節腫大のほか，門脈管腔の狭窄，骨転移の拡大が認められた。同日，肝生検で，転移性下垂体癌に一致する単調な細胞が認められた。本被験者は，下垂体の悪性腫瘍（Grade 3，ACTH の報告なし）と診断された。Day 113 に，ACTH は 97.5 pmol/L であった。下垂体の悪性腫瘍のため，LCI699 の投与を永続的に中止した。LCI699 の最終投与日は Day 113 であった。

LCI699 の最終投与から 7 日後，高血圧（Grade 1）を発現した。血圧は 134/89 mmHg であった（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）。同日，ヘモグロビンは 73 g/L（Grade 3，基準値：117～160 g/L）であった。本被験者は，貧血のため，赤血球濃厚液を輸血され，pheniramine を投与された。翌日，ヘモグロビンは 95 g/L（Grade 2，基準値：117～160 g/L，赤血球数の報告なし）で，貧血は Grade 2 に改善した。発熱は Grade 1 に改善した（体温：37.4°C）。貧血に対する ferrous sulphate exsiccated（512 mg 1 日 1 回）が継続投与された。LCI699 の最終投与から 9 日後，腹痛（Grade 2）が発現したが，同日，消失した。同日の MRI で，（ベースライン時と比較して）同程度の大きさの残存腫瘍が下垂体の左翼に左蝶形骨洞，左蝶形骨への浸潤を伴って認められ，頭蓋底及び上部頚椎にびまん性の濃染像が認められた（骨転移を示唆する）。翌日，高血圧は消失した（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）。同日，ヘモグロビンは 9.8 g/L（Grade 2，基準値：11.7～16 g/dL），RBC 数は 3.86（単位，基準値の報告なし）であった。LCI699 の最終投与から 11 日後，体温は 37.1°C で，発熱は消失した。

LCI699 の最終投与から 12 日後，2 件目の高血圧（Grade 3）を発現した。血圧は 171/94 mmHg であった（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）。Amlodipine besilate が投与され，同日，2 件目の高血圧は消失した。

翌日の MRI は，全脊椎，骨盤骨，胸骨，斜台部，頭蓋底の骨髄病変でびまん性及び結節性の濃染像を呈し，L4 で硬膜上腔及び神経孔への骨外性伸展，左 L4 神経根の浸潤，T5 で皮質骨面の上位終板の不連続性が認められ，病理学的に骨折が示唆された。LCI699 の最終投与から 17 日後，本被験者は退院した。LCI699 の投与中止後，下垂体癌に対して temozolomide が投与された。

LCI699 の投与中止時点で，貧血，下垂体の悪性腫瘍，AST 増加，悪心，複数の転移は継続中であった。貧血の転帰は改善，転移を伴う下垂体癌の転帰は変化なしの状態と報告された。

治験担当医師は，貧血，下垂体の悪性腫瘍，2 件目の高血圧と 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（腟出血）

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。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，高コレステロール血症，視野欠損であった。合併症は，骨粗鬆症（20[redacted]年～，Grade 1），尿管結石症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，

Grade 2），体部白癬（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，Grade 2），眼乾燥（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 1）であった。

ベースライン時（Day −7），mUFC は 348.7 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 431 nmol/L［検体採取時間：11 時 25 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，ヘモグロビンは高値の 157 g/L（基準値：120～156 g/L），エストロンは 166 pmol/L（基準値は卵巣周期によって異なる），エストラジオールは 128 pmol/L（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，2017 年 5 月 18 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

Day 158 に，LCI699 が 3 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，膣出血（Grade 2，ヘモグロビンの報告なし）が発現した。膣出血を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。Day 167 に，本被験者は月経過多（Grade 1）と診断された。Day 176 に，ヘモグロビンは 149 g/L，エストロンは 277 pmol/L，エストラジオールは 139 pmol/L であった。本被験者は，2017 年 8 月 10 日（Visit 12）に第 2 期を終了し，第 3 期（RW 期）に移行した。

Day 198 に，子宮内膜生検で子宮内膜ポリープが認められた。Day 205 に，治験実施計画書に従って LCI699 の用量を 3 mg 1 日 1 回に減量した。同日，本被験者は入院し，子宮鏡検査で子宮頚管拡張及び掻爬を実施した（検査結果の報告なし）。Pipazetate，drospirenone-ethinylestradiol betadex clathrate（月経過多），ketorolac tromethamine，及び arginine hydrochloride-ibuprofen（子宮頚管拡張及び掻爬の疼痛管理）が投与された。Day 206 に，膣出血が消失し（ヘモグロビンの報告なし），本被験者は退院した。Day 211 に，ヘモグロビンは 140 g/L であった。Day 239 に，ヘモグロビンは 141 g/L，エストロンは 196 pmol/L，エストラジオールは 81 pmol/L であった。本被験者は，2017 年 10 月 12 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 に，月経過多は消失した。同日，ヘモグロビンは 138 g/L，エストロンは 178 pmol/L，エストラジオールは 88 pmol/L であった。

本被験者は，2018 年 1 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。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，月経過多の原因が子宮内膜ポリープであると報告した。治験担当医師は，膣出血と 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（2 件目の胃腸炎），臨床的に注目すべき有害事象（高血圧）

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おらず，下垂体への照射も受けていなかった（de Novo）。既往歴は，高血圧（20[redacted]年～，Grade 1）及び骨粗鬆症（20[redacted]年～，Grade 2）であった。

ベースライン時（Day −2），mUFC は 823.3 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血圧は 161/104 mmHg，カリウムは 4 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），レニンは 1.96 MIU/L 未満（基準値：4.4～46.1 MIU/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：最大 454.999 pmol/L），血清アルドステロンは 59 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 1，血清中コルチゾールは 442 nmol/L［検体採取時間：10 時 40 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 5 に，頭痛を発現した。

本被験者は，2015 年 12 月 2 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

Day 107 に，足首に浮腫（末梢性浮腫，Grade 1）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 113 に，カリウムは 4 mmol/L，ナトリウムは 144 mmol/L であった。Day 123 に，1 件目の胃腸炎（Grade 1）が発現したが，翌日，消失した。Day 141 に，LCI699 が 20 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，合併症であった高血圧が Grade 3 に悪化した。座位の血圧は 143/100 mmHg（ Day 15* 及び Day 113* の血圧 141/98 mmHg と比較），ナトリウムは 143 mmol/L，カリウムは 4.1 mmol/L であった（レニン，血清 11-デオキシコルチコステロン，血清アルドステロンの報告なし）。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 169 に，カリウムは 4 mmol/L，ナトリウムは 144 mmol/L，レニンは 2.1 MIU/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 4449 pmol/L，血清アルドステロンは 55 pmol/L 未満であった。

本被験者は，2016 年 2 月 24 日（Visit 12）に第 2 期を終了し，第 3 期（RW 期）に移行した。Day 225 に，高血圧に対して nifedipine（30 mg 1 日 1 回）が投与された。本被験者は，2016 年 5 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。本被験者は，2016 年 8 月 10 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 359 に，頭痛は消失した。Day 395 に，nifedipine の用量を 60 mg 1 日 1 回に増量し，Day 422 に投与を中止した。

Day 421 に，LCI699 が 30 mg 1 日 2 回の用量で投与された。翌日，2 件目の胃腸炎（Grade 3）と診断された。CRP は 1 mg/L 未満（基準値：10 mg/L 未満），カリウムは 3.3 mmol/L（基準値：3.5～5.1 mmol/L）で，結果的に本被験者は入院した（入院日は不明）。Saline infusion（sodium chloride）が投与された。2 件目の胃腸炎を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。翌日，2 件目の胃腸炎は消失した。被験者は退院したが詳細の報告はなかった。Day 428 に，頭痛（Grade 1）を再び発現した。Day 487 に，高血圧に対して eplerenone（25 mg 1 日 1 回）が投与

＊新薬承認情報提供時に置き換え

された。Day 505 に，eplerenone の用量を 50 mg 1 日 1 回に増量し，Day 653 に投与を中止した。Eplerenone（50 mg 1 日 1 回）の投与を再開し，データカットオフ日まで継続した。

Day 841 に，血圧は 170/112 mmHg，カリウムは 3.5 mmol/L，ナトリウムは 143 mmol/L，レニンは低値の 3.4 MIU/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは高値の 21274 pmol/L，血清アルドステロンは 28 pmol/L 未満であった。データカットオフ日時点で，高血圧，頭痛，末梢性浮腫は継続中であった。ナトリウムとカリウムは，データカットオフ日までの治験期間を通じて基準値内の値であった。

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，高血圧と LCI699 との関連をありと判断した。治験担当医師は，2 件目の胃腸炎と 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（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：2[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，腹腔鏡による副腎摘除，幽門狭窄，鼡径ヘルニア，転移を伴う甲状腺髄様癌，甲状腺摘除，頚部，舌骨上筋，及び縦隔のリンパ節廓清，右足の不全単麻痺，左足の中足骨折，多発性内分泌腫瘍症 2 型であった。合併症は，甲状腺機能低下症（19[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：levothyroxine），副甲状腺機能低下症（19[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：calcitriol）であった。

ベースライン時（Day −3），mUFC は 2156.7 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 549 nmol/L［検体採取時間：8 時 20 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，血糖は 4.5 mmol/L（基準値：3.9～6.4 mmol/L），ナトリウムは 143 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），マグネシウムは 0.84 mmol/L（基準値：0.6～1 mmol/L），リン酸塩は 1.58 mmol/L（基準値：0.8～1.45 mmol/L），血中クレアチニンは 78 µmol/L（基準値：71～115 µmol/L），ヘモグロビンは 153 g/L（基準値：138～172 g/L），血圧は 128/91 mmHg，体重は 80.6 kg であった。同日，カルシウムは 1.91 mmol/L（Grade 2，基準値：2.12～2.56 mmol/L）で，低カルシウム血症（Grade 2）が認められた。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。低カルシウム血症に対して，Day 5 から calcium carbonate（500 mg 1 日 2 回）が投与された。Day 15 に，細菌尿（Grade 1）を発現した。Day 71 に，口内乾燥，食欲減退，腹部膨満（いずれも Grade 1）を発現した。Day 84 に，低カルシウム血症は消失した（カルシウムの報告なし）。

本被験者は，　Day 85*　（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。同日，カルシウムは 3.34 mmol/L（Grade 3）で，高カルシウム血症（Grade 3）が認められた。Day 92 に，治験

＊新薬承認情報提供時に置き換え

実施計画書に従ってLCI699の用量を30 mg 1日2回から20 mg 1日2回に減量した。Day 100に，高カルシウム血症は消失した（カルシウムの報告なし）。Day 101に，悪心（Grade 1）を発現した。Day 106に，左下肢の創傷感染（Grade 1）を発現したが，Day 113に消失した。Day 115に，体重は73.5 kgで，体重減少（Grade 1）が認められた。同日，血中クレアチニンは高値の235 µmol/L（Grade 2），ヘモグロビンは低値の123 g/L（Grade 1）であった。詳細不明の有害事象のため，Day 116からLCI699の用量を10 mg 1日2回に減量した。Day 121に，悪心は消失した。Day 121に，LCI699が10 mg 1日2回の用量で投与された。翌日，カルシウムは高値の3.51 mmol/L（基準値：2.20～2.65 mmol/L）で，嘔吐（Grade 2），急性副腎皮質機能不全（Grade 3）を発現し，本被験者は入院した（血圧，血糖，血清中コルチゾール，mUFC，他の電解質の報告なし）。同日，血中クレアチニンは高値の274 U/L（基準値：65～115 U/L），ヘモグロビンは低値の6 mmol/L（基準値：8.6～10.5 mmol/L）であった。急性副腎皮質機能不全のため，同日，LCI699の用量を10 mg 1日1回に減量し，翌日，休薬した。Day 123に，嘔吐は消失した。急性副腎皮質機能不全に対して，hydrocortisone（静注及び経口）及びsodium chlorideが投与された。Day 127に，急性副腎皮質機能不全は消失した（血圧，血糖，血清中コルチゾール，mUFC，電解質の報告はなく，退院の詳細の報告もなし）。Day 141に，口内乾燥，食欲減退，腹部膨満は消失した。同日，LCI699の用量を2 mg 1日2回に減量して，投与を再開した。

本被験者は，2016年11月7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1月16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4月25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。データカットオフ日時点で，体重減少，細菌尿は継続中であった。治験担当医師は，急性副腎皮質機能不全と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（2件のグルココルチコイド欠乏症），臨床的に注目すべき有害事象（2件のグルココルチコイド欠乏症）

被験者背景：6[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，脳血管発作（2回，clopidogrelの予防的投与），子宮摘出，股関節形成，高コレステロール血症であった。合併症は，高血圧（19[redacted]年～，Grade 3，使用薬剤：nifedipine，valsartan），右腕の不全単麻痺（20[redacted]年[redacted]月～，Grade 1），糖尿病（20[redacted]年[redacted]月～，Grade 2，使用薬剤：glimepiride，metformin hydrochloride）であった。

ベースライン時（Day −3），mUFCは1542.3 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは944 nmol/L［検体採取時間：9時10分，基準値：127～567 nmol/L（午前8～10時），50～375 nmol/L（午後4～6時）］，尿中遊離コルチゾールは410 mcg/日（基準値：4～50 mcg/

日），カルシウムは 2.24 mmol/L（基準値：2.12～2.56 mmol/L），血糖は 12.8 mmol/L（Grade 2，基準値：3.9～6.9 mmol/L），マグネシウムは 0.66 mmol/L（基準値：0.6～1 mmol/L），リン酸塩は 0.95 mmol/L（基準値：0.7～1.4 mmol/L），カリウムは 3.3 mmol/L（Grade 1，基準値：3.5～5.3 mmol/L），ナトリウムは 140 mmol/L（基準値：135～146 mmol/L），血圧は 136/87 mmHg であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 29 に，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，倦怠感，悪心，食欲減退を発現し，1 件目の低コルチゾール症（グルココルチコイド欠乏症，Grade 3）が認められたため，本被験者は入院した（mUFC，血清中コルチゾール，血糖，電解質，血圧の報告なし）。同日，尿検査で異常が認められ（電解質 4+），尿中遊離コルチゾールは 4 nmol/日であった。Day 41 に，尿路感染（Grade 2）を発現した。グルココルチコイド欠乏症のため，同日から LCI699 を休薬した。グルココルチコイド欠乏症に対して hydrocortisone（静注），sodium chloride，尿路感染に対して nitrofurantoin が投与された。Day 43 に，血清中コルチゾールは 149 nmol/L（検体採取時間：8 時 00 分），血糖は 4.6 mmol/L，カルシウムは 2.08 mmol/L（Grade 1），マグネシウムは 0.56 mmol/L（Grade 1），カリウムは 3.8 mmol/L，ナトリウムは 140 mmol/L，血圧は 149/90 mmHg であった。Day 47 に，尿路感染は消失した。Day 48 に，グルココルチコイド欠乏症が消失し，本被験者は退院した（mUFC，血清中コルチゾール，血糖，電解質，血圧の報告なし）。Day 57 に，mUFC は 26.3 nmol/日，血清中コルチゾールは 163 nmol/L（検体採取時間：9 時 35 分），血糖は 7.5 mmol/L（Grade 1），カルシウムは 2.3 mmol/L（Grade 1），マグネシウムは 0.76 mmol/L，リン酸塩は 1.25 mmol/L，カリウムは 3.7 mmol/L，ナトリウムは 141 mmol/L，血圧は 114/70 mmHg であった。本被験者は，2017 年 1 月 26 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

Day 114 に，LCI699 の用量を 2 mg 1 日 2 回に減量して，投与を再開した。Day 132 に，右足の筋痙縮，悪心，食欲減退（いずれも Grade 1）を発現した。Day 141 に，mUFC は 8.6 nmol/日，血清中コルチゾールは 130 nmol/L（検体採取時間：9 時 50 分），血糖は 7.7 mmol/L（Grade 1），カルシウムは 2.42 mmol/L，マグネシウムは 0.7 mmol/L，リン酸塩は 1.25 mmol/L，カリウムは 4 mmol/L，ナトリウムは 138 mmol/L，血圧は 115/68 mmHg であった。Day 145 に，LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，倦怠感を呈し，2 件目の低コルチゾール症（グルココルチコイド欠乏症，Grade 3）が認められたため，本被験者は入院した。同日，血清中コルチゾールは 108 mmol/L（検体採取時間の報告なし，基準値：200～700 mmol/L）であった（mUFC，血糖，電解質，血圧の報告なし）。2 件目のグルココルチコイド欠乏症のため，Day 146 から LCI699 を休薬した。2 件目のグルココルチコイド欠乏症に対して hydrocortisone（静注）が投与された。Day 148 に，悪心，2 件目のグルココルチコイド欠乏症は消失した（mUFC，血清中コルチゾール，血糖，電解質，血圧の報告なし）。同日，食欲減退は消失した。被験者は退院したが詳細の報告はなかった。

本被験者は，2017 年 4 月 21 日（Visit 12）に第 2 期を終了し，第 3 期（RW 期）に移行した。Day 184 に，LCI699 の用量を 1 mg 1 日 1 回に減量して，投与を再開した。本被験者は，2017 年 7 月 5 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 10 月 5 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，筋痙縮は継続中であった。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，2 件の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。

被験者番号[redacted]一重篤な有害事象（1 件目のグルココルチコイド欠乏症），臨床的に注目すべき有害事象（低カリウム血症，2 件のグルココルチコイド欠乏症）

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，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，鼻中隔穿孔，胃バイパス，肺塞栓症，腎結石症，臍帯ヘルニア，成長ホルモン欠乏症，及び喘息であった。合併症は，高血圧（20[redacted] 年～，Grade 3，使用薬剤：metoprolol，amlodipine），うつ病（20[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：paroxetine），胸やけ（20[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：pantoprazole sodium sesquihydrate），及び肥満（19[redacted] 年～，Grade 3）であった。

Day −21 に，右股関節痛（関節痛，Grade 1）を発現した。ベースライン時（Day −7），mUFC は 612.3 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 1115 nmol/L［検体採取時間：8 時 25 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，ナトリウムは 137 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），カルシウムは 2.14 mmol/L（基準値：2.12～2.56 mmol/L），リン酸塩は 0.70 mmol/L（基準値：0.8～1.45 mmol/L），マグネシウムは 1 mmol/L（基準値：0.6～1 mmol/L），血糖は 4.7 mmol/L（基準値：3.9～6.4 mmol/L），血清アルドステロンは 52 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 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），レニンは 10.2 mIU/L，血圧は 147/94 mmHg であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 15 に，疲労（Grade 1）を発現した。Day 28 に，間欠性頭痛を発現した。Day 37 に，筋肉痛（Grade 1）を発現した。Day 43 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。同日の mUFC は 348.6 nmol/日，Day 57 の mUFC は 63.1 nmol/日であった。Day 61 に，LCI699 が 10 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，悪心，嘔吐，下痢（Grade 1），及び労作性呼吸困難（Grade 2）を発現し，本被験者は低コルチゾール症（1 件目のグルココルチコイド欠乏症，Ggrade 3）のため入院した（mUFC，血清中コルチゾー

ル，血糖，血圧の報告なし）。同日の臨床検査で，CPK は 24 mg/L に上昇し，Grade 2 であった（基準値：10 mg/L 未満）。Day 66 まで hydrocortisone（静注），Day 70 まで hydrocortisone（経口）が投与された。1 件目のグルココルチコイド欠乏症のため，Day 62 から LCI699 を休薬した。Day 63 に，カリウムは 2.8 mmol/L（Grade 3）で，低カリウム血症（Grade 3）が認められた（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，ナトリウム，血圧の報告なし）。Potassium chloride が投与された。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なかった。Day 66 に，下痢は消失した。Day 67 に，低カリウム血症は消失した（カリウム，ナトリウム，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，血圧の報告なし）。Day 70 に，LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で再開された。Day 71 に，グルココルチコイド欠乏症，労作性呼吸困難が消失し，本被験者は退院した。同日，mUFC は 2067.5 nmol/日，血糖は 4.3 mmol/L，ナトリウムは 140 mmol/L，カリウムは 3.8 mmol/L，マグネシウムは 0.96 mmol/L，カルシウムは 2.12 mmol/L，血清中コルチゾールは 883 nmol/L（検体採取時間：8 時 20 分），血圧は 104/67 mmHg であった。

本被験者は，2017 年 6 月 14 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 9 月 4 日（Visit 12）に第 2 期を終了し，第 3 期（RW 期）に移行した。Day 230，関節痛は消失した。翌日，右下肢痛（四肢痛，Grade 2）を発現した。本被験者は，2017 年 11 月 15 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 330，胃腸炎（Grade 1）を発現した。Day 331，LCI699 が 10 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，低コルチゾール症（2 件目のグルココルチコイド欠乏症，Grade 2）を発現した（mUFC，血清中コルチゾール，血糖，血圧の報告なし）。hydrocortisone が経口投与された。2 件目のグルココルチコイド欠乏症のため，Day 332 から LCI699 を休薬した。同日，胃腸炎は消失した。翌日，2 件目のグルココルチコイド欠乏症は消失したため（mUFC，血清中コルチゾール，電解質，血糖，血圧の報告なし），同日から LCI699 の投与を 10 mg 1 日 2 回の用量で再開した。Day 337 に，血清中コルチゾールは 486 nmol/L（検体採取時間：10 時 30 分），カルシウムは 2.12 mmol/L，血糖は 4.4 mmol/L，マグネシウムは 0.86 mmol/L，リン酸塩は 0.8 mmol/L，カリウムは 4.1 mmol/L，ナトリウムは 138 mmol/L，血圧は 122/81 mmHg であった。

本被験者は，2018 年 2 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，疲労，筋肉痛，四肢痛，頭痛は継続中であった。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，2 件の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，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（低カリウム血症，副腎機能不全，呼吸障害），投与中止に至った有害事象（低カリウム血症，副腎機能不全），臨床的に注目すべき有害事象（高血圧，低カリウム血症，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，食道手術，腹部線維腫手術（筋腫核出術），及び右側卵管卵巣摘除であった。合併症は，高血圧（20[redacted]年～，Grade 3，使用薬剤：valsartan，doxazosin，furosemide，spironolactone），肥満（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 4），睡眠時無呼吸症候群（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 2），閉経（2010 年～，Grade 1），呼吸障害（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 2），無気肺（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 1），変形性膝関節症（変形性関節症，20[redacted]年[redacted]月～，Grade 2，使用薬剤：metamizole，etoricoxib），左脚ブロック（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 1），2 型糖尿病（20[redacted]年[redacted]月～，Grade 2，使用薬剤：metformin，liraglutide），末梢血管障害（20[redacted]年～，Grade 2），痔核（20[redacted]年[redacted]月～，Grade 1），貧血（20[redacted]年[redacted]月～，Grade 2，使用薬剤：ferrous sulphate），高尿酸血症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 1，使用薬剤：allopurinol），及び高トリグリセリド血症（20[redacted]年[redacted]月～，Grade 1，使用薬剤：fenofibrate）であった。

ベースライン時（Day −7），mUFC は 268.6 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 789 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）］，カリウムは 4.1 mmol/L（基準値：3.5～5.3 mmol/L），ナトリウムは 145 mmol/L（基準値：135～146 mmol/L），カルシウムは 2.33 mmol/L（基準値：2.12～2.56 mmol/L），マグネシウムは 0.8 mmol/L（基準値：0.6～1 mmol/L），血糖は 6.3 mmol/L（基準値：3.9～6.9 mmol/L），血圧は 171/98 mmHg，レニンは 1.96 mU/L 未満（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 111 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）］，ACTH は 2.9 pmol/L（基準値：1.1～6 pmol/L）であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 79 に，LCI699 が 10 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，合併症であった高血圧の状態は Grade 3 を継続し（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），緊張性頭痛（Grade 1）及び消化不良（Grade 1）を発現した。Day 84 に，血圧は 190/103 mmHg 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。Hydralazine，amlodipine が投与され，valsartan，doxazosin，spironolactone，及び furosemide が継続投与された。Day 84 から，LCI699 の用量を 10 mg 1 日 2 回から 20 mg 1 日 2 回に増量した。Day 86 に，上腹部痛及び腹部不快感（いずれも Grade 1）を発現した。

Day 91 に，LCI699 が 20 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，カリウムは 2.7 mmol/L（Grade 3）で，低カリウム血症（Grade 4）が認められたため，本被験者は入院した。同日，血圧は 135/80 mmHg，ナトリウムは 142 mmol/L，血清アルドステロンは 788 pmol/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 17007 pmol/L で（レニンの報告なし），高血圧，緊張性頭痛は消失した。

同日，mUFC は 24.9 nmol/日，血清中コルチゾールは 163 nmol/L（検体採取時間：10 時 30 分）であった。本被験者は，2016 年 1 月 12 日（Visit 9）に第 1 期を終了した。

Day 92 から，発熱（Grade 1，体温：37～38°C 超），嘔吐（Grade 1）を発現した。低カリウム血症のため，Day 95 に LCI699 を休薬した。Day 97，ACTH は 82.1 pmol/L，ナトリウムは 144 mmol/L，カリウムは 2.7 mmol/L（Grade 3），カルシウムは 2.35 mmol/L，マグネシウムは 0.47 mmol/L（Grade 2），血糖は 5.9 mmol/L で（血圧，mUFC，血清中コルチゾールの報告なし），本被験者は副腎機能不全（Grade 3）と診断され，合併症であった呼吸障害が Grade 3 に悪化したため入院した。胸部 X 線で，軽度の心拡大，慢性気管支疾患，及び心後腔の浸潤が認められた。呼吸障害を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。低カリウム血症，副腎機能不全のため，LCI699 の投与を永続的に中止した。LCI699 の最終投与日は Day 94 であった。呼吸障害に対して酸素及び furosemide，低カリウム血症に対して potassium chloride（経口）及び potassium（静注），副腎機能不全に対して di-hydrocortisone sodium phosphate（静注）が投与された。LCI699 の最終投与から 4 日後，発熱，嘔吐は消失した（体温の報告なし）。LCI699 の最終投与から 10 日後，上腹部痛，腹部不快感，低カリウム血症，副腎機能不全，呼吸障害が消失し（mUFC，血清中コルチゾール，ACTH，血糖，電解質，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，血圧の報告なし），本被験者は退院した。LCI699 の最終投与から 25 日後，血清中コルチゾールは 389 nmol/L（検体採取時間：10 時 25 分），mUFC は 235.3 nmol/日，血圧は 143/85 mmHg，カルシウムは 2.46 mmol/L，血糖は 3.8 mmol/L（Grade 1），マグネシウムは 0.7 mmol/L，リン酸塩は 1.27 mmol/L，カリウムは 4.1 mmol/L，ナトリウムは 142 mmol/L，レニンは 12 mU/L，ACTH は 15.8 pmol/L であった。

本被験者は，上記事象のため治験を中止し，最終来院は LCI699 の最終投与から 81 日後であった。治験担当医師は，副腎機能不全，低カリウム血症と LCI699 との関連をありと判断した。治験担当医師は，高血圧，呼吸障害と 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（1 件目の副腎機能不全，インフルエンザ様疾患），臨床的に注目すべき有害事象（3 件目の低カリウム血症，2 件の副腎機能不全）

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，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，血中コレステロール増加（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2），高血圧（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 3，使用薬剤：amlodipine，enalapril），低カリウム血症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，使用薬剤：potassium chloride），低マグネシウム血症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1）であった。

ベースライン時（Day −4），mUFC は 1245.5 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 657 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）］，ACTH は 19.5 pmol/L（基準値：1.1～6 pmol/L），血清 11-デオキシコルチゾールは 2.76 nmol/L（基準値：1.48 nmol/L 以下），カルシウムは 2.19 mmol/L（基準値：2.12～2.56 mmol/L），マグネシウムは 0.8 mmol/L（基準値：0.6～1 mmol/L），リン酸塩は 1.03 mmol/L（基準値：0.8～1.45 mmol/L），カリウムは 3.7 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），血糖は 4.1 mmol/L（基準値：3.9～6.4 mmol/L），血清アルドステロンは 45 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 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），血圧は 136/92 mmHg であった。同日の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 6.1 mm，左右径 8.5 mm，前後径 8.1 mm，腫瘍体積は関心領域で 156.08 mm^3，3D 最大値で 219.9 mm^3 であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 17 に，血清 11-デオキシコルチゾールが 16.7 nmol/L で，血清 11-デオキシコルチゾール上昇（ホルモン値異常，Grade 1）が認められた。Day 24 に，LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。Day 43 に，カリウムは 3.4 mmol/L（Grade 1），ナトリウムは 143 mmol/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 9351 pmol/L，血圧は 155/104 mmHg で（Day 43 及びベースライン時のレニンの報告なし），低カリウム血症が Grade 2 に悪化した。Spironolactone 及び potassium chloride が投与された。Day 58 に，LCI699 が 10 mg 1 日 2 回の用量で投与された。Day 73 に，カリウムは 3.2 mmol/L（Grade 1），ナトリウムは 143 mmol/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 12740 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，2015 年 7 月 16 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

Day 115 に，カリウムは 4 mmol/L，ナトリウムは 141 mmol/L，血圧は 146/91 mmHg で（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），低カリウム血症は消失した。本被験者は，2015 年 10 月 6 日（Visit 12）に第 2 期を終了し，第 3 期（RW 期）に移行した。

Day 213 に，カリウムは 3 mmol/L（Grade 1），ナトリウムは 143 mmol/L，血圧は 146/99 mmHg で（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），低カリウム血症は Grade 2 に悪化した。Potassium chloride が投与され，spironolactone が継続投与された。Day 241 に，カリウムは 3.8 mmol/L，ナトリウムは 140 mmol/L，レニンは 4.6 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，血清 11-デオキシコルチコステロンは 30686 pmol/L，血圧は 139/87 mmHg で，2 件目の低カリウム血症は消失した。本被験者は，2015 年 12 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 283 に，LCI699 が 15 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，カリウムは 3.3 mmol/L（Grade 1），ナトリウムは 141 mmol/L，血圧は 154/96 mmHg で（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），低カリウム血症（3 件目）は Grade 2 に悪化した。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なかった。Spironolactone が継続投与された。Day 289 に，LCI699 が 35 mg（朝 15 mg，夕 20 mg）の用量で投与された。翌日，LCI699 が 20 mg 1 日 2 回の用量で投与された。本被験者は，2016 年 3 月 24 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 368 に，LCI699 が 20 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，カリウムは 2.8 mmol/L（Grade 3），ナトリウムは 143 mmol/L，血圧は 144/97 mmHg で（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），3 件目の低カリウム血症は Grade 3 に悪化した。3 件目の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なかった。potassium chloride が投与され，spironolactone が継続投与された。Day 387 に，カリウムは 4.08 mmol/L（基準値：3.5～5.1 mmol/L）で（ナトリウム，血清アルドステロン，血清 11-デオキシコルチコステロン，レニンの報告なし），3 件目の低カリウム血症は消失した。

Day 411 に，上気道感染（Grade 2）を発現したが，Day 413 に消失した。Day 420 に，LCI699 が 20 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，無症候性の低コルチゾール症（グルココルチコイド欠乏症，Grade 1）を発現した（血清中コルチゾール，電解質，血糖，血圧の報告なし）。Day 423 に，mUFC は 7 nmol/日，血清中コルチゾールは 28 nmol/L（検体採取時間：9 時 05 分），ACTH は 364.3 pmol/L，血清 11-デオキシコルチゾールは 99.62 nmol/L，カルシウムは 2.29 mmol/L，マグネシウムは 0.69 mmol/L，リン酸塩は 1.33 mmol/L，カリウムは 3.7 mmol/L，ナトリウムは 139 mmol/L，血糖は 4.1 mmol/L，血圧は 118/76 mmHg であった。同日，レニンは 5.6 mU/L，血清アルドステロンは 72 pmol/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 21607 pmol/L であった。同日，子宮不正出血（子宮出血，Grade 2）を発現した。Day 436 に，LCI699 の用量を 35 mg/日（朝 20 mg，夕 15 mg）に減量し，翌日，グルココルチコイド欠乏症のため，15 mg 1 日 2 回にさらに減量した。

Day 505 に，LCI699 が 15 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，疲労（Grade 2）を発現したが，グルココルチコイド欠乏症は消失した（血清中コルチゾール，血清 11-デオキシコルチゾール，血圧，血糖，mUFC，ACTH，電解質の報告なし）。翌日に，本被験者は 1 件目の副腎機能不全（Grade 2）と診断された（mUFC，血清中コルチゾール，電解質，血圧の報告なし）。同日，1 件目の副腎機能不全，疲労のため，LCI699 の用量を 15 mg/日（朝 15 mg）に減量した。1 件目の副腎機能不全に対する治療の報告はなかった。Day 507 に，悪心，嘔吐，食欲減退（いずれも Grade 1）を発現し，疲労，1 件目の副腎機能不全のため，LCI699 の用量を 10 mg 1 日 2 回に減量した。同日，血清中コルチゾールは 144 nmol/L（検体採取時間：9 時 00 分），ACTH は 407.4 pmol/L，血清 11-デオキシコルチゾールは 59.65 nmol/L，カルシウムは 2.17 mmol/L，マグネシウムは 0.74 mmol/L，リン酸塩は 1.34 mmol/L，カリウムは 4 mmol/L，ナトリウムは 137 mmol/L，血糖は 3.9 mmol/L，血圧は 127/81 mmHg，脈拍数は 72 bpm，体温は 36°C であった。Day 521 に，LCI699 が 10 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，頭痛を発現し，1 件目の副腎

機能不全は Grade 3 に悪化した（血清中コルチゾール，血清 11-デオキシコルチゾール，血圧，血糖，mUFC，ACTH，電解質の報告なし）。Day 522 に，本被験者は 1 件目の副腎機能不全のため入院した。同日，1 件目の副腎機能不全のため，LCI699 を休薬した。prednisolone が投与された。Day 523 に，頭痛は消失した。翌日，疲労，1 件目の副腎機能不全が消失し，本被験者は退院した（血清中コルチゾール，血清 11-デオキシコルチゾール，血圧，血糖，mUFC，ACTH，電解質の報告なし）。Day 526 に，悪心，嘔吐は消失した。Day 535 に，mUFC は 763.6 nmol/日であった。同日，食欲減退は消失した。Day 542 に，LCI699 の用量を 2 mg 1 日 2 回に減量して，投与を再開した。

Day 567 に，LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，本被験者は咳嗽を伴って発熱し，インフルエンザ様疾患（Grade 2）と診断された。Day 570 に，本被験者は入院し，インフルエンザ様疾患のため，LCI699 を休薬した。A 型インフルエンザ及び B 型インフルエンザの PCR（ポリメラーゼ連鎖反応）検査結果は陰性で，WBC 数は 8950 cell/mm^3 であった。Bromhexine，tramadol，oseltamivir，ceftriaxone，dextromethorphan，及び roxithromycin が投与された。Day 576 に，インフルエンザ様疾患が消失し，本被験者は退院した。同日，LCI699 の投与を 2 mg 1 日 1 回の用量で再開した。

Day 591 に，ACTH は 1109.8 pmol/L で，血中コルチコトロピン増加（Grade 2）が認められた。Day 675 に，LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，2 件目の副腎機能不全（Grade 2）を発現した。同日，mUFC は 26.1 nmol/日，血清中コルチゾールは 279 nmol/L（検体採取時間：8 時 45 分），ACTH は 571.2 pmol/L，血清 11-デオキシコルチゾールは 25.38 nmol/L，カルシウムは 2.2 mmol/L，マグネシウムは 0.76 mmol/L，リン酸塩は 1.25 mmol/L，カリウムは 3.6 mmol/L，ナトリウムは 136 mmol/L，血糖は 4.3 mmol/L，血圧は 139/93 mmHg であった。翌日，下垂体腺腫の巨大腫瘤（下垂体の良性腫瘍，Grade 1）と診断された。2 件目の副腎機能不全，下垂体の良性腫瘍，血中コルチコトロピン増加のため，Day 683 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 回に減量した。2 件目の副腎機能不全に対する治療の報告はなかった。Day 757，2 件目の副腎機能不全は消失した。同日，mUFC は 47.9 nmol/日，血清中コルチゾールは 519 nmol/L（検体採取時間：8 時 25 分），ACTH は 1354 pmol/L，カルシウムは 2.3 mmol/L，マグネシウムは 0.76 mmol/L，リン酸塩は 1.15 mmol/L，カリウムは 4 mmol/L，ナトリウムは 135 mmol/L，血糖は 4.2 mmol/L，血圧は 126/86 mmHg であった。

Day 842 の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 10.4 mm，左右径 12.6 mm，前後径 11.3 mm，腫瘍体積は関心領域で 608.76 mm^3，3D 最大値で 775.3 mm^3 であった。Day 1011，ACTH は 1613.9 pmol/L であった。Day 1033 に，下垂体の良性腫瘍，血中コルチコトロピン増加のため，LCI699 の用量を 1 mg 1 日 2 回から 1 mg 1 日 1 回に減量した。データカットオフ日時点で，ホルモン値異常（Day 591 の血清 11-デオキシコルチゾールは 32.02 nmol/L），子宮出血，血中コルチコトロピン増加，下垂体の良性腫瘍は継続中であった。

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 件目の低カリウム血症，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，インフルエンザ様疾患と 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（肺水腫，下垂体腫瘍，鼻出血，第 6 脳神経麻痺），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（高血圧）

被験者背景：6[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，甲状腺機能低下症，子宮内膜癌，末梢性ニューロパチー，及び閉経後出血であった。合併症は，うつ病（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：bupropion hydrochloride），2 型糖尿病（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1，使用薬剤：glibenclamide，metformin hydrochloride），高トリグリセリド血症（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：fenofibrate），筋痙縮［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1，使用薬剤：folic acid（iron+vitamins NOS）］，片頭痛［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1，使用薬剤：Thomapyrin N（acetaminophen，aspirin，caffeine），ibuprofen，paracetamol］，睡眠時無呼吸症候群（Grade 1，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，使用薬剤：CPAP），高血圧（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：hydrochlorothiazide，lisinopril），肥満（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 3），近位筋力低下（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），遺伝性非腺腫性大腸癌症候群（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），高脂血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），筋肉痛（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），下肢静脈血栓症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 2，使用薬剤：enoxaparin sodium，bandages），凝固第 VIII 因子量増加（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），凝固亢進（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），日常活動における個人の自立の喪失（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），手の振戦，協調運動異常（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，いずれも Grade 1），胆石症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），良性単クローン性高 γ グロブリン血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），舌の運動障害（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），慢性及び再発性の下肢の浮腫（末梢性浮腫，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），及びクッシング様外観（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1）であった。

ベースライン時（Day −7），ACTH は 184 ng/L（基準値：5～27 ng/L），カリウムは 4.5 mmol/L（基準値：3.5～5.3 mmol/L），血清中コルチゾールは 30.1 μg/dL［検体採取時間：8 時 24 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）］，血圧は 131/78 mmHg，ナトリウムは 138 mmol/L（基準値：135～146 mmol/L），レニンは 42 microIU/mL（基準値：4.4～46.1 microIU/mL），血清 11-デオキシコルチコステロンは 16 ng/dL 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 55 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 −4 の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 12.5 mm，左右径

12.9 mm，前後径 12.5 mm，体積は関心領域で 1085.1 mm^3 であった。mUFC は 123.4 mcg/24 hr（基準値：4～50 mcg/24 hr）であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 71 に，LCI699 が 15 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，血圧は 166/91 mmHg で，合併症であった高血圧は Grade 3 に悪化した。同日，カリウムは 3.3 mmol/L（Grade 1）で，低カリウム血症（Grade 2）が認められた。同日，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）。Day 85 に，血圧は 165/97 mmHg，カリウムは 3.8 mmol/L，ナトリウムは 145 mmol/L，レニンは低値の 2.9 microIU/mL，血清 11-デオキシコルチコステロンは 480 ng/dL，血清アルドステロンは 28 pmol/L 未満であった。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。metoprolol tartrate，spironolactone が投与され，hydrochlorothiazide 及び lisinopril が継続投与された。本被験者は，2016 年 1 月 5 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

Day 137 に，非湿性咳嗽（Grade 1）及び後鼻漏（上気道咳症候群，Grade 1）を発現した。Day 139 に，間欠熱（Grade 1）を発現した。Day 141 に，カリウムは 3.4 mmol/L（Grade 1）であった。Day 144 に，LCI699 が 20 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，本被験者はうっ血性心不全（Grade 2）及び肺水腫（Grade 3）と診断された。症状が悪化し，Day 151 に，うっ血性心不全及び肺水腫のため，本被験者は入院した。心エコーでは，軽度の左心房拡張，軽度の僧帽弁逆流，左室駆出率 60%，及び全般的な左室拡張機能障害が認められた。肺水腫を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。Furosemide が投与された。Day 151 に，発熱は消失した。Day 156，本被験者は退院した。

Day 168 に，カリウムは 3.7 mmol/L で，低カリウム血症は消失した。同日，血圧は 147/84 mmHg，ナトリウムは 143 mmol/L，レニンは低値の 1.96 microIU/mL 未満，血清 11-デオキシコルチコステロンは 341 ng/dL，血清アルドステロンは 58 pmol/L であった。Day 168 の MRI で，下垂体腺腫の最大径は上下径 13.4 mm，左右径 15.5 mm，前後径 13.7 mm，体積は関心領域で 1556.2 mm^3 であった。ACTH は高値で 1058 pg/mL（Grade 2）であった。本被験者は，2016 年 3 月 28 日（Visit 12）に第 2 期を終了し，第 3 期（RW 期）に移行した。

Day 179 の心エコーで，正常な左室収縮機能，軽度の左室肥大，左房拡大，及び左室拡張機能障害が認められ，拘束性の充満異常の可能性が裏付けられ，アミロイドでは通常みられない縦方向の左室ストレインのパターンが認められ，左室駆出率は 52%であった。Day 183 に，ACTH は 1298 ng/L であった。Day 193，LCI699 が 20 mg/日の用量で投与された。同日，複視を発現し，下垂体腫瘍の増大（Grade 3）に続発する右側の第 6 脳神経麻痺（Grade 3）と診断され，本被験者は入院した。第 6 脳神経麻痺を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。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 196 であった。同日，高血圧は消失した（血圧，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，カリウム，ナトリウムの報告なし）。

LCI699 の最終投与から 2 日後，本被験者は下垂体腫瘍摘出手術を受け，下垂体腫瘍摘出により生じる術後の疼痛に対して全身性ステロイド及び tramadol hydrochloride を投与された。同日，下垂体腫瘍は消失した。LCI699 の最終投与から 6 日後，本被験者は退院した。

LCI699 の最終投与から 7 日後，本被験者は鼻出血（Grade 2）のため救急来院し，観察のため入院した。治療の報告はなかった。LCI699 の最終投与から 8 日後，鼻出血，第 6 脳神経麻痺が消失したため，本被験者は退院した。LCI699 の最終投与から 29 日後，肺水腫は消失した。

治験中止時点で，うっ血性心不全，血中コルチコトロピン増加，咳嗽，上気道咳症候群は継続中で，LCI699 の最終投与から 29 日後（治験の終了），ACTH は 252 ng/L，血清中コルチゾールは 17.1 μg/dL，mUFC は 108.1 mcg/24 hr 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，肺水腫，第 6 脳神経麻痺，下垂体腫瘍，鼻出血と LCI699 との関連をなしと判断した。

5.2.2 ランダム化された被験者

被験者番号[redacted]一重篤な有害事象（胆嚢炎），臨床的に注目すべき有害事象（2 件のグルココルチコイド欠乏症）

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 [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。既往歴は血管浮腫であった。合併症は，自己免疫性甲状腺炎（20[redacted] 年～，Grade 1），甲状腺機能低下症（20[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：levothyroxine sodium），副腎機能亢進症（両側副腎過形成，20[redacted] 年 [redacted] 月～，Grade 1），インスリン抵抗性（20[redacted] 年 [redacted] 月～，Grade 2），脳嚢胞（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1），うつ病（混合性不安-うつ病性障害，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2），高血圧（20[redacted] 年 [redacted] 月～，Grade 2，使用薬剤：ramipril），及び粉塵アレルギー（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1）であった。

ベースライン時（Day −7），mUFC は 1251.5 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血圧は 125/85 mmHg であった。Day −4，血清中コルチゾールは 188 nmol/L［検体採取時間：8 時 20 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，ACTH は 7.5 pmol/L（基準値：1.1 ～ 6.0 pmol/L），カルシウムは 2.48 mmol/L（基準値：2.12 ～ 2.56 mmol/L），血糖は 3.3 mmol/L（Grade 1，基準値：3.9～6.4 mmol/L），マグネシウムは 0.96 mmol/L（基準値：0.6～1 mmol/L），リン酸塩は 0.95 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 143 mmol/L（基準値：135～146 mmol/L）であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 84 に，LCI699 が 10 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，1 件目のグルココルチコイド欠乏症（Grade 2）を発現した（血清中コルチゾール，mUFC，血糖，電解質，血圧の報告なし）。Day 87 に，mUFC は 10.8 nmol/日，血清中コルチゾールは

108 nmol/L（検体採取時間：8 時 15 分），カルシウムは 2.48 mmol/L，血糖は 3.8 mmol/L（Grade 1），マグネシウムは 0.86 mmol/L，リン酸塩は 1.25 mmol/L，カリウムは 4.3 mmol/L，ナトリウムは 139 mmol/L，血圧は 100/65 mmHg であった。

本被験者は，2017 年 6 月 7 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

1 件目のグルココルチコイド欠乏症のため，Day 99 に，LCI699 の用量を 10 mg/日（朝 10 mg，夕 0 mg）に減量した。Day 100 に，1 件目のグルココルチコイド欠乏症のため，LCI699 を休薬した。治療の報告はなかった。Day 145 に，血清中コルチゾールは 63 nmol/L（検体採取時間：8 時 20 分），mUFC は 7.8 nmol/日，ACTH は 1.8 pmol/L，カルシウムは 2.48 mmol/L，血糖は 4.2 mmol/L，マグネシウムは 0.8 mmol/L，リン酸塩は 1.55 mmol/L，カリウムは 4.4 mmol/L，ナトリウムは 139 mmol/L，血圧は 95/65 mmHg であった。

本被験者は，2017 年 8 月 31 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。

Day 186 に，mUFC は 5.8 nmol/日であった。Day 222 に，1 件目のグルココルチコイド欠乏症は消失した。同日，mUFC は 25.8 nmol/日，血清中コルチゾールは 155 nmol/L（検体採取時間：8 時 15 分），ACTH は 4 pmol/L，カルシウムは 2.4 mmol/L，血糖は 3.9 mmol/L，マグネシウムは 0.86 mmol/L，リン酸塩は 1.15 mmol/L，カリウムは 4.7 mmol/L，ナトリウムは 139 mmol/L，血圧は 112/70 mmHg であった。

Day 235 に，本被験者は筋脱力症で，悪心，無力症を発現し，びらん性の結石性胆嚢炎（Grade 3）と診断された。本被験者は，2017 年 11 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 262 に，本被験者は胆嚢炎（Grade 3）のため入院した。胆嚢炎を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。Day 263 に，本被験者は腹腔鏡による胆嚢切除を受け，病理組織学的検査で，びらん性の結石性胆嚢炎が認められた。同日，胆嚢炎は消失した。アミノトランスフェラーゼ，総ビリルビン，直接ビリルビンは，基準値内の値であった。Day 265 に，本被験者は退院した。Day 278 に，mUFC は 1046.8 nmol/日であった。Day 298 に，LCI699 の用量を 5 mg 1 日 2 回で，投与を再開した。同日，mUFC は 1098.2 nmol/日であった。Day 321 に，2 件目のグルココルチコイド欠乏症（Grade 2）を発現した（mUFC，血清中コルチゾール，血糖，電解質，血圧の報告なし）。Day 324 に，血清中コルチゾールは 28 nmol/L（検体採取時間：8 時 40 分），ACTH は 2.4 pmol/L，カルシウムは 2.44 mmol/L，血糖は 3.9 mmol/L，マグネシウムは 0.86 mmol/L，リン酸塩は 1.2 mmol/L，カリウムは 4.2 mmol/L，ナトリウムは 143 mmol/L，血圧は 112/84 mmHg であった。2 件目のグルココルチコイド欠乏症のため，Day 333 から LCI699 を休薬した。治療の報告はなかった。

本被験者は，2018 年 2 月 13 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 に，血清中コルチゾールは 86 nmol/L（検体採取時間：8 時 20 分），ACTH は 2.7 pmol/L，カルシウムは 2.64 mmol/L，血糖は 4 mmol/L，マグネシウムは 0.90 mmol/L，リン酸塩は 1.25 mmol/L，カリウムは 4.5 mmol/L，ナトリウムは 138 mmol/L，血圧は 110/70 mmHg であった。データカットオフ日時点で，2 件目のグルココルチコイド欠乏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，2 件の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，胆嚢炎と 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（トランスアミナーゼ上昇）

被験者背景：5[redacted] 歳，女性，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，ビタミン D 欠乏，肋骨骨折，及びパニック発作であった。合併症は，タバコ乱用（19[redacted] 年～，Grade 2），高血圧（20[redacted] 年～，Grade 3，使用薬剤：ramipril，amlodipine），うつ病（20[redacted] 年 1 月～，Grade 2），睡眠障害（20[redacted] 年～，Grade 1），眼圧上昇（20[redacted] 年～，Grade 1），脊柱管狭窄症（20[redacted] 年～，Grade 2），慢性閉塞性肺疾患（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 1，使用薬剤：Seretide），骨減少症（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 1），多汗症（20[redacted] 年～，Grade 1），2 型糖尿病，（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），甲状腺腫（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：homeopathic preparation），胆石症（胆嚢胆泥，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），及び悪心（20[redacted] 年～，Grade 1）であった。Day −24，腹痛（Grade 1）を発現したが，外部超音波による病理学的所見はなかった。

ベースライン時（Day −5），mUFC は 174.9 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 563 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）］，ALP は 80 U/L（基準値：20～125 U/L），総ビリルビンは 7 μmol/L（基準値：最大 22 μmol/L），γ-GTP は 144 U/L（Grade 2，基準値：最大 45 U/L），AST は 18 U/L（基準値：最大 42 U/L），ALT は 26 U/L（基準値：最大 48 U/L），LDH は 155 U/L（基準値：最大 250 U/L）であった。Day −4 から Day 36 まで，腹痛に対して hyoscine butylbromide（2 錠，頓服）が投与された。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 4 に，背部痛（Grade 1）を発現した。Day 25 から Day 29 まで，背部痛に対して diclofenac［1（単位不明），頓服］が投与された。

Day 44 に，LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。翌日，無症候性の間欠性トランスアミナーゼ上昇（トランスアミナーゼ上昇，Grade 3）を発現した。同日，総ビリルビンは 0.8 μmol/L（基準値：最大 1.2 μmol/L），ALT は 578 U/L（Grade 3，基準値：最大 35 U/L），AST は 290 U/L（Grade 3，基準値：最大 35 U/L），γ-GTP は 592 U/L（Grade 3，基準値：最大 40 U/L），ALP は 129 U/L（Grade 1，基準値：35～105 U/L），LDH は 259 U/L であった。同日，

CRP は 0.88 mg/dL（基準値：50 mg/dL 未満）であった。同日，トランスアミナーゼ上昇のため，LCI699 の用量を 5 mg/日（朝 5 mg，夕 0 mg）に減量した。Day 46 に，総ビリルビンは 0.9 mg/dL（正常），ALT は 333 U/L（Grade 3），AST は 85 U/L（Grade 1），ALP は 110 U/L（正常，基準値：35～105 U/L），γ-GTP は 454 U/L（Grade 3，基準値の報告なし）であった。同日，腹部超音波検査で，肝嚢胞（典型的な血管腫の疑い），胆嚢炎の徴候を伴わない多数の胆石が認められた。トランスアミナーゼ上昇のため，同日から LCI699，diclofenac，及び butylscopalamine の投与を休薬した。治療の報告はなかった。Day 49 に，総ビリルビンは 0.4 mg/dL（正常），ALT は 124 U/L（Grade 2），AST は 24 U/L（正常），ALP は 89 U/L（正常，基準値：35～105 U/L），γ-GTP は 300 U/L（Grade 3，基準値の報告なし）で，LCI699 の投与を 5 mg 1 日 1 回の用量で再開した。本被験者は，2015 年 5 月 20 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 8 月 11 日（Visit 12）に第 2 期を終了し，第 3 期（RW 期）に移行した。本被験者はプラセボ群にランダム化された。本被験者は，2015 年 10 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 253 に，総ビリルビンは 12 μmol/L，ALT は 19 U/L，AST は 21 U/L，γ-GTP は 125 U/L（Grade 2），血清 ALP は 91 U/L，LDH は 185 U/L で，トランスアミナーゼ上昇は消失した。

本被験者は，2016 年 1 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。データカットオフ日時点で，腹痛，背部痛は継続中であった。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，トランスアミナーゼ上昇と LCI699 との関連をなしと判断したが，diclofenac 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（胆石症），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：3[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，処置による出血（2 回目の経蝶形骨洞手術による下垂体摘出時の周術期の出血）であった。合併症は，高血圧（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 2，使用薬剤：candesartan），ビタミン D 欠乏（20[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：colecalciferol），及び椎間板突出（20[redacted] 年[redacted] 月～，Grade 2，使用薬剤：ibuprofen）であった。

ベースライン時（Day −3），mUFC は 444.9 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 535 nmol/L［検体採取時間：9 時 10 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，ALP は 81 U/L（基準値：20～125 U/L），直接ビリルビンは 3 μmol/L （基準値：最大 6 μmol/L），γ-GTP は 119 U/L（Grade 2，基準値：最大 45 U/L），AST は 18 U/L（基準値：最大 42 U/L），ALT は 13 U/L（基準値：最大 48 U/L），総ビリルビンは 11 μmol/L（基準値：最大 22 μmol/L），血圧は 163/97 mmHg，カルシウムは 2.33 mmol/L（基準

値：2.12～2.56 mmol/L），血糖は 4.2 mmol/L（基準値：3.9～6.4 mmol/L），マグネシウムは 0.84 mmol/L（基準値：0.6～1 mmol/L），リン酸塩は 1.13 mmol/L（基準値：0.8～1.45 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 139 mmol/L（基準値：135～146 mmol/L）であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。本被験者は，2015 年 10 月 16 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

Day 96 に，LCI699 が 7 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，低コルチゾール症の自覚症状（グルココルチコイド欠乏症，Grade 2）を発現した（血圧，電解質，血糖，mUFC，血清中コルチゾールの報告なし）。LCI699 に対する措置は講じられず，治療の報告はなかった。Day 124 に，mUFC は 37.4 nmol/日，血清中コルチゾールは 229 nmol/L（検体採取時間：9 時 00 分），血圧は 118/80 mmHg，カルシウムは 2.32 mmol/L，血糖は 4.3 mmol/L，マグネシウムは 0.76 mmol/L，リン酸塩は 1.27 mmol/L，カリウムは 3.8 mmol/L，ナトリウムは 137 mmol/L であった。Day 148 に，mUFC は 12.1 nmol/日，血清中コルチゾールは 152 nmol/L（検体採取時間：8 時 50 分），血圧は 122/74 mmHg，カルシウムは 2.31 mmol/L，血糖は 4.3 mmol/L，マグネシウムは 0.78 mmol/L，リン酸塩は 1.22 mmol/L，カリウムは 3.7 mmol/L，ナトリウムは 139 mmol/L で，グルココルチコイド欠乏症は消失した。本被験者は，2016 年 1 月 8 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 LCI699 群にランダム化された。

Day 186 に，悪心（Grade 1），嘔吐（Grade 1），胆道仙痛の疑い（Grade 2）が発現し，同日消失した。特定の治療の報告はなかった。Day 190 に，LCI699 が 12 mg/日（朝 5 mg，夕 7 mg）の用量で投与された。同日，ALP は 207 U/L（Grade 1），直接ビリルビンは 5 µmol/L，γ-GTP は 323 U/L（Grade 3），AST は 39 U/L，ALT は 119 U/L（Grade 1），総ビリルビンは 17 µmol/L で，トランスアミナーゼ上昇（Grade 3）が認められた。トランスアミナーゼ上昇のため，翌日から Day 193 まで，LCI699 を休薬した。Day 194，LCI699 の投与を 12 mg/日（朝 5 mg，夕 7 mg）の同用量で再開した。同日，腹部超音波で胆嚢結石症（胆石症，Grade 4）及び胆嚢内の胆泥（胆石症，Grade 4）が確認された。Day 194，ALT は 74 U/L（Grade 1，基準値：35 U/L 未満），AST は 28 U/L（基準値：35 U/L 未満），直接ビリルビンは 0.3（基準値及び単位の報告なし），ALP は 165 U/L（基準値の報告なし），総ビリルビンは 0.5（基準値及び単位の報告なし），γ-GTP は 257 U/L（Grade 3，基準値：40 U/L 以下）であった。胆石症を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。Day 197，ALT は 45 U/L，γ-GTP は 205 U/L，ALP は 136 U/L（基準値の報告なし）であった。Day 222，本被験者は胆石症のため入院した。翌日，本被験者は胆嚢切除を受け，抗生物質及び ibuprofen が投与された。Day 224，胆石症は消失した。Day 230，本被験者は退院した。本被験者は，2016 年 3 月 18 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 334，トランスアミナーゼ上昇は Grade 2 に改善した（検査値の報告なし）。Day 358，ALP は 137 U/L（Grade 1），γ-GTP は 106 U/L（Grade 1），AST は 26 U/L，ALT は 27 U/L，総ビ

リルビンは 10 µmol/L であった。本被験者は，2016 年 7 月 8 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 922 に，血清 ALP は 75 U/L，γ-GTP は 51 U/L（Grade 1），AST は 19 U/L，ALT は 16 U/L，総ビリルビンは 12 µmol/L で，データカットオフ日時点で，トランスアミナーゼ上昇は継続中であった。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，胆石症，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。

被験者番号[redacted]一重篤な有害事象（足変形，急性副腎皮質機能不全），臨床的に注目すべき有害事象（副腎機能不全，急性副腎皮質機能不全）

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。既往歴は不妊手術であった。合併症は，外反母趾（足変形，20[redacted] 年～，Grade 1），高血圧（19[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：amlodipine），間欠性睡眠障害（20[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：zopiclone），間欠性ほてり及び間欠性頭部不快感（いずれも 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日～，いずれも Grade 1），高コレステロール血症（20[redacted] 年[redacted]月～，Grade 2），間欠性背部痛（20[redacted] 年～，Grade 1），ビタミン D 欠乏及び骨減少症（いずれも 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日～，いずれも Grade 1），うつ病（20[redacted] 年[redacted]月～，Grade 1），及び落ち着きのなさ（20[redacted] 年[redacted]月～，Grade 1）であった。

ベースライン時（Day −7），mUFC は 150.7 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 618 nmol/L［検体採取時間：9 時 50 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，ACTH は 2.2 pmol/L（基準値：1.1～6 pmol/L），血糖は 5.5 mmol/L（基準値：3.9～6.9 mmol/L），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 0.92 mmol/L（基準値：0.6～1 mmol/L），カルシウムは 2.49 mmol/L（基準値：2.12～2.56 mmol/L），リン酸塩は 1.12 mmol/L（基準値：0.8～1.45 mmol/L），血清アルドステロンは 130 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 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），血圧は 145/102 mmHg であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 37 に，治験実施計画書に従って LCI699 の用量を 5 mg 1 日 2 回から 7 mg/日（朝 2 mg，夕 5 mg）に増量した。Day 40 に，本被験者は副腎機能不全（Grade 1）と診断された（血清中コルチゾール，血圧，血糖，ACTH，電解質の報告なし）。Day 43 に，mUFC は 26.6 nmol/日，ACTH は 4.2 pmol/L，血清中コルチゾールは 243 nmol/L（検体採取時間：10 時 35 分），血糖は 5.5 mmol/L，ナトリウムは 140 mmol/L，カリウムは 4.2 mmol/L，マグネシウムは 0.89 mmol/L，カルシウムは 2.49 mmol/L，血圧は 127/82 mmHg であった。Day 54 に，副腎機能不全のため，LCI699 の用量を 5 mg/日（朝 5 mg）に減量した。hydrocortisone（経

口）が投与された。翌日，末梢性浮腫（Grade 1）を発現した（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）。同日，副腎機能不全のため，LCI699 を休薬した。Day 57，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 1574 pmol/L であった。同日，mUFC は 82.2 nmol/日，ACTH は 8.7 pmol/L，血清中コルチゾールは 342 nmol/L（検体採取時間：9 時 30 分），血糖は 5.5 mmol/L，ナトリウムは 143 mmol/L，カリウムは 4.3 mmol/L，マグネシウムは 0.9 mmol/L，カルシウムは 2.51 mmol/L，リン酸塩は 1.31 mmol/L，血圧は 127/88 mmHg で，副腎機能不全は消失したと考えられた。Hydrocortisone（経口）が予防的に投与された。Day 64，誤投与のため，LCI699 の投与を 5 mg 1 日 1 回の用量で再開した。翌日，誤投与のため，LCI699 を休薬した。Day 67，誤投与のため，LCI699 が 5 mg/日（朝 5 mg）の用量で投与された。翌日，治験実施計画書に従って LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。

本被験者は，2015 年 5 月 13 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 8 月 6 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 LCI699 群にランダム化された。本被験者は，2015 年 10 月 15 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 308 に，運動中の間欠性疼痛（疼痛，Grade 1）を発現した。Day 327 に，継続中の慢性背部痛（Grade 2）が悪化した。Ropivacaine 及び dexamethasone palmitate（局部疼痛に対して固定用量の注射）が投与された。

本被験者は，2016 年 1 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。Day 442 に，上咽頭炎（Grade 1）を発現した。Day 447 に，上咽頭炎は消失した。Day 452 に，LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，合併症であった右足の外反母趾（足変形）は Grade 3 に悪化した。

Day 454 に，LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。Day 455 に，気管支炎，副腎機能不全（いずれも Grade 2）を発現したため（血清中コルチゾール，血圧，血糖，ACTH，mUFC，電解質の報告なし），hydrocortisone（経口）が投与された。同日，副腎機能不全，足変形のため，LCI699 の用量を 2 mg/日（朝 2 mg）に減量した。翌日，副腎機能不全，足変形のため，LCI699 を休薬した。Day 462 に，副腎機能不全は消失した（血清中コルチゾール，血圧，血糖，mUFC，ACTH，電解質の報告なし）。翌日に，LCI699 の投与を 2 mg 1 日 2 回の同用量で再開した。Day 466 に，気管支炎は消失した。

Day 529 に，LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。Day 530 に，本被験者は完全に意識消失することなく虚脱状態になり，悪心，浮動性めまい，悪寒，脱力を発現したため，急性副腎皮質機能不全（Grade 3）と診断された（血清中コルチゾール，血圧，血糖，mUFC，ACTH，電解質の報告なし）。同日，本被験者は急性副腎皮質機能不全のため入院した。治験担当医師は，虚脱の原因は臥位から起立した後の起立性低血圧の可能性があると報告した。同日，急性副腎皮質機能不全のため，LCI699 の用量を 2 mg/日（朝 2 mg）に減量した。急性副腎皮質機能不全に対

して，hydrocortisone（経口）及び prednisolone が投与された。翌日，急性副腎皮質機能不全のため，LCI699 を休薬した。同日，急性副腎皮質機能不全が消失し，本被験者は退院した（血清中コルチゾール，血糖，血圧，mUFC，ACTH，電解質の報告なし）。Day 539 に，LCI699 の投与を 2 mg 1 日 2 回の同用量で再開した。Day 589 に，mUFC は 11.8 nmol/日，血清中コルチゾールは 121 nmol/L（検体採取時間：9 時 50 分）であった。Day 596 に，LCI699 の投与を 3 mg/日（朝 2 mg，夕 1 mg）の用量で再開した。翌日に，LCI699 が 1 mg 1 日 2 回の用量で投与された。

Day 635 に，LCI699 が 1 mg 1 日 2 回の用量で投与された。Day 636 に，本被験者は，Day 452 に Grade 3 に悪化した足変形のため入院した。同日，LCI699 の用量を 1 mg/日（朝 1 mg，夕 0 mg）に減量し，本被験者は足部手術を受けた。diclofenac，tramal-novalgin-paspertin 配合剤，metamizole sodium，dexketoprofen，及び piritramide（術後の疼痛予防），sterofundin 及び sodium chloride（脱水の予防），enoxaparin sodium（血栓症予防）が投与され，hydrocortisone（経口）及び lorazepam が予防的に投与された。翌日，術後の副腎機能不全の予防のため，LCI699 を休薬した。Day 639，足変形が消失したため，本被験者は退院した。Day 647 に，LCI699 の投与を 1 mg 1 日 2 回の同用量で再開した。

Day 1009 に，ナトリウムは 140 mmol/L，カリウムは 4.4 mmol/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 1210 pmol/L であった。Day 1093 に，カリウムは 4.5 mmol/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 1907 pmol/L，ナトリウムは 138 mmol/L であった。データカットオフ日時点で，末梢性浮腫，疼痛，背部痛は継続中であった。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，副腎機能不全，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，足変形と 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（1 件目及び 3 件目の胃腸炎，腹痛，尿路感染，2 件目の頭痛），臨床的に注目すべき有害事象（低カリウム血症，2 件目，3 件目，及び 4 件目の副腎機能不全）

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。既往歴は小脳梗塞であった。合併症は，糖尿病（20[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：isophane insulin，ristfor），高血圧（20[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：bisoprolol，ramipril），高脂血症（20[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：simvastatin），末梢性浮腫（20[redacted] 年～，Grade 1，使用薬剤：torasemide），うつ病（20[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：citalopram，trazodone hydrochloride），睡眠障害（20[redacted] 年～，Grade 1），疼痛（20[redacted] 年～，Grade 1），鉄欠乏性貧血（20[redacted] 年 [redacted] 月～，Grade 2，使用薬剤：ferrous sulphate），胆管腺腫（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1），及び無月経（20[redacted] 年 [redacted] 月～，Grade 3）であった。

ベースライン時（Day −8），mUFC は 182.4 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 453 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 2.37 mmol/L（基準値：2.12～2.56 mmol/L），血糖は 7.8 mmol/L（Grade 1，基準値：3.9～6.4 mmol/L），マグネシウムは 0.91 mmol/L（基準値：0.6～1 mmol/L），リン酸塩は 1.46 mmol/L（基準値：0.8～1.45 mmol/L），カリウムは 5 mmol/L（基準値：3.5～5.3 mmol/L），ナトリウムは 139 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 44 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）］，WBC 数は 8.8×10^9/L（基準値：3.8～10.8×10^9/L），ANC は 5.33×10^9/L（基準値：1.8～8×10^9/L），血圧は 126/84 mmHg であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。同日，浮動性めまい（Grade 1）を発現した。Day 1 から Day 706 まで，Grade 1 と Grade 2 の間で変動する頭痛を発現した。頭痛に対して paracetamol が投与された。Day 2，疲労（Grade 1）を発現した。Day 72，本被験者は嘔吐（Grade 3），発熱（Grade 3）を発現し，胃腸炎（Grade 3）と診断され，入院した（WBC 数，ANC の報告なし）。胃腸炎を理由とした 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 77 に，胃腸炎が消失したため，本被験者は退院した。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 90 に，腹痛（Grade 3）及び尿路感染（Grade 3）を発現した（WBC 数，ANC の報告なし）。Day 92 に，本被験者は腹痛，尿路感染のため入院した。腹痛を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。尿路感染に対して bactrim，metamizole sodium，及び jonosteril が投与され，治療の報告はなかった。Day 93 に，腹痛，尿路感染は消失し，本被験者は退院した（WBC 数，ANC の報告なし）。Day 97 に，LCI699 の用量を 2 mg/日（朝 2 mg，夕 0 mg）に調節し，Day 98 から，尿路感染のため，LCI699 を休薬した。Day 104 に，LCI699 の投与を 2 mg/日（朝 0 mg，夕 2 mg）の用量で再開した。

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。本被験者はプラセボ群にランダム化された。

Day 179 に，治験薬が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，本被験者は 1 件目の副腎機能不全（Grade 1）と診断された（血清中コルチゾール，電解質，血糖，血圧の報告なし）。Day 182 に，mUFC は 8.9 nmol/日，血清中コルチゾールは 210 nmol/L（検体採取時間：8 時 10 分），カルシウムは 2.45 mmol/L，血糖は 4.9 mmol/L，マグネシウムは 0.72 mmol/L，リン酸塩は 1.42 mmol/L，カリウムは 4.1 mmol/L，ナトリウムは 135 mmol/L，血圧は 106/56 mmHg であった。Day 191 に，治験薬が 3 mg/日（朝 2 mg，夕 1 mg）の用量で投与された。翌日，治験薬の用量を 1 mg 1 日 2 回に調節した。Day 193 に，1 件目の副腎機能不全は消失した（血清中コルチゾール，電解質，血糖，血圧の報告なし）。Day 196 に，mUFC は 27.3 nmol/日，血清中コルチゾールは

370 nmol/L（検体採取時間：8 時 10 分），カルシウムは 2.32 mmol/L，血糖は 5.3 mmol/L，マグネシウムは 0.85 mmol/L，カリウムは 4.2 mmol/L，ナトリウムは 140 mmol/L，血圧は 105/58 mmHg であった。

本被験者は，2015 年 12 月 8 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，LCI699 が 1 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，2 件目の副腎機能不全（Grade 2）及び頻脈（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）。翌日，LCI699 の用量を 1 mg/日（朝 1 mg，夕 0 mg）に調節した。Day 275 に，2 件目の副腎機能不全，頻脈のため，LCI699 を休薬した。Day 280 に，2 件目の副腎機能不全は消失した。同日，mUFC は 100.6 nmol/日，血清中コルチゾールは 541 nmol/L（検体採取時間：8 時 15 分），カルシウムは 2.42 mmol/L，血糖は 5.2 mmol/L，マグネシウムは 0.75 mmol/L，リン酸塩は 1.2 mmol/L，カリウムは 3.3 mmol/L，ナトリウムは 141 mmol/L，血圧は 120/71 mmHg，座位の脈拍数は 85 bpm であった。Day 288 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 3 月 15 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 336 から Day 364 まで，1 件目の低カリウム血症（Grade 1）を発現した。Day 336 に，カリウムは 3.3 mmol/L，レニンは 589.6 mIU/L（基準値：4.4～46.1 mIU/L），血清アルドステロンは 407 pmol/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 3510 pmol/L であった。Day 364 に，カリウムは 4 mmol/L であった。

Day 392 に，無力症及び間欠性背部痛（いずれも Grade 1）を発現した。Day 417 に，LCI699 が 1 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，3 件目の副腎機能不全（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）。Day 420 に，mUFC は 31.2 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 569 nmol/L（検体採取時間：8 時 20 分），カルシウムは 2.42 mmol/L，血糖は 7.9 mmol/L（Grade 1），マグネシウムは 0.76 mmol/L，リン酸塩は 1.6 mmol/L，カリウムは 4.1 mmol/L，ナトリウムは 134 mmol/L（Grade 1），血圧は 113/76 mmHg，座位の脈拍数は 108 bpm であった。同日，LCI699 の用量を 1 mg/日（朝 1 mg，夕 0 mg）に調節し，翌日，3 件目の副腎機能不全のため，LCI699 を休薬した。Day 434 に，3 件目の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）。同日，LCI699 の投与を 1 mg/日（朝 0 mg，夕 1 mg）の用量で再開した。翌日，LCI699 の用量を 1 mg 1 日 2 回に調節した。Day 443 に，LCI699 の用量を 1 mg/日（朝 1 mg，夕 0 mg）に調節し，Day 444 に，無力症のため，LCI699 を休薬した。同日，下痢（Grade 1）を発現したが，同日，消失した。

Day 448 に，カリウムは 2.7 mmol/L で，2 件目の低カリウム血症（Grade 3）が認められた。2 件目の低カリウム血症のため，LCI699 の休薬を継続した。2 件目の低カリウム血症に対して potassium chloride が投与された。Day 457 に，2 件目の低カリウム血症は消失した（カリウムの報

告なし）。Day 463 に，LCI699 の投与を 1 mg/日（朝 0 mg，夕 1 mg）の用量で再開した。翌日，LCI699 の用量を 1 mg 1 日 2 回に調節した。

Day 551 に，本被験者はインフルエンザ（Grade 1）と診断され，paracetamol 及び xylometazoline hydrochloride が投与された。Day 555 に，LCI699 が 1 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，4 件目の副腎機能不全（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）。Day 557 に，インフルエンザ，4 件目の副腎機能不全のため，LCI699 を休薬した。Hydrocortisone（経口）が投与された。Day 559 に，インフルエンザは消失した。Day 560 に，LCI699 の投与を 1 mg 1 日 2 回の用量で再開した。Day 574 に，4 件目の副腎機能不全のため，LCI699 を休薬した。Day 581 に，4 件目の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）。Day 585 に，LCI699 の投与を 1 mg 1 日 2 回の用量で再開した。Day 587 に，mUFC は 51.3 nmol/日，血清中コルチゾールは 500 nmol/L（検体採取時間：8 時 50 分），カルシウムは 2.5 mmol/L，血糖は 10 mmol/L（Grade 2），マグネシウムは 0.86 mmol/L，リン酸塩は 1.3 mmol/L，カリウムは 3.6 mmol/L，ナトリウムは 139 mmol/L，血圧は 115/72 mmHg であった。

Day 671 に，LCI699 が 1 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，カリウムは 3.3 mmol/L で，3 件目の低カリウム血症（Grade 1）が認められた。レニンは 422.8 mU/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 484 pmol/L 未満，血清アルドステロンは 243 pmol/L であった。

Day 701 に，LCI699 が 1 mg 1 日 1 回の用量で投与された。Day 701 から Day 707 まで，本被験者は 2 件目の胃腸炎（Grade 2）と診断された。Day 708 に，2 件目の胃腸炎のため，LCI699 を休薬した。2 件目の胃腸炎に対して hydrocortisone が経口投与された。

Day 716 に，LCI699 の投与を 1 mg 1 日 1 回の用量で再開した。Day 744 に，2 件目の頭痛（Grade 3）を発現し，3 件目の胃腸炎（Grade 3）が疑われた（WBC 数，ANC の報告なし）。Day 745 に，嘔吐，下痢，2 件目の頭痛，3 件目の胃腸炎のため，本被験者は入院した。Day 745 に，CRP は 140.8 mg/L（基準値：5 mg/L 未満）に増加した。便培養で，バクテリア又はウイルス増殖は確認されなかった。2 件目の頭痛を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。3 件目の胃腸炎のため，Day 746 から LCI699 を休薬し，被験者本人／保護者の判断（本被験者が他の治療法を希望）により LCI699 の投与を永続的に中止した。LCI699 の最終投与日は Day 745 であった。3 件目の胃腸炎に対して hydrocortisone（静注）が継続投与された。Day 746 に，下痢（Grade 1）を再度発現し，2 件目の頭痛は Grade 2 に改善した。同日，CRP は 129 mg/L で，3 件目の胃腸炎は消失し（WBC 数，ANC の報告なし），本被験者は退院した。ibuprofen が投与され，2 件目の頭痛に対する paracetamol が継続投与された。LCI699 の最終投与から 10 日後，カリウムは 4.2 mmol/L で，3 件目の低カリウム血症は消失した。LCI699 の最終投与から 20 日後，下痢は消失した。翌日，2 件目の頭痛は Grade 1 に改善した。データカットオフ日時点で，2 件目の頭痛，疲労，浮動性めまい，頻脈，無力症，背部痛は継続中であった。

治験担当医師は，腹痛，低カリウム血症，副腎機能不全（2 件目，3 件目，4 件目）と LCI699 との関連をありと判断した。治験担当医師は，頭痛（2 件目），胃腸炎（1 件目，3 件目）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（不安）

被験者背景：6[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，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あった（照射終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。既往歴は，睡眠時無呼吸症候群及び大腿骨骨折であった。合併症は，胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：pantoprazole sodium sesquihydrate），高血圧（20[redacted] 年～，Grade 3，使用薬剤：lercanidipine，ramipril），骨粗鬆症（20[redacted] 年～，Grade 3，使用薬剤：zoledronic acid，vitamin D），うつ病（20[redacted] 年～，Grade 2，使用薬剤：sertraline），高血糖（20[redacted] 年～，Grade 1，使用薬剤：metformin），甲状腺腫瘤（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1），肝嚢胞，腎嚢胞，肺腫瘤，子宮平滑筋腫（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，いずれも Grade 1），脂質異常症（20[redacted] 年～，Grade 1，使用薬剤：rosuvastatin），及び甲状腺機能亢進症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～，Grade 1，使用薬剤：thiamazole）であった。

ベースライン時（Day −15），mUFC は 168.2 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 765 nmol/L［検体採取時間：8 時 30 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，血中甲状腺刺激ホルモンは低値の 0.3 mU/L（基準値：0.4～5.5 mU/L），血圧は 131/89 mmHg，脈拍数は 75 bpm，体重は 71 kg であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 68 に，背部痛（Grade 2）を発現した。本被験者は，2016 年 3 月 31 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 6 月 23 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 LCI699 群にランダム化された。

Day 203 に，pregabalin が 25 mg 1 日 1 回の用量で投与された。Day 208 から，pregabalin の用量を 50 mg 1 日 1 回に増量した。本被験者は，2016 年 9 月 1 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 288 に，pregabalin の用量を 25 mg 1 日 1 回に減量した。Day 303 に，LCI699 が 1 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，本被験者は振戦，気持ちの動揺，全身倦怠のため救急来院し，不安発作（Grade 3）を発現した。同日，血中甲状腺刺激ホルモンは 1.67 mIU/L（基準値：0.20～4.00 mIU/L），血圧は 120/80 mmHg，脈拍数は 81 bpm，体重は 74 kg であった。心臓機能，肺機能，腹部機能の身体的診察結果は正常であった。症状改善のため bromazepam 及び diazepam が投与された。Day 309 に，体重は 72 kg，血圧は 128/80 mmHg，脈拍数は 80 bpm 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。同日，不安は消失した。本被験者は，2016 年 12 月 7 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，不安と 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（子宮ポリープ），臨床的に注目すべき有害事象（高血圧）

被験者背景：3[redacted]歳，女性，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）。既往歴は，虫垂切除，右眼白内障，帝王切開，及び右卵巣摘除であった。合併症は，卵巣胚細胞奇形腫（Grade 1），脱毛症（20[redacted]年～，Grade 1），高血圧［20[redacted]年[redacted]月～，Grade 2，使用薬剤：Karvea HCT（irbesartan-hydrochlorothiazide）］，右頭頂部の大脳病変［中枢神経系病変（20[redacted]年～，Grade 1）］，複数の肝血管腫病変（血管腫，20[redacted]年[redacted]月～，Grade 1），心室性期外収縮（20[redacted]年[redacted]月～，Grade 2，使用薬剤：nebivolol hydrochloride），無月経（20[redacted]年[redacted]月～，Grade 2），及び中枢性甲状腺機能低下症（20[redacted]年[redacted]月～，Grade 2，使用薬剤：levothyroxine sodium）であった。

ベースライン時（Day −3），mUFC は 918.6 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 472 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）］，カリウムは 4.1 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），レニンは 1.96 mIU/L 未満（基準値：4.4～46.1 mIU/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 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）］で，血圧は 140/94 mmHg であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 42 から Day 112 まで，canrenoic acid が投与され，合併症であった高血圧に対して，Day 71 から doxazosin mesilate が 2 mg 1 日 1 回の用量で投与された。本被験者は，2016 年 1 月 28 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。Day 113 から doxazosin mesilate の用量を 4 mg 1 日 1 回に増量した。本被験者は，2016 年 4 月 23 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。

Day 170 に，治験薬が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，血圧 130/100 mmHg で，合併症であった高血圧は Grade 3 に悪化した。同日，カリウムは 3.5 mmol/L，ナトリウムは 141 mmol/L，レニンは 1.96 mIU/L 未満，血清 11-デオキシコルチコステロンは 5326 pmol/L，血清アルドステロンは 28 pmol/L 未満であった。高血圧を理由とした治験薬に対する措置は講じられなかった。本被験者に対して，血圧の自己観察，低ナトリウム食，運動（理学療法）を推奨し，

Karvea HCT（irbesartan-hydrochlorothiazide）及び doxazosin mesilate（4 mg 1 日 1 回）が継続投与された。Day 194 に，高血圧は消失した（血圧，カリウム，ナトリウム，レニン，血清 11-デオキシコルチコステロン，血清アルドステロンの報告なし）。翌日，血圧は 135/95 mmHg，カリウムは 3.6 mmol/L，ナトリウムは 140 mmol/L であった。本被験者は，2016 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。本被験者は，2016 年 10 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。

2017 年 6 月，LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。2017 年 6 月某日，月経の異常が認められ，子宮内膜ポリープ（子宮ポリープ，Grade 2）が疑われた。Day 588 に，子宮鏡検査で子宮類線維症の悪化（子宮平滑筋腫）が認められた。子宮ポリープのため，Day 627 から LCI699 を休薬した。Day 628 に，本被験者は入院し，子宮ポリープ摘出手術を受けた。Day 630 に，子宮ポリープは消失した。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。

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，高血圧と LCI699 との関連をありと判断した。治験担当医師は，子宮ポリープと 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（急性膵炎），臨床的に注目すべき有害事象（副腎機能不全）

被験者背景：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，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，右大腿部の腫瘤切除，白内障，股関節形成，急性膵炎，帯状疱疹，及び左大腿骨頚部骨折であった。合併症は，高血圧（20[redacted]年～，Grade 2，使用薬剤：telmisartan），続発性骨粗鬆症［20[redacted]年[redacted]月～，Grade 1，使用薬剤：Fosavance（alendronic acid-colecalciferol）］，性腺機能低下（20[redacted]年[redacted]月～，Grade 2），成長ホルモン欠乏症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 1），複数の膵嚢胞（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 2），及び膵管分枝型膵管内乳頭粘液性腫瘍（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～，Grade 1）であった。

ベースライン時（Day −6），mUFC は 347.5 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 455 nmol/L［検体採取時間：11 時 10 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）］，アミラーゼは 53U/L（基準値：29～103 U/L），血中リパーゼは 70 U/L（Grade 1，基準値：7～60 U/L），カルシウムは 2.23 mmol/L（基準値：2.12～2.56 mmol/L），血糖は 4.6 mmol/L（基準値：3.9～6.4 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 1.07 mmol/L（基準値：0.8～1.45 mmol/L），カリウムは 4.3 mmol/L（基準値：3.5～5.3 mmol/L），ナトリウムは 145 mmol/L（基準値：135～

146 mmol/L），血圧は 140/99 mmHg，座位の脈拍数は 87 bpm，レニンは高値の 290 mU/L（基準値：4.4～46.1 mU/L），血清アルドステロンは 66 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 11-デオキシコルチコステロンは 484 pmol/L 未満（基準値：最大 454.999 pmol/L）であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。同日，頻脈（Grade 1，座位の脈拍数の報告なし）を発現した。Day 13 に，座位の脈拍数は 114 bpm であった。

Day 22 に，全身のそう痒（全身性そう痒症，Grade 2）及び両足の圧痕浮腫（Grade 2）を発現した（カリウム，ナトリウム，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 24 に，LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。Day 25 に，本被験者は副腎機能不全（Grade 2）と診断された（血糖，血清中コルチゾール，電解質，血圧の報告なし）。副腎機能不全のため，同日から LCI699 の用量を 1 mg 1 日 2 回に減量した。Day 28 に，mUFC は 4.4 nmol/日，血清中コルチゾールは 155 nmol/L（検体採取時間：10 時 40 分），カルシウムは 2.36 mmol/L，血糖は 5 mmol/L，マグネシウムは 0.78 mmol/L，リン酸塩は高値の 1.66 mmol/L，カリウムは 4.5 mmol/L，ナトリウムは 141 mmol/L，血圧は 86/63 mmHg であった。副腎機能不全のため，同日から LCI699 を休薬した。治療の報告はなかった。

Day 42 に，mUFC は 54.8 nmol/日であった。同日，副腎機能不全は消失し，カルシウムは 2.42 mmol/L，血糖は 4.8 mmol/L，マグネシウムは 0.91 mmol/L，カリウムは 4.6 mmol/L，ナトリウムは 140 mmol/L，血圧は 110/86 mmHg，座位の脈拍数は 95 bpm，血清中コルチゾールは 293 nmol/L（検体採取時間：11 時 07 分）（リン酸塩の報告なし）であった。Day 45 に，LCI699 の投与を 1 mg 1 日 1 回の用量で再開した。Day 47 に，全身性そう痒症は消失した。Day 56，頻脈は消失した。翌日，座位の脈拍数は 91 bpm であった。

本被験者は，Day 85*（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。同日，カリウムは 4.5 mmol/L，ナトリウムは 143 mmol/L，レニンは高値の 64.1 mU/L，血清アルドステロンは 153 pmol/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 484 pmol/L 未満であった。

本被験者は，Day 169*（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。同日，カリウムは 4.7 mmol/L，レニンは高値の 285 mU/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 1725 pmol/L，ナトリウムは 138 mmol/L，血清アルドステロンは 181 pmol/L であった。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，カリウムは 4.5 mmol/L，レニンは 43.5 mU/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 484 pmol/L 未満，ナトリウムは 143 mmol/L，血清アルドステロンは 48 pmol/L であった。

Day 251 に，アミラーゼは 135 U/L（Grade 1）で，アミラーゼ増加（Grade 1）が認められた。同日，リパーゼも高値の 329 U/L（Grade 4）であった。Day 261 に，アミラーゼ増加は消失した。翌日，アミラーゼは 60 U/L であった。同日，リパーゼは 101 U/L（Grade 2）で，リパーゼ増加

（Grade 1）が認められた。Day 310 に，リパーゼは 53 U/L で，リパーゼ増加は消失した。Day 330 に，浮腫は消失した（カリウム，ナトリウム，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 336 に，カリウムは 4.2 mmol/L，ナトリウムは 141 mmol/L，レニンは高値の 126 mU/L，血清アルドステロンは 50 pmol/L，血清 11-デオキシコルチコステロンは 484 pmol/L 未満であった。本被験者は，2017 年 3 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。

Day 394 に，血中リパーゼは再び高値の 83 U/L（Grade 1）であったが，Day 422 には 58 U/L で正常となった。Day 478 に，LCI699 が 1 mg 1 日 1 回の用量で投与された。Day 504 に，リパーゼは 97 U/L（Grade 2）で，再びリパーゼ増加（Grade 2）が認められた。同日，アミラーゼは 52 U/L であった。2017 年 12 月某日，本被験者は急性膵炎（Grade 4）と診断された。Day 601 に，リパーゼ増加は消失した（リパーゼの報告なし）。

Day 632 に，本被験者は急性膵炎のため入院した。急性膵炎のため，Day 637 から LCI699 を休薬した。Day 639 に，本被験者は膵臓の手術及び胆嚢切除受けた（ドレナージの廃液は暗黄色であった）。Day 645 に，本被験者は経皮経肝胆道ドレナージを受けた。Day 646 に，LCI699 の投与を 1 mg 1 日 1 回の同用量で再開した。Day 656 に，本被験者は退院した。急性膵炎の転帰は，変化なしの状態と報告された。Day 672 に，リパーゼは 191 U/L（Grade 3），アミラーゼは 74 U/L であった。同日，γ-GTP は高値の 87 U/L（Grade 1，基準値：最大 65 U/L）であった。肝機能検査値は，ベースライン時及びデータカットオフ日までの間，正常であった。データカットオフ日時点で，急性膵炎は継続中であった。

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，急性膵炎と 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（アナフィラキシーショック，蕁麻疹），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：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。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。既往歴は鉄欠乏性貧血であった。合併症は，下垂体の良性腫瘍（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 2）及び骨粗鬆症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，Grade 1）であった。

ベースライン時（Day −5），mUFC は 322.7 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血清中コルチゾールは 494 nmol/L［検体採取時間：9 時 34 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 2.38 mmol/L（基準値：2.12～2.56 mmol/L），血糖は 4 mmol/L（基準値：3.9～6.4 mmol/L），マグネシウムは 0.94 mmol/L（基準値：0.6～1 mmol/L），リン酸塩は 1.08 mmol/L（基準値：0.8～1.45 mmol/L），カリウムは 4.4 mmol/L（基

準値：3.5～5.3 mmol/L），ナトリウムは 146 mmol/L（基準値：135～146 mmol/L），血圧は 108/60 mmHg 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 15 まで LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与され，翌日から 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。2015 年 11 月某日，関連する低コルチゾール症（グルココルチコイド欠乏症，Grade 2）が認められた。Day 16，mUFC は 501 nmol/日，血清中コルチゾールは 817 nmol/L（検体採取時間：10 時 20 分），ナトリウムは 142 mmol/L，カリウムは 4.3 mmol/L，血糖は 5.4 mmol/L，カルシウムは 2.35 mmol/L，マグネシウムは 0.91 mmol/L，血圧は 96/58 mmHg であった。Day 30 に，血清中コルチゾールは 171 nmol/L（検体採取時間：10 時 35 分），mUFC は 24.1 nmol/日であった。Day 36 まで，LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で継続投与された。グルココルチコイド欠乏症のため，Day 37 から LCI699 の用量を 3 mg 1 日 2 回に減量した。本事象に対する治療の報告はなかった。

Day 42 に，LCI699 が 3 mg 1 日 2 回の用量で継続投与された。同日，咳嗽（Grade 2）を発現し，methyl cephalexin lycinate，aceclofenac，unspecified herbal，erdosteine，及び *Artemisia indica* が投与された。Methyl cephalexin lycinate の投与後，本被験者は呼吸不能となり，頚部及び胸部周辺に硬直を感じたため，methyl cephalexin lycinate に対するアナフィラキシーショック（Grade 3）と診断され，入院した。同日，蕁麻疹（Grade 2）も発現した。蕁麻疹，アナフィラキシーショックを理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。Pheniramine maleate，chlorphenamine maleate，atropine sulfate，epinephrine hydrochloride，famotidine，sodium chloride（アナフィラキシーショック），azelastine hydrochloride，methylprednisolone（蕁麻疹）が投与された。同日，咳嗽は消失した。Day 43 に，グルココルチコイド欠乏症，アナフィラキシーショックが消失し，本被験者は退院した（電解質，血清中コルチゾール，血圧，血糖の報告なし）。翌日，ナトリウムは 146 mmol/L，カリウムは 4.3 mmol/L，血糖は 4.1 mmol/L，カルシウムは 2.3 mmol/L，マグネシウムは 0.79 mmol/L，mUFC は 27.3 nmol/日，血清中コルチゾールは 237 nmol/L（検体採取時間：9 時 45 分），血圧は 106/60 mmHg であった。グルココルチコイド欠乏症のため，Day 45 から LCI699 の用量を 2 mg 1 日 2 回にさらに減量した。同日，蕁麻疹は消失した。

本被験者は，2016 年 1 月 28 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 4 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 LCI699 群にランダム化された。本被験者は，2016 年 6 月 30 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 10 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。

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，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，アナフィラキシーショック，蕁麻疹と LCI699 との関連をなしと判断した。