを 5 mg/day で投与した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 40 日間

投与期：30 日間（30～60 日目にヒドロコルチゾンの追加投与が不要な場合）

追跡期：ヒドロコルチゾン最終投与後最長 30 日間

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，バイタルサイン，健康状態のモニタリング，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，凝固検査，尿検査，ホルモン検査），心電図

PK

PK の主要評価項目（EES 及び LVG）：AUClast 及び Cmax
PK の副次評価項目（EES 及び LVG）：AUCinf，Tmax，T1/2，CL/F，Vz/F
PK の副次評価項目（LCI699）：AUCtau，Cmax，Tmax

統計手法

（1）解析対象集団

- FAS：いずれかの治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- SAF：いずれかの治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- PAS：EES 又は LVG の少なくとも 1 つで，1 つ以上の主要な PK パラメータ（AUClast 又は Cmax）を決定するために十分に評価可能な PK プロファイルが得られたすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

有害事象の標準化に際し MedDRA version 20.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別， SOC 別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。有害事象の重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版に基づき評価し，該当する有害事象が CTCAE にない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で評価した。有害事象の集計には治験薬投与開始から最終投与 30 日後までに発現した事象を含め，発現被験者数とその割合を，SOC 別，PT 別，及び治験薬との関連別に要約した。臨床検査値は，NCI-CTCAE 第 4.03 版に記載のある項目は Grade 分類に基づき判定し，ベースラインから最悪 Grade へのシフトテーブルを提示した。NCI-CTCAE 第 4.03 版に記載のない項目は，基準範囲に基づいて低値，正常値，及び高値を判定した。バイタルサイン及び心電図は，基準値範囲外の値，又は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した異常値にフラグを付し，一覧に示した。バイタルサイン及び心電図は各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

（4）PK

LCI699 30 mg（1 日 2 回）の反復投与の併用及び非併用時に関して，経口避妊薬（EES 及び LVG）を単回経口投与したときの PK について統計解析を実施した。EES 及び LVG の単回投与後の PK パラメータ（AUClast 及び Cmax）を対数変換し，線形混合効果モデルで分析した。固定効果に投与（経口避妊薬単独，経口避妊薬と LCI699 の併用）を，変量効果に被験者を用いた。併用投与を test，経口避妊薬単独を reference として，reference に対する test の点推定値及び両側 90% CI を推定した。

試験成績

被験者の内訳

本試験には 24 名が組み入れられ，このうち 20 名が試験を完了した。被験者の内訳を Table 2-10 に示す。中止した被験者は 4 名であり，中止理由はいずれも有害事象であった。いずれの被験者も女性であり，年齢の中央値（範囲）は 36.5（23～48）歳で，BMI の中央値（範囲）は 23.42（19.1～29.9） kg/m^2 であった。

Table 2-10　被験者の内訳（C2108 試験）

	全被験者 N = 24 n (%)
組入れ	24 (100)
完了	20 (83.3)
中止	4 (16.7)
中止理由	
有害事象	4 (16.7)

Source：5.3.3.4-2-C2108 試験-Table 14.1-1.1

解析したデータセット

組み入れられたすべての被験者（24 名）が FAS，SAF，及び PAS として解析された。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

- 有害事象は LCI699 を投与された全被験者（24/24 名）に発現し，いずれの有害事象も Grade 2 以下であった。PT 別では，ACTH 刺激試験異常（19 名，79.2%）が最も多くみられ，次いで悪心（11 名，45.8%），頭痛及び上咽頭炎（各 9 名，37.5%）の順であった（Table 2-11）。治験薬との関連を否定できない有害事象は 23/24 名（95.8%）に発現し，いずれの事象も

Grade 2 以下であった。PT 別では，ACTH 刺激試験異常（19 名，79.2%）が最も多くみられ，次いで悪心（11 名，45.8%）の順であった。

- 本試験では死亡は認められなかった。
- 重篤な有害事象は 19/24 名（79.2%）に発現し，PT 別の重篤な有害事象はいずれも ACTH 刺激試験異常であった。本試験では，ヒドロコルチゾン投与 30 日後に血清コルチゾールが 5 μg/dL 未満を示した場合又はヒドロコルチゾン投与 2 週間後に ACTH 刺激試験で異常が認められた場合，治験実施計画書の規定で重篤な有害事象として報告することとしていた。重篤な有害事象を発現した 19 名全例が試験を中止し，追跡調査のために内分泌専門医に紹介された。試験終了日から約 5 ヵ月後のデータカットオフ日時点で，完全回復（重篤な有害事象の期間が 29～126 日間）したのが 14 名で，重篤な有害事象は 5 名が継続中であり，このうち最終解析時に追跡不能が 4 名であった。
- 投与中止に至った有害事象は 4/24 名（16.6%）に発現し，PT 別では，動悸，無力症，疲労，咽喉絞扼感（各 1 名）であり，1 名が妊娠検査で陽性であった（超音波で妊娠は確認されなかった）。4 名の全被験者が LCI699 の投与中止後にヒドロコルチゾンの投与を受けたが，1 名はヒドロコルチゾンの投与を完遂できなかった。

Table 2-11　有害事象発現被験者数及び発現率（C2108 試験，SAF）

SOC PT	All subjects N = 24 n (%)
合計	24 (100.0)
心臓障害	8 (33.3)
動悸	8 (33.3)
眼障害	4 (16.7)
霧視	3 (12.5)
眼の異常感	1 (4.2)
複視	1 (4.2)
胃腸障害	15 (62.5)
悪心	11 (45.8)
嘔吐	4 (16.7)
腹部膨満	3 (12.5)
腹痛	3 (12.5)
腹部不快感	2 (8.3)
上腹部痛	2 (8.3)
口内乾燥	2 (8.3)
下痢	1 (4.2)
鼓腸	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (54.2)

SOC PT	All subjects N = 24 n (%)
無力症	7 (29.2)
疲労	6 (25.0)
熱感	4 (16.7)
不快感	1 (4.2)
冷感	1 (4.2)
酩酊感	1 (4.2)
インフルエンザ様疾患	1 (4.2)
異物感	1 (4.2)
腫脹	1 (4.2)
口渇	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	13 (54.2)
上咽頭炎	9 (37.5)
鼻炎	3 (12.5)
膀胱炎	1 (4.2)
口腔ヘルペス	1 (4.2)
上気道感染	1 (4.2)
傷害，中毒および処置合併症	1 (4.2)
挫傷	1 (4.2)
臨床検査	19 (79.2)
ACTH 刺激試験異常	19 (79.2)
妊娠反応陽性	1 (4.2)
代謝および栄養障害	2 (8.3)
食欲減退	1 (4.2)
ビタミン D 欠乏	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	6 (25.0)
四肢不快感	4 (16.7)
背部痛	2 (8.3)
筋攣縮	1 (4.2)
筋力低下	1 (4.2)
筋骨格硬直	1 (4.2)
筋肉痛	1 (4.2)
四肢痛	1 (4.2)
神経系障害	12 (50.0)
頭痛	9 (37.5)
浮動性めまい	7 (29.2)
体位性めまい	3 (12.5)
頭部不快感	3 (12.5)
振戦	3 (12.5)

SOC PT	All subjects N = 24 n (%)
錯感覚	2 (8.3)
傾眠	2 (8.3)
注意力障害	1 (4.2)
感覚鈍麻	1 (4.2)
失神寸前の状態	1 (4.2)
精神障害	4 (16.7)
睡眠障害	3 (12.5)
悪夢	1 (4.2)
パニック発作	1 (4.2)
腎および尿路障害	1 (4.2)
夜間頻尿	1 (4.2)
生殖系および乳房障害	8 (33.3)
月経困難症	5 (20.8)
頻発月経	2 (8.3)
会陰障害	1 (4.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (25.0)
口腔咽頭痛	4 (16.7)
咳嗽	1 (4.2)
呼吸困難	1 (4.2)
咽喉絞扼感	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	3 (12.5)
脱毛症	1 (4.2)
多汗症	1 (4.2)
発疹	1 (4.2)
血管障害	5 (20.8)
ほてり	4 (16.7)
潮紅	1 (4.2)
表在性血栓性静脈炎	1 (4.2)

Source：5.3.3.4-2-C2108 試験-Table 14.3.1-1.1

（2）臨床検査，その他の検査項目

- ACTH 刺激試験異常を除き，臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

PK の結果

（1）PK

経口避妊薬（EES 及び LVG）を LCI699 と併用投与したとき，EES 及び LVG の AUClast の幾何平均値は経口避妊薬を単独投与したときと同程度であった。EES 及び LVG の Cmax は単独投与時に比べて，併用投与時でそれぞれ 12%及び 14%低下したものの，この Cmax の低下は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

LCI699 併用投与時の EES の AUCinf，CL/F，Vz/F，T1/2 及び Tmax（中央値）は単独投与時と同程度であった。

LCI699 併用投与時の LVG の AUCinf，CL/F，Vz/F 及び Tmax（中央値）は単独投与時と同程度であった。LVG の T1/2 は LCI699 との併用でわずかに延長した。

本試験の 15 日目の LCI699 の PK パラメータは，健康被験者に LCI699 30 mg を投与したこれまでの試験成績と同程度であった。

3 臨床薬力学（PD）試験

3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験

3.1.1 C2105 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.1-1-C2105 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, four-way crossover study to investigate the ECG effects of therapeutic and supratherapeutic doses of LCI699 in healthy volunteers

治験実施医療機関

1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の最初の来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最後の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康被験者において，LCI699（10 mg 及び 150 mg の単回経口投与）が QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ΔΔQTcF）に影響を及ぼすかどうかを判定する。

副次目的

- 健康被験者における心電図間隔（QT，QTcI，QRS，PR），HR，及び血圧（SBP，DBP，脈圧）のベースラインからの変化量に対する LCI699（10 mg 及び 150 mg 単回経口投与）の影響をプラセボと比較して評価する。
- 健康被験者における LCI699 の血漿中濃度と QTcF のベースラインからの変化量，その他の心電図所見，及びバイタルサインとの曝露量-反応関係を，プラセボと比較して評価する。
- 健康被験者において，モキシフロキサシン 400 mg 単回投与が QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ΔΔQTcF）に及ぼす影響を評価することにより，検査感度を確認する。
- 健康被験者における治療用量（10 mg）及び治療用量を上回る用量（150 mg）での LCI699 単回経口投与の安全性及び忍容性を評価する。

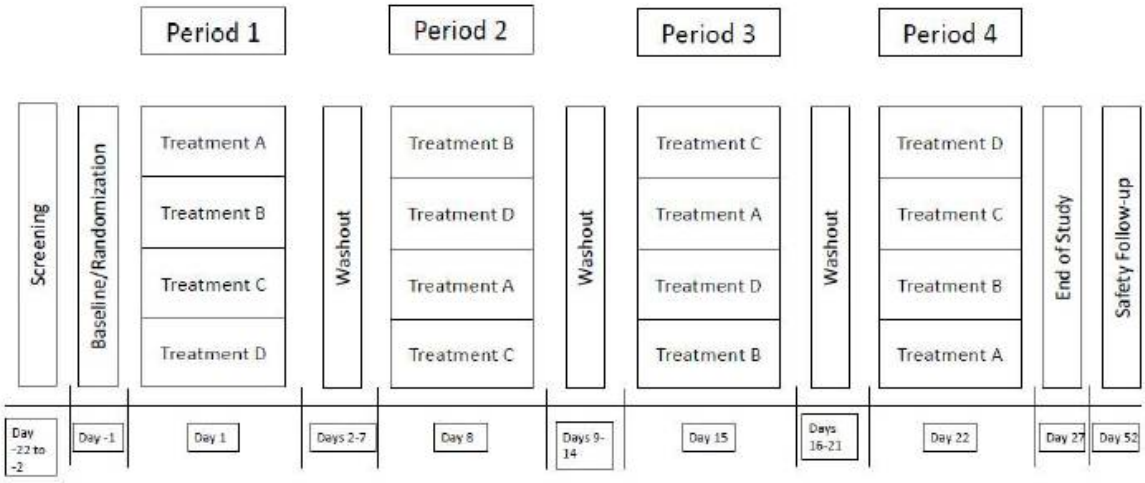
- 健康被験者における LCI699（10 mg 及び 150 mg）及びモキシフロキサシン（400 mg）単回投与時の PK の曝露量を評価する。

試験方法

本試験は，健康男女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（Treatment A），LCI699 150 mg（Treatment B），プラセボ（Treatment C），及びモキシフロキサシン 400 mg（Treatment D）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。

本試験では最長 21 日間のスクリーニング期間を設けた。適格被験者を 4 つの投与順序のいずれかに 1：1：1：1 にランダム化した。被験者は，ぞれぞれの投与に少なくとも 5 日間の休薬期間を設け，計 4 つの治験薬投与期間を設定した。

Figure 3-1　　試験デザイン（C2105 試験）



Source：5.3.4.1-1-C2105 試験-Figure 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：各投与順約 22 名の計約 88 名

目標完了被験者数：各投与順 17 名の計 68 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

主要な選択基準：スクリーニング時の既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び標準的な臨床検査により健康状態良好と判定され，BMI が 18～28 kg/m^2 で， 18～55 歳の成人男女。

主要な除外基準：

- QT 延長症候群の家族歴
- 臨床上問題となる心電図異常

- 臨床上問題となる不整脈の既往又は合併症
- トルサード　ド　ポアントの危険因子
- QT を延長させる可能性のある合併症
- QT を延長作用を有する薬剤の併用
- 試験登録前 3 ヵ月間のグルココルチコイドの全身療法
- 朝の血清コルチゾール値と必要に応じて ACTH 刺激試験により判定された副腎予備能低下又は明らかな副腎機能不全

用量及び投与方法

LCI699 10 mg（5 mg カプセル），LCI699 150 mg（50 mg カプセル），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した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 21 日間

投与期：52 日間（治験薬の最終投与後 30 日間の安全性追跡期間を含む）

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，臨床検査，心電図，及び視床下部-下垂体-副腎系の機能評価

PK/PD

（1）PK：ノンコンパートメント法を用いて，個別の血漿中濃度-時間推移から LCI699 及びモキシフロキサシンの AUClast，AUCinf，Cmax，Tmax，T1/2，CL/F，Vz/F を算出した。

（2）PD：分解能 1000 Hz の 24 時間ホルター心電計を用いて，各投与期間のベースライン日（−1 日目）とプロファイル日（1 日目）に 12 誘導ホルター心電図検査を実施し，本試験のために指定された中核（中央）心電図検査機関が評価した。

主要解析のため，各投与期間のベースライン日（−1，7，14，21 日目）及びプロファイル日（1，8，15，22 日目）について規定の時点（0，0.25 時間，0.5 時間，1 時間，1.5 時間，2 時間，3 時間，4 時間，8 時間，12 時間，24 時間）に心電図を測定した。

統計手法

（1）解析対象集団

- FAS：ランダム化されたすべての被験者

- SAF：治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン後に安全性を 1 回以上評価されたすべての被験者
- PAS：計画された治験薬の用量を投与され，1 回以上の投与期で 1 回以上の評価可能な PK 濃度データが得られたすべての被験者
- ECG 解析対象集団（ECGAS）：計画された治験薬の用量を投与され，ベースライン及び 1 回以上の投与期でベースライン後に 1 回以上の評価可能な心電図データが得られたすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

すべての安全性解析は SAF を対象集団とした。有害事象の標準化に際し MedDRA version 16.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。重症度は，NCI-CTCAE 第 4.0 版を用いて評価した。有害事象の集計には治験薬投与開始から最終投与 30 日後までに発現した事象を含め，発現被験者数とその割合を SOC 別，PT 別別に要約した。臨床検査値は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，被験者ごとの各評価時点の実測値について，基準値範囲外の値，又は臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した異常値にフラグを付し，一覧に示した。

（4）PK/PD

主要目的は，治療用量（10 mg）及び治療用量を上回る用量（150 mg）で LCI699 を投与したときのΔΔQTcF を評価することである。これを以下の階層的な仮説検定で評価した：

仮説 1：H_o: ∪ $\{\mu_{osilodrostat(i)}-\mu_{placebo(i)}\geq 10\}$，i = 1,2,……10 及び H_1: ∩ $\{\mu_{osilodrostat(i)}-\mu_{placebo(i)}<10\}$，i = 1,2,……10,

ここで，$\mu_{osilodrostat(i)}$及び $\mu_{placebo(i)}$は，それぞれ時点 i で LCI699 10 mg 及びプラセボを投与した後のあらかじめ規定された時点について推定したベースラインからの QTcF の平均変化量である。10 時点すべてでΔΔQTcF の片側 95% CI の上限が 10 ms を超えないときに H_0 を棄却し，その場合は LCI699 10 mg の投与が QT に影響を及ぼさないことが確認されたものとした。

LCI699 10 mg の投与が QT に影響を及ぼさないことが確認されたら，次に LCI699 150 mg で仮説 1 の検定を行うこととした。同様に，10 時点すべてでΔΔQTcF の片側 95% CI の上限が 10 ms を超えないときに H_0 を棄却し，その場合は LCI699 150 mg の投与が QT に影響を及ぼさないことが確認されたものとした。

モキシフロキサシンが QTc 間隔に影響を及ぼすことが知られており，本試験で選択した 4 時点（t_i = モキシフロキサシン 400 mg 投与後 1.5，2，3，4 時間）で十分な検査感度があることを確認するために，仮説 2 の検定を行った。

H_0: ∩ $\{\mu_{moxi(i)}-\mu_{placebo(i)}\} \leq 5$；i = 1,2,… 4，$H_1$: ∪ $\{\mu_{moxi(i)}-\mu_{placebo(i)}\} >5$；i = 1,2,… 4,

ここで，$\mu_{moxi(i)}$及び $\mu_{placebo(i)}$は，それぞれ時点 i でのモキシフロキサシン及びプラセボ投与後のあらかじめ規定された時点での QTcF のベースラインからの平均変化量であった。帰無仮説（H_0）の棄却により，十分な検査感度が確認される。

上記の 2 つの仮説の検定は，線形混合効果モデルを用いて，順序内の被験者を変量効果とし，順序，期間，投与（LCI699 10 mg，LCI699 150 mg，プラセボ，モキシフロキサシン），時間，及び投与 × 時間の交互作用を当てはめて行った。このモデルではベースラインの QTcF を共変量として組み込んだ。

試験成績

全体で 86 名が本試験にランダム化され，75 名（87.2%）が本試験を完了した。11 名が本試験を中止し，中止理由は有害事象（9 名）及び同意撤回（2 名）であった。ランダム化されたすべての被験者（86 名）を FAS，SAF，PAS，及び ECGAS とした。被験者の年齢の中央値（範囲）は 44（20～55）歳で，男性は 57 名（66.3%），女性は 29 名（33.7%）であった。ほとんどの被験者が白人であった（80 名；93.0%）。平均 BMI は 24 kg/m^2（19.8～27.9 kg/m^2）であった。投与順序間で人口統計学的特性に不均衡はなかった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

- 有害事象は LCI699 10 mg 投与で 9/81 名（11.1%），LCI699 150 mg 投与で 21/79 名（26.6%），プラセボ投与で 11/79 名（13.9%），モキシフロキサシン投与で 19/81 名（23.5%）に発現した（Table 3-1）。Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった。治験薬との関連を否定できない有害事象は LCI699 10 mg 投与で 2/81 名（2.5%），LCI699 150 mg 投与で 10/79 名（12.7%），プラセボ投与で 6/79 名（7.6%），モキシフロキサシン投与で 12/81 名（14.8%）に認められた。
- 本試験で死亡は認められなかった。
- 重篤な有害事象は，LCI699 150 mg 投与で 1/79 名（1.3%）に認められた。PT 別の重篤な有害事象は椎間板突出 1 名（1.3%）であり，当該事象と治験薬との関連は否定された。本被験者は入院し，本事象の発現により投与を中止したが，試験終了日時点では本事象は継続中であった。
- 投与中止に至った有害事象は SAF の 9 名に発現した。PT 別では，血中コルチゾール減少が 6 名（LCI699 10 mg 4 名，LCI699 150 mg 1 名，プラセボ 1 名）で最も多くみられ，椎間板突出（LCI699 150 mg 1 名），鼻咽頭炎（モキシフロキサシン 1 名），血管浮腫（LCI699 10 mg 1 名）が各 1 名であった（括弧内は最終投与時の薬剤を示す）。このうち，血中コルチゾール

減少（LCI699 10 mg 1 名）及び血管浮腫（LCI699 10 mg 1 名）は治験薬との関連を否定されなかった。

Table 3-1 全体又はいずれかの投与時の発現率が 5%以上の有害事象（C2105 試験，SAF）

	LCI699		Placebo	Moxifloxacin	All subjects
	10 mg	150 mg		400 mg	
SOC	N = 81	N = 79	N = 79	N = 81	N = 86
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	9 (11.1)	21 (26.6)	11 (13.9)	19 (23.5)	47 (54.7)
胃腸障害					
悪心	0	3 (3.8)	2 (2.5)	4 (4.9)	8 (9.3)
下痢	0	0	1 (1.3)	6 (7.4)	7 (8.1)
臨床検査					
血中コルチゾール減少	4 (4.9)	4 (5.1)	2 (2.5)	1 (1.2)	10 (11.6)
神経系障害					
頭痛	0	7 (8.9)	4 (5.1)	5 (6.2)	14 (16.3)
浮動性めまい	0	5 (6.3)	0	1 (1.2)	6 (7.0)

Source：5.3.4.1-1-C2105 試験-Table 14.3.1-1.3

（2）臨床検査，その他の検査項目

- LCI699 10 mg 及び 150 mg を投与した被験者では，ベースラインから投与 12 時間後にかけて血清コルチゾール濃度の平均値が徐々に低下した。その他の臨床検査値やバイタルサインに注目すべきベースラインからの変化は認められなかった。

PK/PD の結果

（1）PK

健康被験者に LCI699 を単回投与したとき，10～150 mg の用量範囲で非線形の PK が認められ，Cmax，AUCinf，AUClast，及び T1/2 の幾何平均値は，10 mg でそれぞれ 57.9 ng/mL，359 ng·h/mL，337 ng·h/mL，及び 3.81 時間，150 mg でそれぞれ 1190 ng/mL，12200 ng·h/mL，11200 ng·h/mL，及び 6.64 時間であった。Tmax の中央値は LCI699 の両用量とも約 1 時間（1.07 時間）であった。

モキシフロキサシンの PK プロファイルは公表データと同程度であり，約 1 時間（1.07 時間）（Tmax の中央値）後の Cmax の平均値は 2590 ng/mL，AUCinf 及び AUClast の平均値はそれぞれ 26700 ng·h/mL 及び 21700 ng·h/mL，半減期の幾何平均値は 8.65 時間であった。

（2）PD

LCI699 10 mg を単回投与したとき，Tmax（投与後 1 時間）時点での推定平均ΔΔQTcF は 0.33 ms（90% CI：−1.50，2.16）であった。両側 90% CI の上限は，24 時間にわたる 10 時点すべ

てで 10 ms 未満であった。ΔΔQTcF の最大値は 1.73 ms（90% CI：0.15，3.31）で，LCI699 10 mg 投与の 3 時間後に認められた。

LCI699 150 mg を単回投与したとき，0.50～24 時間時点での QTcF のベースラインからの変化量に LCI699 とプラセボの間で有意差が認められた。両側 90% CI の上限は，24 時間の観察期間中の 0.5～8 時間の 7 時点で 10 ms を上回った。ΔΔQTcF の最大値は 25.38 ms（90% CI：23.53，27.22）で，LCI699 150 mg 投与後の Tmax（投与後 1 時間）時点で認められた。

モキシフロキサシン 400 mg を投与したとき，投与後 0.25 時間から 24 時間まで QTcF がベースライン値を上回った。ΔΔQTcF の最大値は投与後 4 時間で認められ，12.86 ms（90% CI：11.14，14.58）であった。

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ところ，Simes の方法による調整 p 値が事前に規定した 4 時点すべてで 0.05 未満であったため，検査感度が確認された。

投与期間に 500 ms 超の QTc 値（QTcI，QTcF）又はベースラインから 60 ms 超の QTc 値増加を認めた被験者はいなかった。

（3）PK/PD

LCI699 濃度と ΔΔQTcF の間に正の相関が認められた。回帰モデルに基づくと，LCI699 10 mg 及び 150 mg では Cmax 平均値がそれぞれ 59.66 ng/mL 及び 1210.66 ng/mL であり，プラセボで調整した QTcF のベースラインからの平均変化量の推定値は 1.90 ms（90% CI：0.74，3.06）及び 24.33 ms（90% CI：23.02，25.64）であった。

線形混合効果モデル解析に基づく濃度-反応関係の回帰直線から，LCI699 濃度とプラセボで調整した PR，QRS，HR，SBP，DBP，及び脈圧のベースラインからの変化量との間に線形の相関はないことが示された。

LCI699 濃度と血清コルチゾール値のベースラインからの変化量に負の相関関係があり，LCI699 150 mg 投与後の Cmax 平均値が 1210.66 ng/mL のとき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は−40.22 nmol/L（90% CI：−55.66，−24.78）と予測された。

3.1.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 C2301 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-C2301 試験（48 週時解析）

添付資料番号：5.3.5.1-2-C2301 試験（試験終了時解析）

試験の標題

A Phase III, multi-center, double-blind, randomized withdrawal study of LCI699 following a 24 week, single-arm, open-label dose titration and treatment period to evaluate the safety and efficacy of LCI699 for the treatment of patients with Cushing's disease

治験実施医療機関

計 66 医療機関（アルゼンチン，オーストリア，ブルガリア，カナダ，中国，コロンビア，フランス，ドイツ，インド，イタリア，日本，オランダ，韓国，ロシア，スペイン，タイ，トルコ，イギリス，米国）

試験期間

2014 年 10 月 6 日（最初の被験者の最初の来院日）～2019 年 12 月 4 日（最後の被験者の最後の来院日）

本書には，48 週時解析として 2018 年 2 月 21 日（最後の被験者が 48 週時の評価を終了するかそれ以前に試験を中止した日）をデータカットオフ日とした集計結果及び試験終了時解析として 2019 年 12 月 4 日をデータカットオフ日とした集計結果を提示した。

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

- LCI699 群の 8 週間の RW 期の終了時（34 週時）の完全奏効率をプラセボ群と比較する。

副次目的

（1）主要な副次目的

- 最初の単群オープンラベル期終了時（24 週時）の完全奏効率を評価する。

（2）その他の副次目的

- LCI699 群の RW 期の mUFC 最終コントロールまでの時間をプラセボ群と比較する。
- 試験期間中の完全奏効率，部分奏効率，全奏効率，及び mUFC の変化を評価する。

- 試験期間中の CD に関連する心血管系パラメータの変化を評価する。
- 試験期間中の患者報告アウトカムの変化及び CD の身体的特徴の変化を評価する。
- 試験期間中の腰椎及び股関節の DXA スキャンで測定した骨密度の変化を評価する。
- エスケープ現象が認められるまでの時間を評価する。
- 安全性及び臨床的に注目すべき有害事象を評価する。
- CD 患者での LCI699 の曝露量を評価する。

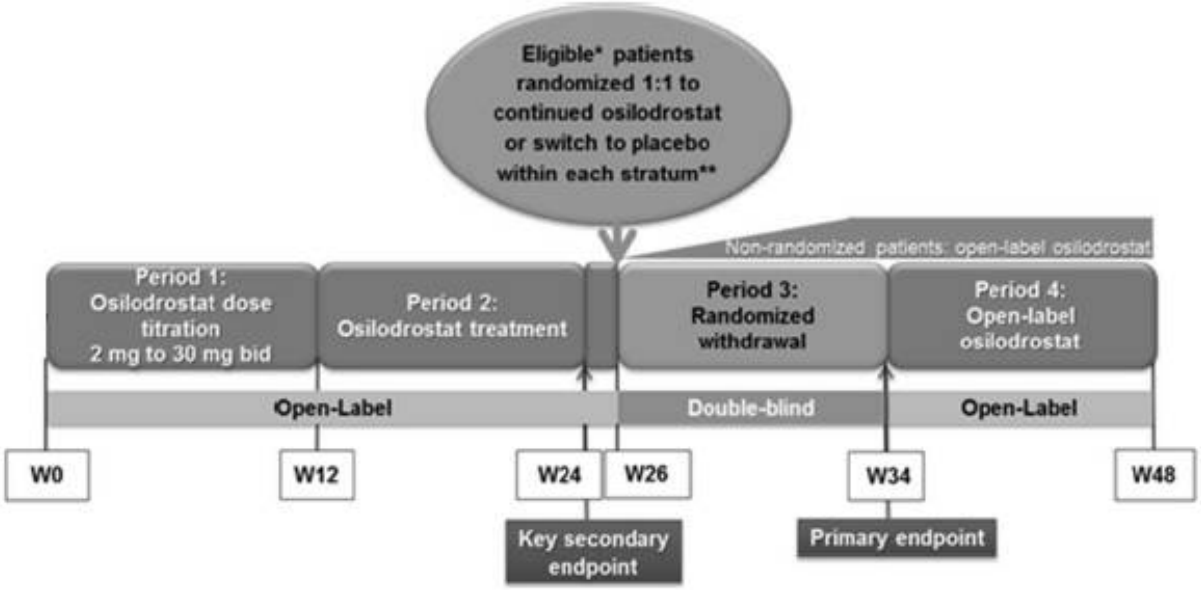
試験方法

本試験は，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，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。

24 週時の mUFC が ULN 以下で，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 24 週時の完全奏効例を RW 期のランダム化に適格な被験者として，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。

48 週間のコア期完了後，治験責任（分担）医師（以下，治験担当医師）が臨床上のベネフィットが継続していると判断し，かつ被験者が試験の継続を希望する場合は，再同意を得た後に任意の継続期への移行を可とした。また，本試験の完了後も，被験者が LCI699 の投与の継続を希望する場合は，LCI699 の長期安全性を検討することを目的としたロールオーバー試験（C2X01B 試験）に参加できることとした。C2301 試験は，すべての被験者がロールオーバー試験に移行した時点，又は治験実施医療機関で代替治療が提供可能となった時点で，試験を終了することとした。

Figure 4-1　　コア期の試験デザイン（C2301 試験）



Source：5.3.5.1-1-C2301 試験-Figure 9-1

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

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

目標被験者数

132 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

試験の対象集団は，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血症が持続又は再発した CD 患者，あるい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（18～75 歳の成人男女）とした。

本試験への組入れ時点で他の治験薬の投与を受けている患者，LCI699 又は類似した化学構造を有する薬剤に対して過敏症の既往歴がある患者は除外した。QTc 延長又はトルサード ド ポアントの危険因子を有する患者，ホルモンの過剰分泌を引き起こす遺伝性症候群を有することが判明している患者，中等度から重度の腎障害や肝疾患を有する患者も除外した。妊娠又は授乳（母乳での授乳）中の患者，異所性 ACTH 分泌による CS 又は ACTH 非依存性（副腎性）の CS 患者は除外した。

治験薬

LCI699：経口投与用のフィルムコーティング錠，1 mg，5 mg，10 mg，及び 20 mg 含有

プラセボ：経口投与用のフィルムコーティング錠，1 mg，5 mg，10 mg，及び 20 mg の LCI699 錠と同じ大きさ，色，及び刻印

用量及び投与方法

LCI699 2 mg を開始用量として，1 日 2 回投与し，1 回 5 mg，10 mg，20 mg，30 mg（いずれも 1 日 2 回）の順に増量した。mUFC が ULN 以下になるまで増量し，最大用量は 30 mg を 1 日 2 回とした。2 mg を 1 日 2 回で低コルチゾール血症が発症した場合は，1 mg を 1 日 2 回に減量した。

LCI699 の用量は，3 回の UFC の平均値（mUFC）に基づき調節した。UFC は，2 週ごとに測定した。なお，安全上の理由による LCI699 の休薬及び用量調節は，試験期間を通じて常時可能とした。

投与（観察）期間

全被験者が 48 週の投与を完了若しくは早期に中止した時点を 48 週時解析のデータカットオフ日時点とした。また，全被験者が 72 週の投与を完了又は早期に中止した時点を試験終了時解析のデータカットオフ日とした。

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目を以下に示す。それ以外のすべての副次評価項目は，第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。奏効率の定義は，解析方法（2）有効性の項に示した。

（1）主要評価項目

- RW 期（26 週時以降）に中止又は増量した被験者を非奏効例とした場合の RW 期終了時（34 週時）の完全奏効率

（2）主要な副次評価項目

- 12 週時以降に増量した被験者を非奏効例とした場合の 24 週時の完全奏効率

（3）その他の副次評価項目

- mUFC，血清中コルチゾール濃度，唾液中コルチゾール濃度，CD に特異的な臨床症状，骨密度，患者報告アウトカム

安全性

有害事象，臨床検査，心血管系代謝パラメータ，心電図，バイタルサイン，下垂体腫瘍体積，ホルモン

PK

LCI699 の血漿中濃度，尿中，血清中，唾液中のコルチゾール濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- RAS：ランダム化され，割り付けられた治験薬（LCI699 又はプラセボ）を 1 回以上投与された被験者
- FAS：登録され，LCI699 を 1 回以上投与されたすべての被験者
- 本試験では 2 つの安全性解析対象集団を定義した。
  - 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
  - SASR：割り付けられた治験薬（LCI699 又はプラセボ）を 1 回以上投与され，RW 期に有効な安全性評価を 1 回以上受けた被験者
- 本試験では 2 つの治験実施計画書に適合した解析対象集団を定義した。
  - 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
  - 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
- PK analysis set：LCI699 を 1 回以上投与され，いずれかの来院時に 1 つ以上の評価可能な PK 濃度（初回投与後）が得られたすべての被験者

（2）有効性

主要評価項目は，intent-to-treat の原則に従い RAS を対象に，「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」が LCI699 群とプラセボ群で同じであることを帰無仮説とし，この仮説を検定するため，ランダム化に用いた 2 つの層別因子による層別での CMH 正確検定を実施した。両側 p 値が 0.05 以下でオッズ比が 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有意に高いとみなした。

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」が 30%以下であるという帰無仮説を設定した。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。この検定は，主要評価項目の帰無仮説が棄却された場合にのみ実施する逐次法を用い，全体で両側第 1 種の過誤を 5%に保持した。

その他の副次評価項目又は探索的評価項目の統計手法は，第 5 部に添付した治験総括報告書に示す。

奏効率の定義

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

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

（3）安全性

有害事象の標準化に際し 48 週時解析には MedDRA version 20.1 を，試験終了時解析には MedDRA version 22.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，それぞれの標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，SOC 別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に集計した。臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

（4）PK

LC-MS/MS（LLOQ は 0.10 ng/mL）を用いて，LCI699 の血漿中濃度，尿中のコルチゾール合成経路の代謝物を測定した。

試験成績（48 週時解析）

被験者の内訳

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。26 週までに 19 名が LCI699 の投与を中止した。残りの 118 名のうち，ランダム化に適格な被験者 71 名が 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。

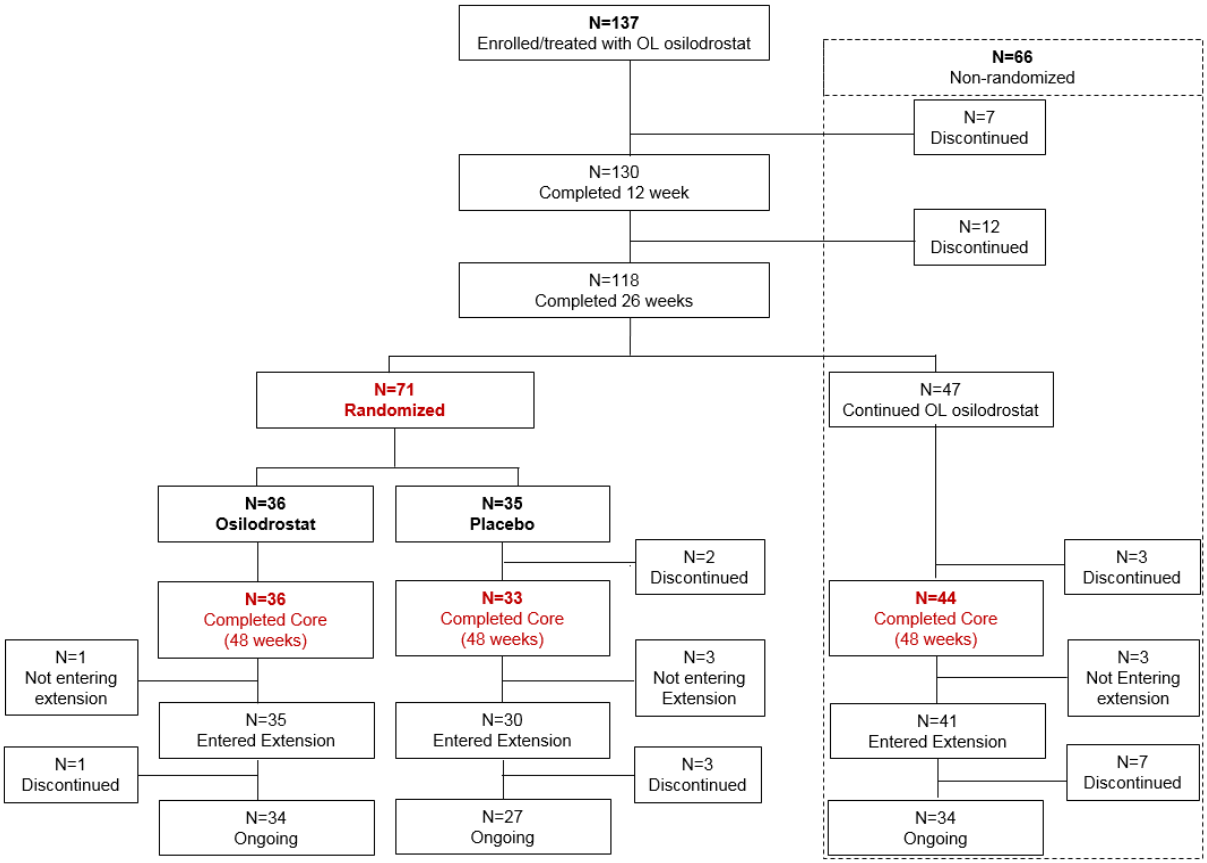
ランダム化に不適格であった理由は以下のとおりである。

- mUFC 正常化（24 週時の mUFC が ULN 以下）の基準を満たしたが，12 週時（用量漸増期終了時点）に決定された用量を超える増量を要した（19 名）
- mUFC 正常化の基準を満たさなかった（20 名）
- 前述の両基準を満たさなかった（7 名）
- 治験担当医師の判断によりランダム化されなかった（1 名）

26 週時から 48 週時までの間に 5 名が投与を中止した。中止理由は，有害事象（3 名），治験担当医師の判断（1 名），及び被験者又は代諾者による判断（1 名）であった。

137 名中 106 名（77.4%）が任意の継続期に移行し，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。

Figure 4-2　　被験者の内訳（C2301 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-1-C2301 試験-Figure 10-1

OL = オープンラベル，Core = 48 週までの期間

Table 4-1　被験者の内訳（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)
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。
a) 48 週の投与を終了し，継続期に移行しなかった被験者はカウントしなかった。
b) RW 期にランダム化された被験者。

解析したデータセット

本試験に登録された 137 名は LCI699 を 1 回以上投与され，全被験者が FAS 及び SAS として解析された。RW 期でプラセボ群にランダム化されたが，プラセボの投与を受けなかった 1 名は，RAS，SASR，及び PPRAS から除外された。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のため，ランダム化されなかった被験者のうち 2 名が PPFAS から，ランダム化された被験者のうち 2 名が PPRAS から除外された。

Table 4-2　　解析データセット（C2301 試験，FAS）（48 週時解析）

Analysis Set	Osilodrostat N = 36 n (%)	Placebo N = 35 n (%)	All randomized N = 71 n (%)	Non-randomized N = 66 n (%)	All Patients N = 137 n (%)
Randomized analysis set (RAS)	36 (100.0)	34 (97.1)	70 (98.6)		
osilodrostat dose at Week 24 <= 5 mg b.i.d. and with history of pituitary irradiation	5 (13.9)	5 (14.3)	10 (14.1)		
osilodrostat dose at Week 24 <= 5 mg b.i.d. and without history of pituitary irradiation	21 (58.3)	21 (60.0)	42 (59.2)		
osilodrostat dose at Week 24 > 5 mg b.i.d. and with history of pituitary irradiation	0	0	0		
osilodrostat dose at Week 24 > 5 mg b.i.d. and without history of pituitary irradiation	10 (27.8)	8 (22.9)	18 (25.4)		
Full analysis set (FAS)	36 (100.0)	35 (100.0)	71 (100.0)	66 (100.0)	137 (100.0)
Safety analysis set (SAS)	36 (100.0)	35 (100.0)	71 (100.0)	66 (100.0)	137 (100.0)
Safety analysis set for randomized withdrawal period (SASR)	36 (100.0)	34 (97.1)	70 (98.6)		
Per-protocol set for RAS (PPRAS)	35 (97.2)	33 (94.3)	68 (95.8)		
Per-protocol set for FAS (PPFAS)	36 (100.0)	35 (100.0)	71 (100.0)	64 (97.0)	135 (98.5)
Pharmacokinetic analysis set (PK analysis set)	36 (100.0)	35 (100.0)	71 (100.0)	66 (100.0)	137 (100.0)

Source：5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.1-2.1

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。

人口統計学的特性及び他の基準値の特性

FAS（N = 137）での，年齢の中央値（範囲）は 40（19～70）歳で，BMI の中央値（範囲）は 28.8（18.8～56.4）kg/m² 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 LCI699 の初回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。

RW 期で LCI699 群とプラセボ群にランダム化された被験者で人口統計学的特性及び他の基準値の特性に不均衡はなかった。

有効性の結果

（1）主要評価項目，主要な副次評価項目

- 主要評価項目である，RAS での「RW 期に中止又は増量した被験者を非奏効例とした場合の RW 期終了時（34 週時）の完全奏効率」は，LCI699 群で 86.1%（31/36 名，95%CI：70.50%，95.33%），プラセボ群で 29.4%（10/34 名，95%CI：15.10%，47.48%）であった。34 週時の完全奏効率は，プラセボ群と比べ LCI699 群で有意に高く（CMH 正確検定両側 $p < 0.001$），オッズ比が 1 を超えたことから（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。
- 事前に計画した RAS 及び PPRAS での補助的解析の結果から，主要解析の頑健性が確認された。
- 主要な副次評価項目である，FAS（N = 137）での，「12 週時以降に増量した被験者を非奏効例とした場合の 24 週時の完全奏効率」は，52.6%（72/137 名，95%CI：43.9%，61.1%）であった。95%CI の下限は，事前に臨床的に意義があると規定した閾値である 30%以上で，帰無仮説は棄却されたことから，主要な副次目的が達成された。

（2）その他の副次評価項目

- 8 週時の全奏効率（完全奏効例＋部分奏効例の割合）は 85.4%（117/137 名）であり，ほとんどの被験者で LCI699 投与後，速やかに効果を示した。
- 被験者ごとの投与量は適切に漸増され，多くの被験者で 6 週時から mUFC が ULN 付近まで低下し，その後も概ね ULN 以下で維持された。
- 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%］であり，長期投与時の有効性の維持が認められた。データカットオフまでの各被験者の最終評価時点の完全奏効率は 71.5%（98/137 名，95% CI：63.20%，78.91%），部分奏効率は 16.8%（23/137 名，95% CI：10.95%，24.12%）であり，全奏効率は，88.3%（121/137 名，95% CI：81.73%，93.18%）であった。
- 試験期間中に 1 回以上，完全奏効となった被験者の割合は 96.4%（132/137 名）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）であった。
- LCI699 群の mUFC がコントロール不良（mUFC が ULN 以下に達した被験者に対し，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 の結果の 3 つのうち 2 つ以

上がいずれも ULN の 1.5 倍を超える）となるリスクは，プラセボ群と比べて 94%軽減された（ハザード比 0.06，95% CI：0.01，0.28）。

- 時間とベースライン時の mUFC を共変量とした反復測定モデルより，一貫してプラセボ群と比較して LCI699 の有効性が認められた。
  - mUFC の調整平均値は，2 週時よりベースラインと比べ約 42%低下し，用量漸増期終了時の 12 週時で 88%低下し，48 週時（89%低下）まで維持された。
- 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，ランダム化時と比べ，RW 期を通じて LCI699 群は約 10%低下，プラセボ群は約 200%上昇した。
- 血清中コルチゾール濃度及び唾液中コルチゾール値は，LCI699 の投与により顕著に低下した。
- エスケープがみられた被験者の割合は 47.4%（46/97 名）であり，追跡期間の中央値は 253 日であった。Kaplan-Meier を基に算出したエスケープまでの時間の中央値は 560 日（95% CI：212.0，評価できず）であった。エスケープがみられた被験者のほとんどで再度正常化（mUFC ≤ ULN）した。
- CD に関連して高値であった心血管系代謝パラメータのほとんどは，12 週時からベースラインと比べ改善し，試験期間を通じて維持された。
- 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，48 週時で 85.6%（83/97 名）であった。用量漸増期から認められた臨床症状の改善は，試験期間を通じて維持された。
- 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。
- 疾患特異的な質問票（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）と一般的な質問票（EQ-5D，BDI-II）で評価した患者報告アウトカムは，いずれも用量漸増期から改善が認められ，試験期間を通して維持された。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

データカットオフ日時点で LCI699 の平均投与量の平均値（SD）は 10.0（8.51）mg/日であった。ほとんどの被験者（86.1%）が 1 回以上減量し，減量理由の多くが有害事象（68.6%）又は治験実施計画書で規定した mUFC 値に基づく減量（43.1%）であった。

（2）有害事象

Table 4-3 安全性の概要（C2301 試験，SAS）（48 週時解析）

Category	All Patients N = 137 All Grades n (%)	All Patients N = 137 Grade 3/4 n (%)
Adverse events (AEs) (total)	137 (100.0)	78 (56.9)
AEs suspected to be drug-related	128 (93.4)	43 (31.4)
All deaths	1 (0.7)	1 (0.7)
Serious adverse events	50 (36.5)	39 (28.5)
AEs leading to discontinuation	18 (13.1)	11 (8.0)
AEs requiring dose interruption and/or change	106 (77.4)	39 (28.5)
AEs of special interest	98 (71.5)	32 (23.4)

Source：5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.6，Table 14.3.1-1.13，Table 14.3.1-1.15，Table 14.3.1-1.23，Table 14.3.1-1.25，Table 14.3.1-1.31

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

- SAS（N = 137）での有害事象の発現率は，100%（137/137 名）であり，Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は 56.9%（78 名）であった。ほとんどの有害事象（97.8%）は，26 週時までに発現した。
- 副作用の発現率は，93.4%（128/137 名）であり，PT 別では副腎機能不全及び悪心（各 27.0%）の発現率が最も高く，次いで疲労（21.2%），グルココルチコイド欠乏症（20.4%），及び血中コルチコトロピン増加（15.3%）であった。
- Grade 3 の副作用の発現率は 28.5%であり，PT 別では高血圧（6.6%）の発現率が最も高く，次いで副腎機能不全（4.4%），及びグルココルチコイド欠乏症（3.6%）であった。Grade 4 の副作用の発現率は 2.9%であり，発現した事象は胆石症，低カリウム血症，関節痛，及び呼吸不全（各 0.7%）であった。
- 1 名が自殺（PT：自殺既遂）により Day 551 に死亡した。本被験者は，高血圧（Grade 3），クローン病（Grade 3），うつ病（Grade 2），及び間欠的な睡眠障害（Grade 1）を合併しており，死因［自殺既遂（PT）］と LCI699 との関連はなしと判断された。本被験者の mUFC は，用量漸増期から基準範囲内を維持していた。
- 重篤な有害事象の発現率は 36.5%であり，重篤な副作用の発現率は 15.3%であった。発現率の高かった重篤な有害事象（2%超）は，副腎機能不全（5.8%），下垂体腫瘍（3.6%），並びに急性副腎皮質機能不全及び胃腸炎（各 2.2%）であった。
- 投与中止に至った有害事象の発現率は 13.1%であり，発現率が高かった事象（2%超）は，副腎機能不全及び下垂体腫瘍（各 2.9%）であった。

- 休薬又は用量調節を要した有害事象の発現率は，77.4%であり，発現率が高かった事象（10%超）は，副腎機能不全（24.8%），グルココルチコイド欠乏症（18.2%），悪心（14.6%），及び疲労（12.4%）であった。
- 治療を要した有害事象の発現率は 94.9%であり，発現率が高かった事象（10%超）は，頭痛（20.4%），上咽頭炎（16.1%），副腎機能不全及び悪心（各 14.6%），尿路感染（13.1%），インフルエンザ（12.4%），背部痛（11.7%），関節痛（10.9%），及び低カリウム血症（10.2%）であった。
- 臨床的に注目すべき有害事象は，LCI699 の作用機序等に起因する予測可能な事象であり，ほとんどの事象が治験薬との関連ありと判断された。発現率が高かった（10%超）事象は，副腎機能不全（27.7%），グルココルチコイド欠乏症（21.1%），低カリウム血症（13.1%），及び高血圧（12.4%）であった。ほとんどが Grade 2 以下であり，休薬又は用量調節，併用薬の投与等の処置により管理可能であった。
- 「低コルチゾール関連事象」を発現した被験者の多くは 12 週までの用量漸増期に当該事象を発現した。また，その多くは Grade 2 以下であり，何度も繰り返して発現することは少なかった。
- 投与中止に至った臨床的に注目すべき有害事象は，急性副腎皮質機能不全（4 名，2.9%），並びに低カリウム血症，拡張期血圧上昇，収縮期血圧上昇，及び心電図 QT 延長（各 1 名，0.7%）であった。

Table 4-4 比較的よくみられた有害事象：All Grades の発現率が 10%超（C2301 試験，SAS）（48 週時解析）

	All Patients N = 137	
PT	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	137 (100.0)	78 (56.9)
悪心	57 (41.6)	3 (2.2)
頭痛	46 (33.6)	4 (2.9)
疲労	39 (28.5)	3 (2.2)
副腎機能不全	38 (27.7)	6 (4.4)
上咽頭炎	31 (22.6)	1 (0.7)
嘔吐	30 (21.9)	4 (2.9)
グルココルチコイド欠乏症	29 (21.2)	5 (3.6)
関節痛	27 (19.7)	3 (2.2)
背部痛	27 (19.7)	0
下痢	25 (18.2)	1 (0.7)
インフルエンザ	24 (17.5)	0
無力症	23 (16.8)	1 (0.7)

PT	All Patients N = 137 All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
血中コルチコトロピン増加	23 (16.8)	1 (0.7)
末梢性浮腫	21 (15.3)	0
発熱	20 (14.6)	0
尿路感染	20 (14.6)	1 (0.7)
ホルモン値異常	19 (13.9)	0
食欲減退	19 (13.9)	0
筋肉痛	19 (13.9)	0
浮動性めまい	19 (13.9)	0
低カリウム血症	18 (13.1)	6 (4.4)
発疹	18 (13.1)	0
咳嗽	17 (12.4)	2 (1.5)
高血圧	17 (12.4)	15 (10.9)
血中テストステロン増加	15 (10.9)	0
消化不良	14 (10.2)	0

Source：5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.3.1-1.4
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は，1 名として集計した。
プラセボ群の被験者のプラセボ投与時に発現した有害事象は集計に含めなかった。
PT は，All Grades の発現率の降順に表示した。

(3) 臨床検査及びその他の安全性評価項目

- 臨床検査の異常値のほとんどは Grade 2 以下であり， Grade 3 の異常はヘモグロビン低値及び絶対好中球数低値（各 3 名），白血球数高値及び血小板数低値（各 1 名）のみであり，Grade 4 の異常は認められなかった。
- LCI699 投与後，11-デオキシコルチゾール（コルチゾールの前駆体）及び 11-DOC（アルドステロンの前駆体）の濃度が顕著に上昇した。LCI699 の投与による血漿中アルドステロン濃度及びデヒドロエピアンドロステロンの濃度の低下に伴い，ACTH，レニン，血清エストラジオール，エストロン，及びテストステロンの濃度は上昇した。これらは LCI699 の作用機序から予測可能な変動であり，LCI699 の投与中止後に投与前値に復した。
- 肝機能検査値は，ALT 又は AST のベースライン後の最悪値が ULN の 3 倍を超えた被験者は全体で 5 名に認められたが，総ビリルビンのベースライン後の最悪値が ULN の 2 倍を超えた被験者はいなかった。
- LCI699 投与中の空腹時血糖及び HbA1c は，ベースラインと比べ改善の傾向がみられた。
- バイタルサインの平均値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

- QTcF のベースラインからの変化量の平均値（SD）は，5.3（20.67）ms であった。実施医療機関での QTcF 評価では，450 ms 超 480 ms 以下の被験者は 16 名（11.7%），480 ms 超 500 ms 以下及び 500 ms 超の被験者が各 1 名（0.7%）に認められたが，中央評価機関での心臓専門医による評価では，QTcF が 480 ms 超に該当した被験者はいなかった。
- QTcF 及び他の心電図パラメータの平均値では，ベースラインから臨床的に意味のある変動は認められなかった。心電図 QT 延長の有害事象により投与中止した被験者は 1 名（Grade 1，発現 22 日後に消失）であった。
- 下垂体腫瘍体積（中央値）は，48 週間を通して一定で推移した。

PK/PD の結果

- LCI699 の曝露量（Cmax，Ctrough，及び Cavg）とコルチゾール値（尿中，血清中，及び唾液中）のベースラインからの低下との間に曝露量-反応関係が認められた。

試験成績（試験終了時）

被験者の内訳

登録された 137 名のうち 106 名（77.4%）が任意の継続期に移行し，このうち 72 名（52.6%）が継続期を完了，34 名（24.8%）が投与を中止した。

継続期での中止理由は，有害事象，及び被験者又は代諾者による判断が各 12 名（8.8%），次いで治験担当医師の判断が 5 名（3.6%）であった。その他の中止理由は，死亡（5.3.5.1-2-C2301 試験-12.3.1 項）及び同意撤回が各 2 名（1.5%），並びに治療効果不十分が 1 名（0.7%）であった。

70 名がロールオーバー試験に移行した（5.3.5.1-2-C2301 試験-Listing 16.2.1-1.1）。

Table 4-5 被験者の内訳（C2301 試験，FAS）（試験終了時解析）

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)]	12 (33.3)	8 (22.9)	38 (57.6)	58 (42.3)
Primary reason for discontinuation at anytime				
Adverse event	3 (8.3)	2 (5.7)	22 (33.3)	27 (19.7)
Death	1 (2.8)	1 (2.9)	0	2 (1.5)
Physician decision	1 (2.8)	1 (2.9)	6 (9.1)	8 (5.8)
Subject withdrew consent	1 (2.8)	1 (2.9)	4 (6.1)	6 (4.4)
Subject/guardian decision	5 (13.9)	3 (8.6)	6 (9.1)	14 (10.2)
Unsatisfactory therapeutic effect	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
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	0	0	0	0
Discontinued study in Extension phase	12 (33.3)	6 (17.1)	16 (24.2)	34 (24.8)
Primary reason for discontinuation in the Extension phase				
Adverse event	3 (8.3)	0	9 (13.6)	12 (8.8)
Death	1 (2.8)	1 (2.9)	0	2 (1.5)
Physician decision	1 (2.8)	1 (2.9)	3 (4.5)	5 (3.6)
Subject withdrew consent	1 (2.8)	1 (2.9)	0	2 (1.5)
Subject/guardian decision	5 (13.9)	3 (8.6)	4 (6.1)	12 (8.8)
Unsatisfactory therapeutic effect	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
Discontinued at or prior to Week 72 but after Week 48	3 (8.3)	0	5 (7.6)	8 (5.8)
Discontinued prior to Week 96 but after Week 72	0	3 (8.6)	5 (7.6)	8 (5.8)
Discontinued after Week 96	9 (25.0)	3 (8.6)	6 (9.1)	18 (13.1)
Completed Extension phase	23 (63.9)	24 (68.6)	25 (37.9)	72 (52.6)

Source：5.3.5.1-2-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。
a) 48 週の投与を終了し，継続期に移行しなかった被験者はカウントしなかった。
b) RW 期にランダム化された被験者。

解析したデータセット

全被験者が FAS 及び SAS の対象となった（5.3.5.1-2-C2301 試験-Table 14.1-1.4）。48 週時解析及び試験終了時解析のいずれの解析でも，プラセボ群にランダム化されたものの RW 期に治験薬の投与を受けなかった 1 名は RAS 及び PPRAS から除外された（5.3.5.1-2-C2301 試験-Listing 16.2.3-1.1）。

48 週時解析で RAS のうち PPRAS から除外されたのは 2 名であったが，試験終了時解析で治験実施計画書からの逸脱を再評価した結果，新たに 3 名が追加され計 5 名が PPRAS から除外され

た（5.3.5.1-2-C2301 試験-Listing 16.2.2-1.1）。この 5 名は，いずれもランダム化の適格基準を満たしていなかったが Week 26 にランダム化された（5.3.5.1-2-C2301 試験-Table 14.1-1.2）。

Table 4-6　　解析したデータセット（C2301 試験，FAS）（試験終了時解析）

Analysis Set	Osilodrostat N = 36 n (%)	Placebo N = 35 n (%)	All randomized N = 71 n (%)	Non-randomized N = 66 n (%)	All Patients N = 137 n (%)
Randomized analysis set (RAS)	36 (100.0)	34 (97.1)	70 (98.6)	—	—
Full analysis set (FAS)	36 (100.0)	35 (100.0)	71 (100.0)	66 (100.0)	137 (100.0)
Per-protocol set for FAS	36 (100.0)	35 (100.0)	71 (100.0)	62 (93.9)	133 (97.1)
Safety analysis set (SAS)	36 (100.0)	35 (100.0)	71 (100.0)	66 (100.0)	137 (100.0)
Per-protocol set for RAS (PPRAS)	34 (94.4)	31 (88.6)	65 (91.5)	—	—
osilodrostat dose at Week 24 ≤ 5mg bid and with history of pituitary irradiation	5 (13.9)	4 (11.4)	9 (12.7)	—	—
osilodrostat dose at Week 24 ≤ 5mg bid and without history of pituitary irradiation	20 (55.6)	20 (57.1)	40 (56.3)	—	—
osilodrostat dose at Week 24 > 5mg bid and with history of pituitary irradiation	0	0	0	—	—
osilodrostat dose at Week 24 > 5mg bid and without history of pituitary irradiation	9 (25.0)	7 (20.0)	16 (22.5)	—	—

Source：5.3.5.1-1-C2301 試験-Table 14.1-2.1，5.3.5.1-2-C2301 試験-Table 14.1-1.4

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。

有効性の結果

- 本試験は，48 週時解析の時点で主要目的及び主要な副次目的が達成された。試験終了時解析において，更新された PPRAS を対象とした補助的解析でも主要解析及び主要な副次解析の結果の頑健性が確認された。
- 奏効率は試験期間を通じて維持され，72 週時の全奏効率は 88.7%（95%CI：81.06，94.01）であり，そのうち完全奏効率は 81.1%（86/106 名），部分奏効率は 7.5%（8/106 名）であった。最終評価時点の全奏効率は 82.5%［完全奏効率 62.8%（86/137 名），部分奏効率 19.7%（27/137 名）］であった。
- コア期を通して認められた mUFC の一貫した低下は，継続期でも維持された。最終評価時点の mUFC のベースラインに対する変化率の中央値（範囲）は−78.8%（−99.9～339.5）であった。
- 追跡期間の中央値が 267 日の時点で，エスケープまでの時間の中央値は 546 日（95%CI：212.0，968.0）であった。約 2 年後（725 日時点）のエスケープがみられた被験者の割合は 54.4%（95%CI：44.2，65.3）であった。
- 長期の追跡期間の結果:
  - 既知の作用機序から予測されるとおり，血清中コルチゾール濃度並びに朝及び夜間の唾液中コルチゾール値の低下は維持された。

- CD に関連するほとんどの心血管系代謝パラメータの改善は維持された。
- 疾患特異的な質問票及び一般的な質問票で評価した患者報告アウトカムの改善は，維持された。

- 骨密度は，48 週時に比べて最終評価時点でさらに増加し，total hip 及び腰椎（L1-L4）の両方で増加が認められた。
- 補助的解析として実施した PPFAS 及び PPRAS の結果から，主要解析及び主要な副次解析の結果の頑健性が確認された。これらの結果からも，組入れ時点で CD 患者に認められた顕著な mUFC 高値に対する LCI699 の低下作用が支持された。

安全性の結果

安全性評価には全被験者の累積データを含め，全被験者が少なくとも 72 週を完了した時点又は早期に中止した時点までを評価した。安全性解析には，最初の被験者の最初の来院日から，この試験終了時解析のデータカットオフ日までのすべてのデータが含まれた。

（1）治験薬の曝露状況

投与期間の中央値（範囲）は 129.6（0.9～245.1）週，平均値（SD）は 119.0（66.56）週であった。48 週時解析データカットオフ日時点と比較して投与期間の平均値は約 39 週間増加した（5.3.5.1-2-C2301 試験-Table 14.3-1.1）。LCI699 の平均投与量の平均値（SD）は 9.7（8.13）mg/日であった（5.3.5.1-2-C2301 試験-Table 14.3-1.2）。

（2）有害事象

Table 4-7 安全性の概要（C2301 試験，SAS）（試験終了時解析）

	All Patients N = 137	
Category	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Adverse events (AEs) (total)	137 (100.0)	83 (60.6)
AEs suspected to be drug-related	127 (92.7)	46 (33.6)
On treatment deaths	2 (1.5)	2 (1.5)
Serious adverse events	55 (40.1)	45 (32.8)
AEs leading to discontinuation	25 (18.2)	17 (12.4)
AEs requiring dose interruption and/or adjustment	110 (80.3)	42 (30.7)

Source：5.3.5.1-2-C2301 試験-Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，Table 14.3.1-1.6，Table 14.3.1-1.14，Table 14.3.1-1.16

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

- 試験終了時解析で報告された有害事象の種類，重症度，及び発現率は，48 週時解析で報告された内容と同様であった。

- 48 週時解析と同様に，主な有害事象（20%超）は悪心，頭痛，疲労，副腎機能不全，嘔吐，上咽頭炎，関節痛，背部痛，血中コルチコトロピン増加，及びグルココルチコイド欠乏であった。48 週時解析以降，試験終了時解析までの PT 別の有害事象の発現率の増加は，いずれも 5.1%以下とわずかであった。
- 試験終了時解析で報告された投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象，及び臨床的に注目すべき有害事象の種類及び発現率は，48 週時解析で報告された内容と同様であった。
- 最も多く報告された重篤な有害事象は副腎機能不全（5.8%，8/137 名）であり，次いで下垂体腫瘍（4.4%，6/137 名）であった。
- 最も多く報告された投与中止に至った有害事象は副腎機能不全，下垂体腫瘍，及び下垂体の良性腫瘍（各 3.6%）であった。
- 臨床的に注目すべき有害事象は LCI699 の作用機序等に起因する予測可能な事象であり，ほとんどが休薬又は用量調節，併用薬の投与等の処置により管理可能であった。
- 48 週時解析以降，新たに 1 名の死亡（心肺不全，治験薬との関連なし）が報告された。

Table 4-8 比較的よくみられた有害事象：All Grades の発現率が 10%超（C2301 試験，SAS）（試験終了時解析）

	All Patients N=137	
PT	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	137 (100.0)	83 (60.6)
悪心	62 (45.3)	3 (2.2)
頭痛	50 (36.5)	6 (4.4)
疲労	45 (32.8)	3 (2.2)
副腎機能不全	40 (29.2)	6 (4.4)
嘔吐	34 (24.8)	5 (3.6)
上咽頭炎	33 (24.1)	1 (0.7)
関節痛	29 (21.2)	3 (2.2)
背部痛	29 (21.2)	0
血中コルチコトロピン増加	28 (20.4)	1 (0.7)
グルココルチコイド欠乏症	28 (20.4)	5 (3.6)
無力症	27 (19.7)	1 (0.7)
下痢	27 (19.7)	1 (0.7)
浮動性めまい	26 (19.0)	0
インフルエンザ	26 (19.0)	1 (0.7)
尿路感染	25 (18.2)	3 (2.2)
高血圧	24 (17.5)	16 (11.7)
食欲減退	22 (16.1)	0
末梢性浮腫	22 (16.1)	0
発熱	21 (15.3)	0

PT	All Patients N=137 All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
発疹	21 (15.3)	1 (0.7)
咳嗽	20 (14.6)	2 (1.5)
筋肉痛	20 (14.6)	0
腹痛	18 (13.1)	4 (2.9)
ホルモン値異常	18 (13.1)	0
低カリウム血症	18 (13.1)	6 (4.4)
血中テストステロン増加	16 (11.7)	0
貧血	15 (10.9)	2 (1.5)
消化不良	15 (10.9)	0
口腔咽頭痛	14 (10.2)	1 (0.7)
四肢痛	14 (10.2)	3 (2.2)
上気道感染	14 (10.2)	0

Source：5.3.5.1-2-C2301 試験-Table 14.3.1-1.3
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は，1 名として集計した。
PT は，All Grades の発現率の降順に表示した。

(3) 臨床検査及びその他の安全性評価項目

- 下垂体腫瘍体積の中央値は，試験期間を通して比較的一定で推移した。
- 臨床検査項目の異常により LCI699 の投与を中止した被験者はいなかった。
- 48 週時解析時点以降，血液学的パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 試験期間を通して，バイタルサインに臨床的に意味のある変動は認められなかった。
- 心電図（QTcF）に新たな重要な変動は認められなかった。ホルター心電図で新たな安全性の懸念は示されなかった。

4.2 非対照試験

4.2.1 C2201 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-C2201 試験（パート 1・10 週時解析）
添付資料番号：5.3.5.2-2-C2201 試験（パート 2・22 週時解析）
添付資料番号：5.3.5.2-5-C2201 試験（試験終了時解析）

試験の標題

A proof-of-concept, open-label, forced titration, multi-center study to assess the safety/tolerability and efficacy of 10-week treatment of LCI699 followed by a 12-week treatment period in patients with Cushing's disease

治験実施医療機関

10 週時解析：計 1 医療機関（米国）
22 週時解析：計 11 医療機関（フランス，イタリア，日本，米国）
試験終了時解析：計 10 医療機関（フランス，イタリア，日本，米国）

試験期間

2011 年 3 月 23 日（最初の被験者の最初の来院日）～2019 年 10 月 22 日（最後の被験者の最後の来院日）

本書には，10 週時解析として，2012 年 3 月 6 日［コア PoC コホート（パート 1 に最初に登録された 12 名）での 10 週時の評価の終了時点］，22 週時解析として 2013 年 12 月 23 日（パート 2 で最後の被験者が 22 週時の評価を終了するかそれ以前に試験を中止した日），及び試験終了時解析として 2019 年 10 月 22 日（パート 2 での最後の被験者の最後の来院日）をデータカットオフ日とした集計結果を提示した。

開発の相

第 II 相

目的

主要目的（パート 1：コア PoC コホート）

- CD 患者に LCI699 を 10 週間投与した場合の 24 時間 UFC に対する影響を評価する。

副次目的（パート 2：追跡調査コホート及び拡大コホート）

- CD 患者に LCI699 を 10 週間投与時及び 22 週間投与時の 24 時間 UFC に対する影響を評価する。
- LCI699 を 10 週間投与時及び 22 週間投与時の反復投与時の安全性及び忍容性を評価する。
- 血漿中，尿中，及び唾液中の HPA 系ホルモンに対する LCI699 投与時の影響を評価する。

- CD による代謝異常（高血圧，脂質異常症，肥満，インスリン感受性，HbA1c，及び FPG）に対する LCI699 投与時の改善作用を評価する。
- CD 患者の LCI699 の PK を評価する。
- エスケープを評価する。

探索目的

- 薬物代謝，CD 及び標的経路に関連する遺伝子の個々の遺伝的変異が LCI699 に対する反応の差に影響を及ぼすかどうかを検討するために，探索的な薬理遺伝学的評価を実施する。
- CD 患者の ACTH 産生腫瘍体積を指標として，LCI699 単独療法の影響を評価する。
- 22 週間超の LCI699 投与時の長期安全性及び有効性を評価する。
- LCI699 の曝露量と有効性，及び LCI699 の曝露量と安全性マーカーとの関連性を検討する。

試験方法

CD 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，単群，用量強制漸増，国際共同第 II 相試験である。

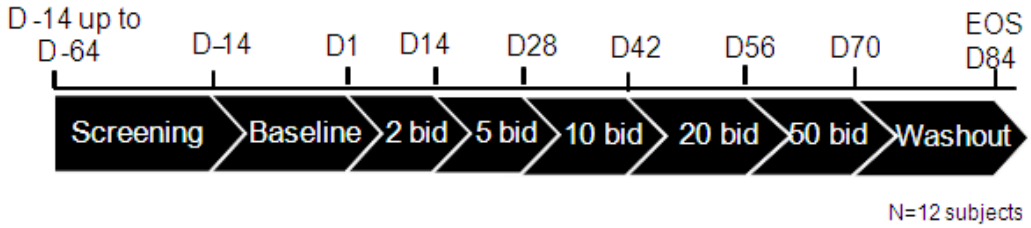
本試験は，CD 患者に LCI699 を 10 週間投与したときの安全性，忍容性，及び有効性の評価を目的とする PoC 試験として試験を開始した（パート 1）。パート 1 の予備的データで期待された有効性及び安全性を示す所見が得られたため，治験実施計画書を改訂（第 4 版）し，この予備的所見の確認のため，22 週間投与の有効性・安全性を評価する目的でパート 2 を追加した。

パート 1 の試験デザイン

パート 1 は，スクリーニング期（最長 60 日間，コルチゾール濃度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），ベースライン期（10～14 日間），用量漸増期（10 週間），及びウォッシュアウト期（14 日間）から構成された（Figure 4-3）。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 の順に増量を可能とした。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。

Figure 4-3　　パート 1 の試験デザイン（C2201 試験）



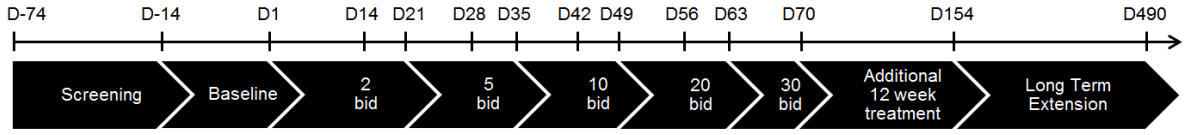
Source：5.3.5.2-1-C2201 試験-Figure 9-1

パート 2 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（Figure 4-4）。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 には，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。

Figure 4-4　　パート 2 の試験デザイン（C2201 試験）



Source：5.3.5.2-2-C2201 試験-Figure 9-1

目標被験者数

試験全体：27 名

- パート 1（コア PoC コホート）：12～15 名
- パート 2：拡大コホートとして 15 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

CD と診断された 18～75 歳の男女とし，ULN の 1.5 倍を超える mUFC（14 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），LLN を超える朝の血漿中 ACTH 濃度，及び下垂体を起源とする ACTH 過剰により診断された CD 患者とした。なお，パート 1（コア PoC コホート）の被験者は，UFC が ULN を超える場合，パート 2（追跡調査コホート）への登録を可能とした。

最初の来院前 6 ヵ月以内にミトタンの投与を受けた患者，視交差の圧迫がある患者，ホルモンの過剰分泌を引き起こす遺伝性症候群を有する患者，異所性 ACTH 分泌による CS 又は ACTH 非

依存性（副腎性）CS を有する患者，又は偽 CS を有する患者は除外した。また，腎機能障害を有する患者，甲状腺機能が正常でない患者，臨床的に重要な心疾患を有する患者，肝疾患を有する患者，コントロール不良な糖尿病を有する患者，試験登録前 5 年以内に下垂体放射線照射を受けたことがある患者，又は QTc 延長あるいはトルサード　ド　ポアントのリスク因子を有する患者も除外した。

治験薬

LCI699：経口投与用のハードゼラチンカプセル，1 mg 及び 5 mg 含有

用量及び投与方法

パート 1

開始用量として 1 回 2 mg，1 日 2 回を 2 週間投与し，以後は必要に応じ 2 週ごとに増量（1 回 5, 10，20，及び 50 mg，1 日 2 回まで）を可能とした。

パート 2

用量漸増期（1 週時～10 週時）は，追跡調査コホートの被験者では，最初の 1 週間はパート 1 で有効であった 1 日 2 回用量よりも一段階低い用量を，拡大コホートの被験者では，LCI699 2 mg 又は 5 mg［重度の高コルチゾール血症（UFC が ULN の 3 倍超）の患者］を開始用量として 1 日 2 回投与した。その後 2 週ごとに治験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［1 回 5，10，20，50 mg，1 日 2 回（治験実施計画書改訂第 5 版により，最大用量は 1 回 30 mg 1 日 2 回に変更された）］。

コア期の継続投与期（10 週超～22 週時）は，用量漸増期で決定された用量で LCI699 を継続投与された。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長期継続投与期［継続期 1（22 週超～70 週時）］に移行を可能とした。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（70 週超～）に移行を可能とした。LCI699 の投与量は，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。

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

投与（観察）期間

パート 1：10 週間

パート 2：22 週間及び任意の継続期（12 ヵ月間）

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目を以下に示す。すべての副次評価項目は，第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

- 10 週時の全奏効率（完全奏効例＋部分奏効例の割合）

（2）副次評価項目

- mUFC

安全性

有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン

PK/PD

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，血漿中コルチゾール濃度，血漿中 LCI699 濃度

統計手法

（1）解析対象集団

パート 1（コア PoC コホート）

- Primary analysis set（PAS）：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 時間蓄尿サンプルが 2 回以上の測定）が得られたすべての被験者
- SAS：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- PK analysis set：治験薬を 1 回以上投与され，PK 評価を 1 回以上受けたすべての被験者
- PD analysis set：治験薬を 1 回以上投与され，PD 評価を 1 回以上受けたすべての被験者

パート 2（追跡調査コホート）

- FAS：追跡調査コホートのすべての被験者
- SAS：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
- PK analysis set：追跡調査コホートに登録後，治験薬を 1 回以上投与され，投与後の PK 評価を 1 回以上受けたすべての被験者
- PD analysis set：追跡調査コホートに登録後，治験薬を 1 回以上投与され，投与後の PD 評価を 1 回以上受けたすべての被験者

パート 2（拡大コホート）

- FAS：拡大コホートのすべての被験者
- SAS：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

- PK analysis set：拡大コホートに登録後，治験薬を 1 回以上投与され，投与後の PK 評価を 1 回以上受けたすべての被験者

（2）有効性

主要評価項目は，10 週時の全奏効率［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%以上減少した被験者）の割合］とし，ベースライン又はベースライン後の 24 時間 UFC の測定回数が 2 回未満の被験者は主要解析に含めなかった。Paired-t 検定を用いてベースライン時と 10 週時の mUFC を比較した。全奏効率及びその 95% CI を，正確二項検定を用いて推定した。

補助的解析として，ベースラインと 10 週時の両時点で mUFC を 1 回以上評価可能な被験者を対象とした全奏効率及びその 95% CI を算出した。

2 つのコホート（追跡調査コホート及び拡大コホート）の副次評価項目として，SAS を対象に 10 週時及び 22 週時の奏効率の点推定値及び正確な 95% CI を算出した。

（3）安全性

有害事象の標準化に際し MedDRA version 14.1（10 週時解析），version 16.1（22 週時解析），及び version 22.1（試験終了時解析）を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，SOC 別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に集計した。臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

（4）PK/PD

LCI699 の用量ごと，並びに UFC が正常化又は 50%以上低下した被験者について，定常状態 PK パラメータ（Cmax, ss，Tmax, ss，AUC0-6h, ss，AUC0-12h, ss，T1/2, ss，及び Ctrough, ss）の記述統計量を算出した。

- パート 1：LCI699 の血漿中トラフ濃度（Day 14，28，42，56，及び 70）
- パート 2：LCI699 の血漿中濃度（Day 14，28，42，56，及び 70）より，以下の定常状態 PK パラメータを算出した

  Cmax,ss，Tmax,ss，AUC0-6h,ss，AUC0-12h,ss，T1/2,ss，及び Ctrough,ss

試験成績（パート 1・10 週時解析）

被験者の内訳

パート 1 に 12 名が登録され，すべての被験者が 10 週間の投与期間を終了した。

解析対象集団

パート 1 に登録された 12 名のうち 3 名が，ベースライン又は 10 週時の UFC 評価用の 3 回の採尿結果が得られなかったため PAS から除外された。SAS 及び PD 解析にはすべての被験者を含めた。

Table 4-9 解析対象集団（C2201 試験・パート 1）（10 週時解析）

解析対象集団	N = 12 n (%)
SAS	12 (100.0)
PAS	9 (75.0)
PK analysis set	10 (83.3)
PD analysis set	12 (100.0)

Source：5.3.5.2-1-C2201 試験-Table 14.1-2.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

パート 1 に登録された 12 名の年齢の中央値（範囲）は 39（25～55）歳，BMI の中央値（範囲）は 32.47（23.8～48.7）kg/m^2 であった。女性が 8 名（66.7%）であり，全被験者が白人であった。

有効性の結果

（1）主要評価項目

- PAS の 9 名の全被験者が 10 週時で奏効例（mUFC が ULN 以下，又は mUFC がベースラインと比べ 50%以上低下，9 名の mUFC はいずれも両基準に該当した）であり，全奏効例の割合は 1.0（95% CI：0.66，1.00）であった。Paired-t 検定を用いて算出した mUFC の幾何平均比（ベースライン対 10 週時）は 0.103 であり，10 週時の mUFC はベースラインと比べ約 90%低下した。
- ベースラインと 10 週時の両時点で 24 時間蓄尿サンプルから UFC の測定が 1 回以上行われた全被験者（N = 12）を対象とした感度分析では，12 名の全被験者が奏効例であり，全奏効例の割合は 1.0（95% CI：0.74，1.00）であった。Paired-t 検定を用いて算出した mUFC の幾何平均比は 0.139 であり，10 週時の mUFC は，ベースラインと比べ 86%低下した。
- 全被験者（12 名）の奏効までの平均 1 回投与量（SD）は 13.5 mg（13.87 mg）であった。初回の mUFC の正常化（mUFC ≤ ULN）時の平均 1 日投与量が 20 mg/日以下の被験者の割合は 75%であり，10～20 mg/日が半数以上であった。

安全性の結果

（1）有害事象

- 有害事象は，全被験者（12/12 名，100%）に発現した。発現率が最も高かった事象は，疲労（7 名，58.3%）であり，次いで悪心（5 名，41.7%），下痢，頭痛，低カリウム血症，筋痙縮，及び嘔吐（3 名，25.0%）であった。
- 発現した有害事象は，ほとんどが Grade 2 以下であった。Grade 3 の有害事象は 4 名に認められ，PT 別では，疲労が 2 名，不安，呼吸困難，背部痛，関節痛，四肢痛，筋痙縮，挫傷，葉

酸欠乏，ビタミン B12 欠乏，及びヘモグロビン減少が各 1 名に発現し，Grade 4 の有害事象（ヘモグロビン減少）は 1 名に発現した。

- 発現した主な副作用は，疲労（7 名），悪心（5 名），下痢及び筋痙縮（各 3 名）であった。
- パート 1 で死亡は認められなかった。
- 重篤な有害事象は 1 名に発現した。PT 別では動悸，頻脈，ヘモグロビン減少，非心臓性胸痛，高安動脈炎であり，いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。
- 投与中止に至った有害事象はみられなかった。
- 治療を要した有害事象は 10 名に発現し，PT 別では，低カリウム血症（3 名）が最も多かった。
- 休薬又は用量調節を要した有害事象は 4 名に発現した。PT 別では疲労（3 名），悪心（2 名），浮動性めまい，筋痙縮，及び低血圧（各 1 名）であった。

Table 4-10 PT 別の比較的よくみられた有害事象の発現被験者数・発現率：2 名以上に発現（C2201 試験・パート 1，SAS）（10 週時解析）

PT	All patients N = 12 n (%)
合計	12 (100.0)
疲労	7 (58.3)
悪心	5 (41.7)
下痢	3 (25.0)
嘔吐	3 (25.0)
低カリウム血症	3 (25.0)
筋痙縮	3 (25.0)
頭痛	3 (25.0)
腹部不快感	2 (16.7)
腹痛	2 (16.7)
節足動物咬傷	2 (16.7)
リパーゼ増加	2 (16.7)
関節痛	2 (16.7)
浮動性めまい	2 (16.7)
そう痒症	2 (16.7)

Source：5.3.5.2-1-C2201 試験 Table 14.3.1-1.1
PT は発現率の降順で表示した。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- 臨床検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。カリウム低値は 3 名に認められた。

- 臨床的に意味のあるバイタルサインの変化は認められなかった。収縮期血圧及び拡張期血圧はともに低下傾向が認められた。バイタルサインに関連する有害事象として，低血圧及び体重増加（各 1 名）が認められた。

PK/PD の結果

- 血漿中コルチゾール濃度及び血漿中アルドステロン濃度は，いずれも低下（それぞれ−60%及び−70%）し，その前駆体（11-デオキシコルチゾール及び 11-DOC）は増加（それぞれ 13 倍及び 42 倍）し，ACTH も増加（2.4 倍）が認められた。
- 性ホルモンに対する影響は女性と比べ，男性で大きかった。男性被験者（4 名）のベースラインのテストステロン濃度は LLN 未満であったが，うち 2 名は Day 56 までに基準値となった。男性でテストステロンは 3 倍，エストラジオールは 2 倍の増加が認められた。男性 4 名中 2 名のベースラインの黄体ホルモン値は，4.6 U/L 及び 3.5 U/L が当該分析法の定量下限（< 0.2 U/L）を上回っていたが，10 週時の結果は 4 名とも定量下限未満となった。女性 8 名中 7 名のベースラインのテストステロン濃度は基準値内であったが，10 週時では 8 名とも 2 倍に増加した。エストラジオール又は FSH は，顕著な変化は認められなかった。
- HbA1c 及び IGF-1 にわずかな減少（各−0.3%及び−3.8 nmol/L）が認められたが，インスリンには顕著な変化は認められなかった。FT4 の 10%の減少及び TSH の増加が認められた。
- LCI699 のトラフ濃度の範囲は 0.336 ng/mL（2 mg 1 日 2 回投与後）～204 ng/mL（50 mg 1 日 2 回投与後）であった。

試験成績（パート 2・22 週時解析）

被験者の内訳

19 名が登録され，このうち 22 週間の投与が終了した被験者は 17 名（追跡調査コホート 4 名及び拡大コホート 13 名）であった。拡大コホートの 1 名は 148 日目［すなわち，22 週間（154 日）より 6 日短い］に試験を中止したが，パート 2（22 週時の評価）としては「完了例」として症例報告書に記録された。そのため，拡大コホートで LCI699 の投与を 22 週間以上受けた被験者は 12 名のみであるが，パート 2（22 週時の評価）の完了例としては 13 名となった。拡大コホートの 2 名が 22 週以前に投与を中止し，中止理由は，試験実施上の理由及び有害事象（各 1 名）であった。22 週時解析の時点で，12 ヵ月間の任意の継続投与期に移行していた被験者は 16 名であった。

Table 4-11 被験者の内訳（C2201 試験・パート 2，FAS）（22 週時解析）

Disposition Reason	Expansion cohort N = 15 n (%)	Follow-up cohort N = 4 n (%)
Patients enrolled	15 (100)	4 (100)
Untreated	0	0
Treated	15 (100)	4 (100)
Patients treated		
Treatment ongoing	12 (80.0)	4 (100)
End of treatment	3 (20.0)	0
Primary reason for end of treatment in Core Phase		
Administrative problems	1 (6.7)	0
Adverse event(s)	1 (6.7)	0
Patients completed Core Phase	13 (86.7)	4 (100)
Did not enter Extension Phase	1 (6.7)	0
Entered Extension Phase	12 (80.0)	4 (100)
Completed Extension Phase	0	0
Discontinued in Extension Phase	0	0

Source：5.3.5.2-2-C2201 試験-Table 14.1-1.2

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。

解析対象集団

パート 2 に登録されたすべての被験者（19 名）が LCI699 を少なくとも 1 回投与され，FAS，SAS，及び PAS として解析された。

Table 4-12 解析対象集団（C2201 試験・パート 2）（22 週時解析）

Analysis set	Expansion cohort N = 15 n (%)	Follow-up cohort N = 4 n (%)
FAS	15 (100.0)	4 (100.0)
SAS	15 (100.0)	4 (100.0)
PK analysis set	15 (100.0)	4 (100.0)

Source：5.3.5.2-2-C2201 試験-Table 14.1-1.4

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

パート 2 に登録された 19 名のうち，女性が 14 名で男性が 5 名であり，大部分が白人であった。拡大コホート及び追跡調査コホート（以下同順）の年齢の中央値（範囲）は 36（25～52）歳及び 35（29～39）歳で，BMI の中央値（範囲）は 28.9（23.1～47.5）kg/m^2 及び 29.6（26.9～39.1）kg/m^2 であった。拡大コホート及び追跡調査コホートで最初に CD と診断されてから LCI699 を初回投与するまでの期間の中央値（範囲）は，63.4（12.2～155.2）ヵ月及び 82.5（57.6～100.3）ヵ月であり，ベースラインの mUFC の中央値（範囲）は 386.9（212.2～10646.6）nmol/24h 及び 454.9（141.7～538.8）nmol/24h であった。

有効性の結果

継続期に組み入れられた被験者，又はパート 2 を中止した被験者での有効性の結果を以下に示す。

- LCI699 の投与期間中，拡大コホート及び追跡調査コホートともに，mUFC の平均値は，4 週時に ULN 以下まで速やかに低下し，22 週時まで維持された。
- 拡大コホートでは，mUFC の平均値（SD）は，ベースラインが 1630.1（3042.64）nmol/24h，10 週時が 63.6（51.75）nmol/24h，及び 22 週時が 90.1（136.02）nmol/24h であった。
- 追跡調査コホートでは，mUFC の平均値（SD）は，ベースラインが 397.6（175.89） nmol/24h，10 週時が 61.7（48.71） nmol/24h，及び 22 週時が 98.1（91.86） nmol/24h であった。
- 拡大コホート及び追跡調査コホートともに，すべての被験者の mUFC が試験期間中に 1 回以上 ULN 以下まで低下した。エスケープ（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 超となる）が認められた被験者はいなかった。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

- 本試験に登録された 19 名中 16 名（拡大コホート 12 名及び追跡調査コホート 4 名）が 22 週間の投与を終了し，拡大コホート及び追跡調査コホートの治験薬の投与期間の中央値は，それぞれ 25.1 週及び 38.9 週であった。

（2）有害事象

Table 4-13 有害事象の概要（C2201 試験・パート 2，SAS）（22 週時解析）

	Expansion cohort N = 15		Follow-up cohort N = 4	
	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Adverse events (AEs) (total)	14 (93.3)	4 (26.7)	4 (100)	3 (75.0)
AEs suspected to be drug-related	14 (93.3)	3 (20.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
All deaths[a)]	0	0	0	0
Serious adverse events	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0
AEs leading to discontinuation	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0
AEs requiring dose interruption and/or change	7 (46.7)	1 (6.7)	2 (50.0)	1 (25.0)
AEs of special interest	7 (46.7)	1 (6.7)	2 (50.0)	1 (25.0)

Source：5.3.5.2-2-C2201 試験 Table 14.3.1-1.2, Table 14.3.1-1.5, Table 14.3.1-1.7, Table 14.3.1-1.10, Table 14.3.1-1.12, Table 14.3.1-1.13, Table 14.3.1-1.15, Listings 14.3.2-1.3, Listing 14.3.2-1.4, Listing 16.2.7-1.1

同一カテゴリーに複数の事象が発現した被験者は，そのカテゴリーに 1 件と集計した。1 つ以上のカテゴリーに事象が認められる被験者は，各カテゴリーに 1 件と集計した。

a) 最終投与後から 28 日超の死亡は含まれていない。

- 有害事象は拡大コホートで 14/15 名（93.3%）に，追跡調査コホートで全被験者［4/4 名，100%］に発現した。発現率が高かった（25%超）有害事象は，拡大コホートでは，悪心（6 名，40.0%），無力症，倦怠感，副腎機能不全，血中コルチコトロピン増加，オキシコルチコステロイド増加及び頭痛（各 4 名，26.7%）で，追跡調査コホートでは，オキシコルチコステロイド増加，下痢，及び血中テストステロン増加（各 3 名，75.0%），副腎機能不全，無力症，疲労，鼻咽頭炎，尿路感染，血中コルチコトロピン増加及び多毛症（各 2 名，50.0%）であった。
- Grade 3 又は 4 の有害事象は，拡大コホートで 4/15 名（26.7%），追跡調査コホートで 3/4 名（75.0%）に発現した。PT 別では，拡大コホートが血中クレアチンホスホキナーゼ増加，貧血，胃腸炎，痔出血，高血圧，丘疹，下垂体依存性クッシング症候群（各 1 名），追跡調査コホートでは，副腎機能不全，血中テストステロン増加，筋痙縮，うつ病（各 1 名）であった。
- 副作用は，拡大コホートで 14/15 名（93.3%）に，追跡調査コホートで 3/4 名（75.0%）に発現した。発現率が高かった（25%超）副作用は，拡大コホートでは，副腎機能不全，血中コルチコトロピン増加，悪心，オキシコルチコステロイド増加（各 4 名，26.7%）であり，追跡調査コホートではオキシコルチコステロイド増加，血中テストステロン増加（各 3 名，75.0%），副腎機能不全，血中コルチコトロピン増加，疲労，多毛症（各 2 名，50.0%）であった。
- 投与期間中又は追跡調査期間中（治験薬最終投与 28 日後まで）の死亡はなかった。
- 重篤な有害事象は，拡大コホートで 2/15 名（13.3%）に発現した。認められた重篤な有害事象は，心電図 QT 延長，胃腸炎，及び下垂体依存性クッシング症候群（各 1 名）であった。

これら重篤な有害事象のうち，胃腸炎及び下垂体依存性クッシング症候群は治験薬との関連が否定された。追跡調査コホートで重篤な有害事象はみられなかった。

- 投与中止に至った有害事象は，拡大コホートでは 1 名（6.7%）に発現した。投与中止に至った有害事象は，下痢，倦怠感，筋力低下，悪心，及び丘疹（各 1 名，同一被験者に発現）であり，いずれも治験薬との関連は否定されなかった。追跡調査コホートで，投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 休薬又は用量調節を要した有害事象は，拡大コホートでは 7/15 名（46.7%）に，追跡調査コホートでは 2/4 名（50.0%）に発現した。休薬又は用量調節を要した有害事象は，ほとんどが Grade 2 以下であったが，治験薬との関連を否定されなかった。
- 臨床的に注目すべき有害事象は，拡大コホートでは 7/15 名（46.7%）に，追跡調査コホートでは 2/4 名（50.0%）に発現した。多くの事象は Grade 2 以下で，治験薬との関連は否定されなかった。

Table 4-14 PT 別の比較的よくみられた有害事象の発現被験者数・発現率：いずれかのコホートの All Grades で 2 名以上発現（C2201 試験・パート 2, SAS）（22 週時解析）

	Expansion cohort N = 15				Follow-up cohort N = 4			
	All Grades		Grade 3/4		All Grades		Grade 3/4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	14	(93.3)	4	(26.7)	4	(100.0)	3	(75.0)
悪心	6	(40.0)	0		0		0	
副腎機能不全	4	(26.7)	0		2	(50.0)	1	(25.0)
無力症	4	(26.7)	0		2	(50.0)	0	
血中コルチコトロピン増加	4	(26.7)	0		2	(50.0)	0	
頭痛	4	(26.7)	0		0		0	
倦怠感	4	(26.7)	0		0		0	
オキシコルチコステロイド増加	4	(26.7)	0		3	(75.0)	0	
ざ瘡	3	(20.0)	0		0		0	
関節痛	3	(20.0)	0		0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(20.0)	1	(6.7)	0		0	
下痢	3	(20.0)	0		3	(75.0)	0	
鼻咽頭炎	3	(20.0)	0		2	(50.0)	0	
貧血	2	(13.3)	1	(6.7)	0		0	
背部痛	2	(13.3)	0		0		0	
血中テストステロン増加	2	(13.3)	0		3	(75.0)	1	(25.0)
浮動性めまい	2	(13.3)	0		1	(25.0)	0	
疲労	2	(13.3)	0		2	(50.0)	0	
男性型多毛症	2	(13.3)	0		0		0	

	Expansion cohort N = 15				Follow-up cohort N = 4			
	All Grades		Grade 3/4		All Grades		Grade 3/4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格硬直	2	(13.3)	0		0		0	
発疹	2	(13.3)	0		0		0	
尿路感染	1	(6.7)	0		2	(50.0)	0	
多毛症	0		0		2	(50.0)	0	

Source：5.3.5.2-2-C2201 試験 Table 14.3.1-1.2

拡大コホートの All Grades での発現率の降順に表示した。

同一被験者で同一の有害事象を複数の重症度で発現した場合，最悪 Grade で 1 名と集計した。

(3) 臨床検査，その他の検査項目

- 臨床検査値の平均値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。臨床検査項目の異常はほとんどが Grade 2 以下で，多くがその後の評価時点で回復した。臨床検査項目の異常により投与を中止した被験者はいなかった。
- 投与期間中に，空腹時血糖及び HbA1c の低下，並びにコレステロール（総コレステロール，HDL コレステロール，LDL コレステロール）及びトリグリセリド濃度の低下が認められた。
- バイタルサインの平均値に臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 収縮期血圧及び拡張期血圧は，低下の傾向が認められた。QTcF の平均値又は QTcF 以外の心電図間隔の平均値に臨床的に重要な変化は認められなかった。

PK/PD の結果

- AUC 0-6h, ss，AUC 0-12h, ss，Cmax, ss，及び Ctrough, ss の平均値は，LCI699 の用量の増加に伴い用量比例をわずかに上回って増加した。Tmax, ss の中央値は 1.5 時間であり，T1/2,ss の平均値は 2.27～6.42 時間であった。
- LCI699 の用量範囲 2～10 mg 又は 2～30 mg において，AUC 0-6h, ss，AUC 0-12h, ss，及び Cmax, ss のいずれも用量比例性の結論は得られなかった。
- 血清中コルチゾール濃度と Ctrough, ss との弱い負の相関関係を除き，拡大コホートの有効性パラメータ（mUFC 及び血清中コルチゾール濃度）と LCI699 の PK パラメータの関係は示されなかった。
- 拡大コホートでは，ACTH と LCI699 の PK パラメータ（AUC 0-6h, ss，AUC 0-12h, ss，Cmax, ss，及び Ctrough, ss）に弱い正の相関関係が認められた。
- 追跡調査コホートは，被験者数が少なく，LCI699 の曝露量と安全性パラメータの相関について，結論は得られなかった。

試験成績（試験終了時解析）

被験者の内訳

パート 2 では，すべての被験者（19 名）が治験薬の投与を受けた。このうち 15 名は改訂第 4 版に従って，新たに拡大コホートとして治験薬が投与され，残り 4 名（パート 1 に参加し，再スクリーニングを受け登録された被験者）は追跡調査コホートとして治験薬が投与された。22 週間のコア期を完了した 17 名のうち，16 名（拡大コホート 12 名，追跡調査コホート 4 名，以下同順）が任意の継続投与期に移行し，14 名（10 名，4 名）が継続期 1（70 週）を完了した。継続期 1 を中止した 2 名（拡大コホート 2 名）の中止理由は，有害事象及び同意撤回（各 1 名）であった。継続期 2（70 週以降）に移行した 13 名（10 名，3 名）のうち，8 名（6 名，2 名）が継続期 2 を完了し，5 名（4 名，1 名）が中止した。中止理由は，治験薬の投与継続不要（2 名，1 名），有害事象及び同意撤回（拡大コホート各 1 名）であった。

Table 4-15　被験者の内訳（C2201 試験，FAS）（試験終了時解析）

Disposition Reason	Expansion cohort N=15 n (%)	Follow-up cohort N=4 n (%)	All Patients N=19 n (%)
Patients enrolled	15 (100)	4 (100)	19 (100)
Not treated	0	0	0
Treated	15 (100)	4 (100)	19 (100)
Discontinued at anytime	8 (53.3)	1 (25.0)	9 (47.4)
Primary reason for discontinuation			
Adverse event(s)	3 (20.0)	0	3 (15.8)
Subject's condition no longer requires study treatment	2 (13.3)	1 (25.0)	3 (15.8)
Subject withdrew consent	2 (13.3)	0	2 (10.5)
Administrative problems	1 (6.7)	0	1 (5.3)
Discontinued at or prior to Week 22 (Core phase)	2 (13.3)	0	2 (10.5)
Primary reason for discontinuation at or prior to Week 22			
Adverse event(s)	1 (6.7)	0	1 (5.3)
Administrative problems	1 (6.7)	0	1 (5.3)
Discontinued at or prior to Week 70 but after Week 22 (Long-term extension 1)	2 (13.3)	0	2 (10.5)
Primary reason for discontinuation at or prior to Week 70 but after Week 22			
Adverse event(s)	1 (6.7)	0	1 (5.3)
Subject withdrew consent	1 (6.7)	0	1 (5.3)
Discontinued after Week 70 (Long-term extension 2)	4 (26.7)	1 (25.0)	5 (26.3)
Primary reason for discontinuation after Week 70			
Adverse event(s)	1 (6.7)	0	1 (5.3)
Subject's condition no longer requires study treatment	2 (13.3)	1 (25.0)	3 (15.8)
Subject withdrew consent	1 (6.7)	0	1 (5.3)
Completed core phase	13 (86.7)	4 (100)	17 (89.5)
Completed Core phase and did not enter Extension phase	1 (6.7)	0	1 (5.3)

Disposition Reason	Expansion cohort N=15 n (%)	Follow-up cohort N=4 n (%)	All Patients N=19 n (%)
Completed Core phase and entered Extension phase	12 (80.0)	4 (100)	16 (84.2)
Entered Extension phase	12 (80.0)	4 (100)	16 (84.2)
Completed Extension phase	6 (40.0)	2 (50.0)	8 (42.1)
Discontinued during Extension phase	6 (40.0)	1 (25.0)	7 (36.8)
Completed Extension phase 1, but not entered in Extension phase 2	0	1 (25.0)	1 (5.3)

Source: 5.3.5.2-5-C2201 試験 Table 14.1-1.1

N is the total number of patients.
% for first three rows based on N.
% for remaining rows based on treated patients.

解析対象集団

すべての被験者（19 名）が FAS 及び SAS として解析された（Listing 16.2.3-1.1）。

有効性の結果

- 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（mUFC が ULN 以下，又はベースラインから 50%以上の減少）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（95%信頼区間）は 63.2%（38.4, 83.7）であった。
- ベースラインの mUFC の中央値（範囲）は 405.0（141.7～10646.6）nmol/24h（ULN の 2.9 倍）と高値であったが，4 週時には ULN 以下まで低下し，その後のほとんどの評価時点で ULN 以下であった。
- すべての被験者で，UFC が試験期間中に 1 回以上正常化した。
- LCI699 の投与により，血清中コルチゾール濃度及び朝夕の唾液中コルチゾール濃度が減少した。
- LCI699 の投与により，血清中 11-デオキシコルチゾール及び血清 11-デオキシコルチコステロン（コルチゾール）の濃度が増加した。また，ACTH，レニン，血清エストラジオール，FSH（女性被験者のみ），LH（女性被験者のみ），チロトロピン，テストステロンの濃度も増加した。これらの変化は，LCI699 の既知の作用機序から予測されたものであり，ほとんどが LCI699 の休薬後に回復した。
- LCI699 の投与により，脂質及びインスリン感受性を除く心血管系代謝パラメータ（FPG, HbA1c，高血圧，肥満）の改善が認められた。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

治験薬投与期間の中央値（範囲）は 281.7（2.0～350.6）週であった。

（2）有害事象

Table 4-16 有害事象の概要（C2201 試験，SAS）（試験終了時解析）

	All Patients N = 19	
	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Adverse events (AEs) (total)	19 (100.0)	12 (63.2)
AEs suspected to be drug-related	18 (94.7)	8 (42.1)
All death	0	0
Serious adverse events	6 (31.6)	5 (26.3)
AEs suspected to be drug-related	3 (15.8)	1 (5.3)
AEs leading to discontinuation	3 (15.8)	1 (5.3)
AEs suspected to be drug-related	2 (10.5)	1 (5.3)
AEs requiring dose interruption and/or adjustment	15 (78.9)	5 (26.3)
AEs requiring additional therapy	17 (89.5)	8 (42.1)

Source：5.3.5.2-5-C2201 試験 Table 14.3.1-1.2, Table 14.3.1-1.5, Table 14.3.1-1.6, Table 14.3.1-1.7, Table 14.3.1-1.8, Table 14.3.1-1.12, Table 14.3.1-1.14, Listing 14.3.2-1.1, Listing 14.3.2-1.3
同一カテゴリーに複数の事象が発現した被験者は，そのカテゴリーに 1 件と集計した。1 つ以上のカテゴリーに事象が認められる被験者は，各カテゴリーに 1 件と集計した。

- すべての被験者に有害事象が発現した。発現率が高かった（35%超）有害事象は悪心（10 名，52.6%），副腎機能不全及び頭痛（各 9 名，47.4%），血中コルチコトロピン増加（8 名，42.1%），無力症，下痢，及びホルモン値異常（各 7 名，36.8%）であった。
- Grade 3 又は 4 の有害事象は 12/19 名（63.2%）に発現した。発現率が高かった（15%超）Grade 3 以上の有害事象は，高血圧（21.1%）及び下垂体依存性クッシング症候群（15.8%）であった。
- ほとんどの被験者（94.7%）に副作用が発現した。発現率の高かった（35%超）副作用は，副腎機能不全（9 名，47.4%），血中コルチコトロピン増加（8 名，42.1%），悪心及びホルモン値異常（各 7 名，36.8%）であった。
- 試験期間中及び追跡期間中に死亡の報告はなかった。
- 重篤な有害事象は 6/19 名（31.6%）に発現した。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，副腎機能不全及び下垂体依存性クッシング症候群（各 10.5%）であり，その他の事象は 1 名の発現であった。
- 投与中止に至った有害事象は 3/19 名（15.8%）に発現し，いずれの事象も 1 名での発現であった。このうち，丘疹，倦怠感，筋力低下，悪心及び下痢（同一被験者に発現），血中コルチコトロピン増加（1 名）は治験薬との関連ありと判断された。
- 休薬又は用量調節を要した有害事象は 15/19 名（78.9%）に発現した。PT 別では，副腎機能不全（9 名，47.4%）が最も多く，次いで悪心及び疲労（各 3 名，15.8%）の順であった。
- 治療を要した有害事象は 17 名（89.5%）に認められた。PT 別では，尿路感染及び頭痛（各 26.3%）が最も多く，次いで副腎機能不全，悪心，腹痛，及び高血圧（各 21.1%）の順であった。

- 臨床的に注目すべき有害事象のほとんどは治験薬との関連ありと判断されたが，それらの多くは Grade 2 以下であった。臨床的に注目すべき有害事象は LCI699 の作用機序等に起因する予測可能な事象であり，休薬又は用量調節，併用薬の投与等の処置により管理可能であった。

Table 4-17 PT 別の比較的よくみられた有害事象の発現被験者数・発現率：All Patients の All Grades で 2 名以上発現（C2201 試験，SAS）（試験終了時解析）

	All Patients N=19			
	All Grades		Grade 3/4	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	19	(100.0)	12	(63.2)
悪心	10	(52.6)	0	
副腎機能不全	9	(47.4)	2	(10.5)
頭痛	9	(47.4)	1	(5.3)
血中コルチコトロピン増加	8	(42.1)	0	
下痢	7	(36.8)	0	
無力症	7	(36.8)	0	
ホルモン値異常	7	(36.8)	0	
疲労	6	(31.6)	0	
尿路感染	6	(31.6)	0	
血中テストステロン増加	6	(31.6)	0	
関節痛	6	(31.6)	0	
腹痛	5	(26.3)	1	(5.3)
上咽頭炎	5	(26.3)	0	
倦怠感	4	(21.1)	0	
末梢性浮腫	4	(21.1)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(21.1)	1	(5.3)
浮動性めまい	4	(21.1)	0	
高血圧	4	(21.1)	4	(21.1)
貧血	3	(15.8)	1	(5.3)
回転性めまい	3	(15.8)	0	
下垂体依存性クッシング症候群	3	(15.8)	3	(15.8)
歯痛	3	(15.8)	0	
嘔吐	3	(15.8)	0	
インフルエンザ	3	(15.8)	0	
上気道感染	3	(15.8)	0	
節足動物咬傷	3	(15.8)	0	
リパーゼ増加	3	(15.8)	1	(5.3)
体重増加	3	(15.8)	0	
低カリウム血症	3	(15.8)	0	
筋骨格痛	3	(15.8)	0	
うつ病	3	(15.8)	1	(5.3)

	All Patients N=19			
	All Grades		Grade 3/4	
PT	n	(%)	n	(%)
ざ瘡	3	(15.8)	0	
多毛症	3	(15.8)	0	
発疹	3	(15.8)	0	
鉄欠乏性貧血	2	(10.5)	0	
洞性徐脈	2	(10.5)	0	
消化不良	2	(10.5)	0	
胃食道逆流性疾患	2	(10.5)	0	
非心臓性胸痛	2	(10.5)	1	(5.3)
発熱	2	(10.5)	0	
胃腸炎	2	(10.5)	1	(5.3)
副鼻腔炎	2	(10.5)	0	
外陰腟真菌感染	2	(10.5)	0	
血中カリウム減少	2	(10.5)	0	
血圧上昇	2	(10.5)	0	
心電図異常 T 波	2	(10.5)	0	
好中球数増加	2	(10.5)	0	
ビタミン D 減少	2	(10.5)	0	
体重減少	2	(10.5)	1	(5.3)
低マグネシウム血症	2	(10.5)	0	
背部痛	2	(10.5)	0	
筋痙縮	2	(10.5)	1	(5.3)
筋骨格硬直	2	(10.5)	0	
筋肉痛	2	(10.5)	0	
四肢痛	2	(10.5)	0	
不安	2	(10.5)	0	
不眠症	2	(10.5)	0	
睡眠障害	2	(10.5)	0	
咳嗽	2	(10.5)	0	
男性型多毛症	2	(10.5)	0	
そう痒症	2	(10.5)	0	

Source：5.3.5.2-5-C2201 試験-Table 14.3.1-1.2

All Patients の All Grades での発現率の降順に表示した。

同一被験者で同一の有害事象を複数の重症度で発現した場合，最悪 Grade で 1 名と集計した。

(3) 臨床検査，その他の検査項目

- 血液学的検査では臨床的に意味のある変化は認められなかった。臨床検査項目の異常はほとんどが Grade 2 以下であった。ベースライン後に新たに Grade 3 又は 4 へ悪化した血液生化学的検査値異常（2 名以上に発現）は，総コレステロール増加：Grade 4（2 名，10.5%），クレ

アチンキナーゼ増加：Grade 3（2 名，10.5%）及び Grade 4（1 名，5.3%），並びに血漿グルコース増加：Grade 3（2 名，10.5%）であった。

- 臨床的に意味のある拡張期血圧上昇（105 mmHg 超，かつベースラインから 15 mmHg 以上の増加）が 4 名（21.1%）に認められた。
- 臨床的に意味のある心電図（QTcF）の変動が 4 名（21.1%）に認められ，内訳は「480 ms 超」（1 名），及び「ベースラインから 60 ms 超の延長」（3 名）であった。3 名に「PR 200 ms 超」，1 名に「PR 200ms 超かつベースラインから 25%超の増加」が認められた。また，5 名に「QRS 110ms 超」，3 名に「QRS 110 ms 超かつベースラインから 25%超の増加」が認められた。

PK/PD の結果

22 週以降，PK 及び PD の評価は実施しなかった。

4.2.1.1 C2201 試験・22 週時解析（付録）

Table 4-18 有害事象の発現被験者数・発現率（C2201 試験・パート 2，SAS）（22 週時解析）

	Expansion cohort N = 15				Follow-up cohort N = 4			
SOC	All Grades		Grade 3/4		All Grades		Grade 3/4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	14	(93.3)	4	(26.7)	4	(100.0)	3	(75.0)
血液およびリンパ系障害	2	(13.3)	1	(6.7)	2	(50.0)	0	
貧血	2	(13.3)	1	(6.7)	0		0	
好酸球増加症	0		0		1	(25.0)	0	
鉄欠乏性貧血	0		0		1	(25.0)	0	
心臓障害	2	(13.3)	0		2	(50.0)	0	
洞性徐脈	1	(6.7)	0		1	(25.0)	0	
頻脈	1	(6.7)	0		0		0	
徐脈	0		0		1	(25.0)	0	
先天性，家族性および遺伝性障害	0		0		1	(25.0)	0	
嚢胞性リンパ管腫	0		0		1	(25.0)	0	
耳および迷路障害	0		0		1	(25.0)	0	
内耳障害	0		0		1	(25.0)	0	
中耳滲出液	0		0		1	(25.0)	0	
内分泌障害	5	(33.3)	1	(6.7)	2	(50.0)	1	(25.0)
副腎機能不全	4	(26.7)	0		2	(50.0)	1	(25.0)
下垂体依存性クッシング症候群	1	(6.7)	1	(6.7)	0		0	
眼障害	1	(6.7)	0		0		0	
結膜出血	1	(6.7)	0		0		0	
胃腸障害	7	(46.7)	1	(6.7)	3	(75.0)	0	
悪心	6	(40.0)	0		0		0	
下痢	3	(20.0)	0		3	(75.0)	0	
腹部膨満	1	(6.7)	0		0		0	
腹痛	1	(6.7)	0		1	(25.0)	0	
消化不良	1	(6.7)	0		0		0	
胃腸障害	1	(6.7)	0		0		0	
胃食道逆流性疾患	1	(6.7)	0		1	(25.0)	0	
痔出血	1	(6.7)	1	(6.7)	0		0	
歯痛	1	(6.7)	0		1	(25.0)	0	
嘔吐	1	(6.7)	0		1	(25.0)	0	
上腹部痛	0		0		1	(25.0)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(60.0)	0		3	(75.0)	0	

SOC	Expansion cohort N = 15				Follow-up cohort N = 4			
	All Grades		Grade 3/4		All Grades		Grade 3/4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
無力症	4	(26.7)	0		2	(50.0)	0	
倦怠感	4	(26.7)	0		0		0	
疲労	2	(13.3)	0		2	(50.0)	0	
胸部不快感	1	(6.7)	0		0		0	
酩酊感	1	(6.7)	0		0		0	
全身性浮腫	1	(6.7)	0		0		0	
末梢性浮腫	1	(6.7)	0		0		0	
発熱	1	(6.7)	0		0		0	
インフルエンザ様疾患	0		0		1	(25.0)	0	
局所腫脹	0		0		1	(25.0)	0	
肝胆道系障害	1	(6.7)	0		0		0	
高トランスアミナーゼ血症	1	(6.7)	0		0		0	
感染症および寄生虫症	6	(40.0)	1	(6.7)	4	(100.0)	0	
鼻咽頭炎	3	(20.0)	0		2	(50.0)	0	
大腸菌性尿路感染	1	(6.7)	0		0		0	
胃腸炎	1	(6.7)	1	(6.7)	0		0	
副鼻腔炎	1	(6.7)	0		0		0	
上気道感染	1	(6.7)	0		0		0	
尿路感染	1	(6.7)	0		2	(50.0)	0	
気管支炎	0		0		1	(25.0)	0	
鼠径部膿瘍	0		0		1	(25.0)	0	
インフルエンザ	0		0		1	(25.0)	0	
喉頭炎	0		0		1	(25.0)	0	
傷害，中毒および処置合併症	3	(20.0)	0		0		0	
足骨折	1	(6.7)	0		0		0	
熱中症	1	(6.7)	0		0		0	
脊椎圧迫骨折	1	(6.7)	0		0		0	
臨床検査	10	(66.7)	2	(13.3)	3	(75.0)	1	(25.0)
血中コルチコトロピン増加	4	(26.7)	0		2	(50.0)	0	
オキシコルチコステロイド増加	4	(26.7)	0		3	(75.0)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(20.0)	1	(6.7)	0		0	
血中テストステロン増加	2	(13.3)	0		3	(75.0)	1	(25.0)
尿中アルドステロン増加	1	(6.7)	0		0		0	
血中クレアチニン増加	1	(6.7)	0		0		0	
血中黄体形成ホルモン減少	1	(6.7)	0		0		0	
心電図 QT 延長	1	(6.7)	0		0		0	
心拍数増加	1	(6.7)	0		0		0	

SOC	Expansion cohort N = 15				Follow-up cohort N = 4			
	All Grades		Grade 3/4		All Grades		Grade 3/4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総蛋白増加	1	(6.7)	0		0		0	
尿検査異常	1	(6.7)	0		0		0	
尿中白血球エステラーゼ陽性	1	(6.7)	0		0		0	
ビタミン D 減少	1	(6.7)	0		1	(25.0)	0	
体重減少	1	(6.7)	1	(6.7)	0		0	
体重増加	1	(6.7)	0		1	(25.0)	0	
血中カリウム減少	0		0		1	(25.0)	0	
血中遊離テストステロン増加	0		0		1	(25.0)	0	
リパーゼ増加	0		0		1	(25.0)	0	
好中球数増加	0		0		1	(25.0)	0	
エストラジオール増加	0		0		1	(25.0)	0	
血小板数減少	0		0		1	(25.0)	0	
代謝および栄養障害	5	(33.3)	0		3	(75.0)	0	
食欲減退	1	(6.7)	0		0		0	
高カリウム血症	1	(6.7)	0		0		0	
高ナトリウム血症	1	(6.7)	0		0		0	
低マグネシウム血症	1	(6.7)	0		1	(25.0)	0	
低蛋白血症	1	(6.7)	0		0		0	
低鉄血症	1	(6.7)	0		0		0	
高血糖	0		0		1	(25.0)	0	
高尿酸血症	0		0		1	(25.0)	0	
低カリウム血症	0		0		1	(25.0)	0	
筋骨格系および結合組織障害	8	(53.3)	0		2	(50.0)	1	(25.0)
関節痛	3	(20.0)	0		0		0	
背部痛	2	(13.3)	0		0		0	
筋骨格硬直	2	(13.3)	0		0		0	
滑液包炎	1	(6.7)	0		0		0	
関節腫脹	1	(6.7)	0		0		0	
筋痙縮	1	(6.7)	0		1	(25.0)	1	(25.0)
筋力低下	1	(6.7)	0		0		0	
筋肉痛	1	(6.7)	0		0		0	
骨減少症	1	(6.7)	0		0		0	
四肢痛	1	(6.7)	0		0		0	
筋骨格系胸痛	0		0		1	(25.0)	0	
筋骨格痛	0		0		1	(25.0)	0	
頚部痛	0		0		1	(25.0)	0	
神経系障害	6	(40.0)	0		1	(25.0)	0	

	Expansion cohort N = 15				Follow-up cohort N = 4			
SOC	All Grades		Grade 3/4		All Grades		Grade 3/4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
頭痛	4	(26.7)	0		0		0	
浮動性めまい	2	(13.3)	0		1	(25.0)	0	
失神	1	(6.7)	0		0		0	
過眠症	0		0		1	(25.0)	0	
精神障害	2	(13.3)	0		1	(25.0)	1	(25.0)
不安	1	(6.7)	0		0		0	
うつ病	1	(6.7)	0		1	(25.0)	1	(25.0)
睡眠障害	1	(6.7)	0		1	(25.0)	0	
腎および尿路障害	2	(13.3)	0		0		0	
着色尿	1	(6.7)	0		0		0	
尿失禁	1	(6.7)	0		0		0	
生殖系および乳房障害	3	(20.0)	0		1	(25.0)	0	
乳房痛	1	(6.7)	0		0		0	
月経困難症	1	(6.7)	0		0		0	
月経過多	1	(6.7)	0		0		0	
月経遅延	1	(6.7)	0		0		0	
腟出血	0		0		1	(25.0)	0	
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	(13.3)	0		1	(25.0)	0	
咳嗽	1	(6.7)	0		0		0	
口腔咽頭痛	1	(6.7)	0		0		0	
アレルギー性鼻炎	1	(6.7)	0		0		0	
発声障害	0		0		1	(25.0)	0	
皮膚および皮下組織障害	8	(53.3)	1	(6.7)	3	(75.0)	0	
ざ瘡	3	(20.0)	0		0		0	
男性型多毛症	2	(13.3)	0		0		0	
発疹	2	(13.3)	0		0		0	
毛髪成長異常	1	(6.7)	0		0		0	
多汗症	1	(6.7)	0		0		0	
黒皮症	1	(6.7)	0		0		0	
丘疹	1	(6.7)	1	(6.7)	0		0	
そう痒症	1	(6.7)	0		1	(25.0)	0	
全身性皮疹	1	(6.7)	0		0		0	
皮膚色素過剰	1	(6.7)	0		0		0	
多毛症	0		0		2	(50.0)	0	
血管障害	1	(6.7)	1	(6.7)	1	(25.0)	0	
高血圧	1	(6.7)	1	(6.7)	0		0	
ほてり	0		0		1	(25.0)	0	

Source：5.3.5.2-2-C2201 試験 Table 14.3.1-1.2
PT は拡大コホートの All Grades での発現率の降順に表示した。
同一の被験者で同一の有害事象を複数の重症度で発現した場合，最悪 Grade で 1 名と集計した。
同一の被験者で同一の SOC に該当する事象が複数発現した場合は，1 名として集計した。

4.2.1.2 C2201 試験試験・終了時解析（付録）

Table 4-19 有害事象の発現被験者数・発現率（C2201 試験，SAS）（試験終了時解析）

	All Patients N=19			
SOC	All Grades		Grade 3/4	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	19	(100.0)	12	(63.2)
血液およびリンパ系障害	7	(36.8)	1	(5.3)
貧血	3	(15.8)	1	(5.3)
鉄欠乏性貧血	2	(10.5)	0	0
好酸球増加症	1	(5.3)	0	0
赤血球増加症	1	(5.3)	0	0
心臓障害	5	(26.3)	1	(5.3)
洞性徐脈	2	(10.5)	0	0
徐脈	1	(5.3)	0	0
右脚ブロック	1	(5.3)	0	0
動悸	1	(5.3)	0	0
上室性期外収縮	1	(5.3)	1	(5.3)
頻脈	1	(5.3)	0	0
心室性期外収縮	1	(5.3)	0	0
耳および迷路障害	4	(21.1)	0	0
回転性めまい	3	(15.8)	0	0
内耳障害	1	(5.3)	0	0
中耳滲出液	1	(5.3)	0	0
内分泌障害	11	(57.9)	5	(26.3)
副腎機能不全	9	(47.4)	2	(10.5)
下垂体依存性クッシング症候群	3	(15.8)	3	(15.8)
尿崩症	1	(5.3)	0	0
グルココルチコイド欠乏症	1	(5.3)	0	0
甲状腺機能低下症	1	(5.3)	0	0
眼障害	2	(10.5)	0	0
結膜出血	1	(5.3)	0	0
視力障害	1	(5.3)	0	0
胃腸障害	13	(68.4)	3	(15.8)
悪心	10	(52.6)	0	0
下痢	7	(36.8)	0	0

SOC		All Patients N=19			
		All Grades		Grade 3/4	
	PT	n	(%)	n	(%)
	腹痛	5	(26.3)	1	(5.3)
	歯痛	3	(15.8)	0	0
	嘔吐	3	(15.8)	0	0
	消化不良	2	(10.5)	0	0
	胃食道逆流性疾患	2	(10.5)	0	0
	腹部膨満	1	(5.3)	0	0
	上腹部痛	1	(5.3)	0	0
	嚥下障害	1	(5.3)	0	0
	食中毒	1	(5.3)	1	(5.3)
	胃障害	1	(5.3)	0	0
	胃腸障害	1	(5.3)	0	0
	消化器痛	1	(5.3)	0	0
	痔出血	1	(5.3)	1	(5.3)
	過敏性腸症候群	1	(5.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		15	(78.9)	1	(5.3)
	無力症	7	(36.8)	0	0
	疲労	6	(31.6)	0	0
	倦怠感	4	(21.1)	0	0
	末梢性浮腫	4	(21.1)	0	0
	非心臓性胸痛	2	(10.5)	1	(5.3)
	発熱	2	(10.5)	0	0
	胸部不快感	1	(5.3)	0	0
	酩酊感	1	(5.3)	0	0
	全身性浮腫	1	(5.3)	0	0
	インフルエンザ様疾患	1	(5.3)	0	0
	末梢腫脹	1	(5.3)	0	0
肝胆道系障害		2	(10.5)	0	0
	胆石症	1	(5.3)	0	0
	高トランスアミナーゼ血症	1	(5.3)	0	0
感染症および寄生虫症		14	(73.7)	2	(10.5)
	尿路感染	6	(31.6)	0	0
	上咽頭炎	5	(26.3)	0	0
	インフルエンザ	3	(15.8)	0	0
	上気道感染	3	(15.8)	0	0
	胃腸炎	2	(10.5)	1	(5.3)
	副鼻腔炎	2	(10.5)	0	0
	外陰腟真菌感染	2	(10.5)	0	0
	気管支炎	1	(5.3)	0	0
	大腸菌性尿路感染	1	(5.3)	0	0

SOC		All Patients N=19			
		All Grades		Grade 3/4	
	PT	n	(%)	n	(%)
	真菌感染	1	(5.3)	0	0
	細菌性胃腸炎	1	(5.3)	0	0
	肛径部膿瘍	1	(5.3)	0	0
	ヘリコバクター性胃炎	1	(5.3)	0	0
	帯状疱疹	1	(5.3)	0	0
	喉頭炎	1	(5.3)	0	0
	下気道感染	1	(5.3)	0	0
	レンサ球菌性咽頭炎	1	(5.3)	0	0
	腎盂腎炎	1	(5.3)	1	(5.3)
	真菌性舌感染	1	(5.3)	0	0
	ウイルス性鼻炎	1	(5.3)	0	0
傷害，中毒および処置合併症		9	(47.4)	0	0
	節足動物咬傷	3	(15.8)	0	0
	事故	1	(5.3)	0	0
	動物咬傷	1	(5.3)	0	0
	挫傷	1	(5.3)	0	0
	足骨折	1	(5.3)	0	0
	熱中症	1	(5.3)	0	0
	関節損傷	1	(5.3)	0	0
	靭帯捻挫	1	(5.3)	0	0
	腰椎骨折	1	(5.3)	0	0
	筋損傷	1	(5.3)	0	0
	歯牙破折	1	(5.3)	0	0
臨床検査		17	(89.5)	3	(15.8)
	血中コルチコトロピン増加	8	(42.1)	0	0
	ホルモン値異常	7	(36.8)	0	0
	血中テストステロン増加	6	(31.6)	0	0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(21.1)	1	(5.3)
	リパーゼ増加	3	(15.8)	1	(5.3)
	体重増加	3	(15.8)	0	0
	血中カリウム減少	2	(10.5)	0	0
	血圧上昇	2	(10.5)	0	0
	心電図異常 T 波	2	(10.5)	0	0
	好中球数増加	2	(10.5)	0	0
	ビタミン D 減少	2	(10.5)	0	0
	体重減少	2	(10.5)	1	(5.3)
	尿中アルドステロン増加	1	(5.3)	0	0
	血中アルドステロン減少	1	(5.3)	0	0
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	(5.3)	0	0

SOC		All Patients N=19			
		All Grades		Grade 3/4	
	PT	n	(%)	n	(%)
	血中クレアチニン増加	1	(5.3)	0	0
	血中ゴナドトロピン異常	1	(5.3)	0	0
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	(5.3)	0	0
	血中黄体形成ホルモン減少	1	(5.3)	0	0
	血中リン	1	(5.3)	0	0
	血圧低下	1	(5.3)	0	0
	血中プロラクチン増加	1	(5.3)	0	0
	血中遊離テストステロン増加	1	(5.3)	0	0
	血中尿酸増加	1	(5.3)	0	0
	コルチゾール減少	1	(5.3)	0	0
	尿中遊離コルチゾール減少	1	(5.3)	0	0
	尿中遊離コルチゾール増加	1	(5.3)	0	0
	心電図 QT 延長	1	(5.3)	0	0
	胃内 pH 低下	1	(5.3)	0	0
	心拍数増加	1	(5.3)	0	0
	リンパ球数減少	1	(5.3)	0	0
	エストラジオール増加	1	(5.3)	0	0
	血小板数減少	1	(5.3)	0	0
	総蛋白増加	1	(5.3)	0	0
	レニン減少	1	(5.3)	0	0
	尿検査異常	1	(5.3)	0	0
	尿中白血球エステラーゼ	1	(5.3)	0	0
	白血球数増加	1	(5.3)	0	0
代謝および栄養障害		9	(47.4)	0	0
	低カリウム血症	3	(15.8)	0	0
	低マグネシウム血症	2	(10.5)	0	0
	食欲減退	1	(5.3)	0	0
	高カルシウム血症	1	(5.3)	0	0
	高クレアチニン血症	1	(5.3)	0	0
	高血糖	1	(5.3)	0	0
	高カリウム血症	1	(5.3)	0	0
	高ナトリウム血症	1	(5.3)	0	0
	高トリグリセリド血症	1	(5.3)	0	0
	高尿酸血症	1	(5.3)	0	0
	低蛋白血症	1	(5.3)	0	0
	低鉄血症	1	(5.3)	0	0
	ビタミン D 欠乏	1	(5.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害		14	(73.7)	1	(5.3)
	関節痛	6	(31.6)	0	0

SOC		All Patients N=19			
		All Grades		Grade 3/4	
	PT	n	(%)	n	(%)
	筋骨格痛	3	(15.8)	0	0
	背部痛	2	(10.5)	0	0
	筋痙縮	2	(10.5)	1	(5.3)
	筋骨格硬直	2	(10.5)	0	0
	筋肉痛	2	(10.5)	0	0
	四肢痛	2	(10.5)	0	0
	滑液包炎	1	(5.3)	0	0
	関節滲出液	1	(5.3)	0	0
	関節腫脹	1	(5.3)	0	0
	筋力低下	1	(5.3)	0	0
	筋骨格系胸痛	1	(5.3)	0	0
	頚部痛	1	(5.3)	0	0
	骨減少症	1	(5.3)	0	0
	腱炎	1	(5.3)	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		2	(10.5)	1	(5.3)
	新生物進行	1	(5.3)	1	(5.3)
	下垂体の良性腫瘍	1	(5.3)	0	0
神経系障害		12	(63.2)	1	(5.3)
	頭痛	9	(47.4)	1	(5.3)
	浮動性めまい	4	(21.1)	0	0
	寒冷刺激頭痛	1	(5.3)	0	0
	過眠症	1	(5.3)	0	0
	失神寸前の状態	1	(5.3)	0	0
	失神	1	(5.3)	0	0
精神障害		7	(36.8)	1	(5.3)
	うつ病	3	(15.8)	1	(5.3)
	不安	2	(10.5)	0	0
	不眠症	2	(10.5)	0	0
	睡眠障害	2	(10.5)	0	0
	リビドー減退	1	(5.3)	0	0
腎および尿路障害		4	(21.1)	0	0
	着色尿	1	(5.3)	0	0
	血尿	1	(5.3)	0	0
	腎結石症	1	(5.3)	0	0
	尿失禁	1	(5.3)	0	0
生殖系および乳房障害		6	(31.6)	0	0
	無月経	1	(5.3)	0	0
	乳房痛	1	(5.3)	0	0
	月経困難症	1	(5.3)	0	0

SOC		All Patients N=19			
		All Grades		Grade 3/4	
	PT	n	(%)	n	(%)
	勃起不全	1	(5.3)	0	0
	月経過多	1	(5.3)	0	0
	月経遅延	1	(5.3)	0	0
	希発月経	1	(5.3)	0	0
	腟出血	1	(5.3)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害		5	(26.3)	0	0
	咳嗽	2	(10.5)	0	0
	喘息	1	(5.3)	0	0
	発声障害	1	(5.3)	0	0
	喉頭浮腫	1	(5.3)	0	0
	鼻閉	1	(5.3)	0	0
	口腔咽頭痛	1	(5.3)	0	0
	アレルギー性鼻炎	1	(5.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害		13	(68.4)	1	(5.3)
	ざ瘡	3	(15.8)	0	0
	多毛症	3	(15.8)	0	0
	発疹	3	(15.8)	0	0
	男性型多毛症	2	(10.5)	0	0
	そう痒症	2	(10.5)	0	0
	黒色表皮腫	1	(5.3)	0	0
	皮膚乾燥	1	(5.3)	0	0
	毛髪成長異常	1	(5.3)	0	0
	多汗症	1	(5.3)	0	0
	黒皮症	1	(5.3)	0	0
	寝汗	1	(5.3)	0	0
	丘疹	1	(5.3)	1	(5.3)
	皮膚変色	1	(5.3)	0	0
	皮膚色素過剰	1	(5.3)	0	0
血管障害		5	(26.3)	4	(21.1)
	高血圧	4	(21.1)	4	(21.1)
	ほてり	1	(5.3)	0	0
	低血圧	1	(5.3)	0	0

Source：5.3.5.2-5-C2201 試験 Table 14.3.1-1.1

PT は All Patients の All Grades での発現率の降順に表示した。

同一の被験者で同一の有害事象を複数の重症度で発現した場合，最悪 Grade で 1 名と集計した。

同一の被験者で同一の SOC に該当する事象が複数発現した場合は，1 名として集計した。

4.2.2 C1201 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-3-C1201 試験（12 週時解析）

添付資料番号：5.3.5.2-4-C1201 試験（試験終了時解析）

試験の標題

A Phase II, open-label, dose titration, multi-center study to assess the safety/tolerability and efficacy of osilodrostat in patients with all types of endogenous Cushing's syndrome except Cushing's disease.

治験実施医療機関

計 4 医療機関（日本）

試験期間

2015 年 9 月 24 日（最初の被験者の最初の来院日）～2018 年 10 月 29 日（最後の被験者の最後の来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

- 12 週時で，個々の被験者の mUFC のベースラインに対する変化率を評価する。

副次目的

- 24 及び 48 週時の，個々の被験者での mUFC のベースラインに対する変化率を評価する。
- 12，24 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を評価する。
- 12，24 及び 48 週時の，完全奏効率，部分奏効率及び全奏効率を評価する。
- 12，24 及び 48 週時の，個々の被験者で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を評価する。
- 12，24 及び 48 週時の，個々の被験者での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評価する。
- 12，24 及び 48 週時の，CS 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を評価する。
- LCI699 の安全性を評価する。
- 12，24 及び 48 週時で，患者報告アウトカム（健康関連 QOL）の個々の被験者でのベースラインからの変化を評価する。
- CS 患者の LCI699 の PK を評価する。

探索目的

- 有効性及び安全性に関する PK/PD（曝露量-反応）解析を検討する。

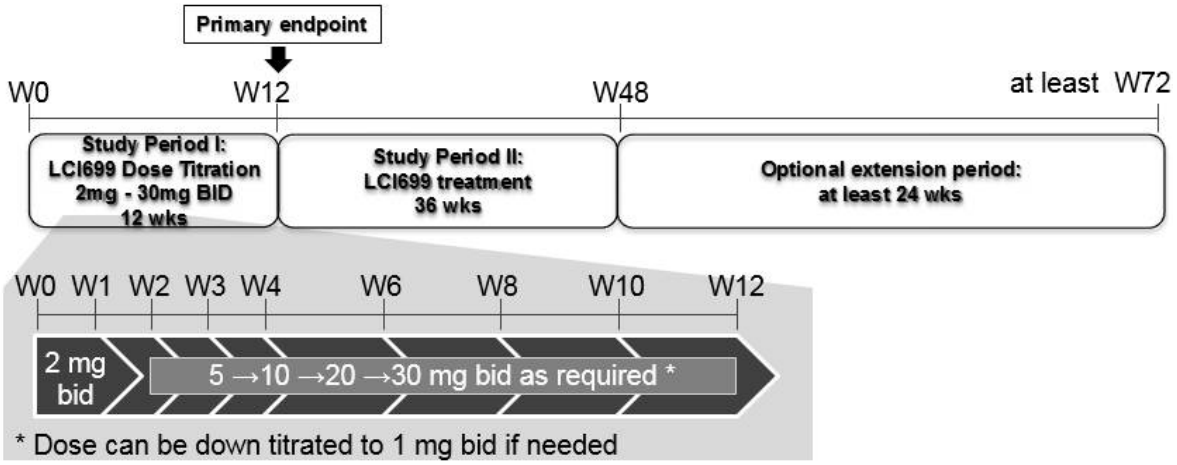
- 異所性 ACTH 産生腫瘍の患者の場合，12 及び 48 週時での腫瘍体積のベースラインからの変化を評価する。
- 唾液中コルチゾール，毛髪中コルチゾール及び UFC との間での相関性を評価する。
- 毛髪中コルチゾール濃度を測定し長期的な変化を評価する。

試験方法

本試験は CD を除く内因性 CS 患者を対象とする単群，オープンラベル，用量漸増，多施設共同，国内第 II 相試験であり，2 つの期［第 1 期（12 週間の用量漸増期）及び第 2 期（36 週間の投与期）］及び任意の継続期から構成された（Figure 4-5）。

- 第 1 期（1 週～12 週時）：LCI699 の用量は，1 回 2 mg，5 mg，10 mg，20 mg，及び 30 mg（いずれも 1 日 2 回）の順に漸増した。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用量調節した。LCI699 の用量調節は，最初の 4 週間は毎週行い，投与 4 週以降は 2 週ごとに行った。
- 第 2 期（12 週超～48 週時）：有効性の持続性及び長期安全性を評価するため，忍容性が認められ，継続投与に同意した被験者に，第 1 期で決定した用量で LCI699 を投与した。
- 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 LCI699 を投与した。任意の継続期は，最後の被験者が 72 週時の評価を終了するかそれ以前に試験を中止した時点で終了することとした。
- 追跡調査期：すべての被験者で，最終投与後 30 日まで安全性を評価した。

Figure 4-5　　試験デザイン（C1201 試験）



Source：5.3.5.2-3-C1201 試験-Figure 9-1

目標被験者数

10 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

CS（異所性 ACTH 産生腫瘍，副腎腺腫，副腎癌，AIMAH 又は PPNAD）と診断された患者で，5 ヵ月間以上疾患の安定性が維持されると予測され，CS に起因する高コルチゾール血症の薬物治療を受けている患者で，ベースラインの有効性評価前にウォッシュアウト期が終了した患者を対象とした。

主要な除外基準は，CD 患者，LCI699 又は同様の化学構造を有する薬剤に対して過敏症の既往歴がある患者，局所再発性又は転移性のエビデンスがあるか否かにかかわらず，いずれかの器官系に治療又は未治療の悪性腫瘍（異所性 ACTH 産生腫瘍，皮膚の限局性基底細胞癌は除く）の既往が過去 5 年以内にみられる患者，LCI699 の初回投与前 4 週間又は薬剤の半減期の 5 倍以下以内（いずれか長い方）に悪性腫瘍の治療（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）を受けている患者，QTc 延長又はトルサード　ド　ポアントのリスク因子を有する患者とした。

治験薬

LCI699：経口投与用のフィルムコーティング錠，1 mg，5 mg，10 mg 含有

用量及び投与方法

第 1 期で LCI699 を 1 回 2 mg，5 mg，10 mg，20 mg，及び 30 mg（いずれも 1 日 2 回）の順に用量漸増した。LCI699 の用量漸増は，最初の 4 週間は毎週測定する血清中コルチゾール濃度に基づき行い，最大用量は 10 mg 1 日 2 回とした。その後，さらに漸増が可能な場合，必要に応じて 2 週間ごとに用量を漸増した。

投与（観察）期間

本試験は，2 つの試験期間［第 1 期（投与開始時～12 週時までの用量漸増期）及び第 2 期（12 週時～48 週時までの 36 週間の投与期）］及び任意の継続期（48 週時から 72 週時）から構成された。

評価項目

本書で示した評価項目を以下に示す。すべての副次評価項目は，第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

有効性

（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

（2）副次評価項目

- mUFC，血清中コルチゾール，心血管系代謝パラメータ，血漿中 ACTH，ステロイドホルモン［血清中テストステロン及びエストラジオール，血清中 11-デオキシコルチゾー

ル，血清中アルドステロン，血清中 11-DOC，朝の唾液中コルチゾール（朝 7 時から 9 時まで）］，患者報告アウトカム（クッシング QOL 及び BDI-II）

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図

PK/PD

LCI699 の血漿中濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- FAS：本試験に登録され，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- SAS：治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン後に有効な安全性評価を 1 回以上受けたすべての被験者
- PK analysis set：治験薬を 1 回以上投与され，いずれかの来院時に 1 回以上の評価可能な PK 濃度（初回投与後）が得られたすべての被験者

（2）有効性

主要評価項目及び副次評価項目の解析は，FAS に基づき実施した。本試験では，統計学的仮説を設定しなかった。疾患別（異所性 ACTH 産生腫瘍，副腎腺腫，AIMAH）に結果の一覧表を示した。

mUFC の変化量及び変化率は，FAS の個々の被験者ごとに経時的にプロットした。さらに，12，24，48 週時の変化量及び変化率とその 95% CI を算出した。

12，24，及び 48 週時での完全奏効率（mUFC が ULN 以下に該当した被験者の割合），部分奏効率（mUFC がベースラインから 50%以上減少したが ULN 超に該当した被験者の割合），全奏効率（完全奏効例+部分奏効例の割合）及び 95% CI を算出した。

朝の血清中コルチゾールのベースラインからの経時変化率を個々の被験者ごとに要約した。

ACTH，副腎ステロイドホルモン，及び CS に伴う心血管系代謝パラメータのベースラインからの変化を一覧表にした。

（3）安全性

有害事象の標準化に際し MedDRA version 21.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，SOC 別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に集計した。臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

（4）PK/PD

血漿中濃度を実投与量の用量別に要約した。

試験成績

被験者の内訳

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。

Table 4-20 被験者の内訳（C1201 試験，FAS）（試験終了時解析）

Disposition Reason	Osilodrostat 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)
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。

解析対象集団

本試験に登録されたすべての被験者が治験薬を 1 回以上投与され，FAS 及び SAS として解析された。

Table 4-21 解析対象集団（C1201 試験，FAS）（12 週時解析）

Analysis set	All patients N = 9 n (%)
FAS	9 (100)
SAS	9 (100)
PK analysis set	9 (100)

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

人口統計学的特性及び他の基準値の特性

登録された 9 名の年齢の中央値（範囲）は 46（20～75）歳で，BMI の中央値（範囲）は 23.876（19.31～38.19）kg/m^2 であった。女性が 7 名で男性が 2 名であり，全被験者が日本人であった。

病型の内訳は，副腎腺腫が 5 名，異所性 ACTH 産生腫瘍が 3 名，及び AIMAH が 1 名であった。異所性 ACTH 産生腫瘍の 3 名の腫瘍原発部位は胸腺（転移部位：仙骨）が 1 名で，原発部位不明が 2 名であった。

有効性の結果

（1）主要評価項目

- すべての被験者で，病型にかかわらず，LCI699 投与による mUFC の低下が認められた。

（2）副次評価項目

- mUFC の中央値は，ベースライン（n = 9）の 841.80 nmol/24 hr から 12 週時（n = 7）の 77.10 nmol/24 hr へ減少した。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から 80%超の低下がみられた。12 週時以前に試験を中止した 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）であった。mUFC は速やかに低下し，4 週時から認められた。
- 12 週時（n = 7）の mUFC のベースラインに対する変化率の中央値（範囲）は，−94.47%（−99.0%～−52.6%）であった。

- メチラポンによる前治療歴の有無にかかわらず，mUFC の低下が認められた。12 週時の mUFC のベースラインに対する変化率の中央値は，前治療歴あり（n = 3）で−98.97%，前治療歴なし（n = 4）で−86.65%であった。
- 24 週時（n = 3）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（範囲）は，それぞれ−91.57%（−99.5%～−85.2%）及び−95.04%（−99.1%～−91.0%）であった。
- 12 週時の完全奏効例の割合は 6/9 名（66.7%，95%CI：29.93%，92.51%），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。
- 朝の血清中コルチゾールの中央値（範囲）は，ベースライン（n = 9）の 535.0（309～1330） nmol/L から 12 週時（n = 7）の 235.0（94～381） nmol/L へ減少し，ベースラインに対する変化率の中央値（範囲）は−56.07%（−78.0%～−3.5%）であった。24 週時（n = 3）及び 48 週時（n = 2）のベースラインに対する変化率の中央値（範囲）は，それぞれ−68.96%（−69.7%～−43.7%）及び−67.39%（−70.0%～−64.7%）であった。
- ステロイドホルモンに臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 12 週時の心血管系代謝パラメータは，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，拡張期血圧の改善が認められた。
- 患者報告アウトカム（クッシング QOL 及び BDI-II）で臨床的に意味のある変化はみられなかった。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

- 治験薬の平均投与期間は 26.33（28.460）週であった。登録された 9 名のうち，LCI699 の投与期間が 8 週超の被験者が 7 名，16 週超の被験者は 4 名，48 週超の被験者は 2 名であった。
- データカットオフ日時点で休薬を考慮した場合の治験薬の平均投与量（SD）は 3.1（2.14） mg/日で，平均最大用量（SD）は 5.7（2.74） mg/日であった。

（2）有害事象

Table 4-22 安全性の概要（C1201 試験，SAS）（試験終了時解析）

Category	All Patients N = 9 All Grades n (%)	All Patients N = 9 Grade 3/4 n (%)
Adverse events (AEs) (total)	9 (100)	6 (66.7)
AEs suspected to be drug-related	8 (88.9)	4 (44.4)
All deaths[a)]	0	0
Serious adverse events	4 (44.4)	4 (44.4)
AEs leading to discontinuation	3 (33.3)	1 (11.1)[a)]
AEs requiring dose interruption and/or change	7 (77.8)	3 (33.3)
AEs of special interest	7 (77.8)	3 (33.3)

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

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

a) 1 名に投与中止に至った低カリウム血症（Grade 3）が投与前（Day −1）に発現したが，本集計には含まれていない（治験実施計画書からの逸脱）。

- 有害事象は 9/9 名（100%）に発現した。2 名以上に認められた有害事象は，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%），便秘，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，ざ瘡様皮膚炎，低カリウム血症，そう痒症，及び発疹（各 2 名，22.2%）であった。Grade 3 の有害事象は 6 名（66.7%）に発現し，PT 別では，副腎機能不全及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 2 名（22.2%）に，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，低カリウム血症，心筋梗塞，ステロイド離脱症候群，腸炎，骨髄炎，肺炎，精神症状が各 1 名（11.1%）に発現した。Grade 4 の有害事象の発現はなかった。
- 副作用の発現率は 8/9 名（88.9%）に発現した。2 名以上に認められた副作用は，副腎機能不全（6 名），倦怠感（3 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，ざ瘡様皮膚炎（各 2 名）であった。
- 試験期間中の死亡は認められなかった。
- 重篤な有害事象は 4/9 名（44.4%）に発現した。PT 別では，副腎機能不全が 2 名，心筋梗塞，肺炎，及び精神症状が各 1 名であり，いずれも Grade 3 であった。副腎機能不全は，いずれも治験薬と関連ありと判断された。
- 投与中止に至った有害事象は 3/9 名（33.3%）に発現した。PT 別では，心筋梗塞，反応性精神病，及び腹部膨満（各 1 名）であった。腹部膨満は治験薬と関連ありと判断された。

- 休薬又は用量調節を要した有害事象は 7/9 名（77.8%）に発現した。PT 別では，副腎機能不全（5 名）の発現が最も多く，次いで倦怠感，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 2 名）であった。
- 治療を要した有害事象は 8/9 名（88.9%）に発現した。PT 別では副腎機能不全（6 名）の発現が最も多く，次いで便秘及び上咽頭炎（各 2 名）であった。
- 臨床的に注目すべき有害事象は 7/9 名（77.8%）に発現した。「低コルチゾール血症関連事象」が 7 名（7 名中 6 名が治験薬との関連あり）で，「副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」が 3 名（いずれも治験薬との関連なし）に認められた。

Table 4-23 比較的よくみられた有害事象の発現被験者数・発現率：All Grades で 2 名以上に発現（C1201 試験，SAS）（試験終了時解析）

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

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

（3）臨床検査項目，その他の検査項目

- ベースライン後に新たに Grade 3 又は 4 へ悪化した血液学的検査値異常はなかった。
- ベースライン後に新たに Grade 3 又は 4 へ悪化した血液生化学的検査値異常は，ALT 高値（3 名），カリウム低値，GGT 高値（各 2 名），トリグリセリド高値，及び尿酸高値（各 1 名）であった。
- 臨床的に意味のあるバイタルサインの変化は認められなかった。

- 中央検査機関の心臓専門医による判読で，QTcF の 480 ms 超及び 500 ms 以下への延長（かつベースラインから 60 ms 超への延長）を示した被験者が 1 名認められ，この QTcF 延長は，重篤な有害事象として報告された心筋梗塞の発現後に認められた。

（4）PK/PD

- LCI699 の血漿中濃度の幾何平均値は，1，2，3，及び 5 mg でそれぞれ 2.45～10.9，2.87～13.2，21.1～23.2，及び 19.9～37.8 ng/mL であった。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。
- LCI699 の曝露量と mUFC のベースラインに対する変化率に関連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，臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

4.3 その他の臨床試験

4.3.1 A2201 試験

添付資料番号：5.3.5.4-1-A2201 試験

試験の標題

A multi-center, randomized, double-blind, placebo and active controlled, parallel group, dose finding study to evaluate the efficacy and safety of LCI699 compared to placebo after 8 weeks treatment in patients with essential hypertension

治験実施医療機関

計 84 医療機関（アルゼンチン，オーストラリア，フランス，ドイツ，オランダ，ルーマニア，スペイン，スウェーデン，米国）

試験期間

2008 年 9 月 11 日（最初の被験者の登録日）～2009 年 7 月 2 日（最後の被験者の最後の来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

- 本態性高血圧患者を対象に，投与 8 週後の LCI699 の有効性（優越性）を，投与 23～26 時間後（1 日 2 回投与 11～14 時間後）の MSDBP の低下を指標として，プラセボを対照に評価する。LCI699 は 4 つのレジメン（0.25 mg 1 日 1 回，0.5 mg 1 日 1 回，1.0 mg 1 日 1 回，及び 0.5 mg 1 日 2 回）で評価する。

副次目的

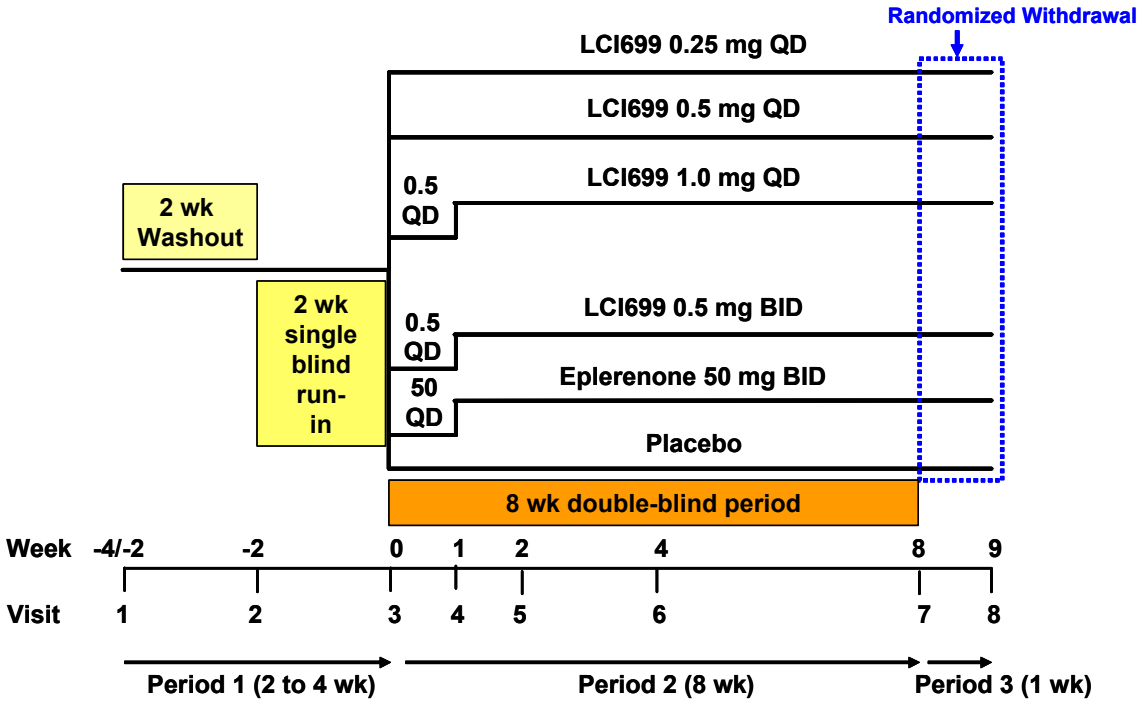
- 投与 8 週後の LCI699（4 つのレジメン）の有効性（優越性）を，投与 23～26 時間後（1 日 2 回投与 11～14 時間後）の MSSBP の低下を指標として，プラセボを対照に評価する。投与期間中（8 週間）に，LCI699 を 4 つのレジメンで投与後，安全性及び忍容性をプラセボと比較し評価する。
- 投与 8 週後に，MSDBP 及び MSSBP の低下について LCI699 の用量反応関係を評価する。
- LCI699 を 4 つのレジメンで投与し，24 時間，日中，及び夜間の平均 SBP 及び平均 DBP の変化量が，投与 8 週後にプラセボよりも優れているか評価する。
- LCI699 を 4 つのレジメンで投与し，投与 8 週後に MSDBP 及び MSSBP の低下のトラフ／ピーク比を評価する。

- 投与 8 週後に，LCI699 の有効性及び安全性をエプレレノン 50 mg 1 日 2 回と比較し，アルドステロン阻害作用を評価する。
- 投与 8 週後の MSDBP 及び MSSBP について，投与 23～26 時間後（1 日 2 回投与 11～14 時間後）に，LCI699 の 4 つのレジメン及びプラセボで，血圧奏効率及び血圧コントロールを達成した被験者の割合を評価する。
- 投与 8 週後に，LCI699 1 mg 1 日 1 回及び 0.5 mg 1 日 2 回の 2 つのレジメンで投与したときの有効性と安全性を比較する。
- ACTH 刺激コルチゾール試験で評価した部分集団を含め，投与 8 週後のコルチゾール合成に対する LCI699 の 4 つのレジメンのオフターゲット効果を評価する。
- MSDBP 及び MSSBP の投与 8 週後から RW 期後 9 週時での変化を評価する。

試験方法

本試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，並行群間比較試験である。本試験は，スクリーニング・ウォッシュアウト期（2 週間），単盲検導入期（2 週間），二重盲検期（8 週間），その後に続く RW 期（1 週間）から構成された。二重盲検期では，軽度から中等度の合併症を伴わない本態性高血圧患者を以下の 6 つの投与群（LCI699 0.25 mg 1 日 1 回，0.5 mg 1 日 1 回，1.0 mg 1 日 1 回，0.5 mg 1 日 2 回，エプレレノン 50 mg 1 日 2 回，及びプラセボ）に均等にランダムに割り付けた（Figure 4-6）。

Figure 4-6　　試験デザイン（A2201 試験）



Source：5.3.5.4-1-A2201 試験 Figure 9-1

1. Visit 3 で被験者はランダム化されて 0.5 mg 1 日 1 回で，Visit 4 で 1.0 mg 1 日 1 回に漸増
2. Visit 3 で被験者はランダム化されて 0.5 mg 1 日 1 回で，Visit 4 で 0.5 mg 1 日 2 回に漸増
3. Visit 3 で被験者はランダム化されて 50 mg 1 日 1 回で，Visit 4 で 50 mg 1 日 2 回に漸増

目標被験者数

480 名（各投与群 80 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験の対象集団は，18～75 歳までの男性及び女性（妊娠の可能性がない又は閉経後）で，軽度から中等度の合併症を伴わない本態性高血圧の患者，新たに高血圧と診断されたあるいは高血圧の既往歴があることが判明しているが，Visit 1 前に 4 週間以上治療を受けていない未治療の患者，又は降圧治療（単独療法又は併用療法）を受けている患者を対象とした。また，未治療又は治療を受けた患者は以下の診察室の血圧基準を満たすこととした：未治療患者は Visit 1～3 に MSDBP が 95 mmHg 以上及び 110 mmHg 未満で，治療患者は Visit 1（スクリーニング）及び Visit 2（ウォッシュアウト後）に MSDBP が 90 mmHg 以上及び 110 mmHg 未満で，Visit 3 に MSDBP が 95 mmHg 以上及び 110 mmHg 未満とした。

主な除外基準として，重度の高血圧（MSDBP が 110 mmHg 以上及び／又は MSSBP が 180 mmHg 以上）の患者，及び二次性高血圧の既往歴のある患者とした。

治験薬

- LCI699：含量が 0.25 mg，0.5 mg，及び 1.0 mg のカプセル剤
- エプレレノン：含量が 50 mg のカプセル剤
- プラセボ：LCI699（0.25 mg，0.5 mg，及び 1.0 mg）と同一のカプセル剤，エプレレノン（50 mg）と同一のカプセル剤

用量及び投与方法

LCI699 0.25 mg 1 日 1 回，0.5 mg 1 日 1 回，1.0 mg 1 日 1 回（開始用量として 0.5 mg 1 日 1 回，Visit 4 で 1.0 mg 1 日 1 回に漸増），0.5 mg 1 日 2 回（開始用量として 0.5 mg 1 日 1 回，Visit 4 で 0.5 mg 1 日 2 回に漸増），エプレレノン 50 mg 1 日 2 回（開始用量として 50 mg 1 日 1 回，Visit 4 で 50 mg 1 日 2 回に漸増），及びプラセボを二重盲検期に 1：1：1：1：1：1 に割り付けて投与した。

投与（観察）期間

スクリーニング・ウォッシュアウト期：2 週間

単盲検導入期：2 週間

二重盲検期：8 週間

RW 期：1 週間

評価項目

- 有効性
  - 主要評価項目は，投与 8 週時のベースラインからの MSDBP 変化量
  - 座位及び立位の血圧（スクリーニング時から試験終了時までの各 Visit で測定）
  - 24 時間自由行動下での血圧
- 安全性
  - 有害事象，重篤な有害事象（重症度，治験薬との関連性），妊娠検査，バイタルサイン，身長，胴囲及び体重の定期的モニタリング，身体検査，臨床検査（ホルモンプロファイル及び ACTH 刺激コルチゾール検査を含む），心電図
- 生体試料分析
  - ACTH 刺激試験のサブ試験に参加した被験者（投与群あたり約 20 名）で，スパース採血を実施した。

統計手法

- 解析対象集団
  - Enrolled set：本試験に登録されたすべての被験者
  - Randomized set：治験薬の投与の有無にかかわらず，ランダム化された被験者
  - Full analysis set：治験薬の投与の有無にかかわらず，ランダム化され治験実施計画書から逸脱のない被験者
  - Per-protocol set：FAS のうち，有効性の評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者
  - Safety set (SAF)：治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン後の有効な安全性評価を 1 回以上受けた被験者
  - Randomized withdrawal set：8 週間のコア期を完了した FAS で RW 期に再割り付けされた被験者のうち，RW 期の 8 週と 9 週の両時点の MSDBP 及び MSSBP データがある被験者
  - Randomized withdrawal safety set：RW 期に割り付けられた治験薬を 1 回以上投与された被験者
  - ACTH sub-study set：SAF のうち，ACTH 刺激試験が適切に実施された被験者
- 有効性
  - 主要解析では，LCI699 投与の最適な投与群を見つけるために，5 つの候補となる用量反応型又は単回 1 日 2 回の LCI699 投与群のプラセボ群に対する有効性を多重調整比較した。この評価により，LCI699 のすべての 1 日 1 回群がプラセボ群と比較して有意な用量反応シグナルを確立したが，LCI699 の 1 日 2 回群では有意に達しなかった。すべての LCI699 投与の有効性反応の推定値及びこれらの投与間の比較は，ベースライン及び領域を共変量としてもつ最適化されたモデルから算出した。本法を，Full analysis set 及び

Per-protocol set の MSDBP（主要有効性変数）の変化の評価に加え，MSSBP（副次有効性変数）の評価にも応用した。

- 副次有効性解析では，主要解析と同じ共変量を含む共分散分析を用いて，すべての血圧変化測定を評価した。血圧がコントロールされた被験者を奏効とした血圧奏効率は，ロジスティック回帰を用いて解析した。ベースラインからの血圧の変化量のトラフ／ピーク比は，1 時間ごとの群比をグループ化してモデルを用いたアプローチと個々のトラフ／ピーク比の両方を用いて分析した。
- 有効性評価項目はいずれも，LOCF 解析を用いて欠測データを補完した。欠測値の取扱い方法に対する結果の感度分析として，多重代入法を用いて有効性の主要解析を繰り返した。

- 安全性
  - 有害事象の標準化に際し MedDRA version 12.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，SOC 別，PT 別，重症度別（軽度，中等度，重度の 3 段階），及び治験薬との関連別に要約した。
  - 臨床検査値は記述統計量を用いて Visit ごとに算出した。二重盲検期については，基準値からの最悪値を示したシフト表，並びにベースライン及び治験実施計画書で事前に規定した値からの変化率を用いた。
  - ACTH 刺激試験で相対的に閾値未満の頻度を算出し，記述統計量で示した。ACTH 刺激後のコルチゾール値の用量反応シグナルを評価するために，最終的に評価した薬剤値を用いて，LCI699 とプラセボを比較した追加解析も実施した。

試験成績

被験者の内訳

本試験で二重盲検期にランダム化された被験者は 524 名で，このうち二重盲検期を完了し RW 期に移行したのは 474 名（90.5%）であった。中止した被験者は 49 名（9.4%）で，中止理由の内訳は，治療効果不十分が 17 名（3.2%）と最も高く，次いで同意撤回が 12 名（2.3%），有害事象が 10 名（1.9%），追跡期からの脱落が 6 名（1.1%）の順であった。

RW 期に移行した 474 名は再度ランダム化され，このうち RW 期を完了したのは 471 名（99.4%）であった。RW 期に投与を中止した被験者は 3 名（0.6%）であり，中止理由の内訳は，治療効果不十分が 2 名（0.4%）及び追跡不能が 1 名（0.2%）であった。

解析対象集団

ランダム化された 524 名のうち，Full analysis set を 522 名，Per-protocol set を 478 名，Safety set を 523 名，及び ACTH sub-study を 153 名とした。Full analysis set から 44 名を除外した 478 名を Per-protocol set とした。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ベースラインの人口統計学的特性は投与群間で不均衡はなかった。年齢別では全投与群で同等で，全体での年齢の中央値（範囲）は 55（22～75）歳であった。女性被験者と比較して男性被験者が多かった（男性：341 名，女性：181 名）。人種別では大部分（89.5%）が白人であった。BMI が 30 kg/m^2 以上の肥満に該当する被験者の割合は全体で 44.6%であった。

全体での eGFR の平均値（SD）は，84.87（15.14）mL/min/1.73 m^2 であり，投与群間で不均衡はなかった。eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満が 17 名（3.3%）であった。ベースラインの血圧は投与群間で同様であった。ベースラインの MSDBP 及び MSSBP の平均値（範囲）はそれぞれ 100.3（92.3～109.7）mmHg，157.9（115.0～182.0）mmHg であった。高血圧の罹患期間の平均値（SD）は，全体では 6.7（7.2）年であり，投与群間で概ね同様であった。

有効性の結果

- LCI699 群（0.25～1.0 mg 1 日 1 回）では，プラセボ群と比較して，MSDBP（主要評価項目）及び MSSBP が有意に低下した。
- LCI699 の 1 日 1 回投与で，用量反応性が認められた。
- LCI699 0.5 mg 1 日 2 回群の LCI699 1 mg 1 日 1 回群に対する優越性を支持する結果は得られなかった。
- LCI699 の 24 時間自由行動下での DBP 及び SBP への効果は，OBP への効果と同様であった。
- LCI699 1 mg 1 日 1 回群での血圧低下の効果は，エプレレノン 50 mg 1 日 2 回群と比較して統計学的な有意差は認められなかったが，エプレレノン群での血圧低下の効果の方が数値的には大きかった。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

- LCI699 は試験期間を通して忍容であった。

（2）有害事象

- 二重盲検期の有害事象の概要を Table 4-24 に，RW 期の有害事象の概要を Table 4-25 に示す。
- 二重盲検期での有害事象は，LCI699 群では 96/363 名（26.4%），エプレレノン群では 26/84 名（31.0%），プラセボ群では 23/76 名（30.3%）に発現した。各投与群で最も発現率が高かった有害事象は，LCI699 群では頭痛（8 名，2.2%），エプレレノン群では鼻咽

頭炎（4 名，4.8%），プラセボ群では頭痛（10 名，13.2%）であった。また，RW 期での有害事象は，LCI699 群では 10/176 名（5.7%），エプレレノン群では 2/39 名（5.1%），プラセボ群では 3/66 名（4.5%）に発現した。

- 二重盲検期での治験薬との関連ありと判断された有害事象は，LCI699 群では 20/363 名（5.5%），エプレレノン群では 7/84 名（8.3%），プラセボ群では 1/76 名（1.3%）に発現した。LCI699 群で最も発現率が高かった事象は浮動性めまい（5 名，1.4%）であり，エプレレノン群及びプラセボ群ではいずれの事象も 1 名のみの発現であった。RW 期での治験薬との関連ありと判断された有害事象は，LCI699 群では 1/176 名（0.6%），プラセボ群では 0/66 名（0%）に発現し，エプレレノン群では発現は認められなかった。
- 二重盲検期及び RW 期では死亡は認められなかった。
- 二重盲検期での重篤な有害事象は，LCI699 群では 1/363 名（0.3%），プラセボ群では 1/76 名（1.3%）に発現し，エプレレノン群では認められなかった。LCI699 群では網膜静脈閉塞，プラセボ群では腹痛が認められたが，いずれも治験薬との関連をなしと判断された。RW 期では重篤な有害事象は認められなかった。
- 二重盲検期での投与中止に至った有害事象は，LCI699 群では 6/363 名（1.7%），エプレレノン群では 2/84 名（2.4%）に発現し，プラセボ群では認められなかった。RW 期では投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Table 4-24　有害事象の概要：二重盲検期（A2201 試験，Safety set）

	LCI699 0.25 QD (N = 92)	LCI699 0.5 QD (N = 87)	LCI699 1.0 QD (N = 87)	LCI699 0.5 BID (N = 97)	LCI699 Total (N = 363)	Eplerenone 50 BID (N = 84)	Placebo (N = 76)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patients with AE(s)	23 (25.0)	22 (25.3)	24 (27.6)	27 (27.8)	96 (26.4)	26 (31.0)	23 (30.3)
Serious and other significant events							
Deaths	0	0	0	0	0	0	0
SAEs	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (1.3)
AE discontinuations	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.1)	6 (1.7)	2 (2.4)	0
Discontinuations for abnormal lab values	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0

Source：5.3.5.4-1-A2201 試験-Tables 14.1-1.2, 14.3.1-1.1, 14.3.1-1.5, 14.3.1-1.6, 14.3.1-1.7

カラム内で示された用量は mg とした。

Table 4-25 有害事象の概要：RW 期（A2201 試験，Randomized withdrawal safety set）

	LCI699 0.25 QD /Active (N = 46) n (%)	LCI699 0.25 QD /Placebo (N = 38) n (%)	LCI699 0.5 QD /Active (N = 44) n (%)	LCI699 0.5 QD /Placebo (N = 37) n (%)	LCI699 1.0 QD /Active (N = 41) n (%)	LCI699 1.0 QD /Placebo (N = 37) n (%)
Patients with AE(s)	2 (4.3)	1 (2.6)	1 (2.3)	0	3 (7.3)	5 (13.5)
Serious and other significant events						
Deaths	0	0	0	0	0	0
SAEs	0	0	0	0	0	0
AE discontinuations	0	0	0	0	0	0
Discontinuations for abnormal lab values	0	0	0	0	0	0

	LCI699 0.5 BID /Active (N = 45) n (%)	LCI699 0.5 BID /Placebo (N = 45) n (%)	LCI699 total /Active (N = 176) n (%)	LCI699 total /Placebo (N = 157) n (%)	Eplerenone 50 BID /Active (N = 39) n (%)	Eplerenone 50 BID /Placebo (N = 36) n (%)	Placebo (N = 66) n (%)
Patients with AE(s)	4 (8.9)	3 (6.7)	10 (5.7)	9 (5.7)	2 (5.1)	0	3 (4.5)
Serious and other significant events							
Deaths	0	0	0	0	0	0	0
SAEs	0	0	0	0	0	0	0
AE discontinuations	0	0	0	0	0	0	0
Discontinuations for abnormal lab values	0	0	0	0	0	0	0

Source：5.3.5.4-1-A2201 試験-Tables 14.1-1.3, 14.3.1-1.9, 14.3.1-1.12, 14.3.1-1.13, 14.3.1-1.14

カラム内で示された用量は mg とした。

Table 4-26 PT 別の比較的よくみられた有害事象：二重盲検期（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）（A2201 試験，Safety set）

PT	LCI699 0.25 QD (N = 92) n (%)	LCI699 0.5 QD (N = 87) n (%)	LCI699 1.0 QD (N = 87) n (%)	LCI699 0.5 BID (N = 97) n (%)	LCI699 total (N = 363) n (%)	Eplerenone 50 BID (N = 84) n (%)	Placebo (N = 76) n (%)
合計	23 (25.0)	22 (25.3)	24 (27.6)	27 (27.8)	96 (26.4)	26 (31.0)	23 (30.3)
頭痛	1 (1.1)	4 (4.6)	1 (1.1)	2 (2.1)	8 (2.2)	3 (3.6)	10 (13.2)
浮動性めまい	0	0	2 (2.3)	5 (5.2)	7 (1.9)	1 (1.2)	0
鼻咽頭炎	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (3.4)	1 (1.0)	7 (1.9)	4 (4.8)	3 (3.9)
疲労	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (2.1)	4 (1.1)	0	1 (1.3)
インフルエンザ	0	2 (2.3)	1 (1.1)	1 (1.0)	4 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)
背部痛	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (1.0)	3 (0.8)	1 (1.2)	2 (2.6)
悪心	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (1.0)	3 (0.8)	0	2 (2.6)
副鼻腔炎	0	1 (1.1)	2 (2.3)	0	3 (0.8)	1 (1.2)	0
関節捻挫	2 (2.2)	0	1 (1.1)	0	3 (0.8)	0	1 (1.3)
下痢	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	3 (0.8)	0	2 (2.6)

PT	LCI699 0.25 QD (N = 92) n (%)	LCI699 0.5 QD (N = 87) n (%)	LCI699 1.0 QD (N = 87) n (%)	LCI699 0.5 BID (N = 97) n (%)	LCI699 total (N = 363) n (%)	Eplerenone 50 BID (N = 84) n (%)	Placebo (N = 76) n (%)
無力症	0	0	0	2 (2.1)	2 (0.6)	1 (1.2)	1 (1.3)
嘔吐	1 (1.1)	0	0	1 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (2.6)
口腔咽頭痛	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	2 (0.6)	2 (2.4)	0
上腹部痛	0	2 (2.3)	0	0	2 (0.6)	0	0
動悸	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (0.6)	1 (1.2)	2 (2.6)
非心臓性胸痛	2 (2.2)	0	0	0	2 (0.6)	0	0
尿路感染	2 (2.2)	0	0	0	2 (0.6)	1 (1.2)	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	2 (2.6)

Source：5.3.5.4-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.2

カラム内で示された用量は mg とした。

PT は LCI699 投与群の合計での発現率の降順で表示した。

同一の被験者が，複数の異なる PT を発現した場合，投与群の合計では 1 名と集計した。

同一の被験者が，同一の PT を複数回発現した場合，該当する PT は 1 名と集計した。

Table 4-27　PT 別の比較的よくみられた有害事象：RW 期（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）（A2201 試験，Randomized withdrawal safety set）

PT	LCI699 0.25 QD /Active (N = 46) n (%)	LCI699 0.25 QD /Placebo (N = 38) n (%)	LCI699 0.5 QD /Active (N = 44) n (%)	LCI699 0.5 QD /Placebo (N = 37) n (%)	LCI699 1.0 QD /Active (N = 41) n (%)	LCI699 1.0 QD /Placebo (N = 37) n (%)	LCI699 0.5 BID /Active (N = 45) n (%)	LCI699 0.5 BID /Placebo (N = 45) n (%)	LCI699 total /Active (N = 176) n (%)	LCI699 total /Placebo (N = 157) n (%)	Eplerenone 50 BID /Active (N = 39) n (%)	Eplerenone 50 BID /Placebo (N = 36) n (%)	Placebo (N = 66) n (%)
合計	2 (4.3)	1 (2.6)	1 (2.3)	0	3 (7.3)	5 (13.5)	4 (8.9)	3 (6.7)	10 (5.7)	9 (5.7)	2 (5.1)	0	3 (4.5)
頚腕症候群	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)	0	0	0	0
脊椎障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
鼻出血	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0
発疹	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
背部痛	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (2.6)	0	0
尿失禁	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0	1 (2.2)	0	2 (1.3)	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
関節捻挫	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
末梢性浮腫	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
失神	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)	0	0	0

Source：5.3.5.4-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.9

カラム内で示された用量は mg とした。

PT は LCI699 投与群の合計での発現率の降順で表示した。
同一の被験者が，複数の異なる PT を発現した場合，投与群の合計では 1 名と集計した。
同一の被験者が，同一の PT を複数回発現した場合，該当する PT は 1 名と集計した。

(3) 臨床検査及びその他の安全性評価項目

- カリウム値が基準値（5.5 mmol/L）超の被験者の割合は，LCI699 0.5 mg 以上群とエプレレノン群で同様（3～5%でプラセボ群は 0%）であった。
- 血清ナトリウム値が基準値（146 mmol/L）超の被験者は，LCI699 群で 2 名，エプレレノン群で 1 名であった。
- 腎機能に関連した副作用は認められなかった。
- ACTH 刺激コルチゾール反応障害（500 nmol/L 未満）の発現割合は，0.5 mg 1 日 2 回又は 1.0 mg 1 日 1 回群では 20%で，LCI699 の低用量群（0.25 mg 1 日 1 回，0.5 mg 1 日 1 回），エプレレノン群及びプラセボ群では認められなかった。コルチゾール基礎値の濃度の低下は認められず，本試験の LCI699 の用量範囲では副腎機能不全の徴候又は症状は認められなかった。

4.3.2 A2206 試験

添付資料番号：5.3.5.4-2-A2206 試験

試験の標題

A pilot, single-blind, forced-titration study to assess the hemodynamic and hormonal effects, safety and tolerability of the aldosterone synthase inhibitor LCI699 in patients with primary hyperaldosteronism

治験実施医療機関

1 医療機関（フランス）

試験期間

2008 年 6 月 11 日（最初の被験者の登録日）～2009 年 5 月 20 日（最後の被験者の最後の来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

- LCI699 の 24 時間平均 SBP に対する有効性を，ABPM で測定値を指標として評価する。

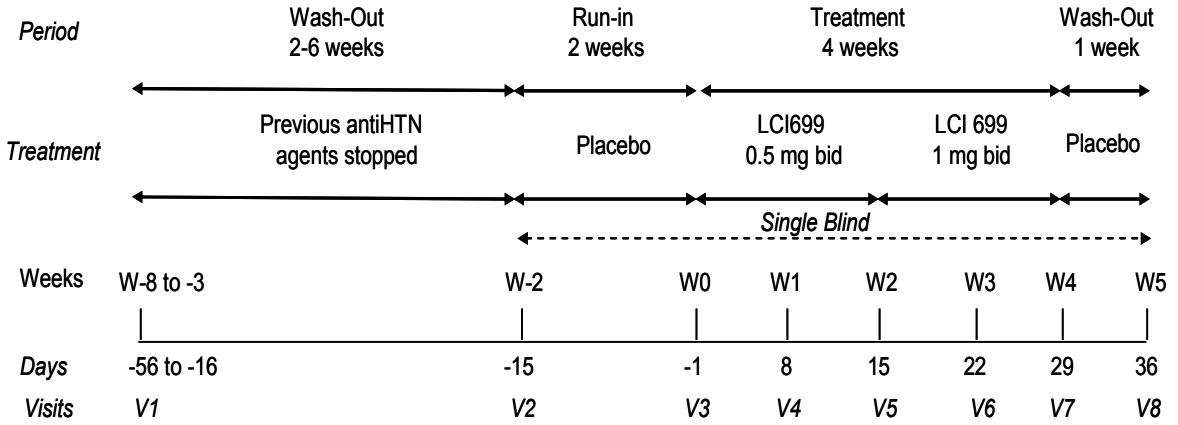
副次目的

- LCI699 の安全性及び忍容性を評価する。
- LCI699 が血漿中及び尿中ホルモン濃度並びに電解質に及ぼす影響を検討する。
- LCI699 の 24 時間平均 DBP に対する有効性を検討する。
- LCI699 の日中及び夜間の平均 SBP 及び平均 DBP に対する影響を検討する。
- 1 日 2 回投与後の LCI699 の PK を検討する。

試験方法

本試験は，原発性高アルドステロン症の患者を対象とした，単盲検，強制漸増デザインであり，LCI699 の薬力学（血圧，電解質，及びホルモンの変化）及び安全性と忍容性を検討した。本試験は，スクリーニング／ウォッシュアウト期（2～6 週間），プラセボ導入期（2 週間），投与期（4 週間），プラセボウォッシュアウト期（1 週間），及び試験の最終評価より構成された。試験期間中，被験者は盲検下で投与された。

Figure 4-7 試験デザイン（A2206 試験）



Source：5.3.5.4-2-A2206 試験 Figure 9-1

目標被験者数

登録 48 名，完了 14 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験の対象集団は，原発性高アルドステロン症の確定診断を受け，BMI が 18～34 kg/m^2 で，18～70 歳の男女の患者を対象とした。女性患者は妊娠の可能性がないこととした（閉経後又は外科的に不妊）。アルドステロン産生腺腫の有無にかかわらず，過去 3 年以内に原発性高アルドステロン症が確認された患者とした。原発性高アルドステロン症は，レニン／アンジオテンシン／アルドステロン系を阻害する薬剤の 2～6 週間のウォッシュアウト後，別々の時間で測定したアルドステロン／レニン比が 64 pmol/mU 以上及びアルドステロン濃度の上昇（血漿では 500 pmol/L 以上又は尿では 63 nmol/日以上）と定義した。スクリーニング時に高血圧（SBP 及び／又は DBP が 140/90 mmHg 超，又は降圧治療時）であり，推定クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上とした。朝の血漿中コルチゾール（午前 8 時から 9 時）は，スクリーニング時が 200 nmol/L 超，ACTH 刺激後 60 分での血漿中コルチゾールは，ベースラインが 500 nmol/L（Day −15）超とした。ベースライン（Day −15）で持続性低カリウム血症（KCl 6 g／日の経口投与にもかかわらず 3.0 mmol/L 未満）の患者を除外することとした。

治験薬

- LCI699：含量が 0.5 mg のカプセル剤
- プラセボ：LCI699（0.5 mg）と同一のカプセル剤

用量及び投与方法

開始用量として 0.5 mg 1 日 2 回を 2 週間投与し，以後は 1 mg 1 日 2 回を 2 週間投与とした。

投与（観察）期間

ウォッシュアウト期：2～6 週間
プラセボ導入期：2 週間
投与期：4 週間
プラセボウォッシュアウト期：1 週間

評価項目

- 有効性
  - 主要評価項目は，ABPM で測定した 24 時間平均 SBP
  - 24 時間平均 DBP，日中及び夜間の平均 SBP 及び平均 DBP，OBP
- 安全性
  - 有害事象，重篤な有害事象（重症度，治験薬との関連性），妊娠，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，身長，体重，診察室血圧と家庭血圧及び心拍数，心電図検査
- PK/PD
  - PK 評価のため，血漿中 LCI699 濃度を LC/MS/MS 法（LOQ が 0.05 ng/mL）により分析した。ノンコンパートメント法を用いて，PK パラメータ（AUCtau，Cmax，Tmax，T1/2）を算出した。
  - PD 評価項目は，ABPM，PD 作用に関する血漿の解析，PD 作用に関する尿の解析，及びコルチゾール刺激試験であった。
- バイオマーカー
  - 尿中ステロイドホルモン

統計手法

- 解析対象集団
  - Safety analysis set (SAS)：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
  - PK analysis set：いずれかの来院時に primary PK が 1 回以上評価可能で PK データに影響を及ぼす逸脱がない被験者
  - Efficacy/PD analysis set：Efficacy/PD データがあり，efficacy/PD データに影響を及ぼす逸脱がない被験者
- 有効性

併用薬（降圧剤及び KCl サプリメント）データと同様に PK 及び PD のデータは記述的統計を用いて要約した。Paired-t 検定を用いて ABPM の Day 28 とベースライン（Day 15）の測定値を比較した。HBP 及び OBP データを解析するために，時間を固定効果，被験者をランダム効果とした線形混合モデルを用いた。混合効果モデルのフレームワーク内で異なる日付の HBP/OBP 測定

値を設定した。ABPM/HBP/OBP での変化とアルドステロン濃度との関係を探索的にみるために，グラフ及び／又は回帰法を用いた。

- 安全性

有害事象の標準化に際し MedDRA version 12.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，SOC 別，PT 別，重症度別（軽度，中等度，重度の 3 段階），及び治験薬との関連別に集計した。臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

試験成績

被験者の内訳

本試験に登録された被験者は 18 名で，このうち試験を完了したのは 14 名（77.8%）で，中止したのは 4 名（22.2%）であった。中止理由は，治験実施計画書からの逸脱が 3 名（16.7%），検査手順の不手際が 1 名（5.6%）であった。

解析対象集団

本試験に登録された全被験者が治験薬を 1 回以上投与され，Safety analysis set として解析された。LCI699 が投与され試験が完了した被験者を PK analysis set 及び PD analysis set とした。被験者 1 名（5112）を除外した追加の PD analysis set が設定された。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

全体では，性別は大部分が男性（男性：17 名，女性：1 名）であり，人種別では白人（72.2%）が最も多かった。年齢の中央値（範囲）は 49.5（38～66）歳で，BMI の中央値（範囲）は 27.9（24.2～33.3）kg/m^2 であった。既往歴で多くみられたのは，脂質異常症及び糖尿病（各 4 名，22.2%）であった。

有効性の結果

- ABPM：LCI699 投与開始後 28 日時点の，24 時間 SBP 及び DBP のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は，−4.2 ± 6.66 及び−2.1 ± 4.11 mmHg であった。日中及び夜間の SBP のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は，−4.2 ± 6.42 及び−3.8 ± 9.62 mmHg であり，24 時間平均 SBP の変化量とほぼ同程度であった。また DBP の変化量（平均値 ± SD）は，日中（−1.6 ± 4.23 mmHg）と比較して夜間（−3.2 ± 6.22 mmHg）でわずかに大きかった。
- OBP：0.5 mg 1 日 2 回及び 1 mg 1 日 2 回の 2 週間投与後，朝の MSSBP は，それぞれ 9.3 mmHg 及び 9.5 mmHg 低下し，朝の MSDBP は，それぞれ 2.9 mmHg 及び 4.9 mmHg 低下した。

- 診察時の心拍数：投与期間中，診察時（仰臥位及び立位）の心拍数に変化は認められなかった。

安全性の結果

- 1 mg 1 日 2 回までの投与では概ね安全であり，忍容性も良好であった。

（1）有害事象

- 試験期間を通して有害事象は 9/18 名（50.0%）に発現した。このうちプラセボ導入期では 4/18 名（22.2%）に，投与期では 5/14 名（35.7%）に発現し，プラセボウォッシュアウト期では発現しなかった。プラセボ導入期で認められた有害事象は，高血圧，非心臓性胸痛，心房細動，疲労，及び末梢性浮腫（各 1 名，5.6%）であった。投与期で認められた有害事象は，高血圧，下痢，頭痛，飛蚊症，及び鼻炎（各 1 名，7.1%）であった。
- 治験薬との関連ありと判断された有害事象は，プラセボ導入期での末梢性浮腫，投与期での下痢であった。
- 試験期間中に死亡は認められなかった。
- 重篤な有害事象は，プラセボ導入期で心房細動が 1 名に認められたが，本事象は治験薬との関連をなしと判断された。

Table 4-28 PT 別の有害事象（A2206 試験，SAS）

PT	Placebo Run-in N = 18 n (%)	LCI699 0.5 mg/1 mg N = 14 n (%)	Placebo Washout N = 14 n (%)
合計	4 (22.2)	5 (35.7)	0
高血圧	1 (5.6)	1 (7.1)	0
非心臓性胸痛	1 (5.6)	0	0
心房細動	1 (5.6)	0	0
下痢	0	1 (7.1)	0
疲労	1 (5.6)	0	0
頭痛	0	1 (7.1)	0
飛蚊症	0	1 (7.1)	0
末梢性浮腫	1 (5.6)	0	0
鼻炎	0	1 (7.1)	0

Source：5.3.5.4-2-A2206 試験 Table 14.3.1-1.1

（2）臨床検査及びその他の安全性評価項目

- LCI699 投与後，血漿カリウム濃度が急速に上昇（3.3～4 mmol/L）し，低カリウム血症が回復した。高カリウム血症及び低ナトリウム血症は認められなかった。
- LCI699 投与後，ACTH 刺激によるコルチゾール反応は抑制されたが（500 pmol/L 未満），コルチゾール基礎値の低下は認められず，副腎機能不全の徴候／症状も認められなかった。ACTH 刺激によるコルチゾール反応の抑制は投与中止により可逆的であった。

PD の結果

- LCI699 0.5 mg 1 日 2 回での投与開始 1 日後に，血漿中アルドステロン濃度が約 70%低下した。投与期終了までに血漿中アルドステロン濃度はベースラインより 74%低下した。24 時間尿中アルドステロン濃度も LCI699 投与後にベースラインより 80%～90%低下した。1 週間のウォッシュアウトにより，血漿及び尿中アルドステロン濃度は顕著に上昇（ベースラインの約 75%まで）した。
- 電解質については，LCI699 0.5 mg 1 日 2 回投与により，血漿カリウムは約 0.7 mmol/L（3.3～4.0 mmol/L）増加し，低カリウム血症が急速に回復した。試験を完了した 14 名のうち，試験期間中に KCl サプリメントを摂取しなかったのは 3 名であった。KCl サプリメントを中止したのは，投与開始 1 日後に 3 名，投与開始 8 日後に 1 名，投与開始 15 日後に 6 名，投与開始 29 日後に 1 名であった。LCI699 の投与完了後，被験者は 1 週間以内に低カリウム血症状態に戻った。血漿ナトリウムは試験期間中一定であった。尿中カリウム又はナトリウムに顕著な変化は認められなかった。
- 血漿レニン濃度が LCI699 の投与により約 30%上昇した。
- 試験期間中，朝の血漿中コルチゾール濃度に変化は認められなかったが，投与期間中に，24 時間尿中コルチゾール濃度は 35%～46%減少した。これに伴い血漿中 11-デオキシコルチゾール濃度が約 4 倍上昇した。ACTH 刺激試験では，LCI699 を 4 週間投与後，全被験者で ACTH 刺激によるコルチゾール反応が消失し，コルチゾール濃度の最低値である 500 nmol/L に達しなかった。ACTH に対する正常なコルチゾール反応は，LCI699 の投与中止から 1～2 週間以内に回復した。
- 血漿 ACTH 濃度は，0.5 mg 1 日 2 回及び 1 mg 1 日 2 回の 2 週間投与後に，それぞれ約 33%及び 200%超上昇した。1 週間のウォッシュアウト後，血漿 ACTH はほぼベースラインに戻った。
- 血漿 11-DOC 濃度は，0.5 mg 1 日 2 回で投与開始後，急速に上昇し（投与開始 2 日後に約 3 倍），投与開始 15 日後までに 11 倍に達した。同時に，24 時間尿中 11-DOC 量は投与開始 15 日後までに約 30%増加した。1 mg 1 日 2 回に漸増した場合，血漿中濃度はベースラインのほぼ 20 倍に上昇した。尿中 11-DOC 量はベースラインと比較して約 54%増加した。1 週間のウォッシュアウト後，血漿 11-DOC はベースラインの約 3 倍に低下したが，24 時間尿中値はベースラインに戻った。

PK の結果

- LCI699 0.5 mg 1 日 2 回又は 1 mg 1 日 2 回での投与時に，半減期は約 5 時間と同程度であり，LCI699 の蓄積はなかった。

4.3.3 A2215 試験

添付資料番号：5.3.5.4-3-A2215 試験

試験の標題

A phase II, randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center study to evaluate the effects of LCI699 on cortisol in patients with hypertension

治験実施医療機関

計 10 医療機関（米国及びアイスランド）

試験期間

2009 年 1 月 14 日（最初の被験者の最初の来院日）～2009 年 8 月 12 日（最後の被験者の最後の来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

- 高血圧患者を対象に，ACTH 刺激後のコルチゾール反応の抑制を指標として，LCI699 の MTD を決定する。

副次目的

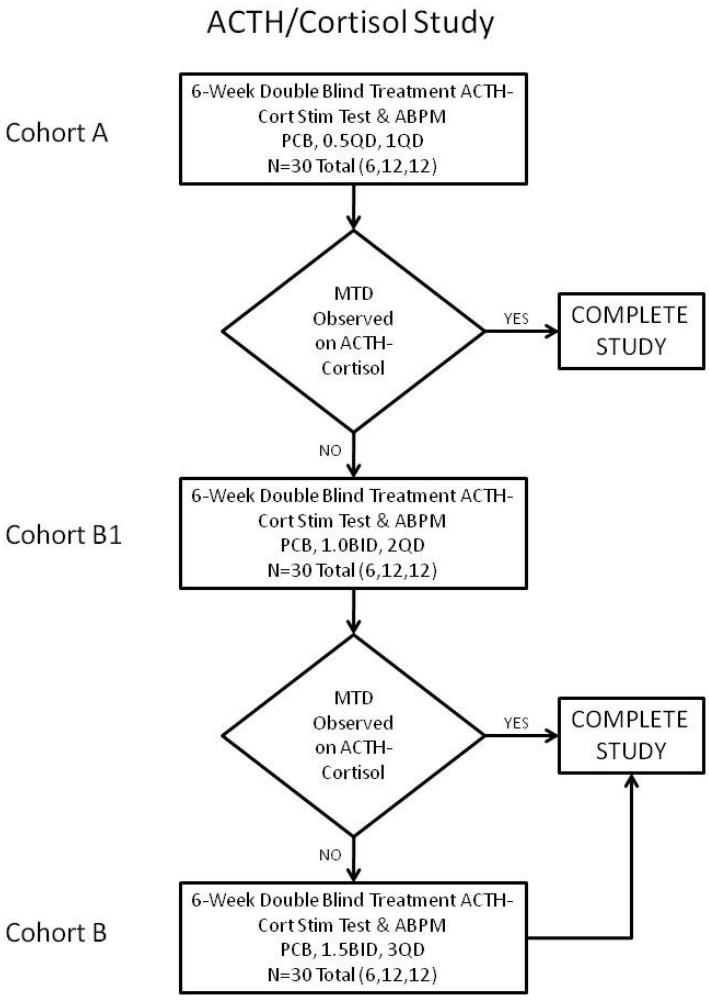
- 高血圧患者での ACTH 刺激後のコルチゾール濃度について LCI699 の曝露量-反応関係を検討する。
- 高血圧患者での PK を検討する。
- 高血圧患者での LCI699 の安全性及び忍容性を評価する。
- 血圧奏効率及び血圧コントロールを達成した被験者の割合を評価する。

試験方法

本試験は，高血圧患者を対象に LCI699 を 6 週間投与した，前向き，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照比較試験である。本試験は，連続コホートで，最大 3 コホート（各コホートの約 30 名）まで用量漸増するデザインとした。患者をプラセボ群又はコホート内の 2 つの異なった用量濃度のいずれかの群に 1：2：2 でランダムに割り付けた。第 1 コホート（コホート A：プラセボ群，0.5 mg 1 日 1 回群，1.0 mg 1 日 1 回群）；第 2 コホート（コホート B1：プラセボ群，1.0 mg 1 日 2 回群，2.0 mg 1 日 1 回群）；第 3 コホート（コホート B：プラセボ群，1.5 mg 1 日 2 回群，3.0 mg 1 日 1 回群）。12 名中 4 名が，ACTH 刺激後のコルチゾール濃度が中止基準を満たす用量（1 回の来院時又は連続 2 回の来院時のいずれかの時点の ACTH 検査で，30 分及び 60 分で

400 nM 未満）となった場合は投与を中止し，当該用量を MTD と判断した。MTD に達した時点で，高用量コホートは開始しないこととした。

Figure 4-8　　試験デザイン（A2215 試験）



Source：5.3.5.4-3-A2215 試験 Figure 9-1

第 2 コホート（B1）の投与量（2 mg 1 日 1 回）で，治験実施計画書に規定された基準を満たした場合，当該用量を MTD とし，第 3 コホート（B）は開始しないこととした。

目標被験者数

63 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験の対象集団は，18～75 歳の男女で，体重が 50 kg 以上であり，高血圧症と診断され，かつスクリーニング期（Visit 1，Day −28～−14）及び導入期（Visit 2，Day −14～−2）に測定された OBP（MSSBP 及び／又は MSDBP）が，140/90 mmHg 以上及び 180/110 mmHg 未満であった患者

とした。ベースラインの朝の血漿中コルチゾール（午前 8 時から 9 時までに採取）が 250 nM 超で，導入期の来院時（Visit 2，Day −14〜−2）に，30 分又は 60 分後の ACTH 刺激後の血漿中コルチゾールが 500 nM 超の患者を対象とした。妊娠の可能性のある女性患者は，試験期間を通して最低 2 つのバリア法である避妊法の使用に同意することとした。男性患者は，試験期間を通してダブルバリア・ローカル避妊法を用いることとした。

心筋梗塞，心不全，不安定狭心症，冠動脈バイパス移植，経皮的冠インターベンション，高血圧性脳症，脳血管発作，一過性虚血発作，二次性高血圧，又は臨床的に重大な心伝導障害の既往歴（直近 6 ヵ月以内）のある患者，推定クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者，ランダム化から 4 週間以内にコルチコステロイドの使用歴のある患者，1 型糖尿病の既往歴のある患者，その他の外科的又は併存疾患があり治験担当医師が治験参加によりリスクが高まると判断した患者を除外することとした。

治験薬

- LCI699：含量が 0.5 mg 及び 1 mg のカプセル剤
- プラセボ：LCI699（0.5 mg 及び 1 mg）と同一のカプセル剤

用量及び投与方法

二重盲検期では，第 1 コホート（コホート A：プラセボ群，0.5 mg 1 日 1 回群，1.0 mg 1 日 1 回群）；第 2 コホート（コホート B1：プラセボ群，1.0 mg 1 日 2 回群，2.0 mg 1 日 1 回群）；第 3 コホート（コホート B：プラセボ群，1.5 mg 1 日 2 回群，3.0 mg 1 日 1 回群）とした。

投与期間

スクリーニング期：2 週間
導入期：2 週間
二重盲検期：6 週間
追跡調査期：2 週間

評価項目

- 有効性
  - 主要評価項目は ACTH 刺激後のコルチゾール濃度とした。治験実施計画書に定義されているように MTD は，4 名が ACTH 刺激後のコルチゾール濃度で 400 nmol/L 未満を示した用量とした。
  - OBP（SBP 及び DBP）の奏効率及び OBP コントロールを達成した被験者の割合
  - MSSBP 及び MSDBP のベースラインからの変化
  - 24 時間，日中及び夜間の平均 SBP 及び DBP のベースラインからの変化
  - レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系バイオマーカー（血漿アルドステロン濃度，PRA，ARC，アルドステロン／PRA 比，及びアルドステロン／ARC 比）

- 安全性
  - 有害事象，重篤な有害事象（重症度，治験薬との関連性），臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，ホルモンプロファイル），バイタルサイン，身体状態（12誘導心電図を含む），及び体重。
  - Visit 9（Day 42）及び Visit 12（Day 56）に，追加のバイオマーカーである DHEA 及びアンドロステンジオンを部分集団で評価した。
- PK
  - ノンコンパートメント法を用いて PK パラメータ（Cmax，Tmax，AUC0-8h，AUCtau，CL/F，T1/2）を算出した。

統計手法

- 解析対象集団
  - Full analysis set ：ランダム化され治験薬が投与された，かつ，ベースライン及び少なくとも 1 回のベースライン後の評価のある被験者
  - Safety set：治験薬を 1 回以上投与された被験者
  - Per-protocol set ：FAS のうち，以下の除外条件に該当する被験者を除く被験者
    - 来院時の各試験の 24 時間以内に治験薬が投与されなかった場合
    - 各来院間の服薬遵守率が 80%未満だった場合
    - ACTH 投与後にホルモン検査（RAAS バイオマーカー）が正しく実施されなかった場合
    - 試験当日に，誤って，治験薬投与前に ACTH 刺激試験を実施してしまった場合
- 有効性

投与群間でのベースライン特性の分布差は，カテゴリー変数（低罹患率の既往歴を除く）では chi-squared test を，連続変数では 1-way ANOVA（F-test）を用いて評価した。ACTH 刺激後のコルチゾール濃度は，混合効果回帰モデルを用いた。この曝露量–反応モデルを用いて，20%未満の被験者が 400 nM 未満のコルチゾール抑制になると予測される投与量を決定した。LCI699 の投与量とコルチゾール反応との推定関係に基づき，LCI699 濃度の最高時に，ACTH 刺激できない確率について，LCI699 の投与量及び対象のレジメンに対して，点推定値及び 90%予測間隔値の両方を算出した。

- 安全性

有害事象の標準化に際し MedDRA version 11.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，SOC 別，PT 別，重症度（軽度，中等度，重度の 3 段階）別，及び治験薬との関連別に要約した。臨床検査，バイタルサイン，尿検査，及び心

電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

試験成績

被験者の内訳

本試験でランダム化された全被験者 63 名が，LCI699 の投与を受けた。このうち投与中止した被験者は 23/63 名（36.5%）であった。中止理由は，ACTH 刺激後のコルチゾール反応の低下及び MTD 超の用量（2.0 mg 1 日 1 回投与により，治験実施計画書での MTD の定義に合致）が各 7/63 名（11.1%），有害事象及び追跡不能が各 3/63 名（4.8%），同意撤回が 2/63 名（3.2%），治験実施計画書からの逸脱が 1/63 名（1.6%）であった。

解析対象集団

本試験にランダム化されて治験薬を 1 回以上投与された全被験者（63 名）を，FAS 及び Safety set として解析した。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について 5 つの投与群で不均衡はなかった。

全体では，性別は男性が多く（女性：21 名，男性：42 名），人種別では白人（52.4%）が最も多く，次いで黒人（39.7%）であった。年齢の中央値（範囲）は 57.0（22～74）歳で，BMI の中央値（範囲）は 31.97（22.64～49.10）kg/m^2 であった。MSSBP の中央値（範囲）は 144.0（120.0～178.3）mmHg で，MSDBP の中央値（範囲）は 90.0（63.3～106.3）mmHg であった。

有効性の結果

- LCI699 は用量依存的及び時間依存的に ACTH 刺激後のコルチゾール反応を抑制し，Day 28 までに定常状態に近づいた。
  - 治験実施計画書で事前に定義された MTD（つまり，ACTH 刺激によるコルチゾール濃度が 400 nmol/L 未満となる被験者が 20%未満の用量）は，用量反応解析に基づくと，1.30 mg 1 日 1 回（90%予測区間：0.88 mg 1 日 1 回～1.81 mg 1 日 1 回）と推定された。
  - ACTH 刺激後のコルチゾール反応の抑制により投与を中止したのは 7 名であり，このうち最も多かったのは 2.0 mg 1 日 1 回群であった。
  - ACTH 刺激後のコルチゾール反応は，LCI699 のピーク時（Day 28）とトラフ時（Day 30）で顕著な差異は認められなかったことから，コルチゾール抑制からの回復は速やかではなく，LCI699 1.0 mg 1 日 2 回及び 2.0 mg 1 日 1 回投与の ACTH 刺激後のコルチゾール反応もなかったことが示唆された。
  - ACTH 刺激後のコルチゾール反応の抑制は可逆的であり，1～2 週間以内に，コルチゾール抑制により投与を中止した 7 名全例で回復が認められた。

- プラセボ群と比較して LCI699 群では，MSSBP 及び MSDBP がベースラインから統計的に有意に低下した。
  - LCI699 の高用量（1 mg 1 日 2 回及び 2.0 mg 1 日 1 回）では，プラセボで調整した MSSBP がベースラインから 10～15 mmHg 低下した。
  - LCI699 の低用量（0.5 mg 1 日 1 回及び 1.0 mg 1 日 1 回）では，プラセボで調整したベースラインからの MSSBP が 5～9 mmHg 低下した。これらの差異には統計学的な有意差は認められなかった。
- LCI699 の投与により，アルドステロン合成阻害でみられるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系のバイオマーカーの変化が認められた。
  - LCI699 のいずれの投与群でも，血漿中アルドステロン濃度が統計学的に有意に，平均値で 50%～80%減少した。
  - LCI699 のいずれの投与群でも，PRA 及び ARC の数値上の増加は認められたが，統計学的に有意な変化は認められなかった。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

- LCI699 の各投与群での投与期間の中央値（範囲）は，LCI699 0.5 mg 1 日 1 回が 42.5（18.0～48.0）日，LCI699 1.0 mg 1 日 1 回が 42.5（22.0～45.0）日，LCI699 1.0 mg 1 日 2 回が 42.0（19.0～48.0）日，LCI699 2.0 mg 1 日 1 回が 38.0（8.0～44.0）日で同様であった。

（2）有害事象

- 有害事象は LCI699 群では 35/50 名（70.0%）に発現し，プラセボ群では 10/13 名（76.9%）に発現した。発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。中等度の有害事象は LCI699 群では 8/50 名（16.0%）に発現し，プラセボ群では 2/13 名（15.4%）に発現し，同程度であった。LCI699 群で最も発現率が高かった有害事象は頭痛（9 名，18.0%）で，次いで ACTH 刺激試験異常（7 名，14.0%），浮動性めまい（5 名，10.0%）の順であった。プラセボ群で最も発現率が高かった有害事象は頭痛及び下痢（各 3 名，23.1%）であった。
- 治験薬との関連ありと判断された有害事象は LCI699 群では 20/50 名（40.0%）に，プラセボ群では 6/13 名（46.2%）に発現した。LCI699 群で最も発現率が高かった事象は ACTH 刺激試験異常（7 名，14.0%）で，次いで頭痛（4 名，8.0%），低ナトリウム血症（3 名，6.0%）の順であった。プラセボ群で最も発現率が高かった事象は頭痛（3 名，23.1%）であった。
- 死亡は認められなかった。
- 重篤な有害事象は認められなかった。

- 投与中止に至った有害事象は 3 名に 5 件（ACTH 刺激試験異常により投与中止に至った有害事象は含めていない）発現した。

Table 4-29 PT 別の比較的よくみられた（いずれかの投与群で 2 名以上）有害事象：（A2215 試験，Safety set）

PT	LCI699 0.5 mg QD N = 12 n (%)	LCI699 1.0 mg QD N = 12 n (%)	LCI699 1.0 mg BID N = 13 n (%)	LCI699 2.0 mg QD N = 13 n (%)	LCI699 Total N = 50 n (%)	Placebo N = 13 n (%)
合計	6 (50.0)	9 (75.0)	10 (76.9)	10 (76.9)	35 (70.0)	10 (76.9)
頭痛	1 (8.3)	4 (33.3)	2 (15.4)	2 (15.4)	9 (18.0)	3 (23.1)
ACTH 刺激試験異常	0	1 (8.3)	2 (15.4)	4 (30.8)	7 (14.0)	0
浮動性めまい	2 (16.7)	0	3 (23.1)	0	5 (10.0)	1 (7.7)
下痢	0	1 (8.3)	2 (15.4)	0	3 (6.0)	3 (23.1)
消化不良	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (7.7)	3 (6.0)	1 (7.7)
低ナトリウム血症	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (7.7)	0	3 (6.0)	1 (7.7)
悪心	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (7.7)	0	3 (6.0)	0
副鼻腔炎	0	0	1 (7.7)	2 (15.4)	3 (6.0)	0
関節炎	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (4.0)	0
背部痛	0	1 (8.3)	1 (7.7)	0	2 (4.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8.3)	0	1 (7.7)	0	2 (4.0)	0
胸部不快感	0	1 (8.3)	1 (7.7)	0	2 (4.0)	0
疲労	0	1 (8.3)	1 (7.7)	0	2 (4.0)	0
鼻咽頭炎	0	1 (8.3)	1 (7.7)	0	2 (4.0)	1 (7.7)
嘔吐	0	2 (16.7)	0	0	2 (4.0)	1 (7.7)

Source：5.3.5.4-3-A2215 試験 Table 14.3.1-1.2

（3）臨床検査及びその他の安全性評価項目

- LCI699 投与後の BUN のベースラインからの増加の程度は小さく，0.2～1.6 mmol/L であった。BUN が 14.28 mmol/L 超の被験者は認められなかった。
- LCI699 群ではベースラインからの尿酸値の上昇が認められたが，プラセボ群では低下した。これらの変化に用量依存性又は経時的な変化は認められず，LCI699 群のうち，2 群の追跡調査時（Visit 12，Day 56）に認められた。痛風の発現は認められなかった。
- 試験期間を通して，総ビリルビンが基準値外であった被験者，また AST 又は ALT が ULN の 3 倍超となった被験者は認められなかった。AST が ULN 超となった被験者数は，投与群間で同程度であった。ALT が ULN 超となった被験者は，LCI699 の 4 つの群では各 1 名，プラセボ群では 4 名に認められた。肝機能検査ではベースラインからの顕著な変化は認められなかった。

4.3.4 A2216 試験

添付資料番号：5.3.5.4-4-A2216 試験

試験の標題

A phase II, randomized, double-blind, placebo and active controlled, parallel group, multi-center, dose ranging study to evaluate the efficacy and safety of LCI699 compared to placebo after 8 weeks treatment in patients with resistant hypertension

治験実施医療機関

計 35 医療機関（米国及びアイスランド）

試験期間

2008 年 12 月 22 日（最初の被験者の最初の来院日）～2009 年 10 月 13 日（最後の被験者の最後の来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

- 抵抗性高血圧患者を対象に，投与 8 週後の LCI699 の有効性（優越性）を，MSSBP のベースラインからの変化を指標として，プラセボを対照に評価する。LCI699 は 3 つのレジメン（0.25 mg 1 日 2 回，1.0 mg 1 日 1 回，投与開始 4 週後に 0.5 mg 1 日 2 回から 1.0 mg 1 日 2 回に漸増）で評価する。

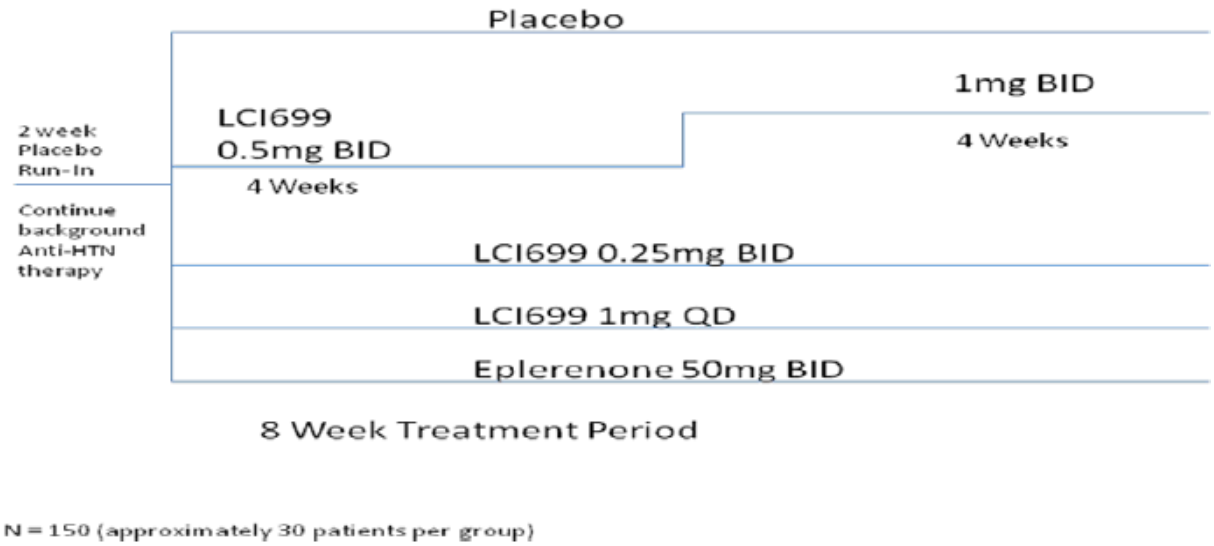
副次目的

- MSDBP のベースラインからの変化をプラセボ群と比較し検討する。
- 血圧奏効率及び血圧コントロールを達成した被験者の割合を検討する。
- 24 時間，日中及び夜間の平均 SBP 及び DBP のベースラインからの変化について，24 時間 ABPM を用いて LCI699 の 3 つのレジメンとプラセボ群を比較し検討する。
- 投与 8 週後の MSSBP 及び MSDBP のベースラインからの変化について，LCI699 の用量又は曝露量－反応関係を検討する。
- 0.5 mg 1 日 2 回及び 1.0 mg 1 日 1 回で投与 4 週後の有効性及び安全性を比較する。
- ACTH 刺激後のコルチゾール抑制，低ナトリウム血症，及び高カリウム血症に関して LCI699 を 3 つのレジメンで投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，抵抗性高血圧患者を対象とし，LCI699 の安全性及び有効性を比較検討するための多施設共同，前向き，ランダム化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，並行群間，探索的用量設定試験である（Figure 4-9）。

Figure 4-9　　試験デザイン（A2216 試験）



Source：5.3.5.4-4-A2216 試験 Figure 9-1

目標被験者数

150 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験の対象集団は，18～75 歳の男女で，ランダム化前の 3 回の来院時すべてで MSSBP が 140 mmHg 以上及び 180 mmHg 未満で抵抗性高血圧と診断され，ランダム化前に 1 種類の利尿薬（非カリウム保持性）を含む 3 種類以上の降圧薬を至適用量で 4 週間以上服用しており，朝の血漿中コルチゾール基礎値（午前 7 時から 10 時の間に採取）が 200 nmol/L（7.3 µg/dL）超の患者を対象とした。男性患者は，試験終了時来院（10 週時）までダブルバリア局所避妊法を実施し，治験薬の最終投与から 3 ヵ月後まで精子提供や子供を授かることを控えることとした。妊娠の可能のある女性患者は，試験期間を通して 2 つ以上のバリア避妊法（子宮内避妊器具，殺精子ゲル付きコンドーム，ペッサリー，スポンジ，子宮頸管キャップ）を使用することとし，スクリーニング時には妊娠検査が陰性であり，試験終了時には妊娠検査を受けることに同意することとした。

主な除外基準として，スクリーニング時に重度の高血圧（MSSBP が 180 mmHg 超又は MSDBP が 110 mmHg 超），心筋梗塞，心不全，不安定狭心症，冠動脈バイパス移植，経皮的冠インターベンション，高血圧性脳症，脳血管発作，一過性脳虚血発作，スクリーニング前 6 ヵ月以内に臨床的に重大な心伝導障害を有する患者，スクリーニング前 3 ヵ月以内に不整脈に対して植込み型

除細動器を始動した患者又は植込み型ペースメーカーを有する患者，臨床的に重大な弁膜性心疾患の既往歴，二次性高血圧の既往歴，中等度又は悪性の網膜症，1 型糖尿病，血糖コントロール不良（HbA1c が 9.0%超）の 2 型糖尿病を有する患者，スクリーニング時に以下の検査値異常を有する患者［血清カリウム（5.0 mEq/L 以上又は 3.5 mEq/L 未満）又は血清ナトリウム（135 mEq/L 未満），重大な腎障害（MDRD 式による推定クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満），血清 ALT 又は AST が ULN の 2.5 倍超，総ビリルビンが ULN の 2 倍超，直接ビリルビンが ULN 超］，肝硬変又は慢性活動性肝炎等の肝疾患，家族性 QT 延長症候群又はトルサード ド ポアントの病歴，治験薬又は治験薬の成分に対する過敏症の病歴を有する患者，治験実施計画書に記載されている禁止薬を使用している患者，hCG 検査陽性で妊娠確定（5 mIU/ml 超）又は授乳期間中の患者，スクリーニングから 4 週間以内にアルドステロン受容体拮抗薬（スピロノラクトン又はエプレレノン等），直接レニン拮抗薬又はカリウム保持性利尿薬（トリアムテレン又はアミロライド等）を使用している患者，その他の外科的又は併存疾患があり治験担当医師が治験参加によりリスクが高まると判断した患者，又は本治験の要求事項の遵守又は本治験が完了できない可能性がある患者とした。

治験薬

- LCI699：含量が 0.25 mg，0.5 mg，及び 1 mg のカプセル剤
- エプレレノン（実薬対照）：含量が 50 mg のカプセル剤
- プラセボ：LCI699（0.25 mg，0.5 mg，及び 1 mg）と同一のカプセル剤，エプレレノン 50 mg と同一のカプセル剤

用量及び投与方法

LCI699 を 0.25 mg 1 日 2 回，1.0 mg 1 日 1 回，及び開始用量として 0.5 mg 1 日 2 回で投与し，投与開始 4 週後に 1.0 mg 1 日 2 回に漸増とした。エプレレノンは 50 mg 1 日 2 回とした。

投与期間

スクリーニング／休薬期：2 週間
プラセボ導入期：2 週間
投与期：8 週間
追跡調査期：2 週間

評価項目

- 有効性

主要評価項目

- 投与 8 週後の MSSBP をプラセボと比較

副次評価項目

- MSDBP のベースラインから 8 週時までの変化

  - レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系バイオマーカー（血漿アルドステロン濃度，PRA，ARC，及びアルドステロン／PRA 比）
- 安全性
  - 有害事象（その重症度及び治験薬との関連性），臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），ホルモンプロファイル，バイタルサイン，身体検査（12 誘導心電図を含む），体重
  - コルチゾール基礎値（刺激なし）（投与開始 2～14 日前，Day 1，8 週時，10 週時に測定）。ACTH 刺激コルチゾール（投与開始 2～14 日前，及び 8 週時に測定）
- PK
  - 投与前（トラフ）の血漿中 LCI699 濃度（Day 1，4 週時，6 週時，8 週時）及び LCI699 の投与 3 時間後のピーク濃度（8 週時）測定のため，血液サンプルを採取した。また，事前に選択した医療機関において，6 週時に頻回（投与前，投与 0.5，1，3，4，及び 8 時間後）で血液サンプルを採取し，PK パラメータ（Cmax，Tmax，AUC0-8h，AUCtau，CL/F，及び T1/2）を算出した。

統計手法

- 解析対象集団
  - Full analysis set ：ランダム化され治験薬が投与され，かつ，ベースライン及び少なくとも 1 回のベースライン後の血圧評価がある被験者

  - Safety set：ランダム化されたすべての被験者
- 有効性

主要評価項目である MSSBP のベースラインから 8 週時（LOCF 解析）までの変化を，ベースラインの MSSBP，投与群及び国籍を共変量とする 2-way-ANCOVA モデルを用いて解析した。MSSBP のベースラインから 4 週時（LOCF 解析）までの変化も 2-way-ANCOVA モデルを用いて解析した。LCI699 の 3 つのレジメンをそれぞれをプラセボ群と比較し，有意水準 10%で両側 P 値を算出した。平均差の 90% CI（LCI699−プラセボ）を LCI699 のレジメンごとに示した。4 週時に，0.5 mg 1 日 2 回と 1.0 mg 1 日 1 回の比較を行い，レジメンの影響を検討した。

- 安全性

有害事象の標準化に際し MedDRA version 12.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，SOC 別，PT 別，重症度別（軽度，中等度，重度の 3 段階），及び治験薬との関連別に要約した。臨床検査，バイタルサイン，体重，及び心電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

試験成績

被験者の内訳

本試験で登録されたのは 379 名で，このうちプラセボ導入期に移行したのは 215 名であった。ランダム化され，LCI699，エプレレノン又はプラセボのいずれかを投与されたのは 155 名であった。中止した被験者は全体では 29 名（18.7%）であった。中止理由は，治験実施計画書からの逸脱が 14/155 名（9.0%）と最も高く，次いで同意撤回が 6/155 名（3.9%），有害事象及び臨床検査値異常が 3/155 名（3.9%），追跡不能が 2/155 名（1.3%）の順であった。

解析対象集団

本試験にランダム化されて治験薬を 1 回以上投与された全被験者（155 名）を，FAS 及び Safety set として解析した。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について 5 つの投与群で不均衡はなかった。

全体では，性別は男性が多く（女性：58 名，男性：97 名），人種別では白人（62.6%）が最も多く，次いで黒人（35.5%）であった。年齢別では 65 歳未満（80.0%）が多かった。BMI の平均値（SD）は 32.98（6.632）kg/m^2 であり，SBP の平均値（SD）は 152.9（9.39）mmHg で，DBP の平均値（SD）は 89.8（10.92）mmHg であった。

有効性の結果

- ベースラインから 8 週時までのプラセボで調整した MSSBP の平均変化量はいずれの LCI699 群でも低下したが，プラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した投与群は認められなかった。
- プラセボで調整した MSDBP のベースラインからの平均変化量は，LCI699 群及びエプレレノン群でわずかに変化したが，いずれの投与群もプラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。
- 24 時間，日中及び夜間の平均 SBP でのベースラインからの平均変化量は，LCI699 1.0 mg 1 日 2 回群での 8 週時及び 8 週時（LOCF 解析）までの夜間の平均変化量を除き，プラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。
- 24 時間平均 DBP，日中及び夜間の平均 DBP でのベースラインからの平均変化量は，LCI699 0.5/1.0 mg 1 日 2 回群及びエプレレノン群のみで，8 週時及び 8 週時（LOCF 解析）にベースラインから低下を認めたが，平均変化量は，エプレレノン群の方が大きかった。
- LCI699 を 1 日総投与量 0.5 mg～2.0 mg の範囲で投与すると，血圧がわずかに低下することが示されたが，エプレレノン群よりも低下の程度は小さかった。
- LCI699 群は用量依存的に血漿アルドステロンを抑制したが，8 週時（LOCF 解析）でのプラセボで調整した平均変化量は，いずれの投与群も統計学的な有意差は認められなかった。一

方，エプレレノン群では，プラセボで調整した血漿アルドステロンの平均増加量が 4 週時で 71.0%，8 週時で 126.2%であり，それらはいずれも統計学的に有意であった。

- LCI699 群は用量依存的に PRA を増加させたが，統計学的な有意差が認められたのは，0.5/1.0 mg 1 日 2 回群かつ 8 週時（LOCF 解析）のみであった。一方，エプレレノン群ではプラセボ群と比較して，8 週時（LOCF 解析）に統計学的に有意に PRA を増加させた。
- LCI699 群は用量依存的に ARC を増加させたが，統計学的な有意差は認められなかった。一方，エプレレノン群ではプラセボ群と比較して，8 週時（LOCF 解析）に統計学的に有意な ARC の増加が認められた。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

- LCI699 の各投与群での投与期間の中央値（範囲）は，LCI699 0.25 mg 1 日 2 回が 57.0（5.0～62.0）日，LCI699 1.0 mg 1 日 1 回が 57.0（23.0～69.0）日，LCI699 0.5/1.0 mg 1 日 2 回が 57.0（40.0～73.0）日，エプレレノン 50 mg 1 日 2 回が 57.0（3.0～66.0）日，プラセボが 57.0（7.0～61.0）日であった。

（2）有害事象

- 有害事象は LCI699 群では 38/89 名（42.7%），エプレレノン群では 13/33 名（39.4%），プラセボ群では 16/33 名（48.5%）に発現した。発現した有害事象の大部分は軽度であった。LCI699 群で最も発現率が高かった有害事象は低ナトリウム血症（「血中ナトリウム減少」を含む）（5 名，5.6%）で，次いで血中コルチゾール減少（4 名，4.5%），下痢，筋痙縮，及び悪心（各 3 名，3.4%）であった。
- 治験薬との関連ありと判断された有害事象は，LCI699 群では 14/89 名（15.7%），エプレレノン群では 8/33 名（24.2%），プラセボ群では 5/33 名（15.2%）に発現した。LCI699 群で最も発現率が高かった事象は筋痙縮（3 名，3.4%）で，次いで下痢，悪心，血中コルチゾール減少，及び低ナトリウム血症（各 2 名，2.2%）であった。
- 本試験では死亡は認められなかった。
- 重篤な有害事象はエプレレノン群で 1 名に発現し，認められた重篤な有害事象は脳血管発作で，治験薬との関連をなしと判断された。
- 投与中止に至った有害事象は 5 名（LCI699 群の 2 名，エプレレノン群の 1 名，プラセボ群の 2 名）に発現した。LCI699 群で投与中止に至った有害事象は血中コルチゾール減少及び消化不良であった。

Table 4-30 PT 別の比較的よくみられた有害事象：LCI699 投与群の合計で 2%以上（A2216 試験，Safety set）

PT	LCI699 0.25 mg BID N = 32 n (%)	LCI699 1 mg QD N = 26 n (%)	LCI699 0.5/1 mg BID N = 31 n (%)	LCI699 Total N = 89 n (%)	Eplerenone 50 mg BID N = 33 n (%)	Placebo N = 33 n (%)
合計	15 (46.9)	15 (57.7)	8 (25.8)	38 (42.7)	13 (39.4)	16 (48.5)
低ナトリウム血症*	2 (6.3)	0	3 (9.7)	5 (5.6)	2 (6.1)	0
血中コルチゾール減少	2 (6.3)	1 (3.8)	1 (3.2)	4 (4.5)	0	1 (3.0)
下痢	3 (9.4)	0	0	3 (3.4)	2 (6.1)	1 (3.0)
筋痙縮	1 (3.1)	2 (7.7)	0	3 (3.4)	4 (12.1)	0
悪心	1 (3.1)	1 (3.8)	1 (3.2)	3 (3.4)	0	1 (3.0)
上腹部痛	1 (3.1)	1 (3.8)	0	2 (2.2)	0	0
血中クレアチニン増加	2 (6.3)	0	0	2 (2.2)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (3.8)	1 (3.2)	2 (2.2)	0	0
浮動性めまい	1 (3.1)	1 (3.8)	0	2 (2.2)	4 (12.1)	1 (3.0)
消化不良	1 (3.1)	0	1 (3.2)	2 (2.2)	0	1 (3.0)
疲労	0	1 (3.8)	1 (3.2)	2 (2.2)	3 (9.1)	2 (6.1)
頭痛	0	1 (3.8)	1 (3.2)	2 (2.2)	0	2 (6.1)
多汗症	0	0	2 (6.5)	2 (2.2)	0	0
末梢性浮腫	1 (3.1)	1 (3.8)	0	2 (2.2)	0	0

Source：5.3.5.4-4-A2216 試験 Table 12-3

PT は LCI699 Total での発現率の降順で表示した。

同一の被験者が，複数の異なる PT を発現した場合，投与群の合計では 1 名と集計した。

同一の被験者が，同一の PT を複数回発現した場合，該当する PT は 1 名と集計した。

*：血中ナトリウム減少を含む

（3）臨床検査及びその他の安全性評価項目

- ナトリウムが 135 mmol/L 未満であった被験者は，LCI699 0.25 mg 1 日 2 回群で 3 名（9.7%），LCI699 1.0 mg 1 日 1 回群で 2 名（7.7%），LCI699 0.5/1.0 mg 1 日 2 回群で 7 名（22.6%），エプレレノン 50 mg 1 日 2 回群で 4 名（12.5%），プラセボ群で 2 名（6.1%）であった。投与中にナトリウムが 135 mmol/L 未満に低下した被験者は 18 名中 13 名で，135 mmol/L 未満に低下したのは 1 回又は 2 回のみであった。残り 5 名の被験者（LCI699 の各投与群が 1 名，エプレレノン 50 mg 1 日 2 回群が 2 名）は，ナトリウムが継続的（3 回以上）に 135 mmol/L 未満に低下した。
- 血清カリウムがベースラインよりも 20%を超えて増加したのは，LCI699 群で 32 名（36.4%），エプレレノン群で 5 名（15.6%），及びプラセボ群で 3 名（9.1%）であった。全体的に LCI699 群及びエプレレノン群では，わずかではあるが明らかにベースラインより血清カリウムが増加する傾向が認められた。
- AST 又は ALT が ULN の 3 倍超となった被験者及び総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超となった被験者は認められなかった。

- LCI699（1 日総投与量 0.5～2.0 mg の範囲）を 8 週間投与後，コルチゾール基礎値のベースラインからの低下は認められなかった。

PK の結果

- LCI699 は経口投与後に速やかに吸収され，見かけの半減期は 4.1～5.6 時間であった。LCI699 の曝露量は，検討した用量範囲で用量の増加とともに増加した。

5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

C2301 試験 48 週時解析，C2201 試験パート 1（10 週時解析），C2201 試験パート 2（22 週時解析），C1201 試験試験終了時解析で報告された死亡した被験者及び重篤な有害事象が発現した被験者の詳細を以下に示す。

5.1 C2301 試験（48 週時解析）（死亡）

5.1.1 ランダム化されなかった被験者

死亡なし。

5.1.2 ランダム化された被験者

被験者番号[redacted]一死亡（自殺），重篤な有害事象（不安，自殺念慮，自殺）

被験者背景：5[redacted]歳，女性，白人

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に ACTH 依存性クッシング症候群と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた下垂体手術の病理組織学的検査で，ACTH 染色陽性腺腫が確認された。下垂体照射の前治療はなかった。過去の治療歴は，胆嚢切除，回腸嚢形成を伴う大腸の区域切除と結腸亜全摘術（結腸切除），子宮摘出，回腸瘻造設，及び小腸切除であった。合併症は，高血圧（19[redacted]年～，Grade 3，使用薬剤：lisinopril-hydrochlorothiazide，carvediol），クローン病（19[redacted]年～，Grade 3，使用薬剤：azathioprine，mesalazine），うつ病［20[redacted]年～，Grade 2，使用薬剤：escitalopram（20[redacted]年～，5 mg 1 日 1 回），trazodone hydrochloride（Trittico 抑制剤，20[redacted]年～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，150 mg 1 日 1 回）］，及び間欠的な睡眠障害（Grade 1）であった。

ベースライン時（Day −1），mUFC は 195 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 519 nmol/L［検体採取時間：8 時 50 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 51 に，LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日に，筋肉痛及び疲労（いずれも Grade 2）を発現し，合併症であったうつ病は Grade 3 に悪化した。Day 59 に，うつ病のため escitalopram の用量を 10 mg 1 日 1 回に増量した。筋肉痛，疲労，うつ病のため，Day 60 から LCI699 の用量を 5 mg 1 日 2 回から 3 mg 1 日 2 回に減量した。うつ病，筋肉痛，及び疲労に対して，同日から hydrocortisone が経口投与され，Day 64 に投与を中止した。Day 67 に，うつ病のため escitalopram の用量を 10 mg 1 日 2 回に増量した。Day 74 に，筋肉痛は消失した。

本被験者は，　Day 92*　（Visit 9）に第 1 期（用量漸増期，以下同様）を終了し，第 2 期（投与期，以下同様）に移行した。同日，疲労は Grade 1 に改善した。

Day 103 に，escitalopram の用量を 10 mg 1 日 1 回に減量した。うつ病に対して，Day 142 から escitalopram の用量を 20 mg 1 日 1 回に増量し，Day 168 に投与を中止した。うつ病のため，

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Day 144 から LCI699 の用量を 3 mg 1 日 2 回から 2 mg 1 日 2 回に減量した。Day 164 に，不安（Grade 2）を発現した。不安及び脱力は，夜間の方が多く発現すると報告された。不安のため，Day 165 から LCI699 の用量を 2 mg 1 日 2 回から 1 mg 1 日 2 回に減量した。LCI699 を減量しても本被験者の症状は改善しなかったため，脱力が睡眠障害又は副腎皮質機能低下症と関連するかどうかを確認するため，病院に来院するように本被験者を促した。

Day 167 に，LCI699 が 1 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，不安は Grade 2 で継続し，重篤化した。Day 167 から，不安に対して alprazolam（0.5 mg，1-1/2-1/2）が投与され，うつ病に対して venlafaxine hydrochloride（75 mg，1 日 1 回）が投与された。同日から，trazodone hydrochloride（Trittico）の投与を 75 mg 1 日 1 回の用量で開始し，2016 年某日に投与を中止した。某日，本被験者は不安のため入院した。Day 168，本被験者は自宅で睡眠不能となったため，精神科救急病棟に来院した。同日の血清中コルチゾールは 15.3 µg/dL（検体採取時間：9 時 39 分），基準値：6.24～18 µg/dL）であった。不安を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。本被験者は健康状態が改善し，夜間に睡眠できるようになった。Day 169 に，不安が消失したため，本被験者は退院した。同日，LCI699 が 1 mg 1 日 2 回の用量で投与された。翌日，本被験者はパニック障害（Grade 2）と診断された。パニック障害のため，Day 170 から Day 171 まで，LCI699 を休薬した。Day 172 に，LCI699 の投与を 1 mg 1 日 2 回の用量で再開した。

本被験者は，2016 年 4 月 29 日（Visit 12）に第 2 期を終了し，第 3 期（RW 期）に移行した。本被験者はプラセボ群にランダム化された。パニック障害に対して，Day 232 から alprazolam の用量を 0.5 mg 1 日 3 回に増量し，Day 281 に投与を中止した。Day 239 から venlafaxine の用量を 37.5 mg 1 日 1 回に減量し，Day 242 に投与を中止した。本被験者は，Day 240* （Visit 17）に第 3 期（RW 期）を終了し，第 4 期（オープンラベル投与期）に移行した。同日から，うつ病に対して escitalopram（10 mg 1 日 1 回）の投与を再開した。Day 244 から，うつ病に対する escitalopram の用量を 20 mg 1 日 1 回に増量し，Day 281 に投与を中止した。Day 282 から，うつ病に対して duloxetine hydrochloride が投与された。Day 283 に，うつ病（Grade 3）が消失したと報告された。本被験者は，2016 年 10 月 14 日に第 4 期（オープンラベル投与期）を終了し，任意の継続期に移行した。

改善と悪化を伴う間欠性のうつ病が発現した。Day 409 から，うつ病に対する duloxetine hydrochloride を 60 mg 1 日 2 回に増量し，2017 年某日に投与を中止した。2017 年某日，うつ病（Grade 3）を再度発現し，低用量のベンゾジアゼピン依存（薬物依存，Grade 1）が報告された。Day 492 に，パニック発作（Grade 2）を発現した。パニック発作に対して，Day 501 から Day 502 までは 0.5 mg 1 日 1 回の用量，Day 506 には 0.25 mg 1 日 1 回の用量，Day 509 から Day 511 までは 0.5 mg 1 日 1 回の用量で alprazolam が再投与された。Day 509 から，パニック発作に対して paroxetine hydrochloride（30 mg 1 日 1 回）が投与された。パニック発作は本被験者の死亡時まで継続した。Day 528 から，パニック発作に対して risperidone（1 mg 1 日 2 回）が投与された。うつ病に対する心理療法が開始され，うつ病は本被験者の死亡時まで継続した。Day 528 に，

LCI699 が 1 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，自殺念慮（Grade 4）を発現し，情緒安定のため精神科に入院した。自殺念慮を理由とした LCI699 に対する措置は講じられず，治療の報告はなかった。入院中の精神病理学的評価では，本被験者の意識は明瞭で，見当識が保たれ，注意力や集中力が高く，思考の流れは目的に沿っていたものの，長期的な対人関係の問題に関しては非常に否定的な態度がみられ，ホルモン状態に関する懸念が示された。認知状況の評価では，精神運動のバランスが良好で，性急な自傷や他傷からはっきりと切り離され，状況型又は形式的な思考障害がないことが示された。本被験者は常に食欲を有し，部分的な睡眠障害がみられた。心理療法のサポートにより，抑うつ的な対人関係が長期にわたり，不安を生じる傾向があることが明らかにされた。この状態は，低用量の benzodiazepine 投与下で著しく減少した。当初，本被験者はうつ病に関連した症状が，一部悪化したものの著しく緩和されたように見えた。Day 43 以降の mUFC は基準値内の値で，Day 508 以降の最終 mUFC は 72.5 nmol/日であった。

Day 550 に，LCI699 が 1 mg 1 日 2 回の用量で投与された。Day 551 に，本被験者は自殺した。剖検の実施の有無は不明であった。LCI699 の最終投与日は Day 550 であった。

パニック障害，パニック発作，うつ病，薬物依存，疲労は，本被験者の死亡時に継続中であった。治験責任（分担）医師（以下，治験担当医師）は，不安，自殺念慮，自殺と LCI699 との関連をなしと判断した。

5.2 C2301 試験（48 週時解析）（重篤な有害事象）

5.2.1 ランダム化されなかった被験者

被験者番号[redacted]一重篤な有害事象（副腎機能不全，2 件の不正子宮出血），臨床的に注目すべき有害事象（副腎機能不全）

被験者背景：4[redacted]歳，女性，白人

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，ACTH 依存性クッシング症候群と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた下垂体手術の病理組織学的検査で，ACTH 染色陽性腺腫が確認された。下垂体照射の前治療はなかった。既往歴は，腎結石症，回転性めまい，子宮平滑筋腫，尿崩症，続発性甲状腺機能低下症，院内肺炎，腎盂腎炎，右側腎嚢胞，及び右足腱炎であった。合併症は，肥満（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 2），鉄欠乏性貧血（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 1，使用薬剤：ferranin complex），不正子宮出血（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 1），高血圧（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，Grade 1，使用薬剤：enalapril），及び 2 型糖尿病（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 1，使用薬剤：metformin）であった。

ベースライン時（Day −7），ヘモグロビンは 96 g/L（基準値：120～156 g/L），ヘマトクリットは 0.323（基準値：0.35～0.46），ナトリウムは 140 mmol/L（基準値：135～146 mmol/L），カリウムは 4.3 mmol/L（基準値：3.5～5.3 mmol/L），マグネシウムは 0.9 mmol/L（基準値：0.6～1 mmol/L），カルシウムは 2.24 mmol/L（基準値：2.12～2.56 mmol/L），リン酸塩は 0.75 mmol/L

（基準値：0.8～1.45 mmol/L），血糖は 6.7 mmol/L（Grade 1，基準値：3.9～6.4 mmol/L），ACTH は 12.7 pmol/L（基準値：1.1～6 pmol/L），血圧は 130/80 mmHg，mUFC は 1840.9 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日）であった。Day −1 の規定外来院時，血清中コルチゾールは 980 nmol/L［検体採取時間：8 時 00 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，血清 11-デオキシコルチコステロンは 484 pmol/L 未満（基準値は卵巣周期によって異なる），血清 11-デオキシコルチゾールは 2.2 nmol/L（基準値：最大 1.8 nmol/L）であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 15 に，ACTH は 16.9 pmol/L，11-デオキシコルチゾールは 3.13 nmol/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 484 pmol/L 未満で，血中コルチコトロピン増加及び 11-デオキシコルチゾール増加（ホルモン値異常）（いずれも Grade 1）が認められた。Day 71 に，血清 11-デオキシコルチゾールは 15.63 nmol/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 1453 pmol/L で，血清 11-デオキシコルチコステロン増加（ホルモン値異常，Grade 1）が認められた。

Day 81 に，LCI699 が 10 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，食欲不振，腹痛，悪心，無力症（Grade 2），起立性低血圧（Grade 2，血圧の報告なし），頻脈（Grade 2），副腎機能不全（Grade 2）を発現した。Day 84 に，血清中コルチゾールは 5.28 µg/dL（基準値：7～25 µg/dL），血圧は 100/65 mmHg であった。副腎機能不全，無力症，低血圧，頻脈のため，Day 84 に LCI699 の用量を 10 mg 1 日 1 回に減量し，Day 85 から Day 105 まで LCI699 を休薬した。Day 85 に，mUFC は 179.5 nmol/日，ナトリウムは 139 mmol/L，カリウムは 4.3 mmol/L，カルシウムは 2.22 mmol/L，マグネシウムは 0.76 mmol/L，リン酸塩は 1.15 mmol/L，血糖は 6.3 mmol/L，血圧は 114/70 mmHg であった。副腎機能不全のため，dexamethasone 及び hydrocortisone（静注）が投与された。本被験者は，2015 年 7 月 7 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

Day 91 に，血清中コルチゾールは 24.8 µg/dL（検体採取時間：7 時 52 分），血圧は 110/70 mmHg（電解質及び血糖の報告なし）で，副腎機能不全，無力症，低血圧，頻脈は消失した。Day 106 に，LCI699 の用量を 5 mg 1 日 2 回に減量して，投与を再開した。Day 141 に，ACTH は 10 pmol/L，11-デオキシコルチゾールは 2.49 nmol/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 484 pmol/L 未満で，血中コルチコトロピン増加及びホルモン値異常は消失した。本被験者は，2015 年 9 月 29 日（Visit 12）に第 2 期を終了し，第 3 期（RW 期）に移行した。本被験者は，2015 年 12 月 9 日（Visit 17）に第 3 期（RW 期）を終了し，第 4 期（オープンラベル投与期）に移行した。

Day 295 に，LCI699 が 3 mg 1 日 2 回の用量で投与された。翌日，本被験者は貧血症状が継続し，不正子宮出血（Grade 2）を呈したため，入院した（ヘモグロビン，ヘマトクリットの報告なし）。不正子宮出血のため，Day 296 から LCI699 を休薬した。不正子宮出血に対して，metoclopramide，hyoscine，ranitidine hydrochloride，diclofenac が投与され，血液製剤が輸血された。Day 297 に，ヘモグロビンは 6.66 g/dL（基準値：12～14 g/dL），ヘマトクリットは 22.6%（基準値：36%～

41%）で，不正子宮出血は消失した（被験者は退院したが詳細の報告なし）。Day 304 に，LCI699 の投与を休薬前と同じ用量（3 mg 1 日 2 回）で再開した。

本被験者は，被験者本人／保護者の判断（本被験者が個人的な理由で治験中止を希望）で治験を中止した。LCI699 の最終投与日は Day 308 であった。

LCI699 の最終投与から 22 日後，本被験者は貧血症状を継続していた。翌日，ヘモグロビンは 7.1 g/dL，ヘマトクリットは 25.9%で，2 件目の不正子宮出血（Grade 2）を発現したため，本被験者は入院した。2 件目の不正子宮出血のため，saccharated iron oxide が投与され，赤血球濃厚液が再輸血された。LCI699 の最終投与から 25 日後，2 件目の不正子宮出血は消失し（ヘモグロビン，ヘマトクリットの報告なし），本被験者は合併症がなく退院した。

治験担当医師は，副腎機能不全と LCI699 との関連をありと判断した。治験担当医師は，2 件の不正子宮出血と LCI699 との関連をなしと判断した。

被験者番号[redacted]一重篤な有害事象（胆石症，腹痛）

被験者背景：2[redacted]歳，男性，白人

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月に ACTH 依存性クッシング症候群と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，腫瘍が 6 mm 以下で，CRH 刺激後又は DDAVP 刺激後の両側下錐体静脈洞サンプリングで，ACTH の中枢／末梢比が 3 を超えたため，下垂体由来の ACTH 過剰分泌が確認された。本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に下垂体手術を受けた。下垂体照射の前治療はなかった。既往歴は肛門性器疣贅であった。合併症は，骨端症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2），血中カリウム減少（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：potassium supplement），及び甲状腺機能低下症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：levothyroxine sodium）であった。

ベースライン時（Day −1），mUFC は 5490.3 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 886 nmol/L［検体採取時間：8 時 40 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，AST は 16 U/L（基準値：最大 42 U/L），血清 ALP は 69 U/L（基準値：20～125 U/L），ALT は 28 U/L（基準値：最大 48 U/L），γ-GTP は 40 U/L（基準値：最大 65 U/L），総ビリルビンは 12 μmol/L（基準値：最大 22 μmol/L）であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 70 に，LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，腹部，背中，及び右肩に疼痛が認められた。同日，AST は 100 U/L（Grade 1，基準値：最大 50 U/L），血清 ALP は 96 U/L（基準値：35～105 U/L），ALT は 92 U/L（Grade 1，基準値：最大 50 U/L），γ-GTP は 132 U/L（Grade 2，基準値：最大 40 U/L），総ビリルビンは 14 μmol/L（基準値：最大 21 μmol/L）であった。本被験者は，胆嚢炎を伴わない胆石症（Grade 2）と診断され，入院した。LCI699 に対する措置は講じられなかった。mefenamic acid 及び hyoscine butyl bromide が投与された。Day 75 に，胆石症は消失したと報告された（AST，ALT，γ-GTP，血清 ALP，総ビリルビンの報告なし）。被験者は退院したが詳細の報告はなかった。Day 85 に，AST

は 18 U/L，ALT は 16 U/L，γ-GTP は 36 U/L，血清 ALP は 77 U/L，総ビリルビンは 22 μmol/L であった。

本被験者は，2015 年 10 月 23 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。本被験者は，2016 年 1 月 14 日（Visit 12）に第 2 期を終了し，第 3 期（RW 期）に移行した。本被験者は，2016 年 3 月 29 日（Visit 17）に第 3 期（RW 期）を終了し，第 4 期（オープンラベル投与期）に移行した。本被験者は，2016 年 7 月 1 日に第 4 期（オープンラベル投与期）を終了し，任意の継続期に移行した。

Day 509 に，治験実施計画書に従って LCI699 の用量を 4 mg 1 日 2 回から 3 mg 1 日 2 回に減量した。Day 512 に，LCI699 が 3 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，腹部仙痛（腹痛）及び嘔吐（いずれも Grade 3）を発現し，本被験者は入院した。治験担当医師は，本被験者が高脂肪食を摂取していたと報告した。LCI699 に対する措置は講じられなかった。腹痛及び嘔吐に対して hyoscine butyl bromide が投与され，腹痛に対して metamizole sodium が投与された。治療後，仙痛は軽度になった。同日，嘔吐は消失した。翌日，腹痛が消失したため，本被験者は退院した。

本被験者は，データカットオフ日時点で本試験を継続していた。治験担当医師は，胆石症，腹痛と LCI699 との関連をなしと判断した。

被験者番号[redacted]一重篤な有害事象（腺性膀胱炎），臨床的に注目すべき有害事象（副腎機能不全）

被験者背景：5[redacted] 歳，女性，白人

本被験者は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，ACTH 依存性クッシング症候群と診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，腫瘍が 6 mm 以下で，CRH 刺激後又は DDAVP 刺激後の両側下錐体静脈洞サンプリングで ACTH の中枢／末梢比が 3 を超えたため，下垂体由来の ACTH 過剰分泌が確認された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，本被験者は下垂体手術を受けた。下垂体照射の前治療はなかった。既往歴は，左乳癌，乳房温存手術，左乳房切除，胆嚢切除，扁桃摘出，顎手術，良性皮膚病変切除，眼レーザー手術，及び右側の人工乳房移植であった。合併症は，ペニシリン過敏症（19[redacted] 年～，Grade 1），不眠症（20[redacted] 年～，Grade 1，使用薬剤：lorazepam），治癒不良（20[redacted] 年～，Grade 1），挫傷（20[redacted] 年～，Grade 1），白血球増加症（20[redacted] 年～，Grade 1），下背部痛（20[redacted] 年～，Grade 1），腹部ヘルニア（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 1），裂傷（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 1），高頻度の皮膚感染（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 1，使用薬剤：fusidic acid），つま先の錯感覚及び感覚鈍麻（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月～，いずれも Grade 1），リビドー消失（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 1），中心性肥満（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 3），疲労（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 1），及び錯乱状態（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 1）であった。

ベースライン時（Day −2），mUFC は 841.1 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 370 nmol/L［検体採取時間：9 時 00 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，カルシウムは 2.42 mmol/L（基準値：2.12～2.56 mmol/L），血糖は 6.5 mmol/L（基準値：3.9～6.9 mmol/L），マグネシウムは 0.86 mmol/L（基準値：0.6～

1 mmol/L），リン酸塩は 1.35 mmol/L（基準値：0.8～1.45 mmol/L），カリウムは 4.1 mmol/L（基準値：3.5～5.3 mmol/L），ナトリウムは 142 mmol/L（基準値：135～146 mmol/L），血圧は 146/95 mmHg であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 20 に，合併症であった疲労は Grade 1 で継続していた。Day 33 に，浮動性めまい（Grade 1）を発現した。Day 38 に，間欠性の血尿（Grade 1）を発現した。Day 44 に，間欠性の消化不良（Grade 1）を発現した。Day 47 に，LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，悪心（Grade 1），関節炎（Grade 1）及び口内乾燥（Grade 1）を発現した。同日，本被験者は副腎機能不全（Grade 2）と診断された（mUFC，血清中コルチゾール，電解質，血糖，血圧の報告なし）。Day 56 に，mUFC は 25.8 nmol/日，血清中コルチゾールは 229 nmol/L（検体採取時間：8 時 15 分），カルシウムは 2.34 mmol/L，血糖は 6.8 mmol/L，マグネシウムは 0.8 mmol/L，リン酸塩は 1.3 mmol/L，カリウムは 3.4 mmol/L（Grade 1），ナトリウムは 139 mmol/L，血圧は 125/91 mmHg であった。副腎機能不全のため，Day 59 に LCI699 の用量を 8 mg/日（朝 5 mg，夕 3 mg）に減量し，翌日から 3 mg 1 日 2 回に減量した。Day 66 に，皮膚乾燥（Grade 1）を発現した。副腎機能不全のため，Day 77 に LCI699 の用量を 5 mg/日（朝 3 mg，夕 2 mg）に減量し，翌日から 2 mg 1 日 2 回に減量した。

本被験者は，2016 年 5 月 30 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

Day 83 に，mUFC は 21.3 nmol/日，血清中コルチゾールは 135 nmol/L（検体採取時間：8 時 20 分），カルシウムは 2.52 mmol/L，血糖は 5.8 mmol/L，マグネシウムは 0.86 mmol/L，リン酸塩は 1.6 mmol/L，カリウムは 4 mmol/L，ナトリウムは 140 mmol/L，血圧は 108/81 mmHg であった。副腎機能不全のため，Day 90 に LCI699 の用量を 3 mg/日（朝 2 mg，夕 1 mg）に減量し，翌日から 1 mg 1 日 2 回に減量した。治療の報告はなかった。Day 108 に，副腎機能不全は消失したと報告された（血清中コルチゾール，電解質，血糖，血圧の報告なし）。Day 111 に，mUFC は 154.4 nmol/日，血清中コルチゾールは 320 nmol/L（検体採取時間：8 時 15 分），カルシウムは 2.28 mmol/L，血糖は 5.8 mmol/L，マグネシウムは 0.96 mmol/L，リン酸塩は 1.3 mmol/L，カリウムは 4.1 mmol/L，ナトリウムは 140 mmol/L，血圧は 123/82 mmHg であった。Day 114 に，口内乾燥，皮膚乾燥は消失した。Day 151 に，消化不良は消失した。

本被験者は，2016 年 8 月 22 日（Visit 12）に第 2 期を終了し，第 3 期（RW 期）に移行した。本被験者は，2016 年 10 月 31 日（Visit 17）に第 3 期（RW 期）を終了し，第 4 期（オープンラベル投与期）に移行した。

Day 273 に，無症候性細菌尿（Grade 1）を発現した。Day 322 に，LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。Day 322 に，本被験者は膀胱嚢胞切除術（泌尿生殖器の外科手技）を受け，腺性膀胱炎（Grade 2）と診断された。手術前及び手術後の負荷投与として hydrocortisone（経口及び静注）が投与された。腺性膀胱炎を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。Day 332 に，本被験者は規定の膀胱鏡検査評価のため入院し，腺性膀胱炎は消失したと報告された。翌日，本被験者は退院した。

本被験者は，2017 年 2 月 6 日に第 4 期（オープンラベル投与期）を終了し，任意の継続期に移行した。

Day 337 に，膀胱生検の病理組織学的報告では，断片化された脂肪組織が，一部，正常な尿路上皮に覆われていた。異形成及び悪性腫瘍は認められなかった。Day 349，関節炎は消失した。Day 413 に，本被験者は副腎腺腫（Grade 1）と診断された。Day 510 に，悪心は消失した。

データカットオフ日時点で，血尿，無症候性細菌尿，疲労，浮動性めまい，副腎腺腫は継続中であった。本被験者は，データカットオフ日時点で本試験を継続していた。治験担当医師は，腺性膀胱炎と LCI699 との関連をなしと判断した。治験担当医師は，副腎機能不全と LCI699 との関連をありと判断した。

被験者番号[redacted]一重篤な有害事象（下垂体腫瘍），臨床的に注目すべき有害事象（副腎機能不全）

被験者背景：1[redacted] 歳，女性，アジア人

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月に，ACTH 依存性クッシング症候群と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた下垂体手術の病理組織学的検査で，ACTH 染色陽性腺腫が確認された。下垂体照射の前治療はなかった。合併症は，肥満（20[redacted] 年～，Grade 3，使用薬剤：levothyroxine sodium），耐糖能異常（20[redacted] 年 [redacted] 月～，Grade 1），高血圧（20[redacted] 年 [redacted] 月～，Grade 2），多嚢胞性卵巣（20[redacted] 年 [redacted] 月～，Grade 1，使用薬剤：metformin，pioglitazone），及び脂肪肝（20[redacted] 年 [redacted] 月～，Grade 1）であった。

ベースライン時（Day −3），mUFC は 3408.7 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 747 nmol/L［検体採取時間：8 時 05 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，ACTH は 47 ng/L（基準値：5～27 ng/L），カルシウムは 2.34 mmol/L（基準値：2.12～2.56 mmol/L），血糖は 5.8 mmol/L（基準値：3.9～6.4 mmol/L），マグネシウムは 1.06 mmol/L（基準値：0.6～1 mmol/L），リン酸塩は 1.3 mmol/L（基準値：0.8～1.45 mmol/L），カリウムは 4.1 mmol/L（基準値：3.5～5.3 mmol/L），ナトリウムは 144 mmol/L（基準値：135～146 mmol/L），血圧は 135/96 mmHg であった。Day −2 に，本被験者はラトケ嚢胞（Grade 1）と診断された。MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 5.1 mm，左右径 3.9 mm，前後径 4.9 mm，総体積は関心領域で 104.36 mm^3，3D 最大値で 51 mm^3 であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 57 に，LCI699 の用量を 5 mg 1 日 2 回から 7 mg 1 日 2 回に増量した。Day 59 に，副腎機能不全（Grade 1）を発現した（mUFC，血清中コルチゾール，電解質，血糖，血圧の報告なし）。副腎機能不全のため，Day 68 に LCI699 の用量を 12 mg/日（朝 7 mg，夕 5 mg）に減量し，Day 69 に 5 mg 1 日 2 回に減量した。治療の報告はなかった。Day 70 に，副腎機能不全は消失した（mUFC，血清中コルチゾール，電解質，血糖，血圧の報告なし）。翌日，血清中コルチゾールは 178 nmol/L（検体採取時間：7 時 46 分），mUFC は 7.9 nmol/日，ACTH は 39 ng/L，カルシウムは 2.34 mmol/L，血糖は 5.1 mmol/L，マグネシウムは 0.86 mmol/L，カリウムは 4.2 mmol/L，ナトリウムは 143 mmol/L，血圧は 111/76 mmHg であった。

同日，尿中の白血球増加（Grade 1）が認められた。Day 75 に，LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。翌日，副腎機能不全（Grade 2）を発現した（mUFC，血清中コルチゾール，電解質，血糖，血圧の報告なし）。副腎機能不全のため，同日，LCI699 の用量を 5 mg/日（朝 5 mg，夕 0 mg）に減量し，その後，Day 77 から LCI699 を休薬した。治療の報告はなかった。Day 80 に，カルシウムは 1.32 mmol/L（基準値：1.01～1.35 mmol/L），カリウムは 3.49 mmol/L（基準値：3.5～5.5 mmol/L），ナトリウムは 140.1 mmol/L（基準値：135～145 mmol/L）であった。Day 85 に，副腎機能不全，尿中白血球陽性は消失した。同日，血清中コルチゾールは 437 nmol/L（検体採取時間：8 時 33 分），mUFC は 32.5 nmol/日，ACTH は 44 ng/L，カルシウムは 2.42 mmol/L，血糖は 5.6 mmol/L，マグネシウムは 0.86 mmol/L，リン酸塩は 1.75 mmol/L，カリウムは 4.4 mmol/L，ナトリウムは 141 mmol/L，血圧は 97/63 mmHg であった。

本被験者は，2017 年 4 月 6 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。Day 90 に，LCI699 の投与を 3 mg/日（夕 3 mg）の用量で再開した。Day 91，LCI699 の用量を 3 mg 1 日 2 回に調節した。

Day 153 の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 5 mm，左右径 5 mm，前後径 7.9 mm，総体積は関心領域で 97.61 mm^3，3D 最大値で 103.4 mm^3 で，下垂体腺腫の増大（下垂体腫瘍，Grade 1）が認められた。Day 169 の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 5 mm，左右径 6.2 mm，前後径 6.7 mm，総体積は関心領域で 121.56 mm^3，3D 最大値で 108.8 mm^3 であった。

本被験者は，2017 年 6 月 29 日（Visit 12）に第 2 期を終了し，第 3 期（RW 期）に移行した。Day 211 に，LCI699 の用量を 4 mg 1 日 2 回に調節した。本被験者は，2017 年 9 月 7 日（Visit 17）に第 3 期（RW 期）を終了し，第 4 期（オープンラベル投与期）に移行した。本被験者は，2017 年 12 月 18 日に第 4 期（オープンラベル投与期）を終了し，任意の継続期に移行した。

Day 341 の ACTH は 174 ng/L であった。Day 342 の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 6.2 mm，左右径 8.2 mm，前後径 7.7 mm，総体積は関心領域で 172.04 mm^3，3D 最大値で 205 mm^3 であった。ラトケ嚢胞は消失した。

本被験者は，被験者本人／保護者の判断で治験を中止した。LCI699 の最終投与日は Day 358 であった。LCI699 の最終投与から 13 日後，本被験者は下垂体腫瘍体積が増加したため（下垂体腫瘍，Grade 3），入院して下垂体手術を受けた。Dexamethasone 及び glycerol が投与された。LCI699 の最終投与から 34 日後，本被験者は退院した。

下垂体腫瘍は，治験の最終来院時に継続中であったと報告された。治験担当医師は，副腎機能不全と LCI699 との関連をありと判断した。治験担当医師は，下垂体腫瘍と LCI699 との関連をなしと判断した。

被験者番号[redacted]一重篤な有害事象（うつ病），臨床的に注目すべき有害事象（低カリウム血症）

被験者背景：2[redacted]歳，女性，その他

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，ACTH 依存性クッシング症候群と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，MRI で直径 6 mm 超の下垂体腺腫が確認された。本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の 2 回，下垂体手術を受けた。下垂体照射の前治療はなかった。既往歴は，虫垂切除，女性不妊手術，卵巣嚢腫摘出術，胃炎，高血糖，アポトーシス，腎結石症，皮膚真菌感染，及び尿管切石術であった。合併症は，背部痛（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 4），高コルチコイド症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 3），高血圧（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 3，使用薬剤：hydrochlorothiazide），頭痛（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：naproxen），便秘（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 3），及び腹痛（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 4）であった。

ベースライン時（Day −7），mUFC は 319.4 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 604 nmol/L［検体採取時間：7 時 10 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，カリウムは 4.2 mmol/L（基準値：3.5～5.3 mmol/L），ナトリウムは 141 mmol/L（基準値：135～146 mmol/L），血圧は 151/99 mmHg であった。

Day −5 から Day 41 までの間，頭痛を 3 回発現した。そのうち，Day −5 から Day −1 までは Grade 1 で，Day 5 に Grade 2 に悪化し，Day 33 から Day 41 まで継続した。頭痛に対して naproxen が投与された。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 69 に，LCI699 の用量を 5 mg 1 日 2 回から 10 mg 1 日 2 回に増量した。同日，mUFC は 184.6 nmol/日であった。Day 70 に，うつ病（Grade 3）を発現した。うつ病を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。Fluoxetine が投与された。Day 72 に，合併症であった腹痛は Grade 3 に改善し，同日，消失した。Day 76 に，頭痛（Grade 4）が再び発現し，naproxen が投与され，同日，消失した。Day 83 に，本被験者は無関心になり，会話をすることも，感情を表すこともせず，無気力になった。Day 83 に，LCI699 が 20 mg 1 日 2 回の用量（同日，10 mg 1 日 2 回から増量）で投与された。同日の mUFC は 40.4 nmol/日であった。

本被験者は，Day 83（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

Day 84 に，うつ病は Grade 4 に悪化し，本被験者は入院した。本被験者には自殺念慮や自傷の既往はないが，LCI699 の投与開始前に悲しみや退屈感を抱いていた。評価では，本被験者が精神的に非常に悩み，不安，退屈感を覚え，不眠症を有し，食欲不振で無力症であることが示されたため，不安とうつ病が混在した疾患と診断された。精神状態の検査では，本被験者は悲観的になり，面談中に泣き，絶望，死についての考え，計画性のない自殺念慮や殺人念慮を示し，身体的な疼痛や頭痛を訴えた。社会性の問題として，本被験者には家族の支援が少なかった。某日，下垂体 MRI で，両側篩骨洞手術痕が認められ，左側蝶形骨洞を浸潤し左海綿静脈洞を覆う腫瘍病変，及び斜台の一部に浸食したトルコ鞍内病変が認められた。これは，残存腫瘍の浸潤又は再発腫瘍との関連があった。うつ病を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。うつ病に対して alprazolam，hyoscine butylbromide，midazolam が投与され，fluoxetine が継続投与された。本被験者の状態は徐々に改善し，Day 87 に，本被験者は退院した。Day 88 に，うつ病は

Grade 1 に改善した。うつ病を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。うつ病に対して fluoxetine が継続投与された。Day 89 に，頭痛（Grade 3）を再び発現した。naproxen が投与された。

Day 94 に，誤投与（投薬欠落）のため，LCI699 を休薬した。同日，頭痛は消失した。Day 97 に，LCI699 の投与を 20 mg 1 日 2 回の用量で再開した。Day 113 に，カリウムは 2.7 mmol/L（Grade 3），血圧は 150/97 mmHg で，低カリウム血症（Grade 3）が認められた。同日の mUFC は 16.5 nmol/日，ナトリウムは 142 mmol/L であった。低カリウム血症を理由とした LCI699 に対する措置は講じられず，治療の報告はなかった。

本被験者は同意を撤回し（重篤な有害事象の発現後，本被験者は，本試験への登録以降，健康状態に対する LCI699 のプラスの影響はなかったと考えた），LCI699 の最終投与日は Day 113 であった。同意の撤回時に，低カリウム血症，うつ病は継続中であった。治験担当医師は，うつ病，低カリウム血症と LCI699 との関連をなしと判断した。

被験者番号[redacted]一重篤な有害事象（嘔吐）

被験者背景：1[redacted] 歳，女性，白人

本被験者は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，ACTH 依存性クッシング症候群と診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，腫瘍が 6 mm 以下で，CRH 刺激後又は DDAVP 刺激後の両側下錐体静脈洞サンプリングで ACTH の中枢／末梢比が 2 を超えたため，下垂体由来の ACTH 過剰分泌が確認された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，本被験者は下垂体手術を受けた。下垂体照射の前治療はなかった。合併症は，片頭痛（20[redacted] 年～，Grade 3，使用薬剤：zolmitriptan，paracetamol），季節性アレルギー（20[redacted] 年～，Grade 2），血中甲状腺刺激ホルモン減少（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 2，使用薬剤：levothyroxine sodium），及び消化不良（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 1）であった。

ベースライン時（Day −4），血清中コルチゾールは 646 nmol/L［検体採取時間：9 時 53 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，mUFC は 968.5 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），体重は 77 kg であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。同日，1 件目の浮動性めまい（Grade 2）が発現したが，翌日に消失した。Day 27 に，合併症であった消化不良は Grade 2 に悪化した。omeprazole が投与された。Day 29 に，水性下痢（Grade 2）を発現した。Day 50 に，mUFC は 24.5 nmol/日であった。Day 60 に，体重増加（Grade 1，体重：81 kg）が認められた。同日の mUFC は 23.7 nmol/日であった。Day 71 に，悪心（Grade 1）及び 2 件目の浮動性めまい（Grade 2）を発現した。翌日に，2 件目の浮動性めまいは消失した。

本被験者は，被験者本人／保護者の判断で治験を中止した。LCI699 の最終投与日は Day 74 であった。同日，下痢は消失した。翌日，消化不良は消失した。同日の mUFC は 23.7 nmol/日であった。

LCI699 の最終投与から 4 日後，インフルエンザ様疾患（Grade 2），浮動性めまい（Grade 2）を発現し，悪心は Grade 2 に悪化し，嘔吐（Grade 2）した。悪心及び嘔吐に対して metoclopramide hydrochloride 及び metopimazine が投与され，クッシング病に対して ketoconazole が投与された。LCI699 の最終投与から 8 日後，インフルエンザ様疾患は消失した。LCI699 の最終投与から 25 日後，本被験者は嘔吐のため入院した。LCI699 の最終投与から 26 日後，体重は 75 kg で，浮動性めまい及び体重増加は消失した。同日の mUFC は 93.4 nmol/日であった。LCI699 の最終投与から 29 日後，本被験者は退院した。

悪心，嘔吐は，治験終了の時点で継続中であった。治験担当医師は，嘔吐と LCI699 との関連をなしと判断した。嘔吐と併用薬（ketoconazole）との関連をありと判断した。

被験者番号[redacted]一重篤な有害事象（静脈血栓症，2 件目の片頭痛，2 件の副腎機能不全，インフルエンザ），投与中止に至った有害事象（2 件目の副腎機能不全），臨床的に注目すべき有害事象（2 件の副腎機能不全）

被験者背景：2[redacted] 歳，女性，白人

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，ACTH 依存性クッシング症候群と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月，MRI で直径 6 mm 超の下垂体腺腫が確認された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，本被験者は下垂体手術を受けた。下垂体照射の前治療はなかった。合併症は，著明な白血球増多（20[redacted] 年～，Grade 1），肥満（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 3），ビタミン D 欠乏（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1，使用薬剤：colecalciferol），2 型糖尿病［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：Ristfor（sitagliptin 及び metformin hydrochloride）］，及び多嚢胞性卵巣（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1）であった。

ベースライン時（Day −6），mUFC は 369.5 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 588 nmol/L［検体採取時間：10 時 00 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，血小板数は 374 × 10^9/L（基準値：130～400 × 10^9/L），プロトロンビン時間は 10.1 sec（基準値：9～11.5 sec），活性化部分トロンボプラスチン時間は 26 sec（基準値：22～34 sec）であった。同日，ナトリウムは 136 mmol/L（基準値：135～146 mmol/L），カリウムは 4.3 mmol/L（基準値：3.5～5.3 mmol/L），カルシウムは 2.45 mmol/L（基準値：2.12～2.56 mmol/L），マグネシウムは 0.83 mmol/L（基準値：0.6～1 mmol/L），リン酸塩は 1.22 mmol/L（基準値：0.8～1.45 mmol/L），血糖は 10.7 mmol/L（Grade 2，基準値：3.9～6.4 mmol/L），血清 11-デオキシコルチゾールは 2.64 nmol/L（基準値：最大 3.1 nmol/L），血圧は 110/65 mmHg であった。Day −6 に，ACTH は 14.2 pmol/L（基準値：1.1～6 pmol/L）で，血中コルチコトロピン増加（Grade 1）が認められた。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 33 に，骨盤痛（Grade 2）及び 1 件目の薄明活動性の片頭痛（Grade 2）を発現した。Day 54 に，LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。Day 55 に，嘔吐を伴う重度の右側の腹痛及び重度の無力症が発現し，本被験者は右副腎の静脈血栓症（Grade 2）と診断された。同日，血小板数は 361 × 10^9/L であった。治験担当医師によると，静脈血栓症発現時のプロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラスチン時間，及び血沈検査は不

明であった。Day 55 に，静脈血栓症のため LCI699 の用量を 5 mg 1 日 2 回から 5 mg 1 日 1 回に減量した。翌日，静脈血栓症のため，本被験者は入院し，LCI699 を休薬した。paracetamol，tramadol hydrochloride，sodium chloride，enoxaparin sodium，rivaroxaban，amoxi-clavulanico，及び morphine sulfate が投与された。Day 57 に，骨盤痛は消失した。翌日，体温は 37.3°C，脈拍数は 130 bpm で，胸部，腹部及び骨盤スキャンにより静脈血栓症の診断を確定した。静脈血栓症の症状は食欲不振を伴って継続し，入院が長引いた。Day 65 に，静脈血栓症が消失したため（血小板数の報告なし），本被験者は退院した。翌日，LCI699 の投与を 10 mg 1 日 1 回の用量で再開した。Day 72 に，1 件目の片頭痛は消失した。

Day 85 に，LCI699 が 10 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，2 件目の片頭痛（Grade 2）が発現し，本被験者は入院した。Glucose monohydrate-sodium chloride-potassium chloride，zolmitriptan，electrogalvanic stimulation，及び esomeprazole magnesium が投与された。2 件目の片頭痛を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。翌日，2 件目の片頭痛が消失したため，本被験者は退院した。

Day 86 に，LCI699 の用量を 10 mg 1 日 2 回から 20 mg 1 日 2 回に増量した。同日，血清 11-デオキシコルチゾールは 62.52 nmol/L で，血清 11-デオキシコルチゾールの増加（ホルモン値異常，Grade 1）が認められた。血清中コルチゾールは 149 nmol/L（検体採取時間：9 時 30 分），mUFC は 19.9 nmol/日，ACTH は 76.1 pmol/L であった。

本被験者は，Day 86（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

Day 99 に，LCI699 が 20 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，ナトリウムは 138 mmol/L，カリウムは 3.2 mmol/L，血圧は 132/80 mmHg，ACTH は 67.2 pmol/L（カルシウム，マグネシウム，リン酸塩，血糖の報告なし）で，1 件目の副腎機能不全（Grade 3）が認められ，本被験者は入院した。1 件目の副腎機能不全のため，Day 100 に LCI699 の用量を 20 mg 1 日 2 回から 20 mg 1 日 1 回に減量し，翌日，さらに 10 mg 1 日 1 回に減量した。Day 103 に，本被験者は退院した。同日，LCI699 が 10 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，悪心及び嘔吐（いずれも Grade 3）を発現した。1 件目の副腎機能不全，悪心，嘔吐のため，Day 110 に LCI699 の用量を 10 mg 1 日 2 回から 10 mg 1 日 1 回に減量した。同日，悪心，嘔吐は消失した。1 件目の副腎機能不全のため，Day 111 から LCI699 を休薬した。同日の mUFC は 13.8 nmol/日であった。hydrocortisone が静脈内投与された。Day 114 に，血清中コルチゾールは 146 nmol/L（検体採取時間：10 時 10 分），血漿 ACTH は 61.9 pmol/L，血圧は 120/71 mmHg，ナトリウムは 139 mmol/L，カリウムは 4.2 mmol/L，カルシウムは 2.54 mmol/L，マグネシウムは 0.71 mmol/L，リン酸塩は 1.73 mmol/L，血糖は 5.1 mmol/L で，1 件目の副腎機能不全は消失した。Day 136 に，LCI699 の投与を 10 mg 1 日 1 回の用量で再開した。

2016 年 5 月某日，胸部不快感（Grade 1）を発現した。Day 163 に，LCI699 が 10 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，インフルエンザ，筋肉痛，関節痛（いずれも Grade 1），及び発熱（Grade 1，体温の報告なし）を発現した。インフルエンザを理由とした LCI699 に対する措置は

講じられず，治療の報告はなかった。Day 169 に，LCI699 が 10 mg 1 日 2 回の用量で投与された。Day 170 に，体温が 38°C で，本被験者はインフルエンザのため入院した。同日，無力症（Grade 2）を発現し，ACTH は 102.1 pmol/L，朝の血清中コルチゾールは低値の 61 nmol/L（Grade 3），mUFC は 7.3 nmol/日，血圧は 136/92 mmHg，ナトリウムは 136 mmol/L，カリウムは 4 mmol/L，カルシウムは 2.39 mmol/L，マグネシウムは 0.7 mmol/L，リン酸塩は 1.28 mmol/L，血糖は 4.9 mmol/L で，2 件目の副腎機能不全（Grade 3）が認められた。2 件目の副腎機能不全のため，同日に LCI699 の用量を 10 mg 1 日 2 回から 10 mg 1 日 1 回に減量し，その後，LCI699 の投与を中止した。LCI699 の最終投与日は Day 170 であった。治療の報告はなかった。同日，胸部不快感は消失した。

本被験者は，Day 170（Visit 12）に第 2 期を終了した。

LCI699 の最終投与から 4 日後，2 件目の副腎機能不全は消失した（血圧，mUFC，血清中コルチゾール，電解質，血糖の報告なし）。LCI699 の最終投与から 6 日後，インフルエンザ及び発熱は消失し，本被験者は退院した（体温の報告なし）。LCI699 の最終投与から 14 日後，血清中コルチゾールは 461 nmol/L（検体採取時間：10 時 00 分），mUFC は 70.6 nmol/日，ACTH は 61.3 pmol/L であった。LCI699 の最終投与から 27 日後，筋肉痛，関節痛は消失した。

データカットオフ日時点で，血中コルチコトロピン増加，ホルモン値異常，無力症は継続中であった。治験担当医師は，2 件目の片頭痛，2 件の副腎機能不全と LCI699 との関連をありと判断した。治験担当医師は，静脈血栓症，インフルエンザと LCI699 との関連をなしと判断した。

被験者番号[redacted]一重篤な有害事象（汗腺炎，高カルシウム血症）

被験者背景：3[redacted] 歳，男性，白人

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，ACTH 依存性クッシング症候群と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，腫瘍が 6 mm 以下で，CRH 刺激後又は DDAVP 刺激後の両側下錐体静脈洞サンプリングで ACTH の中枢／末梢比が 3 を超えたため，下垂体由来の ACTH 過剰分泌が確認された。本被験者は下垂体手術を受けていなかった。下垂体照射の前治療はなかった（de Novo）。合併症は，汗腺炎（20[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：clindamycin hydrochloride，rifampicin，isotretinoin，paracetamol-codeine，tramadol），近視，斜視（いずれも 20[redacted] 年～，いずれも Grade 2），ビタミン D 欠乏（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2），間欠性の高血圧（20[redacted] 年 [redacted] 月～，Grade 1），脂肪肝，性腺機能低下（いずれも 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，いずれも Grade 1），洞性徐脈（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1），回転性めまい（20[redacted] 年～，Grade 1），及び無力症（20[redacted] 年～，Grade 1）であった。

ベースライン時（Day −6），カルシウムは 2.27 mmol/L（基準値：2.12～2.56 mmol/L），WBC 数は 15.4 GI/L（基準値：3.8～10.8 GI/L），ANC は 11.38 GI/L（基準値：1.8～8 GI/L），単球絶対数は 0.89 GI/L（基準値：0.2～1.1 GI/L），mUFC は 268.2 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），