血清中コルチゾールは 682 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）］であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。治験実施計画書に従って，Day 33 から LCI699 の用量を2 mg から 5 mg 1 日 2 回に積極的に増量し，Day 43 から 10 mg 1 日 2 回にさらに増量した。2015年 6 月某日，合併症であった汗腺炎の状態（Grade 2）は Grade 3 に悪化した。汗腺炎に対して，hexamidine isetionate 及び pristinamycin が投与された。治験実施計画書に従って，Day 58 に，LCI699 の用量を 20 mg 1 日 2 回にさらに増量した。汗腺炎及び合併事象（悪心，Grade 2，Day 59* ～ Day 64* ）のため，翌日から Day 72 まで LCI699 を休薬した。Day 60 に，本被験者は汗腺炎のため入院した。WBC 数は 20 GI/L（基準値：4～10 GI/L），ANC は 14 GI/L（基準値：2～7.5 GI/L），単球絶対数は 1.9 GI/L（基準値：0.2～1 GI/L），血中フィブリノゲンは 7.79 g/L（基準値：1.8～4 g/L），CRP は 121.7 mg/L（基準値：最大 5 mg/L）であった。Day 63 に，本被験者は，腋窩部，胸隔部，頚部，及び仙骨周辺部の皮脂腺嚢胞切除を受けた。汗腺炎に対して，morphine sulfate，paracetamol，nefopam hydrochloride，droperidol，pantoprazole sodium sesquihydrate，amoxi-clavulanico，prednisolone が投与され，clindamycin hydrochloride，rifampicin が再投与され，isotretinoin，paracetamol-codeine，tramadol が継続投与された。Day 73 に，LCI699 の投与を 20 mg 1 日 2 回の同用量で再開した。Day 85 に，収縮期血圧低下（Grade 1，Day 85*

発現，継続中）及び合併事象の汗腺炎のため，治験実施計画書に従って LCI699 の用量を 10 mg 1 日 2 回に減量した。

本被験者は，2015 年 7 月 28 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

汗腺炎に対して，cetirizine，acitretin，及び ciprofloxacin が投与された。Day 96 に，LCI699 が 10 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，カルシウムは 3 mmol/L（Grade 2，基準値：2.15～2.56 mmol/L）で，高カルシウム血症（Grade 2）が認められた。Day 100 に，カルシウムは 2.68 mmol/L（Grade 2）であった。高カルシウム血症を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。治療の報告はなかった。Day 102 に，カルシウムは 2.12 mmol/L で，高カルシウム血症は消失した。汗腺炎に対して，hydroxyzine hydrochloride が投与された。Day 105 に，汗腺炎が消失したため，本被験者は退院した。

本被験者は，2015 年 10 月 26 日（Visit 12）に第 2 期を終了した。本被験者は，担当医師の判断に従い治験を中止した。LCI699 の最終投与日は Day 151 であった。治験担当医師は，汗腺炎，高カルシウム血症と 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（ヘモグロビン減少），投与中止に至った有害事象（収縮期血圧上昇，拡張期血圧上昇），臨床的に特に注目すべき有害事象（高血圧，収縮期血圧上昇，拡張期血圧上昇）

被験者背景：3[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，MRI で直径 6 mm 超の下垂体腺腫が確認された。本被験者は，設備又は外科医の不足のた

め下垂体手術を受けておらず，下垂体への照射も受けていなかった（de Novo）。合併症は，糖尿病（20[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：gliclazide，metformin hydrochloride，liraglutide），肥満（20[redacted] 年～，Grade 3），コントロールされた高血圧［コントロール不良の血圧，20[redacted] 年～，Grade 3，使用薬剤：spironolactone（50 mg 1 日 1 回），hydrochlorothiazide-nebivolol］，貧血（20[redacted] 年～，Grade 2），睡眠時無呼吸症候群（20[redacted] 年 [redacted] 月～，Grade 2），うつ病（20[redacted] 年 [redacted] 月～，Grade 1），頻脈（20[redacted] 年～，Grade 1），間欠性頭痛（20[redacted] 年～，Grade 1），ビタミン D 欠乏（Grade 1，使用薬剤：colecalciferol），及び無力症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2）であった。

ベースライン時（Day −1），mUFC は 321.8 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血圧は 157/102 mmHg，座位の脈拍数は 94 bpm，ヘモグロビンは 91 g/L（Grade 2，基準値：120～156 g/L），カリウムは 3.8 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），血清アルドステロンは 57 pmol/L［基準値：立位で 777 pmol/L 以下（午前 8～10 時），仰臥位で 83～444 pmol/L 以下（午前 8～10 時），立位で 583 pmol/L 以下（午後 4～6 時）］，血清中コルチゾールは 524 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）］であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。

Day 15 に，座位の脈拍数は 111 bpm で，心拍数増加（Grade 2）が認められた。同日，血圧は 144/97 mmHg で，amlodipine besilate（5 mg 1 日 1 回）の投与が開始された。翌日に，spironolactone の用量を 25 mg 1 日 1 回に減量した。Day 29 に，血圧は 143/82 mmHg で，拡張期血圧低下（Grade 1）が認められた。同日，カリウムは 4.5 mmol/L，ナトリウムは 142 mmol/L であった（レニン，血清アルドステロン，血清 11-デオキシコルチコステロンの報告なし）。Day 56 に，血圧は 122/95 mmHg で，収縮期血圧低下（Grade 1）が認められた。同日，ナトリウムは 144 mmol/L，カリウムは 4.2 mmol/L であった（レニン，血清アルドステロン，血清 11-デオキシコルチコステロンの報告なし）。Day 75 に，拡張期血圧低下は消失した（血圧，ナトリウム，カリウム，レニン，血清アルドステロン，血清 11-デオキシコルチコステロンの報告なし）。Day 76 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，ヘモグロビンは 91 g/L（Grade 2，基準値：115～155 g/L）で，ヘモグロビン減少（Grade 2）が認められたため，本被験者は入院した。Ferric carboxymaltose 及び saccharated iron oxide が投与された。ヘモグロビン減少を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。Day 78 に，ヘモグロビン減少は消失した（ヘモグロビンの報告なし）。被験者は退院したが詳細の報告はなかった。Day 84 に，末梢性浮腫（Grade 2）を発現した（ナトリウム，カリウム，レニン，血清アルドステロン，血清 11-デオキシコルチコステロンの報告なし）。Day 90 に，収縮期血圧低下の消失が報告された（血圧，ナトリウム，カリウム，血清アルドステロン，血清 11-デオキシコルチコステロンの報告なし）。

Day 91 に，LCI699 の用量を 20 mg 1 日 2 回から 30 mg 1 日 2 回に増量した。同日，血圧は 151/102 mmHg で，収縮期血圧上昇（Grade 2）が認められた。同日，レニンは 1.96 mU/L 未満，血清アルドステロンは 30 pmol/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 22666 pmol/L，ナトリウムは 143 mmol/L，カリウムは 3.5 mmol/L であった。Amlodipine，spironolactone，及び hydrochlorothiazide-nebivolol が継続投与された。収縮期血圧上昇を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。

本被験者は，2015 年 8 月 20 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

Day 96 に，合併症であった頭痛の状態は Grade 2 に悪化した。Day 101 に，LCI699 が 30 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，コントロール不良の高血圧が認められた（高血圧，Grade 3，血圧，ナトリウム，カリウム，レニン，血清アルドステロン，血清 11-デオキシコルチコステロンの報告なし）。高血圧のため，Day 102 から Day 116 まで，LCI699 を休薬した。高血圧に対する治療の報告はなかった。Spironolactone，hydrochlorothiazide-nebivolol，及び amlodipine besilate が継続投与された。Day 117 に，ナトリウムは 138 mmol/L，カリウムは 4.5 mmol/L，血圧は 157/96 mmHg であった。同日，LCI699 の用量を 30 mg 1 日 2 回から 20 mg 1 日 2 回に減量して，投与を再開した。

2015 年 10 月某日，ヘリコバクター・ピロリ感染（Grade 2）を発現した。Day 140，LCI699 が 20 mg 1 日 2 回の用量で投与された。Day 141 に，収縮期血圧上昇は Grade 3 に悪化した（血圧，ナトリウム，カリウム，レニン，血清アルドステロン，血清 11-デオキシコルチコステロンの報告なし）。収縮期血圧上昇，高血圧のため，同日，LCI699 の用量が 20 mg/日（朝の投与のみ）に減量された。LCI699 の最終投与日は Day 141 であった。LCI699 の最終投与から 4 日後，血圧は 172/132 mmHg で，拡張期血圧上昇（Grade 3）が認められた。収縮期血圧上昇，拡張期血圧上昇のため，LCI699 の投与を永続的に中止した。同日，座位の脈拍数は 131 bpm で，心拍数増加が Grade 1 に改善した。同日，ナトリウムは 141 mmol/L，カリウムは 3.8 mmol/L であった（レニン，血清アルドステロン，血清 11-デオキシコルチコステロンの報告なし）。Amlodipine besilate の用量を 10 mg 1 日 1 回に増量し，perindopril，hydrochlorothiazide が投与され，spironolactone 及び hydrochlorothiazide-nebivolol が継続投与された。

最終投与から19日後*，血圧は180/125 mmHg，カリウムは4.4 mmol/L，ナトリウムは140 mmol/L，レニンは 5 mU/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 545 pmol/L，血清アルドステロンは 33 pmol/L であった。2015 年 10 月某日，末梢性浮腫は消失した。データカットオフ日時点で，拡張期血圧上昇，収縮期血圧上昇，高血圧，頭痛，心拍数増加，ヘリコバクター感染は継続中であった。

治験担当医師は，高血圧，収縮期血圧上昇，拡張期血圧上昇と LCI699 との関連をありと判断した。治験担当医師は，ヘモグロビン減少と LCI699 との関連をなしと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号[redacted]一重篤な有害事象（胃腸炎，2 件目の副腎機能不全），臨床的に注目すべき有害事象（3 件の副腎機能不全）

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あった（照射終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。既往歴は虫垂切除であった。合併症は，甲状腺機能低下症（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 1，使用薬剤：levothyroxine sodium），高血圧（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1，使用薬剤：ramipril，nebivolol，furosemide），肥満（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 3），脂質異常症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1，使用薬剤：atorvastatin calcium），及び IgA 腎症（20[redacted] 年～，Grade 1）であった。

ベースライン時（Day −6），mUFC は 237 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血糖は 4.4 mmol/L（基準値：3.9～6.4 mmol/L），カルシウムは 2.22 mmol/L（基準値：2.12～2.56 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 mmol/L（基準値：0.8～1.45 mmol/L），カリウムは 3.8 mmol/L（基準値：3.5～5.3 mmol/L），ナトリウムは 138 mmol/L（基準値：135～146 mmol/L），及び血圧は 119/77 mmHg であった（血清中コルチゾールの報告なし）。

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。翌日，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，血圧，電解質，血糖の報告なし）。副腎機能不全のため，同日に 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，hydrocortisone が経口投与された。Day 54，LCI699 の用量を 5 mg 1 日 2 回に増量した。Day 57 に，mUFC は 368.8 nmol/日，血清中コルチゾールは 287 nmol/L［検体採取時間：8 時 30 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時）及び 50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，血圧は 128/74 mmHg，カルシウムは 2.22 mmol/L，血糖は 4.7 mmol/L，マグネシウム 0.8 mmol/L，リン酸塩は 1.1 mmol/L，カリウムは 4.2 mmol/L，ナトリウムは 138 mmol/L であった。副腎機能不全のため，Day 57 から LCI699 を休薬した。

Day 63 に，副腎機能不全は消失した（血清中コルチゾール，血圧，電解質，血糖の報告なし）。翌日，血清中コルチゾールは 265 nmol/L（検体採取時間：8 時 35 分，基準値：127～567 nmol/L），mUFC は 86.4 nmol/日，血圧は 122/79 mmHg，カルシウムは 2.18 mmol/L，血糖は 4.7 mmol/L，マグネシウムは 0.8 mmol/L，リン酸塩は 1.05 mmol/L，カリウムは 3.9 mmol/L，ナトリウムは 141 mmol/L であった。同日，LCI699 の投与を 3 mg 1 日 2 回の用量で再開した。Day 92 に，無力症（Grade 1）を発現した。無力症のため，同日に LCI699 の用量を 3 mg 1 日 2 回から 5 mg/日（朝 3 mg，夕 2 mg）に減量した。

本被験者は，　Day 93*　（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。無力症のため，翌日から LCI699 の用量を 2 mg 1 日 2 回にさらに減量した。本被験者は，2017 年 3 月 8 日

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（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，2017 年 5 月 17 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 278 に，LCI699 が 3 mg/日（朝 1 mg，夕 2 mg）の用量で投与された。Day 279 に，嘔吐，下痢，及び胃腸炎（Grade 1）の症状を発現した。同日から Day 287 まで，LCI699 休薬した。Day 280 に，本被験者は 2 件目の副腎機能不全（Grade 2）と診断された。同日，本被験者は高熱（体温：40°C），下痢のため入院した。血圧は 100/60 mmHg，血中コルチゾールは 23 µg/dL（基準値：3～17 µg/dL），CRP は 103（基準値：最大 5，単位の報告なし）であった（mUFC の報告なし）。某日，空腹時血糖は 1.16 g/L（基準値：0.11 g/L 未満），ナトリウムは 131 mmol/L（基準値：135～146 mmol/L）であった。Hydrocortisone（静注），azithromycin が投与され，hydrocortisone（経口）が継続投与された。2 件目の副腎機能不全のため，LCI699 の休薬を継続した。Day 286 に，2 件目の副腎機能不全は消失したと報告された（mUFC，血清中コルチゾール，血圧，電解質，血糖の報告なし）。Day 287 に，胃腸炎は消失したと報告された。翌日，LCI699 の投与を 1 mg 1 日 2 回の用量で再開した。被験者は退院したが詳細の報告はなかった。Day 295 に，mUFC は 234.1 nmol/日，血清中コルチゾールは 505 nmol/L（検体採取時間：8 時 35 分），カルシウムは 2.24 mmol/L，血糖は 4.8 mmol/L，マグネシウムは 0.96 mmol/L，リン酸塩は 1.15 mmol/L，カリウムは 4.5 mmol/L，ナトリウムは 136 mmol/L，血圧は 108/69 mmHg であった。

本被験者は，2017 年 8 月 30 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 396 に，LCI699 が 3 mg/日（朝 1 mg，夕 2 mg）の用量で投与された。同日，本被験者は 3 件目の副腎機能不全（Grade 2）と診断された（血圧，mUFC，血清中コルチゾール，電解質，血糖の報告なし）。LCI699 に対する措置は講じられなかった。hydrocortisone（経口）が投与された。同日，3 件目の副腎機能不全は消失した。

データカットオフ日時点で，無力症は継続中であった。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，3 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，胃腸炎と 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（下垂体の良性腫瘍）

被験者背景：2[redacted] 歳，男性，アジア人

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。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，本被験者は 2 回目の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，二次性高血圧，胆石症，大腿骨骨折，体部白癬，及び空腹時血中ブドウ糖不良であった。合併症は，カルシウム欠乏（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 1），ビタミン D 欠乏（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1，使用薬剤：calcitriol），甲状腺機能低下症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1，使用薬剤：

levothyroxine sodium），脂質異常症（20[redacted]年[redacted]月～，Grade 1，使用薬剤：atorvastatin），及び糖尿病（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 −3）の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 3.5 mm，左右径 5.3 mm，前後径 6.2 mm，総腫瘍体積は関心領域で 58.55 mm^3，3D 最大値で 60.2 mm^3 であった。ベースライン時（Day −1），mUFC は 3483.7 μg/日（基準値：4～50 μg/日），血清中コルチゾールは 29.4 μg/dL［検体採取時間：8 時 00 分，基準値：4.6～20.6 μg/日（午前 8～10 時），1.8～13.6 μg/dL（午後 4～6 時）］，ACTH は 108 pg/mL（基準値：7～50 pg/mL）であった。同日，総テストステロンは 51 ng/dL（基準値：250～1100 ng/dL）で，血中テストステロン減少（Grade 2）が認められた。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。

本被験者は，2017 年 3 月 17 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。本被験者は，2017 年 6 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，2017 年 8 月 17 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 306 に，LCI699 が 10 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，腺性下垂体右側の巨大腺腫（下垂体の良性腫瘍，Grade 3）と診断された。翌日，ACTH は 1057 ng/mL，血清中コルチゾールは 9.4 μg/dL（検体採取時間：8 時 10 分），mUFC は 29.8 μg/日であった。MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 8.3 mm，左右径 9.4 mm，前後径 8.3 mm，総腫瘍体積は関心領域で 397.14 mm^3，3D 最大値で 339.1 mm^3 であった。下垂体の良性腫瘍のため，LCI699 が 10 mg 1 日 2 回の用量で継続投与された。治療の報告はなかった。腫瘍による視野障害はなく，臨床状態は安定していたことが報告された。

本被験者は，2017 年 11 月 21 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。

データカットオフ日時点で，下垂体の良性腫瘍，血中テストステロン減少は継続中であった。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，下垂体の良性腫瘍と 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（脳神経障害）

被験者背景：3[redacted]歳，女性，アジア人

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あった（照射終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。既往歴は，眼圧上昇，関節痛（右股関節），胆石摘出（2 回），放射線療法後の霧視，転倒（スクーターから），多嚢胞性卵巣，術後の脳脊髄液漏，術後の一過性尿崩症，殿部損傷，及び視野欠損（中心視野欠損）であった。合併症は，無月経（20[redacted]年～，Grade 3，使用薬剤：desogestrel-ethinyl estradiol），二次性高血圧

（20[redacted] 年～，Grade 1），男性型多毛症（20[redacted] 年～，Grade 1），続発性甲状腺機能低下症（20[redacted] 年～，Grade 1，使用薬剤：levothyroxine sodium），続発性性腺機能低下（20[redacted] 年～，Grade 3，使用薬剤：desogestrel-ethinyl estradiol），体重増加（20[redacted] 年～，Grade 1），骨粗鬆症［20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 1，使用薬剤：Lekovit CA（カルシウム-ビタミン D）］，副腎機能亢進症（両副腎の肥大，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），脂肪肝（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 2），パシレオチド誘発性高血糖（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1，使用薬剤：metformin hydrochloride），脂質異常症（20[redacted] 年～，Grade 1，使用薬剤：fenofibrate，atorvastatin），及び左室拡張機能障害（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 2）であった。

ベースライン時（Day −3），mUFC は 90.7 μg/日（基準値：4～50 μg/日），血清中コルチゾールは 29.5 μg/dL［検体採取時間：10 時 45 分，基準値：4.6～20.6 μg/dL（午前 8～10 時），1.8～13.6 μg/dL（午後 4～6 時）］，WBC 数は 10.5 × 10^9/L（基準値：3.8～10.8 × 10^9/L），相対リンパ球は低値の 9.8%（基準値：16%～46%），ANC は高値の 9.03 × 10^9/L（基準値：1.8～8 × 10^9/L），相対好中球は高値の 86.4%（基準値：40%～75%），好酸球絶対数は 0.07 × 10^9/L（基準値：0.05～0.55 × 10^9/L），リンパ球絶対数は 1.02 × 10^9/L（基準値：0.85～4.1 × 10^9/L）であった。翌日の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 2.8 mm，左右径 7 mm，前後径 4.9 mm，総腫瘍体積は関心領域で 45.35 mm^3，3D 最大値で 50.3 mm^3 であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。

本被験者は，2017 年 2 月 17 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。本被験者は，2017 年 5 月 5 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，2017 年 7 月 17 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 290 に，LCI699 が 3 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，頭痛（Grade 1）を発現した。翌日，右眼に不快感（Grade 1）を発現した。Day 294 に，発熱（Grade 1）を発現した。発熱に対して paracetamol 及び amoxi-clavulanic acid が投与された。発熱のため，Day 296 から LCI699 を休薬した。翌日，発熱は消失した。Day 298 に，眼部腫脹（Grade 1）を発現した。Brinzolamide 及び nepafenac が投与された。翌日，LCI699 の投与を 3 mg 1 日 1 回の用量で再開した。Day 312 に，悪心（Grade 1）及び浮動性めまい（Grade 1）を発現した。悪心，浮動性めまいのため，同日，LCI699 の用量を 5 mg/日（朝 3 mg，夕 2 mg）に減量した。同日，悪心，浮動性めまいは消失した。Day 313 に，悪心，浮動性めまいのため LCI699 の用量を 2 mg 1 日 2 回に減量した。Day 314 に，左眼の複視（Grade 2）を発現し，右眼の散瞳（Grade 2）及び右眼瞼下垂（Grade 3）を呈したため，本被験者は右動眼神経の炎症性脳ニューロパチー（脳神経障害，Grade 3）と診断された（WBC 数の報告なし）。同日の MRI で，神経根出口部から海綿静脈洞まで伸展する単独の右動眼神経の濃染像（おそらく，ウイルス誘導性の神経炎）が認められた。両側の海綿静脈洞の強調画像は正常であった。両側の眼窩尖端は正常で，残りの脳神経の画像は正常であった。脳神経障害のため，同日，LCI699 の用量を 2 mg 1 日 1 回にさらに減量した。

Day 315 の脳脊髄液検査では，脳脊髄液は透明で，膿細胞がなく，培養陰性で，リンパ球絶対数は高値の 100%（基準値：28%～96%），蛋白は高値の 127.2 mg/dL（基準値：15～45 mg/dL），赤血球数は 1.2 cells/mm³ であった。脳神経障害のため，同日から LCI699 を休薬した。Day 316 の MRI では，右動眼神経の線形濃染像，トルコ鞍上部の軟部組織の均一な濃染像，下垂体微小腺腫，及び微小血管障害性の変化が認められた。Day 317 に，本被験者は脳神経障害のため入院した。Day 319 の CT 血管造影では，右椎骨動脈（VA）にアテローム性プラーク V2 が認められた。視力検査の結果，右視力 6/12，左視力 6/9，右眼の上直筋，下直筋，下斜筋が弱っており，軽微な左眼瞼下垂，右動眼神経の完全麻痺が認められた。脳神経障害，眼瞼下垂に対して，正常なヒト免疫グロブリンが投与された。Day 323 に，本被験者は退院した。

本被験者は，2017 年 10 月 17 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 338 の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 3.8 mm，左右径 10.4 mm，前後径 4.5 mm，総腫瘍体積は関心領域で 100.49 mm³，3D 最大値で 93.1 mm³ であった。トルコ鞍内で特異的に濃染された均等な組織（おそらく残存腺腫）及び両側前頭葉深部白質に限局的な楕円形の T2 強調像での高信号域が認められた。Day 342 に，脳神経障害及び眼瞼下垂は Grade 2 に改善した。Day 344 に，相対リンパ球は低値の 15.2%，ANC は高値の 8.33×10^9/L，相対好中球は高値の 81.4%であった。脳神経障害を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。2017 年 10 月某日，眼部腫脹，眼部不快感，頭痛は消失した。2017 年 11 月某日，眼乾燥（Grade 1）を発現した。Carboxymethyl cellulose が投与された。Day 393 に，散瞳，複視，眼瞼下垂は Grade 1 に改善し，脳神経障害は消失した。同日，WBC 数は 10.2×10^9/L，好酸球絶対数は 0.09×10^9/L，リンパ球絶対数は 1.19×10^9/L，ANC は 8.68×10^9/L，相対リンパ球は 11.6%，相対好中球は 84.7%であった。Day 407 に，LCI699 の投与を 2 mg/日（夕 2 mg）の用量で再開した。翌日，LCI699 の用量を 2 mg 1 日 2 回に調節した。Day 449 に，散瞳は消失した。

データカットオフ日時点で，眼瞼下垂，複視，眼乾燥は継続中であった。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，脳神経障害と 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（第 6 脳神経麻痺，腫瘍浸潤），投与中止に至った有害事象（第 6 脳神経麻痺，腫瘍浸潤）

被験者背景：2[redacted] 歳，女性，アジア人

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，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] 日に下垂体手術を受けた。下垂体照射の前治療はあった（照射終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。既往歴は，パシレオチド誘発性高血糖，トランスアミナーゼ増加，高血圧，両側副腎摘除の外科手術不成功，直腸出血，及び糖尿病であった。合併症は，不規則月経（20[redacted] 年～，Grade 1），男性型多毛症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1），腎結石症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1），肝

臓血管腫，胆石症，右卵巣嚢胞，左側の多嚢胞性卵巣（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，いずれも Grade 1），及び貧血（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1）であった。

ベースライン時（Day −2）の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 7.4 mm，左右径 7.4 mm，前後径 7.3 mm，総体積は関心領域で 174.98 mm^3，3D 最大値で 209.3 mm^3 であった。この左側の下垂体病変は，内頚動脈（の血流による信号欠損）に隣接して認められた。ACTH は 527 ng/L（基準値：5～27 ng/L），mUFC は 146 µg/24hr（基準値：4～50 µg/24hr），血清中コルチゾールは 16 µg/dL［検体採取時間：9 時 45 分，基準値：4.6～20.6 µg/dL（午前 8～10 時），1.8～13.6 µg/dL（午後 4～6 時）］，血清 11-デオキシコルチコステロンは 16 mg/dL 未満（基準値は卵巣周期によって異なる）であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。

本被験者は，2016 年 7 月 27 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

Day 141 に，ACTH は 1149 ng/L で，血中コルチコトロピン増加（Grade 1）が認められた。Day 155 に，間欠性頭痛（Grade 1）を発現した。

本被験者は，　Day 170*　Visit 12）に第 2 期を終了し，第 3 期（RW 期）に移行した。同日，下垂体腺腫の増大（下垂体の良性腫瘍，Grade 1）が認められ，最大径は上下径 7.7 mm，左右径 5.6 mm，前後径 8.3 mm，総体積は関心領域で 184.25 mm^3，3D 最大値で 187.4 mm^3，ACTH は 569 ng/L であった。

Day 238 に，霧視（Grade 1）を発現した。Day 239 に，ACTH は 2036 ng/L で，血中コルチコトロピン増加が Grade 2 に悪化した。

本被験者は，2016 年 12 月 28 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 252 に，頭痛は消失した。翌日，片頭痛（Grade 1）と診断され，霧視は消失した。同日，ACTH は 944 ng/L で，血中コルチコトロピン増加が Grade 1 に改善した。

本被験者は，　Day 337*　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。同日，下垂体腺腫の増大（下垂体の良性腫瘍，Grade 2）が認められ，最大径は上下径 7 mm，左右径 5.6 mm，前後径 5.9 mm，総体積は関心領域で 166.56 mm^3，3D 最大値で 121.1 mm^3，ACTH は 867 ng/L であった。

Day 392 に，LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。Day 393 に，浮動性めまい及び無力症（いずれも Grade 1）を発現した。浮動性めまい，無力症のため，同日に LCI699 の用量を 3 mg/日（朝 2 mg，夕 1 mg）に減量し，翌日に 1 mg 1 日 2 回にさらに減量した。Day 396 に，浮動性めまい，無力症は消失した。

Day 488 に，嘔吐及び複視（Grade 2）を発現した。Day 491 に，頭部 CT では，トルコ鞍部に石灰化病巣が認められたのを除き正常像であり，MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 5.2 mm，左右径 4.6 mm，前後径 5.9 mm，総体積は関心領域で 112.82 mm^3，3D 最大値で 73.9 mm^3 であった。Day 506 に，LCI699 が 1 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，外側直筋麻痺（斜視，

Grade 2）のため，左眼の内側偏位及び斜視が認められた。Day 507 に，Day 491 に撮像された MRI が再評価され，下垂体腫瘍の左海綿静脈洞への浸潤（腫瘍浸潤，Grade 2）が確認された。同日，本被験者は第 6 脳神経麻痺（Grade 2）と診断された。Day 508 に，LCI699 の用量を 1 mg 1 日 1 回に減量した。同日，腫瘍浸潤及び第 6 脳神経麻痺のため，LCI699 の投与を永続的に中止した。LCI699 の最終投与日は Day 508 であった。LCI699 の最終投与から 23 日後，本被験者は入院した。LCI699 の最終投与から 36 日後，MRI 血管造影で，下垂体病変（1.3 × 0.5 cm）の左海綿静脈洞への浸潤，左内頚動脈に 180 度超の血管狭窄が認められた。LCI699 の最終投与から 39 日後，デジタルサブトラクション血管造影で，左前大脳動脈 A1 部の内径が狭く，中等度の血液流の消失が認められた。LCI699 の最終投与から 45 日後，本被験者は経鼻-経蝶形骨洞手術を受け，術後の CT では，腫瘍塊が摘出されたことが画像上で確認された。Sulperazon，paracetamol，ranitidine hydrochloride，hydrocortisone，netilmycin metronidazole，pantoprazole，prednisolone，cefuroxime，及び vitamin B-complex が投与された。LCI699 の最終投与から 68 日後，本被験者は退院した。

LCI699 の投与中止時に，片頭痛，複視，斜視，第 6 脳神経麻痺，下垂体の良性腫瘍，腫瘍浸潤，血中コルチコトロピン増加（最終投与から47日後*の ACTH は 462 ng/L）は継続中であった。治験担当医師は，第 6 脳神経麻痺，腫瘍浸潤と 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（インフルエンザ，2 件目の悪心，副腎機能不全，失神，脱水，鼡径部痛，リンパ節症，四肢痛），投与中止に至った有害事象（2 件目の心電図 QT 延長），臨床的に注目すべき有害事象（副腎機能不全，2 件の心電図 QT 延長，失神）

被験者背景：7[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，乳癌，子宮ポリープ切除，左右伏在静脈切除術（静脈切除術），下垂体腫瘍摘出，及び脳脊髄液瘻の神経系外科手術であった。合併症は，末梢静脈疾患（20[redacted] 年～，Grade 1），高血圧（20[redacted] 年～，Grade 3，使用薬剤：spironolactone，doxazocin mesilate，lercanidipine），変形性脊椎症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2），脂質異常症（20[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：atorvastatin），糖尿病（20[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：metformin），ビタミン D 欠乏（20[redacted] 年～，Grade 1，使用薬剤：calcifediol），上室性頻脈（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1），低カリウム血症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：potassium chloride），及び肥満（Grade 3）であった。

ベースライン時（Day −5），mUFC は 1256.6 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），ACTH は 11.5 pmol/L（基準値：1.1～6 pmol/L），血清中コルチゾールは 726 nmol/L［検体採取時間：10 時 15 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 4.0 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），カルシウムは 2.29 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），血糖は 5.3 mmol/L（基準値：3.9～6.9 mmol/L），リン酸塩は 0.91 mmol/L（基準値：0.7～1.4 mmol/L），血圧は 174/96 mmHg，心電図の QTcF は 418 ms，心拍数は 57 bpm であった（実施医療機関の判定）。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。

Day 16 に，右肩に関節痛（Grade 1）を発現した。paracetamol が投与された。Day 26 に，右膝に関節痛（Grade 2）を発現した。Day 29 に，治験実施計画書に従って LCI699 の用量を 2 mg 1 日 2 回から 5 mg 1 日 2 回に増量した。最初に ibuprofen が投与され，その後に diclofenac が投与された。Day 50 に，咳嗽，上咽頭炎，無力症，及び悪心（いずれも Grade 1）を発現した。Day 61 に，悪心は消失した。LCI699 に対する措置は講じられなかった。Day 67 に，咳嗽は Grade 2 に悪化した。LCI699 に対する措置は講じられず，治療の報告はなかった。

Day 70 に，LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，本被験者はインフルエンザ（Grade 2）と診断され，2 件目の悪心（Grade 3），倦怠感（Grade 2），嘔吐（Grade 2），食欲減退（Grade 2），及び発熱（Grade 1，体温の報告なし）を発現した。体重減少の発現も報告された。Ceftriaxone sodium（インフルエンザ）が投与された。Day 74 に，LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で継続投与された。同日，本被験者は疲労を伴う副腎機能不全（Grade 3）と診断されたが，ナトリウム及びカリウムは基準値であった（血圧，血清中コルチゾール，電解質，血糖の報告なし）。Cortisone acetate（経口）が投与された。

Day 76 に，LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，失神（Grade 3）を発現した。食欲減退，失神を理由とした LCI699 に対する措置は講じられず，治療の報告はなかった。Day 77 に，脱水（Grade 3）を発現し，2 件目の悪心，副腎機能不全，インフルエンザ，脱水のため本被験者は入院した。同日，ナトリウムは 140 mmol/L，カリウムは 4.4 mmol/L，mUFC は 7.8 nmol/日，血清中コルチゾールは 179 nmol/L（検体採取時間：9 時 32 分），血糖は 5 mmol/L，カルシウムは 2.32 mmol/L，マグネシウムは 0.67 mmol/L，血圧は 138/83 mmHg であった。入院期間中，仰臥位の血圧は 120/50 mmHg，立位の血圧は 90/50 mmHg で，起立性低血圧を発現した。インフルエンザ，2 件目の悪心，副腎機能不全，脱水のため，Day 77 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。Sodium chloride（水分／電解質補充療法）及び alizapride hydrochloride（2 件目の悪心）が投与された。同日，上咽頭炎，脱水，失神，発熱は消失した。同日，心電図は正常で，ACTH は 101.2 pmol/L であった。Day 80 に，2 件目の悪心，副腎機能不全，インフルエンザのため，LCI699 の用量を 3 mg 1 日 2 回から 4 mg/日（朝 3 mg，夕 1 mg）に減量した。翌日に，2 件目の悪心，副腎機能不全，インフルエンザのため，LCI699 の用量を 4 mg/日（朝 3 mg，夕 1 mg）から 1 mg 1 日 2 回に減量した。2 件目の悪心，副腎機能不全，インフルエンザのため，Day 82 から LCI699 を休薬した。Day 100 に，咳嗽，インフルエンザ，倦怠感，嘔吐，2 件目の悪心，副腎機能不全，食欲減退は消失し（電解質，血糖，mUFC，血清中コルチゾール，血圧の報告なし），本被験者は退院した。

Day 101 に，下痢（Grade 1）を発現した。Day 106 に，mUFC は 453.2 nmol/日であった。同日，下痢は消失した。Day 106 に，2 件目の悪心，副腎機能不全，インフルエンザのため，LCI699 の休薬を継続した。同日，鼡径部痛（Grade 3）を発現し，本被験者は右下肢を動かすことや歩行ができなかった（四肢痛，Grade 3）。Day 106 に，身体的診察で右股関節に痛みを伴うリンパ節症（Grade 3）が認められた。某日，本被験者は鼡径部痛，四肢痛，リンパ節症のため入院し，放射線検査を受けた。鼡径部痛，四肢痛，リンパ節症を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。リンパ節症に対する詳細不明の非薬物療法が報告された。paracetamol，ketorolac，ranitidine hydrochloride，及び fentanyl が投与された。Day 171 に，鼡径部痛，四肢痛，リンパ節症は消失した。Day 204 に，無力症が消失し，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 6 月 21 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

Day 220 に，ホルター心電図で異所性心室興奮（心室性期外収縮，Grade 1）が認められた（心拍数及びカリウムの報告なし）。Day 233 に，心拍数は 58 bpm，カリウムは 4.5 mmol/L，臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。Day 262 に，心拍数は 57 bpm，カリウムは 4.8 mmol/L，臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。Day 275 に，心室性期外収縮は消失した（心拍数及びカリウムの報告なし）。

本被験者は，2016 年 9 月 13 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 11 月 25 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 401 に，LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。Day 402 に，心電図 QT 延長（Grade 2）が認められ，下肢の限局性浮腫（Grade 2）と診断された。投与後の心電図では，実施医療機関の判定による QTcF は 465 ms，心拍数は 58 bpm，中央判定による QTcF は 464 ms，459 ms，462.67 ms，465 ms であった。カリウムは 4.8 mmol/L であった。心電図 QT 延長のため，同日に LCI699 の用量を 2 mg 1 日 2 回から 2 mg /日（朝 2 mg，夕 0 mg）に減量し，翌日から LCI699 を休薬した。限局性浮腫に対して furosemide が投与された。治療の報告はなかった。Day 410 に，心電図 QT 延長は消失した（QTcF，心拍数，及びカリウムの値なし）。翌日，LCI699 の投与を 2 mg 1 日 2 回の用量で再開した。Day 431 に，投与後の心電図では，QTcF は 448 ms，心拍数は 57 bpm（実施医療機関の判定）。同日，限局性浮腫は消失した。

本被験者は，2017 年 2 月 27 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 542 に，LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。Day 543 に，2 件目の心電図 QT 延長（Grade 1）が認められた。投与後の心電図では，実施医療機関の判定による QTcF は 478 ms，心拍数は 51 bpm，中央判定による QTcF は 478 ms であった。カリウムは 4.2 mmol/L であった。同日，2 件目の心電図 QT 延長のため LCI699 の用量を 2 mg 1 日 2 回から 2 mg 1 日 1 回に減量した。Day 544 に，2 件目の心電図 QT 延長のため，LCI699 の投与を永続的に中止した。LCI699 の最終投与日は Day 543 であった。治療の報告はなかった。LCI699 の最終投与から 21 日後，2 件目の

心電図 QT 延長は消失した。投与後の心電図では，実施医療機関判定による QTcF は 437 ms，数は 46 bpm であった。カリウムは 4.4 mmol/L であった。

データカットオフ日時点で，右肩の関節痛，右膝の関節痛は継続中であった。治験担当医師は，悪心，副腎機能不全，2 件目の心電図 QT 延長と LCI699 との関連をありと判断した。治験担当医師は，インフルエンザ，失神，脱水，リンパ節症，単径部痛，四肢痛，1 件目の心電図 QT 延長と 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（下垂体依存性クッシング症候群）

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。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，本被験者は 2 回目の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，うつ病，血栓症，塞栓症，血栓塞栓除去，及び左肋骨骨折であった。合併症は，体重増加（20[redacted] 年～，Grade 2），無月経（20[redacted] 年～，Grade 3），睡眠時無呼吸症候群（20[redacted] 年～，Grade 3），2 型糖尿病（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 2，使用薬剤：metformin），下肢の末梢性浮腫（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 1），高血圧（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 1，使用薬剤：ramipril），アフタ性潰瘍（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 2），左脚ブロック（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），骨粗鬆症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），胆石症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），及び尿崩症（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 2，使用薬剤：desmopressin）であった。

ベースライン時（Day −7），血清中コルチゾールは 494 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）］，mUFC は 270 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日）であった。

Day 1，LCI699 が初回投与された。

本被験者は，2015 年 7 月 24 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

Day 93 に，LCI699 が 20 mg 1 日 2 回の用量で投与された。本被験者は，担当医師の判断（本被験者はクッシング病の下垂体手術を受ける予定となった）により治験を中止した。LCI699 の最終投与日は Day 93 であった。LCI699 の最終投与から 3 日後，本被験者は入院した。翌日，本被験者は ACTH 依存性クッシング症候群（Grade 3，血清中コルチゾール及び ACTH の報告なし）に関連した下垂体手術を受けた。同日，下垂体依存性クッシング症候群が消失した。LCI699 の最終投与から 7 日後，本被験者は退院した。

治験担当医師は，下垂体依存性クッシング症候群と 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（下垂体腫瘍），投与中止に至った有害事象（下垂体腫瘍）

被験者背景：3[redacted] 歳，女性，アジア人

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。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，本被験者は再度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，高血圧（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：candesartan），高脂血症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1），脂肪肝（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1），胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：famotidine），不規則月経（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1），卵巣良性腫瘍（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1）であった。

ベースライン時（Day −4）の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 8.2 mm，左右径 7 mm，前後径 9.4 mm，総体積は関心領域で 191.57 mm^3，3D 最大値で 282.5 mm^3 であった。同日，mUFC は 381.5 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），ACTH は 10.7 pmol/L（基準値：1.1～6 pmol/L），血清中コルチゾールは 436 nmol/L［検体採取時間：10 時 35 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。

本被験者は，2015 年 3 月 19 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

Day 168 の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 7.6 mm，左右径 7 mm，前後径 7.1 mm，総体積は関心領域で 194.66 mm^3，3D 最大値で 197.8 mm^3 であった。同日，ACTH は 267.7 pmol/L であった。

本被験者は，2015 年 6 月 11 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 8 月 20 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 336 の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 8.2 mm，左右径 7.6 mm，前後径 8.2 mm，総体積は関心領域で 287.36 mm^3，3D 最大値で 267.6 mm^3 であった。同日，ACTH は 250 pmol/L であった。

本被験者は，2015 年 11 月 26 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 504 の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 8.2 mm，左右径 9.4 mm，前後径 8.3 mm，総体積は関心領域で 275 mm^3，3D 最大値で 335 mm^3 であった。同日，ACTH は 114.8 pmol/L であった。

Day 756 に，LCI699 が 1 mg 1 日 1 回の用量で投与された。同日，下垂体腫瘍増大（Grade 3，ACTH は 79 pmol/L，MRI 検査結果の報告なし）が認められた。下垂体腫瘍のため，LCI699 の投与を永続的に中止した。LCI699 の最終投与日は Day 803 であった。LCI699 の最終投与から 2 日後の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 8.2 mm，左右径 12.9 mm，前後径 7 mm，総体積は関心領域で 378 mm^3，3D 最大値で 387.7 mm^3 であった。LCI699 の最終投与から 8 日後，本被験者は入院した。翌日，本被験者は下垂体腫瘍摘出のため経蝶形骨洞手術を受けた。LCI699 の最終

投与から 15 日後，本被験者は退院した。LCI699 の最終投与から 37 日後，ACTH は 2.2 pmol/L で，下垂体腫瘍は消失したと報告された。

治験担当医師は，下垂体腫瘍と 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（呼吸不全，肺炎，急性副腎皮質機能不全），臨床的に注目すべき有害事象（急性副腎皮質機能不全）

被験者背景：4[redacted]歳，女性，アジア人

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。MRI で直径 6 mm 超の下垂体腺腫が確認された（MRI 検査日不明）。本被験者は，下垂体手術を受けていなかった（手術適応外であった）。下垂体照射の前治療はなかった（de Novo）。合併症は，てんかん（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 2，使用薬剤：carbamazepine），プロラクチン産生性下垂体腫瘍（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 2），慢性心不全（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 1），胃食道逆流性疾患（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 2，使用薬剤：lansoprazole），鉄欠乏性貧血（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 2），腎結石症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 1），肝臓血管腫（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 1），卵巣新生物（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 2），便秘（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 2，使用薬剤：magnesium oxide），裂孔ヘルニア（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 1），統合失調症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 2，使用薬剤：quazepam，zolpidem tartrate，lorazepam，perospirone hydrochloride），知的能力障害（Grade 2），二次性高血圧（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 2，使用薬剤：amlodipine besilate，spironolactone），呼吸窮迫（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 2，使用薬剤：酸素），気管支炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 2），痔核（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 1），低カリウム血症（Grade 2，使用薬剤：potassium chloride），及び骨粗鬆症（Grade 2，使用薬剤：alendronate sodium）であった。

ベースライン時（Day −6），mUFC は 489.8 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日）であった。Day −2 に，血清中コルチゾールは 453 nmol/L［検体採取時間：10 時 13 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，ACTH は 9.8 pmol/L（基準値：1.1～6 pmol/L），WBC 数は 4.5 × 10^9/L（基準値：3.8～10.8 × 10^9/L），相対好中球は 67.4%（基準値：40%～75%），カルシウムは 2.06 mmol/L（Grade 1，基準値：2.12～2.56 mmol/L），血糖は 4.1 mmol/L（基準値：3.9～6.4 mmol/L），マグネシウムは 0.87 mmol/L（基準値：0.6～1 mmol/L），リン酸塩は 1.29 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 122/74 mmHg であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。

本被験者は，2015 年 11 月 24 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 2 月 15 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 4 月 25 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 8 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 521 に，治験実施計画書に従って LCI699 の用量を 5 mg/日（朝 3 mg，夕 2 mg）から 2 mg 1 日 2 回に減量した。感冒の徴候から数日後の Day 524 に，本被験者は意識低下を発現し，呼吸不全（Grade 4），肺炎（Grade 3），及び急性副腎皮質機能不全（Grade 3）と診断されたため，入院した（血圧，血糖，mUFC，ACTH，電解質の報告なし）。同日，血中コルチゾールは 0.62 μg/L（基準値：6.24～18 μg/L），炭酸ガス分圧（PCO_2）は 121 mmHg（基準値：35～45 mmHg），酸素分圧（PO_2）は 91.3 mmHg（基準値：80～100 mmHg），体液の pH は 7.15（基準値：7.35～7.45），血液ガスは 33.8 mmol/L（基準値：21.8～26.2 mmol/L），CRP は 1.79 mg/dL（基準値：最大 0.3 mg/dL），WBC 数は 3970/mm³（基準値：4000～9000/mm³），相対好中球は 49.1%（基準値：38%～58%）であった。本被験者は，著明な二酸化炭素蓄積のため気管内挿管を受けた。呼吸不全，肺炎，急性副腎皮質機能不全のため，同日から LCI699 を休薬した。Hydrocortisone sodium succinate，sulbactam sodium，ciprofloxacin，clindamycin phosphate，oxygen，及び tazobactam が投与された。Day 532 に，PCO_2 は 48.5 mmHg，PO_2 は 69.7 mmHg，体液の pH は 7.38，血液ガスは 27.1 mmol/L，CRP は 3.74 mg/dL であった。同日，抜管した。Day 538 の CRP は 0.30 mg/dL，Day 540 の血中コルチゾールは 18.5 μg/L であった。Day 543 に，酸素療法を中止した。Day 545 に，尿中遊離コルチゾールは 373 μg/日（基準値：11.2～80.3 μg/日）であった。Day 547 に，LCI699 の用量を 1 mg 1 日 2 回に減量して，投与を再開した。同日，PCO_2 は 42.7 mmHg，PO_2 は 82.7 mmHg，体液の pH は 7.50，血液ガスは 32.7 mmol/L であった。Day 554 に，mUFC は 272.8 nmol/日であった。Day 556 に，CRP は 0.15 mg/dL，WBC 数は 4540/mm³，相対好中球は 52.7%，血中コルチゾールは 12.6 μg/L であった。Day 559 に，呼吸不全，肺炎，急性副腎皮質機能不全は消失し，本被験者は退院した（血圧，血糖，mUFC，ACTH，電解質の報告なし）。本被験者は，自宅での酸素療法を継続した（毎日，経鼻投与，酸素量不明）。Day 572 に，mUFC は 76.7 nmol/日であった。

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，呼吸不全，急性副腎皮質機能不全と LCI699 との関連をありと判断した。治験担当医師は，肺炎と 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（下垂体の良性腫瘍），投与中止に至った有害事象（下垂体の良性腫瘍），臨床的に注目すべき有害事象（高血圧）

被験者背景：6[redacted] 歳，女性，アジア人

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，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。既往歴は，高血圧［20[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：telmisartan-amlodipine（80/5 mg 1 錠 1 日 1 回，投与開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，投与終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），hydrochlorothiazide（0.5 錠 1 日 1 回，投与開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，投

与終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）］，脂質異常症（20[redacted] 年 [redacted] 月～，Grade 2，使用薬剤：rosuvastatin calcium），骨粗鬆症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：colecalciferol）であった。

ベースライン時（Day −6），mUFC は 526.5 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），ACTH は 28.2 pmol/L（基準値：1.1～6 pmol/L），血清中コルチゾールは 420 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）］，血圧は 155/94 mmHg，カリウムは 4.2 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），レニンは 13.3 mU/L（基準値：4.4～46.1 mU/L），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），血清アルドステロンは 123 pmol/L［基準値：立位で 777 pmol/L 以下（午前 8～10 時），仰臥位で 83～444 pmol/L 以下（午前 8～10 時），立位で 583 pmol/L 以下（午後 4～6 時）］であった。Day −5 の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径で 4.7 mm，左右径 4.1 mm，前後径 8.2 mm，腫瘍体積は関心領域で 74.16 mm^3 であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。

Day 44 から irbesartan-hydrochlorothiazide（150/12.5 mg 1 錠 1 日 1 回）が投与され，Day 63 に投与を中止した。Day 56 に，LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，血圧 174/101 mmHg で，合併症であった高血圧は Grade 3 に悪化した。Day 56 に，カリウムは低値の 3.1 mmol/L（Grade 1），ナトリウムは 145 mmol/L であった（血清 11-デオキシコルチコステロン，レニン，血清アルドステロンの報告なし）。同日から，spironolactone（25 mg 1 日 2 回）が投与された。Day 64 から，spironolactone の用量を 50 mg 1 日 2 回に，irbesartan の用量を 300 mg 1 日 1 回に増量した。Day 70 に，血圧は 168/93 mmHg，カリウムは 3.9 mmol/L，ナトリウムは 144 mmol/L であった。高血圧のため，Day 70 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。Day 70 から，doxazosin mesilate（2 mg 1 日 2 回）が投与され，Day 72 に投与を中止した。Day 70 から，irbesartan の用量を 150 mg 1 日 2 回に変更し，Day 82 に投与を中止した。Day 86 に，血圧は 157/98 mmHg，カリウムは 4.1 mmol/L，ナトリウムは 140 mmol/L，レニンは 28.9 mU/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 8625 pmol/L，血清アルドステロンは 28 pmol/L 未満であった。

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

Day 87 に，高血圧は Grade 2 に改善した（血圧，カリウム，ナトリウム，血清 11-デオキシコルチコステロン，レニン，血清アルドステロンの報告なし）。Day 101 から，spironolactone の用量を 25 mg 1 日 2 回に減量し，Day 166 に投与を中止した。Day 114 から，irbesartan（150 mg 1 日 1 回）が再投与された。Day 143 から，irbesartan の用量を 150 mg 1 日 2 回に増量し，データカットオフ日時点で投与は継続中であった。高血圧を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。

Day 167 に，LCI699 が 4 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日の MRI で，下垂体腺腫の再発（下垂体の良性腫瘍，Grade 3）が認められ，下垂体腺腫の最大径は上下径 5.9 mm，左右径 6.4 mm，前後径 8.8 mm，腫瘍体積は関心領域で 132.87 mm^3 であった。同日，ACTH は 72.2 pmol/L，mUFC は 230 nmol/日であった。

本被験者は，2016 年 11 月 21 日（Visit 12）に第 2 期を終了した。

下垂体の良性腫瘍のため，LCI699 の投与を永続的に中止した。LCI699 の最終投与日は Day 182（20[redacted] 年[redacted] 月 6 日）であった。LCI699 の最終投与翌日，ACTH は 127.2 pmol/L，血圧は 161/97 mmHg，カリウムは 3.8 mmol/L，ナトリウムは 141 mmol/L，レニンは 33.4 mU/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 18309 pmol/L，血清アルドステロンは 88 pmol/L であった。LCI699 の最終投与からから 5 日後，本被験者は入院し，翌日にガンマナイフ放射線治療を受けた。Dexamethasone（Day182の同月＊11 日～ 同月＊ 16 日），famotidine（ 同月＊ 11 日～ 同月＊ 16 日），aceclofenac（ 同月＊ 12 日～ 同月＊ 16 日），prednisolone（ 同月＊ 16 日～ 同月＊ 23 日），及び ketoconazole（ 同月＊ 28 日～継続中）が投与された。LCI699 の最終投与から 10 日後，本被験者は退院した。LCI699 の最終投与から 22 日後，spironolactone（25 mg 1 日 2 回）の投与を再開し，データカットオフ日時点で投与は継続中であった。データカットオフ日時点で，高血圧，下垂体の良性腫瘍は継続中であった。

治験担当医師は，高血圧と LCI699 との関連をありと判断した。治験担当医師は，下垂体の良性腫瘍と 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（肝転移），臨床的に注目すべき有害事象（高血圧，副腎機能不全）

被験者背景：5[redacted] 歳，女性，アジア人

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。本被験者は，20[redacted] 年[redacted] 月，20[redacted] 年[redacted] 月，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 2 回あった（ガンマナイフ放射線治療，終了日：20[redacted] 月[redacted] 月，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。20[redacted] 年の病理組織学的検査で，Aperio Image Analyzer による腫瘍細胞の Ki-67 陽性率が 8.3%（34/415）であったため，ACTH 産生異型性下垂体腺腫が認められた。隣接部位への浸潤は報告されなかった。既往歴は，耳帯状疱疹，急性蝶形骨洞炎，腸管穿孔，腸ヘルニアであった。合併症は，糖尿病（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 1，使用薬剤：linagliptin），突発性感音難聴（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），骨粗鬆症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1，使用薬剤：Fosavance），真菌性網膜炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），便秘（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1，使用薬剤：magnesium oxide），及び高血圧（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 2）であった。

ベースライン時（Day −2），mUFC は 8559.3 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），ACTH は 51.7 pmol/L（基準値：1.1～6 pmol/L），血圧は 135/93 mmHg，血清中コルチゾールは 949 nmol/L［検体採取時間：10 時 04 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 2.28 mmol/L（基準値：2.12～2.56 mmol/L），血糖は 6.6 mmol/L（基準値：3.9～6.9 mmol/L），マグネシウムは 1.16 mmol/L（Grade 1，基準値：0.6～1 mmol/L），リン酸塩は 0.75 mmol/L（Grade 2，基準値：0.8～1.45 mmol/L），カリウムは 2.5 mmol/L（Grade 3，基準値：3.5～5.3 mmol/L），ナトリウムは 151 mmol/L（Grade 2，基準値：135～146 mmol/L），レニンは 14.5 mU/L（基準値：4.4～46.1 mU/L），血清 11-デオキシコルチコステロンは 1483 pmol/L（基準値は卵巣周期によって異なる），血清アルドステロンは 55 pmol/L 未満［基準値：立位で 777 pmol/L 以下（午前 8～10 時），仰臥位で 83～444 pmol/L 以下（午前 8～10 時），立位で 583 pmol/L 以下（午後 4～6 時）］であった。同日の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 3.5 mm，左右径 4.7 mm，前後径 3.5 mm，腫瘍体積は関心領域で 40.17 mm^3，3D 最大値で 30.1 mm^3 であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。

Day 8 から，合併症であった高血圧に対して spironolactone（12.5 mg 1 日 2 回）が投与された。Day 14 に，カリウムは 4.1 mmol/L であった。同日，LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。Day 14 に，血圧は 146/101 mmHg で，合併症であった高血圧が Grade 3 に悪化した。同日，ナトリウムは 141 mmol/L，レニンは 8.9 mU/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 16130 pmol/L，血清アルドステロンは 28 pmol/L 未満であった。同日から spironolactone の用量を 25 mg 1 日 2 回に増量した。高血圧を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。

Day 41 に，血圧は 148/98 mmHg で，高血圧は Grade 2 に改善した。同日，ナトリウムは 145 mmol/L，カリウムは 3.6 mmol/L であった（レニン，血清アルドステロン，血清 11-デオキシコルチコステロンの報告なし）。Day 139 まで spironolactone（25 mg 1 日 2 回）が継続投与され，高血圧を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。Day 85 に，LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。Day 86 に，レニンは 19.8 mU/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 6688 pmol/L，血清アルドステロンは 28 pmol/L 未満であった。同日，副腎機能不全（Grade 2）を発現した。mUFC は 51.2 nmol/日，血清中コルチゾールは 270 nmol/L（検体採取時間：9 時 37 分），カルシウムは 2.48 mmol/L，血糖は 4.7 mmol/L，マグネシウムは 1.06 mmol/L（Grade 1），リン酸塩は 1.15 mmol/L，カリウムは 4 mmol/L，ナトリウムは 139 mmol/L，血圧は 121/97 mmHg であった。副腎機能不全のため，同日から LCI699 の用量を 3 mg 1 日 2 回に減量した。

本被験者は，2017 年 2 月 3 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

Day 139 に，mUFC は 27.6 nmol/日，血清中コルチゾールは 224 nmol/L（検体採取時間：9 時 31 分），カルシウムは 2.54 mmol/L，血糖は 4.6 mmol/L，マグネシウムは 1.06 mmol/L（Grade 1），リン酸塩は 1.7 mmol/L，カリウムは 5.4 mmol/L（Grade 1），ナトリウムは 136 mmol/L，血圧は 79/58 mmHg であった。副腎機能不全のため，Day 139 から LCI699 を休薬した。副腎機能不全に対する治療の報告はなかった。Day 145，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）。翌日から，LCI699 の用量を 2 mg 1 日 2 回に減量して，投与を再開した。

Day 166，LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，高血圧は Grade 3 に再び悪化した（血圧，ナトリウム，カリウム，レニン，血清アルドステロン，血清 11-デオキシコルチコステロンの報告なし）。高血圧のため，同日から Day 237 まで，losartan potassium が投与された。Day 168，血圧は 155/105 mmHg，ナトリウムは 144 mmol/L，カリウムは 3.7 mmol/L，レニンは低値の 3.2 mU/L，血清アルドステロンは 28 pmol/L 未満，血清 11-デオキシコルチコステロンは 11409 pmol/L であった。同日，mUFC は 589.5 nmol/日，血清中コルチゾールは 560 nmol/L（検体採取時間：9 時 33 分），カルシウムは 2.3 mmol/L，血糖は 4.9 mmol/L，マグネシウムは 1.06 mmol/L（Grade 1），リン酸塩は 0.85 mmol/L であった。

本被験者は，2017 年 4 月 26 日（Visit 12）に第 2 期を終了し，第 3 期（RW 期）に移行した。

高血圧のため，Day 190 から Day 204 まで，spironolactone（12.5 mg 1 日 2 回）の投与を再開した。高血圧のため，Day 211 から spironolactone（12.5 mg 1 日 2 回）の投与を再開した。高血圧のため，spironolactone の用量を 25 mg 1 日 2 回（Day 219 から），50 mg 1 日 2 回（Day 238），75 mg 1 日 2 回（Day 253）に漸増した。高血圧を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。

本被験者は，2017 年 7 月 4 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 281，血圧は 136/95 mmHg で，高血圧は Grade 2 に改善した。同日，ナトリウムは 139 mmol/L，カリウムは 5.1 mmol/L であった（レニン，血清アルドステロン，血清 11-デオキシコルチコステロンの報告なし）。Day 363，カリウムは 5.6 mmol/L（Grade 2）で，高カリウム血症（Grade 2）が認められた。高血圧のため，Day 365 まで spironolactone（75 mg 1 日 2 回）が継続投与され，翌日から spironolactone の用量を 50 mg 1 日 2 回に減量した。高血圧を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。

本被験者は，2017 年 10 月 12 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 358 に，肝臓 MRI で，複数の肝病変（1.4 cm 未満の小結節 5 個以上）が認められた。Day 359 に，LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。Day 359 に，本被験者は肝転移（Grade 3）と診断されたが，原発巣が確認されなかった。Day 391 に，カリウムは 4.5 mmol/L で，高カリウム血症は消失した。Day 419 に，カリウムは 4.1 mmol/L，レニンは 30.1 mU/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 9169 pmol/L，ナトリウムは 142 mmol/L，血清アルドステロンは 36 pmol/L であった。

Day 438 に，本被験者は詳細な肝病変評価のため入院した。翌日，LCI699 を休薬した。同日の腹部 CT 及び骨盤 CT では，Day 341 実施の CT 及び Day 358 実施の MRI と比較して，肝臓に複数の低吸収小結節，膵臓に微小な低吸収病変，椎体に複数の骨硬化性病変（骨転移を否定できない）が認められ，増大や疑わしい変化が認められた。Hydrocortisone sodium succinate（静注），pethidine，及び肝生検（未実施）用の glucose が投与された。翌日，本被験者は退院し，LCI699

の投与を 5 mg 1 日 2 回の同用量で再開した。データカットオフ日時点で，肝転移及び高血圧は継続中であった。データカットオフ日前の Day 447 に報告された最後の血圧は 116/91 mmHg，ナトリウムは 143 mmol/L，カリウムは 4.5 mmol/L であった（レニン，血清アルドステロン，血清 11-デオキシコルチコステロンの報告なし）。

Day 504 の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 3.5 mm，左右径 4.7 mm，前後径 4.1 mm，腫瘍体積は関心領域で 40.17 mm^3，3D 最大値で 35.3 mm^3 であった。同日，ACTH は 1347.3 pmol/L，血清中コルチゾールは 370 nmol/L（検体採取時間：9 時 33 分）であった。Day 516 に実施された肝病変の生検で，ACTH 及び synaptophysin で免疫染色陽性が示され，腫瘍細胞の Ki 67 陽性率は 48%で，下垂体癌が原発病変の肝転移と判定された。肝生検前に LCI699 を休薬したが，下垂体癌の診断後の Day 522 に永続的に中止した。同日の脳 CT（造影なし）で，蝶形骨洞内に隣接骨侵食を伴う約 3 cm の軟部組織腫瘤の濃染像が認められ，腫瘍の再発と考えられた。翌日，本被験者は下垂体腫瘍摘出のため経蝶形骨洞手術を受けた。病理組織学的検査で，下垂体癌と広範な出血性壊死を伴う異型小円形細胞腫瘍は一致した。データカットオフ日後のすべてのデータは，2018 年 6 月 30 日に更新された安全性に関する報告書から得られた。

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，高血圧，肝転移と 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（視力障害），投与中止に至った有害事象（視力障害）

被験者背景：4[redacted]歳，男性，アジア人

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。既往歴は，下垂体腫瘍摘出（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）及び放射線療法（2 回，照射終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。合併症は，高血圧（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：amlodipine-olmesartan），下垂体の良性腫瘍（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1），高脂血症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1，使用薬剤：simvastatin-ezetimibe），下垂体機能低下症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：levothyroxine），糖尿病（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1，使用薬剤：gemigliptin，gliclazide），骨粗鬆症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：alendronic acid-colecalciferol），及び視神経萎縮（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1）であった。

ベースライン時（Day −10），mUFC は 1505.9 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 646 nmol/L［検体採取時間：16 時 11 分，基準値：50～375 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，ACTH は 54.2 pmol/L（基準値：1.6～11.1 pmol/L）であった。MRI で，下垂体病変の直径は上下径及び左右径 19.3 mm，前後径 13.7 mm，体積は関心領域で 2652.9 mm^3，3D 最大値で 2672 mm^3 であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。

Day 6 に，LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，左眼に視力障害（Grade 4）を発現し，翌日，本被験者は入院した。Day 7 に，左眼の眼痛，浮動性めまい，頭痛（いずれも Grade 2），悪心，嘔吐（いずれも Grade 1）を発現した。metoclopramide 及び sodium chloride が投与された。同日，眼痛，嘔吐は消失した。さらに，同日，CT では，急性頭蓋内出血又は大領域での梗塞は認められず，両側大脳白質で慢性の虚血性病変の可能性が考えられた。脳の拡散 MRI では，脳内に急性梗塞症は確認されなかった。MRI では，残存腫瘍の範囲に変化は認められず，本被験者は眼科検査を受けた（検査結果は不明）。視力障害のため，同日，LCI699 の用量を 1 mg 1 日 2 回に減量した。さらに，視力障害のため，LCI699 の投与を永続的に中止した。LCI699 の最終投与日は Day 7 であった。LCI699 の最終投与の翌日，無力症（Grade 1）を発現した。Morphine hydrochloride，sodium chloride，及び acetaminophen が投与された。LCI699 の最終投与から 3 日後，悪心は消失した。LCI699 の最終投与から 6 日後，頭痛は消失した。

LCI699 の最終投与から 9 日後，腫瘍摘出のため経蝶形骨洞手術を受け，処置による疼痛（Grade 3）を発現した。Glycopyrronium bromide，propofol，remifentanil，vecuronium，pyridostigmine，及び lidocaine が投与され，同日，当該事象は消失した。LCI699 の最終投与から 10 日後の MRI で，下垂体病変の直径は左右径 27.1 mm，前後径 18.3 mm，上下径 14.1 mm，体積は関心領域で 2041.8 mm^3，3D 最大値で 3661.3 mm^3 であった。同日のトルコ鞍部 MRI では，下垂体腺腫の部分摘出及び LCI699 の最終投与当日に両側海綿静脈洞の残存腫瘍が認められ，視交叉及び左視神経の徴候変化が疑われた。LCI699 の最終投与から 17 日後，頭痛（Grade 2）を発現し，ketorolac 及び sodium chloride が投与され，同日，当該事象は消失した。眼感染の予防として oxytetracycline が投与され，頭痛に対して oxycodone が投与された。LCI699 の最終投与から 20 日後の ACTH は 35.1 pmol/L，LCI699 の最終投与から 28 日後の ACTH は 35.7 pmol/L であった。

2015 年 12 月，浮動性めまい，無力症は消失した。視力障害は，治験中止時に継続中であった。治験担当医師は，視力障害と 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（下垂体腫瘍），投与中止に至った有害事象（下垂体腫瘍），臨床的に注目すべき有害事象（グルココルチコイド欠乏症）

被験者背景：6[redacted] 歳，女性，アジア人

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降，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（被験者本人による手術拒否）。下垂体照射の前治療はなかった（de Novo）。既往歴は，膵腫瘤，骨粗鬆症に起因する胸椎の圧迫骨折であった。合併症は，高血圧（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：amosartan），骨粗鬆症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1，使用薬剤：calcium citrate-colecalciferol，alendronate），高コレステロール血症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：pitavastatin calcium）であった。

ベースライン時（Day −5），mUFC は 456.8 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 552 nmol/L［検体採取時間：9 時 45 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，ACTH は 6 pmol/L（基準値：1.1～6 pmol/L），カルシウムは 2.27 mmol/L（基準値：2.12～2.56 mmol/L），血糖は 4.3 mmol/L（基準値：3.9～6.9 mmol/L），マグネシウムは 0.81 mmol/L（基準値：0.6～1 mmol/L），リン酸塩は 1.31 mmol/L（基準値：0.7～1.4 mmol/L），カリウムは 3.9 mmol/L（基準値：3.5～5.3 mmol/L），ナトリウムは 143 mmol/L（基準値：135～146 mmol/L），血圧は 116/74 mmHg であった。同日の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 2.30 mm，左右径 2.30 mm，前後径 5 mm，総体積は関心領域で 4.58 mm^3，3D 最大値で 13.8 mm^3 であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。

本被験者は，2015 年 3 月 2 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。本被験者は，2015 年 5 月 26 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 8 月 3 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，2015 年 11 月 9 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 505 の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 2.7 mm，左右径 5.9 mm，前後径 4.1 mm，総体積は関心領域で 21.06 mm^3，3D 最大値で 34.2 mm^3 であった。同日，ACTH は 26 pmol/L であった。Day 695 に，疲労（Grade 1）を発現した。

Day 842 に，LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，腺腫の増大（下垂体腫瘍，Grade 2）が認められた。MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 4.2 mm，左右径 6.30 mm，前後径 2.8 mm，総体積は関心領域で 20.76 mm^3，3D 最大値で 38.8 mm^3 であった。同日，ACTH は 20 pmol/L であった。Day 860 に，治験実施計画書に従って LCI699 の用量を 14 mg 1 日 1 回に調節した。Day 924 に，LCI699 が 14 mg 1 日 1 回の用量で投与された。Day 925 に，ACTH は 44 pmol/L であった。同日，詳細不明の有害事象のため LCI699 の用量を 10 mg 1 日 1 回に減量した。Day 934 に，LCI699 が 10 mg 1 日 1 回の用量で投与された。Day 935 に，低コルチゾール血症（グルココルチコイド欠乏症，Grade 2）を発現した（血圧，血糖，電解質，血清中コルチゾール，mUFC の報告なし）。同日，グルココルチコイド欠乏症のため LCI699 の用量を 5 mg 1 日 1 回に減量した。prednisolone が投与された。Day 936 に，グルココルチコイド欠乏症のため LCI699 の用量を 2 mg 1 日 1 回にさらに減量した。Day 937 に，グルココルチコイド欠乏症のため，LCI699 を休薬した。翌日，治験実施計画書に従って LCI699 の投与を 2 mg 1 日 2 回の用量で再開した。Day 949 に，グルココルチコイド欠乏症のため LCI699 の用量を 2 mg1 日 1 回に減量した。Day 951 に，グルココルチコイド欠乏症のため，LCI699 を休薬した。翌日，治験実施計画書に従って LCI699 の投与を 2 mg 1 日 2 回の用量で再開した。Day 955 に，グルココルチコイド欠乏症のため，LCI699 の用量を 1 mg1 日 2 回にさらに減量した。Day 974 に，グルココルチコイド欠乏症は消失した（血圧，血糖，電解質，血清中コルチゾール，mUFC の報告なし）。Day 977 に，

治験実施計画書に従って LCI699 の用量を 1 mg 1 日 1 回に調節した。翌日に，治験実施計画書に従って LCI699 の投与を 1 mg 1 日 2 回に調節した。下垂体腫瘍のため，LCI699 の投与を永続的に中止した。LCI699 の最終投与日は Day 988 であった。

LCI699 の最終投与から 7 日後，ACTH は 30 pmol/L，mUFC は 765.1 nmol/日，血清中コルチゾールは 477 nmol/L（検体採取時間：9 時 35 分），カルシウムは 2.38 mmol/L，血糖は 4.8 mmol/L，マグネシウムは 0.9 mmol/L，リン酸塩は 1.2 mmol/L，カリウムは 4 mmol/L（基準値：3.5～5.3 mmol/L），ナトリウムは 141 mmol/L，血圧は 107/57 mmHg であった。LCI699 の最終投与から 8 日後，本被験者は入院した。翌日，発熱（Grade 2）を発現した（体温の報告なし）。腺腫がわずかに増大したため，本被験者は経蝶形骨洞手術を受けた。Famotidine，ketorolac，acetylcysteine，mefenamic acid，pseudoephedrine hydrochloride，ipratropium bromide，levocetirizine dihydrochloride，及び hydrocortisone が投与された。同日，下垂体腫瘍は消失した。翌日（LCI699 の最終投与から 10 日後），発熱は消失した（体温の報告なし）。LCI699 の最終投与から 28 日後，本被験者は退院した。疲労は，LCI699 の投与中止時に継続中であった。

治験担当医師は，グルココルチコイド欠乏症と 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（声帯ポリープ）

被験者背景：3[redacted] 歳，女性，アジア人

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降，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。既往歴は，下垂体腫瘍摘出（経蝶形骨洞手術，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），ガンマナイフ放射線治療（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），及び中心性網膜炎であった。合併症は，血中甲状腺刺激ホルモン減少（20[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：levothyroxine sodium），高血圧（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：olmesartan medoxomil），及び糖尿病（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：Eucreas）であった。

ベースライン時（Day −4），mUFC は 347.9 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 491 nmol/L［検体採取時間：11 時 15 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。本被験者は，2015 年 8 月 5 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。本被験者は，2015 年 10 月 27 日（Visit 12）に第 2 期を終了し，第 3 期（RW 期）に移行した。

Day 228 に，LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，本被験者は声帯ポリープ（Grade 2）と診断された。声帯ポリープのため，Day 232 から LCI699 の用量を 1 mg 1 日 2 回に減量した。本被験者は，2016 年 1 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。

Day 261 に，本被験者は声帯ポリープのため入院した。翌日，本被験者は喉頭微細手術を受けた。Day 265 に，声帯ポリープは消失した（被験者は退院したが詳細の報告なし）。喉頭微細手術のため，ilaprazole 及びヨモギ（Artemisia asistica ethanol extract）が投与された。

本被験者は，2016 年 4 月 12 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。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，声帯ポリープと 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（貧血,下垂体の悪性腫瘍），投与中止に至った有害事象（下垂体の悪性腫瘍），臨床的に注目すべき有害事象（2 件目の高血圧）

被験者背景：4[redacted] 歳，女性，アジア人

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降，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。摘出された下垂体腫瘍の標本の病理学的検査で，蝶形骨洞への浸潤が認められた。免疫組織化学的検査結果で，synaptophysin の強力な陽性反応が示され，Ki-67 標識率（Ki-67 labeling index）は 3%～4%であった（高い増殖性を示す腫瘍のため，綿密な経過観察が推奨された）。下垂体照射の前治療はなかった。既往歴は，慢性副鼻腔炎，鼻茸，鼻出血，及び眼乾燥であった。合併症は，下垂体腫瘍（20[redacted] 年 [redacted] 月～，Grade 2），胃炎（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1），血管運動性鼻炎（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1），及び詳細不明の漏出性の中耳炎（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1）であった。

ベースライン時（Day −7），mUFC は 3340.3 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 676 nmol/L［検体採取時間：10 時 22 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，ヘモグロビンは 103 g/L（Grade 1，基準値：120～156 g/L），赤血球（RBC）数は 4.2×10^{12}/L（基準値：$3.9 \sim 5.2 \times 10^{12}$/L），ACTH は 33.5 pmol/L（基準値：1.1～6 pmol/L），血圧は 128/78 mmHg，ナトリウムは 145 mmol/L（基準値：135～146 mmol/L），カリウムは 4 mmol/L（基準値：3.5～5.3 mmol/L），レニンは 4.8 mU/L（基準値：4.4～46.1 mU/L），血清アルドステロンは 28 pmol/L 未満［基準値：立位で 777 pmol/L 以下（午前 8～10 時），仰臥位で 83～444 pmol/L 以下（午前 8～10 時），立位で 583 pmol/L 以下（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 ALP は 64 U/L（基準値：20～125 U/L），総ビリルビンは 6 μmol/L（基準値：最大 22 μmol/L），γ-GTP は 64 U/L（Grade 1，基準値：最大 45 U/L），AST は 32 U/L（基準値：最大 42 U/L），ALT は 27 U/L（基準値：最大 48 U/L），LDH は 278 U/L（基準値：最大 250 U/L）であった。同日の MRI で，腫瘍亜全摘後の右海綿静脈洞への浸潤を伴う残存病変が認められた。下垂体腺腫の最大径は上下径 8 mm，左右径 6.2 mm，前後径 9 mm，総体積は関心領域で 80.42 mm^3 であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 31 に，悪心（Grade 1）を発現した。Day 43 に，治験実施計画書に従って LCI699 の用量を 2 mg 1 日 2 回から 5 mg 1 日 2 回に増量した。同日，悪心は Grade 2 に悪化した。Day 56 に，AST は 134 U/L（Grade 2）で，AST 増加（Grade 2）が認められ，ALT は 86 U/L（Grade 1）で，ALT 増加（Grade 1）が認められた。同日，ALP は 116 U/L，γ-GTP は 77 U/L（Grade 1），LDH は 275 U/L，総ビリルビンは 8 µmol/L であった。Day 56 に，治験実施計画書に従って LCI699 の用量を 2 mg 1 日 2 回に減量した。Day 64 に，AST は 104 U/L（Grade 1）で，AST 増加は Grade 1 に改善した。同日，ALT は 50 U/L（Grade 1），ALP は 120 U/L，γ-GTP は 72 U/L（Grade 1），LDH は 235 U/L，総ビリルビンは 6 µmol/L であった。Day 71 に，ALT 増加は消失した（肝臓に関する臨床検査値の報告なし）。

本被験者は，　　Day 92*　　（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。同日，LCI699 の用量を 3 mg 1 日 2 回に増量した。

Day 113 に，AST は 95 IU/L（Grade 1，基準値：13～34 IU/L），γ-GTP は 104 IU/L（Grade 2，基準値：7～35 IU/L），ALP は 166 IU/L（Grade 1，基準値：37～109 IU/L）であった。Day 113 に，LCI699 が 3 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，ヘモグロビンは 77 g/L（Grade 3），RBC 数は 3.4×10^{12}/L で，本被験者は貧血（Grade 3）と診断された。翌日，本被験者は貧血のため入院し，LCI699 を休薬した。Day 115 に，貧血の原因を特定するため，本被験者は食道胃十二指腸内視鏡検査及び結腸内視鏡検査を受け，Colyte/07928201/（polyethylene glycol-KCL），pethidine，simeticone，cimetropium，lidocaine，propofol，midazolam，及び flumazenil が投与された。結腸内視鏡検査結果は正常であった。食道胃十二指腸内視鏡検査で，最近の出血又は悪性腫瘍は確認されなかった。

Day 116 に，AST は 76 IU/L（Grade 1，基準値：13～34 IU/L），γ-GTP は 94 IU/L（Grade 2，基準値：7～35 IU/L）であった。同日，腹部 CT で，肝臓にさまざまな大きさの複数の腫瘤，肝十二指腸間膜，肝門部，腹腔動脈，傍大動脈及び大動静脈領域に複数のリンパ節腫大，右側の付属器に 4.8 cm の病変（機能嚢胞性の卵巣新生物の疑い），小さな子宮筋腫，及びわずかな骨盤内の腹水が認められた。本被験者は転移（Grade 3）と診断された。貧血，転移のため，LCI699 の休薬を継続した。貧血のため，同日から ferrous sulphate exsiccated（256 mg 1 日 1 回）の投与が開始された。翌日に，AST は 105 IU/L（Grade 1，基準値：13～34 IU/L），ALP は 137 IU/L（Grade 1，基準値：37～109 IU/L），γ-GTP は 106 IU/L（Grade 2，基準値：7～35 IU/L）であった。

Day 118 に，本被験者は全身の PET（陽電子放出断層撮影）CT を受けた。同日，ヘモグロビンは低値の 71 g/L（Grade 3，基準値：117～160 g/L），RBC 数は 2.97（単位，基準値の報告なし）であった。Day 119 に，貧血，転移のため休薬中であったことから，LCI699 は投与されなかった。同日，発熱（Grade 2，体温：38.1°C）を発現した。ヘモグロビンは 77 g/L（Grade 3，基準値：117～160 g/L）で，ferrous sulfate exsiccated の用量を 512 mg 1 日 1 回に増量した。同日，貧血の原因を特定するため，本被験者は腹部超音波検査を受け，pethidine が投与された。全身の PET CT 及び腹部超音波検査で，続発性の胆嚢壁の浮腫，総肝動脈及び門脈下大静脈領域に複数のリンパ