

被験者番号 [] 一重篤な有害事象（副腎機能不全，頭部損傷），臨床的に注目すべき有害事象（副腎機能不全）

被験者背景：31 歳，女性，アジア人

本被験者は，2011 年 1 月 1 日に，ACTH 依存性クッシング症候群と診断された。2011 年 1 月 1 日，MRI で直径 6 mm 超の下垂体腺腫が確認された。2011 年 1 月 1 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。既往歴は甲状腺機能低下症であった。合併症は，アレルギー性鼻炎（1999 年～，Grade 1），洞性徐脈（2001 年 1 月 1 日～，Grade 1），続発性性腺機能低下（2001 年 1 月 1 日～，Grade 3），骨粗鬆症（2001 年 1 月 1 日～，Grade 2，使用薬剤：calcium carbonate, ergocalciferol, folic acid），貧血（2001 年 1 月 1 日～，Grade 1），及び血中コレステロール増加（2001 年 1 月 1 日～，Grade 1）であった。

ベースライン時（Day -3），血清中コルチゾールは 516 nmol/L [検体採取時間：8 時 10 分，基準値：127～567 nmol/L（午前 8～10 時），50～375 nmol/L（午後 4～6 時）]，mUFC は 743 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日），血糖は 4 mmol/L（基準値：3.9～6.4 mmol/L），リン酸塩は 1.09 mmol/L（基準値：0.8～1.45 mmol/L），マグネシウムは 0.95 mmol/L（基準値：0.6～1 mmol/L），重炭素塩は 27 mmol/L（基準値：20～32 mmol/L），クロールは 105 mmol/L（基準値：95～108 mmol/L），カリウムは 4.3 mmol/L（基準値：3.5～5.3 mmol/L），カルシウムは 2.18 mmol/L（基準値：2.12～2.56 mmol/L），ナトリウムは 144 mmol/L（基準値：135～146 mmol/L），血圧は 133/84 mmHg であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。本被験者は，2015 年 9 月 18 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 12 月 8 日（Visit 12）に第 2 期を終了し，第 3 期（RW 期）に移行した。本被験者はプラセボ群にランダム化された。本被験者は，2016 年 2 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。本被験者は，2016 年 5 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 956 に，LCI699 が 1 日おきに 1 mg の用量で投与された。同日，本被験者は失神のため転倒した。その後，本被験者が目を覚ましたとき，わずかな頭痛を伴う霧視，頭部損傷（Grade 3）を発現し，副腎機能不全（Grade 3）と診断され（mUFC，血清中コルチゾール，電解質，血糖，血圧の報告なし），副腎機能不全のため入院した。Day 957 に，複視（Grade 1）及び逆行性健忘（Grade 1）を発現した。同日，脳 CT 検査結果は正常であった。さらに，同日，カリウムは 3.24 mmol/L（基準値：3.5～5 mmol/L），ナトリウムは 144 mmol/L（基準値：135～145 mmol/L），クロールは 103.8 mmol/L（基準値：95～105 mmol/L），重炭酸塩は 19.6 mmol/L（基準値：22～29 mmol/L）であった。頭部損傷，副腎機能不全のため，Day 957 から LCI699 を休薬した。頭部損傷に対して paracetamol，副腎機能不全に対して dexamethasone 及び ceftriaxone が投与された。Day 957 に，副腎機能不全は消失した（血清中コルチゾール，mUFC，血糖，電解質，血圧の報告なし）。Day 958 に，頭部損傷は消失した。某日，本被験者は退院した。Day 964 に，複視，逆

行性健忘は消失し、眼科医は複視に対して軽度の筋損傷と診断した。同日、カリウムは 3.24 mmol/L、ナトリウムは 144 mmol/L、クロールは 104.6 mmol/L、重炭酸塩は 31 mmol/L であった。Day 975 に、LCI699 の投与を 3 日ごとに 1 mg の用量で再開した。

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、頭部損傷、副腎機能不全は 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（蜂巣炎）

被験者背景：31 歳，女性，アジア人

本被験者は、2011 年 11 月 15 日に、ACTH 依存性クッシング症候群と診断された。2011 年 11 月 15 日、MRI で直径 6 mm 超の下垂体腺腫が確認された。2011 年 11 月 15 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、高血圧（2011 年 11 月 15 日～、Grade 2）、口腔カンジダ症（2011 年 11 月 15 日～、Grade 2、使用薬剤：nystatin）、及びざ瘡（2011 年 11 月 15 日～、Grade 2）であった。

ベースライン時（Day -7）、mUFC は 4976 nmol/日（基準値：11～138 nmol/日）、血清中コルチゾールは 1388 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、LCI699 が初回投与された。Day 17、LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日、疼痛、右足の足背及び皮膚に小さな潰瘍を伴うが外傷を伴わない腫脹を発現し、右足蜂巣炎（Grade 3）と診断された。Day 21、本被験者は入院した。LCI699 に対する措置は講じられなかった。Dicloxacillin、clindamycin、及び ceftriaxone（静注）が投与された。Day 24 に、状態が改善したため、本被験者は退院した。Day 35 に、蜂巣炎は消失した。

本被験者は、2017 年 5 月 9 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 8 月 3 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、2017 年 10 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、2018 年 1 月 18 日に第 4 期（オープンラベル投与期）を終了し、任意の継続期に移行した。

Day 336 に、mUFC は 116.2 nmol/日であった。Day 364 に、カリウムは 3.9 mmol/L 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、蜂巣炎と 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（過量投与、副腎機能不全、痙攣発作）

被験者背景：21 歳，女性，白人

本被験者は、2011 年 11 月 15 日に、ACTH 依存性クッシング症候群と診断された。2011 年 11 月 15 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、神経心臓性失神及び無酸素性発作であった。合併症は過敏性腸症候群（2011 年～、Grade 1）であった。

ベースライン時 (Day -4) , 血清中コルチゾールは 331 nmol/L [検体採取時間 : 10 時 25 分, 基準値 : 127~567 nmol/L (午前 8~10 時) , 50~375 nmol/L (午後 4~6 時)] , mUFC は 287.7 nmol/日 (基準値 : 11~138 nmol/日) , カルシウムは 2.34 mmol/L (基準値 : 2.12~2.56 mmol/L) , 血糖は 4.3 mmol/L (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) , カリウムは 3.8 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) , リン酸塩は 0.85 mmol/L (基準値 : 0.8~1.45 mmol/L) , 血圧は 136/91 mmHg であった。

Day 1, LCI699 が初回投与された。Day 16, LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。Day 17 に, 投与された LCI699 の用量が 2 mg 1 日 2 回ではなく 10 mg 1 日 2 回であったため, 過量投与 (Grade 1) が認められた。Day 24 に, 悪心, 疲労, 頭痛を発現し, 本被験者の気分は落ち込んだ。治療の報告はなかった。Day 24 に, 過量投与は解消した。Day 25 に, mUFC は 5.9 nmol/日であった。過量投与のため, 同日から LCI699 を休薬した。Day 27 に, 本被験者は疲労, 悪心を発現し, 副腎機能不全 (Grade 1) と診断され, 入院した。同日, 血清中コルチゾールは 68 nmol/L (基準値 : 171~536 nmol/L) であった (血糖, 電解質, 血圧の報告なし)。副腎機能不全のため, LCI699 の休薬を継続した。Day 28 から Day 31 まで, hydrocortisone (静注) が 100 mg 1 日 3 回の用量で投与された。Day 36, 副腎機能不全が消失し, 本被験者は退院した。Day 37 に, mUFC は 359.4 nmol/日, 血清中コルチゾールは 505 nmol/L (検体採取時間 : 13 時 50 分, 基準値なし) , カルシウムは 2.44 mmol/L, 血糖は 4.2 mmol/L, マグネシウムは 0.96 mmol/L, カリウムは 4 mmol/L, ナトリウムは 141 mmol/L, リン酸塩は 1.14 mmol/L, 血圧は 128/81 mmHg であった。Day 51 に, LCI699 の投与を 1 mg 1 日 1 回の用量で再開した。

本被験者は, 2015 年 11 月 25 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 10 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 4 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。本被験者は, 2016 年 8 月 2 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 731 に, LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日, 痙攣発作 (Grade 4) , 10~20 秒の意識消失による虚脱状態を発現した。某日, 本被験者は痙攣発作のため入院した。Day 731 の心電図検査で, 立位の脈拍数上昇が認められた。Hydrocortisone (経口及び静注) 及び sodium chloride が投与された。Day 732 に, 心電図の再検査で立位の脈拍数上昇が認められ, 神経学的評価で左足のわずかな脱力が認められ, CT 検査が実施された (結果不明)。Day 732 に, 咽喉感染を発現し, 血液検査により伝染性単核症 (Grade 2) が確認された。痙攣発作, 伝染性単核症のため, Day 732 から LCI699 を休薬した。Phenoxymethylpenicillin が投与された。Day 733 に, 意識消失を伴わない痙攣発作を再度発現した。Day 735 に, 心臓専門医によるコンサルテーションでは, 神経心臓性失神が否定できないと結論付けられた。Day 739 に, 痙攣発作, 伝染性単核症は消失した。Day 752 に, LCI699 の投与を 3 mg/日 (朝 1 mg, 夕 2 mg) の用量で再開した。

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、副腎機能不全、過量投与と LCI699 との関連をありと判断した。治験担当医師は、痙攣発作と 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（急性腎障害）、臨床的に注目すべき有害事象（尿中遊離コルチゾール減少、2 件の心電図 QT 延長）

被験者背景：31 歳，女性，白人

本被験者は、2011 年に、ACTH 依存性クッシング症候群と診断された。腫瘍が 6 mm 以下で（MRI 検査日不明）、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。下垂体照射の前治療はあった（照射終了日：2011 年）。既往歴は、2 度の下垂体手術〔下垂体腫瘍切除（2011 年 1 月 1 日）、下垂体腫瘍摘出（2011 年 1 月 1 日）〕、胃切除手術（胃切除）、腹部ヘルニア、血栓による肺塞栓症、及び放射線療法（2011 年 1 月）であった。合併症は、肥満 3 度（Grade 4）、糖尿病（2011 年～、Grade 2、使用薬剤：metformin hydrochloride）、高血圧（2011 年～、Grade 3、使用薬剤：hydrochlorothiazide, losartan）、甲状腺機能低下症（2011 年～、Grade 2、使用薬剤：levothyroxine sodium）、排尿困難（2011 年～、Grade 2、使用薬剤：oxybutynin hydrochloride）、末梢性浮腫（2011 年～、Grade 2）、及び高脂血症（2011 年～、Grade 2、使用薬剤：pravastatin）であった。

ベースライン時（Day -7）、mUFC は 99 µg/日（基準値：4～50 µg/日）、血清中コルチゾールは 18.6 µg/dL [検体採取時間：10 時 50 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）]、カルシウムは 2.37 mmol/L（基準値：2.12～2.57 mmol/L）、血糖は 5.4 mmol/L（基準値：3.89～6.38 mmol/L）、マグネシウムは 0.75 mmol/L（基準値：0.6～1 mmol/L）、リン酸塩は 0.9 mmol/L（基準値：0.81～1.45 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 141 mmol/L（基準値：135～146 mmol/L）、クレアチニンは 68 µmol/L（基準値：51～94 µmol/L）、血中尿素窒素は 5.7 mmol/L（基準値：2.5～8.9 mmol/L）で、心電図検査で認められた実施医療機関の判定による QTcF は 380 ms、心拍数は 82 bpm、中央判定による QTcF は 391 ms、体重は 138.2 kg、血圧は 110/60 mmHg であった。

Day 1 に、LCI699 が初回投与された。Day 13 に、疲労（Grade 1）を発現した。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、下痢（Grade 1）を発現した。Day 52 に、LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日、低値の mUFC（尿中遊離コルチゾール減少、Grade 2）が認められた（血清中コルチゾール、電解質、血糖、血圧の報告なし）。Day 55 に、体重は 136 kg で、体重減少（Grade 1）が認められ、低血圧（Grade 2、血圧：85/59 mmHg）を発現した。同日、mUFC は 4 µg/日、血清中コルチゾールは 9.9 µg/dL（検体採取時間：10 時 55 分）、カルシウムは 2.4 mmol/L、血糖は 7.9 mmol/L（Grade 1）、マグネシウムは 0.7 mmol/L、リン酸塩は 1.03 mmol/L、カリウムは 3.8 mmol/L、ナトリウムは 139 mmol/L であった。翌日に、悪心及び悪寒（いずれも Grade 2）を発現した。尿中遊離コルチゾール減少、悪心、

悪寒のため、Day 62 から LCI699 の用量を 4 mg 1 日 2 回に減量した。Day 68 から Day 78 まで、尿路感染（Grade 2）を発現したため、amoxi-clavulanate, ciprofloxacin, 及び metronidazole が投与された。Day 68 に、下痢は Grade 2 に悪化した。Day 69 に、LCI699 の用量を 3 mg 1 日 1 回に減量し、翌日、下痢、尿中遊離コルチゾール減少、悪心、悪寒のため、LCI699 を休薬した。治療の報告はなかった。同日、悪心、悪寒は消失した。Day 71 に、mUFC は 3 µg/日であった。同日、LCI699 の用量を 3 mg 1 日 2 回に減量し、投与を再開した。Day 79 に、下痢は Grade 1 に改善し、尿中遊離コルチゾール減少は消失した（血清中コルチゾール、電解質、血糖、血圧の報告なし）。Day 85 に、血圧は 99/74 mmHg で、低血圧は消失した。同日、mUFC は 15.7 µg/日、血清中コルチゾールは 16 µg/dL（検体採取時間：10 時 12 分）、カルシウムは 2.4 mmol/L、血糖は 4.9 mmol/L、マグネシウムは 0.75 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 140 mmol/L であった。

本被験者は、2015 年 6 月 12 日（Visit 9）に第 1 期を終了し、第 2 期に移行した。Day 112 に、体重は 127.9 kg で、体重減少は消失したと考えられた。Day 142 に、下痢、疲労は消失した。本被験者は、2015 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。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 11 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。

Day 340 に、LCI699 が 3 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日、実施医療機関の判定による QTcF は 453 ms、心拍数は 94 bpm で、心電図 QT 延長（Grade 1）が認められた。心電図 QT 延長を理由とした LCI699 に対する措置は講じられず、治療の報告はなかった。本被験者は、2016 年 2 月 22 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 421 に、実施医療機関の判定による QTcF は 426 ms、心拍数は 83 bpm、カリウムは 4.1 mmol/L で、心電図 QT 延長は消失した。Day 480 に、クレアチニンは 78 µmol/L、血中尿素窒素は 6.4 mmol/L であった。

Day 501 に、LCI699 が 3 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日、尿路感染（Grade 1）を発現した。Day 503 に、LCI699 の用量を 3 mg 1 日 1 回に減量し、翌日、尿路感染のため、LCI699 を休薬した。Day 505 に、クレアチニンは 10.5 mg/dL（Grade 4、基準値：0.5 mg/dL～1.3 mg/dL）、尿量は 500 mL（24 時間採尿）で、急性腎障害（Grade 4）を発現し、本被験者は緊急入院した（血中尿素窒素、ナトリウム、カリウムの報告なし）。治療の報告はなかった。同日、尿路感染は消失した。尿路感染、急性腎障害のため、LCI699 の休薬を継続した。Day 513 に、本被験者は自宅近所の施設で腎不全と診断されたため、再入院した。Day 540 に、急性腎障害は消失した（退院詳細、血中尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウムの報告なし）。Day 574 に、血中尿素窒素は高値の 10.7 mmol/L、クレアチニンは高値の 105 µmol/L（Grade 1）、カリウムは 4.8 mmol/L、ナトリウムは 139 mmol/L であった。同日、LCI699 の投与を 3 mg 1 日 2 回の同用量で再開した。

Day 1027 に、2 件目の心電図 QT 延長 (Grade 1) が認められた。実施医療機関の判定による投与後の QTcF は 462 ms、心拍数は 62 bpm、中央判定による QTcF は 455 ms であった。カリウムは 4.3 mmol/L であった。同日、体重は 102.4 kg であった。2 件目の心電図 QT 延長を理由とした LCI699 に対する措置は講じられず、治療の報告はなかった。データカットオフ日時点で、2 件目の心電図 QT 延長は継続中であった。

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、急性腎障害、2 件の心電図 QT 延長と LCI699 との関連をなしと判断した。治験担当医師は、尿中遊離コルチゾール減少と 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 (血中コルチコトロピン増加, 下垂体腫瘍), 投与中止に至った有害事象 (血中コルチコトロピン増加, 下垂体腫瘍), 臨床的に注目すべき有害事象 (血中カリウム減少)**

被験者背景: 41 歳, 男性, その他

本被験者は、2011 年に、ACTH 依存性クッシング症候群と診断された。2011 年 11 月 15 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。下垂体照射の前治療はなかった。既往歴は、下垂体の良性腫瘍 (2 回の内分泌腺手術: 2008 年 11 月 15 日, 2009 年 11 月 15 日) 及び膝手術であった。合併症は、血中コルチコトロピン増加 (2011 年～, Grade 3), 下垂体及び頭蓋咽頭管の良性新生物 (下垂体の良性腫瘍, Grade 3), 高血圧 (2011 年～, Grade 3, 使用薬剤: lisinopril, hydrochlorothiazide, atenolol), 男性性腺機能低下 (2011 年 11 月～, Grade 2, 使用薬剤: testosterone), 尿崩症 (2011 年～, Grade 2, 使用薬剤: desmopressin), 肥満 (Grade 3), 関節痛 (2011 年 11 月～, Grade 3, 使用薬剤: oxycodone-acetaminophen), 悪心 (2011 年 11 月～, Grade 1), 甲状腺機能低下症 (2011 年～, Grade 2, 使用薬剤: levothyroxine sodium), うつ病 (2011 年～, Grade 3, 使用薬剤: trazodone, bupropion), 不安 (2011 年～, Grade 3, 使用薬剤: clonazepam), 体重増加 (2011 年 11 月～, Grade 2), 頭痛 (2011 年～, Grade 2, 使用薬剤: sumatriptan), 睡眠の質低下 (2011 年～, Grade 3), 胃食道逆流性疾患 (Grade 1, 使用薬剤: famotidine), 及び睡眠時無呼吸症候群 (Grade 2) であった。

ベースライン時 (Day -7) の MRI で、異常な軟部組織腫瘍が蝶形骨洞から斜台部、左鞍部、海綿静脈洞、及び後方のメッケル腔に伸展していることが認められた。下垂体腺腫の最大径は上下径 12.5 mm, 左右径 18.8 mm, 前後径 21.3 mm, 総腫瘍体積は関心領域で 1839.6 mm³, 3D 最大値で 2620.9 mm³ であった。同日、血清中コルチゾールは 23.2 µg/dL [検体採取時間: 10 時 25 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)], ACTH は 180 pg/mL (基準値: 7～50 pg/mL), mUFC は 75.4 µg/日 (基準値: 4～50 µg/日), カリウムは 4.5 mmol/L (基準値: 3.5～5.3 mmol/L), 血清 11-デオキシコルチコステロンは 16 ng/dL 未満 (基準値: 最大 15.999 ng/dL) であった。

Day 1 に、LCI699 が初回投与された。Day 30 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。Day 33 に、無力症 (Grade 2) を発現した。無力症のため、Day 35 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 71 に、カリウムは 2.9 mmol/L (Grade 3) で、血中カリウム減少 (Grade 3) が認められた (レニン、血清 11-デオキシコルチコステロンの報告なし)。LCI699 に対する措置は講じられなかった。Potassium chloride (経口) が投与された。Day 86 に、カリウムは 4.6 mmol/L で、血中カリウム減少は消失した。同日、レニンは 14.2 μ IU/mL (ベースライン時の報告なし、基準値: 4.4 ~ 46.1 μ IU/mL)、血清 11-デオキシコルチコステロンは 32 ng/dL であった。本被験者は、2015 年 11 月 12 日 (Visit 9) に第 1 期を終了し、第 2 期に移行した。

Day 99 に、浮動性めまい (Grade 1) を発現した。2016 年 1 月某日、記憶障害 (Grade 2) を発現した。Day 171 の MRI で、異常な腫瘍が蝶形骨、斜台部から伸展し、左トルコ鞍及び左海綿静脈洞を侵していることが認められた。前回の検査結果と比較して、画像上では濃染像が認められたが、著しい変化ではなかった。下垂体腺腫の最大径は上下径 13.8 mm、左右径 15.6 mm、前後径 20.3 mm、総腫瘍体積は関心領域で 1553 mm³、3D 最大値で 2288.2 mm³ であった。

本被験者は、2016 年 2 月 5 日 (Visit 12) に第 2 期を終了し、第 3 期 (RW 期) に移行した。本被験者はプラセボ群にランダム化された。

Day 235、有効性欠如のため、LCI699 の用量を 3 mg 1 日 2 回から 5 mg 1 日 2 回に増量した。Day 240 に、ACTH は 353 pg/mL (Grade 3) で、合併症であった血中コルチコトロピン増加 (Grade 3) は継続していた。本被験者は、2016 年 4 月 14 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 254 に、ACTH は 362 pg/mL であった。Day 282 に、ACTH は 242 pg/mL であった。Day 283 に、LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日、腫瘍の大きさは約 11 × 13 mm で、下垂体腫瘍の増殖 (Grade 3) が報告された。Day 296 の MRI で、下垂体腺腫の最大径は上下径 12.9 mm、左右径 19.8 mm、前後径 24.9 mm、総腫瘍体積は関心領域で 2359.6 mm³、3D 最大値で 3330.1 mm³ であった。下垂体腫瘍のため、Day 297 から LCI699 の用量を 5 mg 1 日 1 回に減量し、その後、下垂体腫瘍、血中コルチコトロピン増加のため、LCI699 の投与を永続的に中止した。LCI699 の最終投与日は Day 300 であった。LCI699 の最終投与の翌日、ACTH は 236 pg/mL であった。LCI699 の最終投与から 2 日後、本被験者は下垂体手術を受けた。翌日の MRI で、下垂体腺腫の最大径は上下径 11.6 mm、左右径 15 mm、前後径 22.8 mm、総腫瘍体積は関心領域で 1400.9 mm³、3D 最大値で 2077.2 mm³ であった。LCI699 の最終投与から 4 日後、下垂体腫瘍は消失した。

LCI699 の最終投与から 29 日後、カリウムは 5 mmol/L、ACTH は 195 pg/mL であった。血中コルチコトロピン増加、無力症、浮動性めまい、記憶障害は、治験中止時に継続中であった。治験担当医師は、血中コルチコトロピン増加、下垂体腫瘍、血中カリウム減少と 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（自己免疫性好中球減少症）

被験者背景：4 歳，男性，白人

本被験者は、20 年 月 に、ACTH 依存性クッシング症候群と診断された。20 年 月 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 年 月 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、外科的脊椎固定、角膜切削形成術、胆嚢切除、及び酒さであった。合併症は、2 型糖尿病（20 年 月 ～、Grade 2、使用薬剤：metformin）、高脂血症（20 年 ～、Grade 1）、及び勃起不全（20 年 ～、Grade 1）であった。

ベースライン時（Day -6）、WBC 数は $6.7 \times 10^9/L$ （基準値： $3.8 \sim 10.8 \times 10^9/L$ ）、ANC は $4.42 \times 10^9/L$ （基準値： $1.8 \sim 8 \times 10^9/L$ ）、mUFC は 95.6 mcg/24 hr（基準値：4～50 mcg/24 hr）、血清中コルチゾールは 11.3 µg/dL [検体採取時間：8 時 30 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）] であった。

Day 1 に、LCI699 が初回投与された。本被験者は、2016 年 3 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 6 月 20 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 8 月 29 日（Visit 17）に第 3 期（RW 期）を終了し、第 4 期（オープンラベル投与期）に移行した。本被験者は、2016 年 11 月 28 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 330 に、LCI699 が 10 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日、規定の全血球数で、WBC 数は $3.8 \times 10^9/L$ 、ANC は $0.77 \times 10^9/L$ （Grade 3）で、本被験者は自己免疫性好中球減少症（Grade 3）と診断された。しかし、本被験者の気分は良好で、発熱及び感染を伴わなかった。自己免疫性好中球減少症のため、Day 338 から Day 343 まで、LCI699 を休薬した。Day 340 に、WBC 数は $6 \times 10^9/L$ 、ANC は $3.39 \times 10^9/L$ であった。Day 344 に、LCI699 の用量を 7 mg 1 日 2 回に減量して、投与を再開した。治療の報告はなかった。Day 346 に、WBC 数は $6.6 \times 10^9/L$ 、ANC は $4.36 \times 10^9/L$ であった。Day 347 に、自己免疫性好中球減少症は消失した（WBC 数及び ANC の報告なし）。Day 352 に、ANC は $3.28 \times 10^9/L$ 、WBC 数は $5.7 \times 10^9/L$ であった。Day 400 に、ANC は $1.35 \times 10^9/L$ （Grade 2）、WBC 数は $4.6 \times 10^9/L$ 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、自己免疫性好中球減少症と 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（好中球減少症）

被験者背景：4 歳，男性，白人

本被験者は、20 年 月 日に、ACTH 依存性クッシング症候群と診断された。20 年 月 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、

20 年 月 日に実施された下垂体腫瘍摘出の二次介入であった。下垂体照射の前治療はなかった。合併症は、性腺機能低下（20 年 月～，Grade 1，使用薬剤：testosterone），ざ瘡（20 年 月～，Grade 1，使用薬剤：anastrozole），高血圧（20 年 月～，Grade 1，使用薬剤：amlodipine besilate, eplerenone），及び勃起不全（20 年 月 日～，Grade 1，使用薬剤：tadalafil）であった。

ベースライン時（Day -7），mUFC は 280.2 $\mu\text{g}/\text{日}$ （基準値：4～50 $\mu\text{g}/\text{日}$ ），血清中コルチゾールは 24 $\mu\text{g}/\text{dL}$ [検体採取時間：10 時 00 分，基準値：4.6～20.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ （午前 8～10 時），1.8～13.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ （午後 4～6 時）]，ANC は $3.92 \times 10^9/\text{L}$ （基準値：1.8～8 $\times 10^9/\text{L}$ ），WBC 数は $5.4 \times 10^9/\text{L}$ （基準値：3.8～10.8 $\times 10^9/\text{L}$ ）であった。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 61 に，好中球数減少及び白血球数減少（いずれも Grade 1）を発現した（WBC 数，ANC の報告なし）。Day 64 に，ANC は $1.63 \times 10^9/\text{L}$ で，好中球数減少は Grade 2 に悪化した。Day 72 に，ANC は $2.62 \times 10^9/\text{L}$ ，WBC 数は $4.7 \times 10^9/\text{L}$ で，好中球数減少，白血球数減少は消失した。本被験者は，2016 年 8 月 16 日（Visit 9）に第 1 期を終了し，第 2 期に移行した。

Day 92 の ANC は $1.85 \times 10^9/\text{L}$ ，Day 113 には $1.62 \times 10^9/\text{L}$ （Grade 1）であった。Day 120 に，詳細不明の有害事象のため，LCI699 の用量を 7 mg 1 日 2 回から 12 mg/日（朝 7 mg，夕 5 mg）に減量した。Day 141 の ANC は $1.8 \times 10^9/\text{L}$ ，Day 169 には $1.75 \times 10^9/\text{L}$ （Grade 1）であった。

本被験者は，2016 年 11 月 1 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 183 に，治験薬が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日，好中球減少症（Grade 2，臨床的に重要）を発現し，ANC は $1.23 \times 10^9/\text{L}$ （Grade 2），WBC 数は $3.1 \times 10^9/\text{L}$ （Grade 1），血清中コルチゾールは 5.3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ （検体採取時間：8 時 05 分），尿中遊離コルチゾールは 19.8 $\mu\text{g}/\text{日}$ （基準値：4～50 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）であった。感染の合併症は報告されなかった。Day 190 に，好中球減少症のため，治験薬の用量を 5 mg/日（朝 5 mg，夕 0 mg）に減量した。好中球減少症のため，翌日から治験薬を休薬した。Day 197，ANC は $1.86 \times 10^9/\text{L}$ ，WBC 数は $3.8 \times 10^9/\text{L}$ ，血清中コルチゾールは 7.3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ （検体採取時間：7 時 55 分），尿中遊離コルチゾールは 55.6 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。治療の報告はなかった。Day 211 に，ANC は $3.95 \times 10^9/\text{L}$ ，WBC 数は $5.6 \times 10^9/\text{L}$ ，血清中コルチゾールは 18.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ （検体採取時間：7 時 40 分），尿中遊離コルチゾールは 113.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ で，好中球減少症は消失した。Day 239 に，治験薬の用量を 2 mg 1 日 2 回に減量して，投与を再開した。本被験者は，2017 年 1 月 10 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 18 日に第 4 期（オープンラベル投与期）を終了し，任意の継続期に移行した。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，好中球減少症と LCI699 との関連をありと判断した。

被験者番号 ■■■■■ **一重篤な有害事象（肺炎，呼吸困難，発熱，悪寒，疼痛，咳嗽），
臨床的に注目すべき有害事象（副腎機能不全）**

被験者背景： 31 歳，女性，黒人

本被験者は，2011 年 1 月 1 日に，ACTH 依存性クッシング症候群と診断された。2011 年 1 月 1 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。本被験者は，2011 年 1 月 1 日及び 2011 年 1 月 1 日に追加の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：2011 年 1 月 1 日）。既往歴は薬物過敏症（サルファ剤アレルギー）であった。合併症は，高血圧（2011 年～，Grade 1，使用薬剤：amlodipine，hydrochlorothiazide，lisinopril），無月経（2011 年～，Grade 1），男性型多毛症（2011 年～，Grade 1），皮膚線条（2011 年～，Grade 1），体重増加（2011 年 1 月～，Grade 2），疲労（2011 年 1 月～，Grade 1），末梢性浮腫（2011 年～，Grade 1），糖尿病（2011 年 1 月～，Grade 1，使用薬剤：liraglutide，metformin hydrochloride），内出血発生の増加傾向（2011 年 1 月～，Grade 1），及び肥満（2011 年 1 月 1 日～，Grade 4）であった。

スクリーニング時（Day -14），WBC 数は $10.7 \times 10^9/L$ （基準値： $3.8 \sim 10.8 \times 10^9/L$ ）であった。ベースライン時（Day -7），mUFC は $102.6 \mu g/日$ （基準値： $4 \sim 50 \mu g/日$ ），血清中コルチゾールは $24.7 \mu g/dL$ [検体採取時間：9 時 39 分，基準値： $4.6 \sim 20.6 \mu g/dL$ （午前 8～10 時）， $1.8 \sim 13.6 \mu g/dL$ （午後 4～6 時）]，カルシウムは $2.52 mmol/L$ （基準値： $2.12 \sim 2.57 mmol/L$ ），血糖は $8.2 mmol/L$ （Grade 1，基準値： $3.89 \sim 6.38 mmol/L$ ），マグネシウムは $0.85 mmol/L$ （基準値： $0.6 \sim 1 mmol/L$ ），リン酸塩は $0.97 mmol/L$ （基準値： $0.81 \sim 1.45 mmol/L$ ），カリウムは $4.6 mmol/L$ （基準値： $3.5 \sim 5.3 mmol/L$ ），ナトリウムは $141 mmol/L$ （基準値： $135 \sim 146 mmol/L$ ），血圧は $109/60 mmHg$ であった。Day -2 から，腔出血（Grade 1）を発現した。

Day 1 に，LCI699 が初回投与された。Day 19 に，筋肉痛（Grade 1）を発現した。Ibuprofen 及び naproxen が投与された。Day 30 に，腔出血は消失した。Day 34 に，LCI699 が $2 mg$ 1 日 2 回の用量で投与された。同日，本被験者は副腎機能不全（Grade 2）と診断された（電解質，mUFC，血清中コルチゾール，血圧，血糖の報告なし）。筋肉痛，副腎機能不全のため，翌日から LCI699 を休薬した。Day 37，LCI699 の投与を $1 mg$ 1 日 1 回の用量で再開した。Day 39，急性両側蜂巣炎（Grade 2）及び両足の腫脹（末梢腫脹，Grade 2）を発現した。翌日，末梢腫脹は消失した。Day 42 に，血清中コルチゾールは $9.4 \mu g/dL$ （検体採取時間：8 時 23 分），mUFC は $3.6 \mu g/日$ であった。Day 45 に，悪寒（Grade 1）を発現した。翌日に，蜂巣炎による発熱（Grade 1，体温の報告なし）を発現した。同日，蜂巣炎による発熱，悪寒は消失した。副腎機能不全に対して dexamethasone が投与された。筋肉痛，副腎機能不全のため，Day 48 から Day 74 まです，再び LCI699 を休薬した。Day 49 に，筋肉痛は消失した。Day 56 に，mUFC は $59.2 \mu g/日$ ，カルシウムは $2.42 mmol/L$ ，血糖は $8.2 mmol/L$ （Grade 1），マグネシウムは $0.9 mmol/L$ ，リン酸塩は $1.03 mmol/L$ ，カリウムは $3.8 mmol/L$ ，ナトリウムは $140 mmol/L$ ，血圧は $121/75 mmHg$ （血清中コルチゾールの報告なし）で，副腎機能不全，蜂巣炎は消失した。

Day 67 に、LCI699 の休薬は継続された。同日、発熱（体温の報告なし）、身体の疼痛（疼痛）、悪寒（いずれも Grade 1）、呼吸困難（Grade 3）を発現し、市中感染性肺炎（Grade 3）と診断された。Day 68 に、咳嗽（Grade 3）を発現し、肺炎、呼吸困難、発熱、悪寒、疼痛、咳嗽のため本被験者は入院した。同日、WBC 数は 16.3 k/ μ L（基準値：4.5～10.8 k/ μ L）、心エコー像及びドップラー（peripheral doppler）は正常で、胸部 CT 検査で右肺中葉、右肺下葉、左肺下葉に斑状すりガラス様陰影及び気腔の硬化が認められ、胸部 X 線で両肺下葉に無気肺が認められた。酸素（入院時）、azithromycin、cefdinir（肺炎）、及び salbutamol（呼吸困難）が投与された。治療の報告はなかった。Day 68 に、発熱、悪寒、疼痛は消失した。Day 69 に、本被験者は退院した。WBC 数は 11.3 k/ μ L であった。Day 75 に、肺炎、呼吸困難、咳嗽は消失し、LCI699 の投与を 1 mg 1 日 1 回の同用量で再開した。

本被験者は、2015 年 12 月 22 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 3 月 17 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、2016 年 5 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 31 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、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、肺炎、呼吸困難、発熱、悪寒、疼痛、咳嗽と 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（非心臓性胸痛）

被験者背景：51 歳，女性，白人

本被験者は、2011 年 11 月 11 日に、ACTH 依存性クッシング症候群と診断された。2011 年 11 月 11 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、2011 年 11 月 11 日及び 2011 年 11 月 11 日に下垂体手術を受けた。下垂体照射の前治療はなかった。既往歴は、子宮摘出、右膝関節形成、帝王切開、扁桃摘出、爪裂離、智歯抜歯、甲状腺機能亢進症、腎結石症、及び下腹部痛であった。合併症は、胃食道逆流性疾患（1999 年～，Grade 2，使用薬剤：ranitidine hydrochloride）、タバコ使用者（1999 年～，Grade 1）、関節痛（2000 年～，Grade 1，使用薬剤：naproxen sodium）、肥満（2000 年～，Grade 4）、副腎腫瘍（2000 年～，Grade 1）、多結節性甲状腺腫（2000 年 11 月 11 日～，Grade 2）、頭痛（2000 年～，Grade 1，使用薬剤：naproxen sodium）、疲労（2000 年～，Grade 1）、高脂血症（2000 年～，Grade 2，使用薬剤：atorvastatin calcium）、2 型糖尿病（2000 年～，Grade 2，使用薬剤：metformin hydrochloride，liraglutide，glipizide）、高血圧（2000 年～，Grade 2，使用薬剤：amlodipine besilate，losartan-hydrochlorothiazide）、慢性閉塞性肺疾患（2000 年～，Grade 2，使用薬剤：salbutamol sulfate）、クッシング様の外観（2000 年 11 月 11 日～，Grade 1）、末梢性ニューロパチー（2000 年

～, Grade 1), 皮膚乾燥 (20 年 月 日～, Grade 1), 甲状腺機能低下症 (20 年 月 日～, Grade 2, 使用薬剤: levothyroxine sodium), ビタミン D 欠乏 (20 年 月 日～, Grade 2, 使用薬剤: colecalciferol), 緊張性膀胱 (20 年 月 日～, Grade 2, 使用薬剤: solifenacin succinate), 慢性及び再発性の下肢浮腫 (20 年 月 日～, Grade 1), 筋力低下 (20 年 月 日～, Grade 1), 間欠性下痢 (20 年 月 日～, Grade 1), 間欠性便秘 (20 年 月 日～, Grade 1), 及び環状肉芽腫 (20 年 月 日～, Grade 2, 使用薬剤: triamcinolone) であった。ベースライン時 (Day -7), mUFC は 70.5 mcg/24 hr (基準値: 4～50 mcg/24 hr), 血清中コルチゾールは 25 µg/dL [検体採取時間: 10 時 20 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)] であった。

Day 1 に, LCI699 が初回投与された。本被験者は, 2016 年 4 月 5 日 (Visit 9) に第 1 期を終了し, 第 2 期に移行した。Day 108 に, 本被験者は胆石症 (Grade 1) と診断された。本被験者は, 2016 年 6 月 28 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 189 に, 激越 (Grade 1) を発現した。本被験者は, 2016 年 9 月 6 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 12 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。2017 年 5 月某日, 右手及び左手に神経痛 (いずれも Grade 1) を発現した。

Day 723 に, LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で投与された。同日, 非心臓性胸痛 (Grade 3) を発現し, 本被験者は入院した。同日, トロポニンは 0.02 ng/mL 未満 (基準値: 0.05 ng/mL 未満) であった。非心臓性胸痛を理由とした LCI699 に対する措置は講じられなかった。Glyceryl trinitrate, heparin, 及び acetylsalicylic acid が投与された。Day 724 に, 本被験者は退院した。翌日, 非心臓性胸痛は Grade 1 に改善した。Diltiazem hydrochloride が投与された。治験担当医師は, 非心臓性胸痛の病因を特定できなかったが, 心臓専門医は, 非心臓性胸痛の病因として心血管疾患による狭心症は否定した。

データカットオフ日時点で, 非心臓性胸痛, 胆石症, 激越, 神経痛は継続中であった。本被験者は, データカットオフ日の時点で本試験を継続していた。治験担当医師は, 非心臓性胸痛と LCI699 との関連をなしと判断した。

5.3 C2201 試験パート 1 (10 週時解析) (死亡)

死亡なし

5.4 C2201 試験パート 1 (10 週時解析) (重篤な有害事象)

被験者番号

被験者背景: 5 歳, 女性, 白人

本被験者は、LCI699 15 mg 1日2回投与中の Day 69 に、重篤な有害事象として急速な Grade 4 のヘモグロビン減少 (7.5 g/dL から 4.1 g/dL) を発現した。ヘモグロビン減少は、軽度の胸痛、頻脈、及び動悸を伴った。本被験者には、ヘモグロビン減少の発現 5 日前に葉酸及びビタミン B12 の欠乏が認められ、鉄欠乏性貧血、高血圧、腎血管性疾患及び冠動脈疾患、及び高安動脈炎の既往歴があった。慢性貧血に対して ferrous sulfate (525 mg) が継続的に投与されていたが、ベースラインのヘモグロビンは基準値未満 (10.1 g/dL) であった。Day 21 に、有害事象として高カリウム血症 (Day 14 = 5.9 mmol/L) が発現したため、ferrous sulfate の投与を中止し、kayexalate の投与を開始した。Day 28 に、カリウム (3.8 mmol/L) は回復したがヘモグロビン (10.4 g/dL) に変化がなかったため、kayexalate の投与を中止した。Day 50 に ferrous sulfate の投与を再開したが、本被験者のヘモグロビン減少は継続した (Day 56 = 7.5 g/dL, Day 70 = 4.1 g/dL)。

本被験者には、治験開始時から、併用薬として、高血圧治療のために doxazosin 4 mg、うつ病治療のために haloperidol 2 mg/mL, lorazepam 2.5 mg、及び oxcarbazepine 300 mg、甲状腺結節治療のために levothyroxine 100 µg、高トリグリセリド血症治療のために omega-3 triglycerides が投与されていた。Day 69 に、尿路感染治療のために ciprofloxacin が投与された。ヘモグロビン減少は輸血により消失し、LCI699 との関連を否定された。

5.5 C2201 試験パート 2 (22 週時解析) (死亡)

死亡なし。

5.6 C2201 試験パート 2 (22 週時解析) (重篤な有害事象)

被験者番号 [REDACTED] 一重篤な有害事象 (胃腸炎、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、心電図 QT 延長)

投与群: LCI699 5 mg 1日2回

被験者背景: S 歳, 男性, アジア人

コホート: 拡大

本被験者は、20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日にクッシング病 (ACTH 染色陽性の下垂体腫瘍) と診断され、本試験に参加した。診断時の下垂体腫瘍の大きさは巨大腺腫であった。20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に下垂体手術を受けていた。関連する既往歴は報告されなかった。合併症は、下垂体機能低下症、骨粗鬆症、脂質異常症、脂肪肝、高血圧、肺硬化、第 3 脳神経麻痺、糖尿病、低カリウム血症、腎不全、低カルシウム血症、及び爪真菌症であった。

スクリーニング時 (Day -23) の心電図で、QT 間隔は 342 ms, QTcF 間隔は 376 ms, 心拍数は 80 bpm であった。ベースライン時 (Day -9) の臨床検査で、mUFC は 10646.6 nmol/24h (基準値: 11~138 nmol/24h), ACTH は高値で 43 pmol/L (基準値: 1.6~11.1 pmol/L) であった。

Day 1 に LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で初回投与された。本被験者は治験実施計画書に従って本試験のパート 2 のコア期を終了し、Day 154 に LCI699 が 30 mg 1 日 2 回の用量で最終投与された。本被験者は、同用量の 30 mg 1 日 2 回でパート 2 の継続投与期に移行した。

Day 182 に、ACTH は 1084 pmol/L、mUFC は 5.2 nmol/24h であったため、副腎機能不全 (Grade 1) が認められた。Day 196 に、併発事象 (背部痛、Grade 2) のため LCI699 の用量を 30 mg 1 日 2 回から 55 mg/日 (朝 30 mg、夕 25 mg) に減量し、翌日、副腎機能不全のためさらに 25 mg 1 日 2 回に減量した。併用療法は報告されなかった。Day 215 に、再び LCI699 の用量を 45 mg/日 (朝 25 mg、夕 20 mg) に減量し、翌日、副腎機能不全が継続していたため 20 mg 1 日 2 回に減量した。

Day 229 に、下痢が 2 件発現した。Day 237 に、嘔吐が 2 件発現した。Day 238 に、本被験者は脱水を発現し、胃腸炎 (Grade 3) と診断されたため入院した。同日の mUFC は 4.0 nmol/24h で、副腎機能不全が継続していたため LCI699 を 10 mg/日に減量した。Solyugen, glucose injection, Acmain, electrolytes (Solita-T3) が投与された。

入院中、Day 239 の心電図で、QT 間隔は 459 ms で QT 間隔延長 (Grade 1) が認められ、QTcF 間隔は 494 ms、心拍数は 74 bpm であった。Day 240 から 25 日間、心電図 QT 延長のため LCI699 を休薬した。併用療法は報告されなかった。Day 241 に、副腎機能不全は消失した (臨床検査値の報告なし)。

心電図 QT 延長、胃腸炎は、最新報告の時点で継続中であった。治験担当医師は、副腎機能不全、心電図 QT 延長と LCI699 との関連をありと判断したが、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 (下垂体依存性クッシング症候群)、臨床的に注目すべき有害事象 (ざ瘡、顔面多毛症、胸部多毛症、高血圧)**

投与群 : LCI699 5 mg 1 日 2 回

被験者背景 : 3 [REDACTED] 歳、女性、黒人

コホート : 拡大

本被験者は、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日にクッシング病 [ACTH 染色陽性の下垂体腫瘍] と診断され、本試験に参加した。診断時の下垂体腫瘍の大きさは微小腺腫であった。20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日及び 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日の 2 回、下垂体手術を受けていた。関連する既往歴は低カリウム血症であった。合併症は、小球性貧血、肥満、高血圧 (20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～、Grade 2)、2 型糖尿病、ビタミン D 欠乏、近視、痔出血、湿疹、ヘリコバクター性胃炎、背部痛、及び労作性呼吸困難であった。

ベースライン時 (Day -7) の臨床検査で、mUFC は 1024.9 nmol/24h (基準値 : 11 ~ 138 nmol/24h)、11-デオキシコルチゾールは 6.99 µmol/L (基準値 : 0 ~ 1.48 µmol/L)、ACTH は高値で 17 pmol/L (基準値 : 1.1 ~ 6 pmol/L) であった。

Day 1 に LCI699 が 5 mg 1 日 2 回の用量で初回投与された。Day 15 に、11-デオキシコルチゾールは 42.75 $\mu\text{mol/L}$ であったため、オキシコルチコステロイド増加 (Grade 1) が認められた。Day 16 に、治験実施計画書に従って LCI699 の用量を 10 mg 1 日 2 回に増量した。

Day 20 に、ざ瘡 (Grade 2) , 顔面多毛症 (Grade 1) , 胸部多毛症 (Grade 2) が発現した。Day 30 に、血圧は 189/90 mmHg であったため、既に認められていた高血圧が Grade 3 に悪化した。顔面多毛症、高血圧のため、Day 31 から LCI699 の用量を 15 mg/日 (朝 10 mg, タ 5 mg) に減量した。Amiloride hydrochloride, nifedipine hydrochloride, acebutolol hydrochloride, 及び ramipril が投与された。

Day 41 に、コントロール不良のクッシング症候群 (下垂体依存性クッシング症候群, Grade 1) が発現した。Day 43 の臨床検査で、mUFC は 194.7 nmol/24h, 11-デオキシコルチゾールは 88.36 $\mu\text{mol/L}$, ACTH は高値で 44 pmol/L であった。同日、有効性欠如のため、LCI699 を 10 mg 1 日 2 回に増量した。Day 53 に、下垂体依存性クッシング症候群は消失した。顔面多毛症、高血圧のため、Day 62 から LCI699 の用量を 15 mg/日 (朝 10 mg, タ 5 mg) に再度減量した。

Day 70 に、2 件目の下垂体依存性クッシング症候群 (Grade 1) が発現した。翌日の臨床検査で、mUFC は 145.8 nmol/24h, 11-デオキシコルチゾールは 153.21 $\mu\text{mol/L}$, ACTH は高値で 84 pmol/L であった。LCI699 の用量変更はなく、併用療法は報告されなかった。

Day 94 に、下垂体依存性クッシング症候群が Grade 3 に悪化したため、本被験者は入院した。LCI699 の用量変更はなく、併用療法は報告されなかった。Day 96 に、下垂体依存性クッシング症候群が Grade 2 に改善したため、本被験者は退院した。Day 99 の臨床検査で、mUFC は 388.5 nmol/24h であった。

Day 124 に、下垂体依存性クッシング症候群がさらに Grade 1 に改善した。Day 127 の臨床検査で、mUFC は 142.7 nmol/24h, 11-デオキシコルチゾールは 140.65 $\mu\text{mol/L}$, ACTH は高値で 79 pmol/L であった。LCI699 の用量変更はなく、併用療法は報告されなかった。Day 153 に、下垂体依存性クッシング症候群は Grade 2 に悪化した。Day 156 の臨床検査で、mUFC は 526.9 nmol/24h, 11-デオキシコルチゾールは 168.32 $\mu\text{mol/L}$, ACTH は高値で 90 pmol/L であった。同日、治験実施計画書に従って LCI699 の用量をさらに 5 mg/日まで減量した。

本被験者は治験実施計画書に従って本試験のパート 2 のコア期を終了し、LCI699 の最終投与日は Day 156 であった。本被験者はパート 2 の継続投与期に移行しなかった。

LCI699 の最終投与から 13 日後、下垂体依存性クッシング症候群が Grade 3 (臨床検査値の報告なし) に悪化したため、本被験者は入院した。Pasireotide diaspertate が投与された。LCI699 の最終投与から 18 日後、本被験者は退院した。ざ瘡、顔面多毛症、胸部多毛症、高血圧、オキシコルチコステロイド増加、下垂体依存性クッシング症候群は、最新報告の時点で継続中であった。

治験担当医師は、ざ瘡、顔面多毛症、胸部多毛症、高血圧と LCI699 との関連をありと判断し、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。

5.7 C1201 試験（試験終了時解析）（死亡）

死亡なし。

5.8 C1201 試験（試験終了時解析）（重篤な有害事象）

被験者番号 [REDACTED] 一重篤な有害事象（副腎機能不全）、投与中止に至った有害事象（腹部膨満）、臨床的に注目すべき有害事象（副腎機能不全、ステロイド離脱症候群）

被験者背景：31 歳，男性，アジア人

本被験者は、20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に、骨転移を伴う胸腺癌による異所性クッシング症候群と診断され、本試験に参加した。前治療薬は、metyrapone（20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日）、cisplatin（20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日）、irinotecan（20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日）、及び amrubicin（20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日）であった。手術歴は、縦隔腫瘍の切除（20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日）であった。放射線療法の前治療はなかった。

関連する合併症は、低カルシウム血症（20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～、使用薬剤：calcium lactate）、低カリウム血症（20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～、使用薬剤：eplerenone 及び potassium chloride）、癌疼痛（20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～、使用薬剤：oxycodone, celecoxib, pregabalin, loxoprofen, 及び fentanyl）、高血圧（20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～、使用薬剤：amlodipine）、甲状腺機能低下症（20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～、使用薬剤：levothyroxine）、骨粗鬆症（20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～）であった。

ベースライン時（Day -6～Day -3）の mUFC は 10595.6 nmol/日であった。Day -6、血清中コルチゾールは 39.8 µg/dL（基準値：5～25 µg/dL）、血糖は 100 mg/dL（基準値：70～109 mg/dL）、カリウムは 3.9 mmol/L（基準値：3.6～5.0 mmol/L）、ナトリウムは 140 mmol/L（基準値：135～145 mmol/L）、平均血圧は 126/83 mmHg、脈拍数は 78 bpm であった。Day -3、ACTH は 94.6 pmol/L であった。

Day 1 に LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で初回投与された。

Day 17 に、グルココルチコイド離脱症候群（ステロイド離脱症候群、1 件目、Grade 3）を発現した。本事象発現前の Day 14 に、血清中コルチゾールは 549 nmol/L であった。Day 20 に、ステロイド離脱症候群のため LCI699 を休薬した。Acmain が投与された。Day 22 に、ステロイド離脱症候群が消失したため、LCI699 の用量を 1 mg 1 日 2 回に減量して投与を再開した。

Day 74 に、再びステロイド離脱症候群（2 件目、Grade 2）を発現した。本事象発現前の Day 71 に、血清中コルチゾールは 182 nmol/L であった。Day 76 に、ステロイド離脱症候群のため LCI699 を休薬した。Acmain が投与された。Day 84 に、ステロイド離脱症候群が消失したため、LCI699 の用量を 1 mg 1 日 1 回に減量して投与を再開した。Day 100 に、治験実施計画書に従って LCI699 の用量を 1 mg 1 日 2 回に増量し、Day 311 に、1 日総用量を 3 mg に増量した。

Day 365 に、血清中コルチゾールは 29.6 µg/dL、ACTH は 101 pmol/L（治験実施医療機関の検査機関で測定、基準値：10.12 pmol/L 未満）であった。Day 377 に、抜歯部位の疼痛を呈し、左下

顎骨骨髓炎（Grade 1）を発現した。Day 383 に、左下顎骨骨髓炎が悪化（Grade 2）し、amoxicillin が投与された。Day 388 に、発熱、下痢、関節痛、副腎機能不全（Grade 3）、腸炎（Grade 3）を発現した。Day 390 に、発熱、嘔吐、下痢、関節痛が継続しており、食事摂取量が不十分で、WBC 数増加（9.2 mg/dL）及び CRP 増加（8800/μL）を伴う全身倦怠を発現した。本被験者は入院した。血清中コルチゾールは 1.9 μg/dL、ナトリウムは 134 mmol/L、ACTH は 82.5 pmol/L（実施医療機関の検査機関で測定）、血圧は 72/44 mmHg であった。カリウム、脈拍数、mUFC は報告されなかった。副腎機能不全のため LCI699 を休薬した。Hydrocortisone が投与された。平均血圧は 126/86 mmHg、脈拍数は 82 bpm であった。Day 394 に、ナトリウムは 141 mmol/L、カリウムは 3.8 mmol/L、血清中コルチゾールは 428 nmol/L、ACTH は 102.1 pmol/L（実施医療機関の検査機関で測定）であった。Day 397 に、ACTH は 65.6 pmol/L（実施医療機関の検査機関で測定）、血清中コルチゾールは 27.3 μg/dL であった。Day 398 に、LCI699 の用量を 1 mg 1 日 2 回に減量して夕方から投与を再開した。翌日、本被験者は副腎機能不全から回復し、退院した。Day 421 に、血清中コルチゾールは 23.8 μg/dL、血糖は 97 mg/dL、カリウムは 4.0 mmol/L、ナトリウムは 140 mmol/L、ACTH は 142.3 pmol/L、平均血圧は 125/89 mmHg、脈拍数は 79 bpm で、mUFC は報告されなかった。

Day 410 に、腹部膨満（Grade 1）、便秘（Grade 1）を発現した。腹部膨満のため LCI699 の投与を永続的に中止した。LCI699 の最終投与日は Day 476 であった。Magnesium oxide 及び sennoside が投与された。腹部膨満及び便秘は、最後に報告があった時点で継続中であった。

本被験者は、12 週時解析のデータカットオフ日時点で 12 週（第 1 期）以降に、本試験を中止していた。治験担当医師は、副腎機能不全、腹部膨満、ステロイド離脱症候群と 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（精神症状）、投与中止に至った有害事象（反応性精神病）

被験者背景：21 歳、女性、アジア人

本被験者は、2011 年 11 月 15 日に、ACTH 非依存性両側副腎皮質大結節性過形成（AIMAH）によるクッシング症候群と診断され、本試験に参加した。前治療薬は、metyrapone（2011 年 11 月 15 日～2011 年 12 月 15 日）及び hydrocortisone（2011 年 12 月 15 日～2012 年 1 月 15 日）であり、これはクッシング症候群に対する block & replacement 療法として投与された。手術歴及び放射線療法の前治療はなかった。合併症は、うつ病（2011 年 11 月～、治療報告なし）であった。Day -7 に、血清中コルチゾールは 39.9 μg/dL（基準値：5～25 μg/dL）、平均血圧は 143/95 mmHg、脈拍数は 68 ms であった。ベースライン時（Day -4～Day -1）の mUFC は 7469.0 nmol/日であった。

Day 1 に LCI699 が 2 mg 1 日 1 回の用量で初回投与された。処方用量は 2 mg 1 日 2 回であったが、誤投与で夕方に投与されず、結果的に 2 mg 1 日 1 回が投与された。なお、誤投与により夕方に投与されなかったのは、Day 1 及び Day 3 であった。Day 1 に本被験者は腫脹及び顔面ざ瘡を呈し、うつ状態になった。Day 8 に、本被験者は、情動不安定、妄想、幻聴を呈したため、ステロ

イド性精神症状（Grade 3）と診断され、入院した。同日、血清中コルチゾールは 25.3 µg/dL であった。LCI699 を 3 mg 1 日 2 回まで漸増した。aripiprazole が投与された。Day 10 に、会話促進と易刺激性が安定したため、aripiprazole の用量を減量した。Day 14 に、血清中コルチゾールは 19.7 µg/dL で、翌日、精神症状は消失した。

倦怠感のため、Day 29 に LCI699 の用量を 2 mg 1 日 2 回に減量した。Day 43 に、治験実施計画書に従って LCI699 の用量を 1 mg 1 日 2 回に減量した [血清中コルチゾールが 2.9 µg/dL で基準値（5～25 µg/dL）下限未満]。Day 56 に、治験実施計画書に従って LCI699 の用量をさらに 1 mg 1 日 1 回に減量した [血清中コルチゾールが 4.3 µg/dL で基準値（5～25 µg/dL）下限未満]。Day 365 から Day 371 までの間、治験担当医師の判断で LCI699 を休薬した [血清中コルチゾール（実施医療機関の検査機関で測定）は 193 nmol/L で（基準値：195～541 nmol/L）下限未満]。Day 372 に、LCI699 の投与を休薬前と同じ用量（1 mg 1 日 1 回）で再開した。Day 419 に、治験実施計画書に従って LCI699 の用量を 0.5 mg 1 日 1 回に減量した [Day 418 の血清中コルチゾールが 6.8 µg/dL で基準値（7.07～19.6 µg/dL）下限未満]。

Day 505 に、血清中コルチゾールは 304 nmol/L であった。Day 569 に、被験者は「誰かが自分を見ている」、「携帯電話から異常な電波が出ている」と感じ、誰かに見られている恐れから、混雑している場所に行かなかった。被験者は大学の寮生活（一人暮らし）、将来、キャリア、及び成績が悪いことに不安を感じ、心理的反応による精神症状（反応性精神病、Grade 2）と診断された。これらの症状により、睡眠や日常生活が妨げられた。本事象に対し、トルサード ド ポアントが生じるリスクのある併用禁止薬 [aripiprazole（筋注、持続性）、aripiprazole tablet] の投与が必要となったため、被験者の安全性を考慮して LCI699 の投与を中止した。LCI699 の最終投与日は Day 573 であった（0.5 mg 1 日 1 回）。LCI699 の最終投与から 5 日後、心拍数は 129 ms、血清中コルチゾールは 367 nmol/L であった。

LCI699 の最終投与から 8 日後より metyrapone、21 日後より hydrocortisone が投与され、追跡調査が行われた。

最後の報告の時点で、反応性精神病は軽快したと考えられた。

LCI699 の最終投与から 33 日後、被験者は治験を完了した。

治験担当医師は、本試験のウォッシュアウト期間のため、metyrapone 投与中止後にコルチゾールが増加したことが精神症状の発現理由とし、精神症状と LCI699 との関連をなしと判断した。治験担当医師は、反応性精神病（Day 569～）と LCI699 との関連をなしと判断した。前述のとおり、本事象に対し、併用禁止薬の投与が必要となったため、非重篤であり、また LCI699 との関連はなかったが、被験者の安全性を考慮して LCI699 の投与を中止した。

被験者番号 [REDACTED] **—重篤な有害事象（副腎機能不全、肺炎）、投与中止に至った有害事象（低カリウム血症）、臨床的に注目すべき有害事象（副腎機能不全、低カリウム血症）**

被験者背景： [REDACTED] 歳、女性、アジア人

本被験者は、20■■年■■月■■日に異所性 ACTH 産生腫瘍（原発部位は不明）によるクッシング症候群と診断され、本試験に参加した。前治療薬は、metyrapone（20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日）であった。手術歴及び放射線療法の前治療はなかった。

関連する合併症は、甲状腺の良性新生物（20■■年■■月■■日～）、高脂血症（20■■年■■月■■日～、使用薬剤：cilnidipine）、脳底動脈瘤（20■■年■■月■■日～）、高血圧（20■■年■■月■■日～、使用薬剤：cilnidipine 及び azilsartan）、低カリウム血症（20■■年■■月■■日～、使用薬剤：potassium chloride）であった。

ベースライン時（Day -5～Day -2）の mUFC は 7804.8 nmol/日であった。Day -2、ACTH は 82.8 pmol/L であった。Day -1、血清中コルチゾールは 64.3 µg/dL（基準値：4～19.3 µg/dL）、血糖は 131 mg/dL（基準値：69～104 mg/dL）、ナトリウムは 145 mmol/L（基準値：138～146 mmol/L）、カリウムは 2.5 mmol/L（基準値：3.6～4.9 mmol/L）、WBC 数は $9.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ （基準値： $3.5 \sim 8.5 \times 10^6/\mu\text{L}$ ）、平均血圧は 131/70 mmHg、脈拍数は 84 bpm であった。

Day -1 に、低カリウム血症が悪化した（2.5 mmol/L, Ggrade 3）。これは、除外基準（Day 1 の投与前までに補正していない場合、低カリウム血症患者を除外）及び治験薬投与中止基準（血清カリウム：2.8 mmol/L 未満）のいずれにも該当した。しかし、Day 1 に LCI699 が 2 mg 1 日 2 回の用量で初回投与された。これは、治験実施計画書からの逸脱として報告された。Day 9 に、低カリウム血症（2.6 mmol/L）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 9 であった。potassium chloride の投与は継続された（20■■年■■月■■日～）。

LCI699 の最終投与の翌日、クッシング症候群の治療薬として metyrapone（250 mg 1 日 4 回）が投与され、悪寒、発熱を呈したが、その翌日、詳細不明の解熱剤投与後に発熱は消失した。LCI699 の最終投与から 3 日後、本被験者は重度の倦怠感を呈し、肺炎（Grade 3, WBC 数は $9.7 \times 10^6/\mu\text{L}$, CRP は 27.95 mg/dL）のため入院、ceftriaxone 及び酸素が投与された。翌日、本被験者は排尿後の失神、意識消失（JCS 10）を呈し、副腎機能不全（Grade 3, 血清中コルチゾールは 2.5 µg/dL, ACTH は 128.8 pmol/L, カリウムは 2.0 mmol/L, ナトリウムは 137.1 mmol/L, mUFC, 平均血圧, 脈拍数の報告なし）と診断された。metyrapone の投与を中止し、Bactrim, azithromycin, paracetamol, 及び hydrocortisone が投与された。LCI699 の最終投与から 10 日後、カリウムは 2.0 mmol/L, CRP は 1.96 mg/dL, ナトリウムは 145.9 mmol/L であった。LCI699 の最終投与から 11 日後、血清中コルチゾールは 52 µg/dL, ACTH は 301.7 pmol/L で、metyrapone 750 mg/日の投与を再開した。LCI699 の最終投与から 12 日後、肺炎は消失した。同日、metyrapone の用量を 1000 mg/日に増量した。LCI699 の最終投与から 13 日後、血清中コルチゾールは 5.8 µg/dL, ACTH は 474.6 pmol/L であった。同日、metyrapone の用量を 750 mg/日に減量した。LCI699 の最終投与から 26 日後、血清中コルチゾールはわずかに増加し（22.4 µg/dL）、ACTH は 152.6 pmol/L, カリウムは 2.8 mmol/L で、potassium chloride の用量を 4800 mg/日に増量した。LCI699 の最終投与から 28 日後、血清中コルチゾールは良好にコントロールされ（16.9 µg/dL）、ACTH は 132.6 pmol/L, カリウムは 3.4 mmol/L であった。LCI699 の最終投与か

ら 29 日後、本被験者は副腎機能不全から回復し、退院した。Potassium chloride の用量を 3600 mg/日に減量した。LCI699 の最終投与から 40 日後、カリウムは 4.9 mmol/L で、低カリウム血症は消失した。同日、血清中コルチゾールは 2.6 µg/dL、ACTH は 15.5 pmol/L、血糖は 86 mg/dL、ナトリウムは 142 mmol/L、平均血圧は 150/86 mmHg、脈拍数は 68 bpm で、mUFC は報告されなかった。

本被験者は、12 週時解析のデータカットオフ日時点で 12 週（第 1 期）より前に、本試験を中止していた。治験担当医師は、副腎機能不全と metyrapone 及び LCI699 との関連をありと判断したが、低カリウム血症、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（心筋梗塞）、投与中止に至った有害事象（心筋梗塞）、臨床的に注目すべき有害事象（副腎機能不全）

被験者背景：71 歳、男性、アジア人

本被験者は、20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に異所性 ACTH 産生腫瘍（原発部位は不明）によるクッシング症候群と診断され、本試験に参加した。前治療薬は metyrapone（20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～）であった。手術歴及び放射線療法の前治療はなかった。

関連する合併症は、高血圧（20[REDACTED] 年～、使用薬剤：amlodipine 及び carvedilol）、原発性甲状腺機能低下症（20[REDACTED] 年～、使用薬剤：levothyroxine）、慢性胃炎（20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～、使用薬剤：famotidine 及び rabeprazole）、及び肋間神経痛（20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～、使用薬剤：mecobalamin）であった。

ベースライン時（Day -4～Day -1）の mUFC は 1926.5 nmol/日であった。Day -7 に、ACTH は 53.1 pmol/L、血清中コルチゾールは 29.37 µg/dL（基準値：6.2～19.4 µg/dL）、血糖は 129 mg/dL（基準値：70～109 mg/dL）、ナトリウムは 145 mmol/L（基準値：138～146 mmol/L）、カリウムは 3.2 mmol/L（基準値：3.6～4.9 mmol/L）、平均血圧は 153/80 mmHg、脈拍数は 61 bpm、QTcF は 407 ms、平均心拍数は 57 bpm であった。

治験実施計画書では、LCI699 の初回用量は 2 mg 1 日 2 回であった。しかし、Day 1 に LCI699 が誤って 1 mg 1 日 2 回の用量で初回投与された。これは、治験実施計画書からの逸脱と報告された。Day 8 に、治験実施計画書に従って LCI699 が 1 mg 1 日 2 回の用量で継続投与された。

Day 36 から Day 40 まで、収縮期血圧は 100 mmHg であったため、被験者自身の判断で降圧剤（amlodipine）の投与を中止した。Day 40 に、心筋梗塞（Grade 3）を発現した（発現日は Day 40、診断日は Day 46）。Day 43 の心電図で、II, III, aVF にて陰性 T 波が認められ、QTcFs は投与前 424 ms、投与 1.5 時間後 428 ms、平均心拍数は投与前 56 bpm、投与 1.5 時間後 65 bpm であった。同日、心筋梗塞の徴候のため、LCI699 の用量を 1 mg 1 日 1 回に減量した。Day 45 に、本被験者は疲労、並びに両膝、頸部、及び顔面の浮腫を呈した。呼吸苦又は胸部症状はないと報告された。Day 46 に、本被験者は冠疾患集中治療室に入院し、胸部 X 線でうっ血及び胸水が確認され、心エコー像で心不全が確認された。脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は 1829.0（基準値：0.0～18.4、単位の報告なし）、トロポニン T は 8.998（基準値：0.000～0.056、単位の報告なし）、LDH

は 475 (基準値: 119~229, 単位の報告なし), クレアチンキナーゼは 106 (基準値: 62~287, 単位の報告なし) であった。平均 QTcF は 435 ms, 平均心拍数は 71 bpm であった。aspirin, clopidogrel (いずれも Day 50~), heparin, carperitide (いずれも Day 46~Day 51) が投与され, 心臓カテーテル法 (ステント留置 1) (Day 55) が実施された。Day 56 に, 心筋梗塞のため LCI699 の投与を永続的に中止した。LCI699 の最終投与日は Day 56 であった。実施医療機関の測定による平均 QTcF は 496.7 ms, 中央評価機関の評価による平均 QTcF は 481.7 ms, 投与前平均心拍数は 67 bpm であった。主治医及び循環器内科医は, この QTcF 延長 (480 ms 超) を心筋梗塞に起因する変化とみなしたため, QTcF 延長を有害事象として報告しなかった。LCI699 の最終投与から 8 日後, 平均 QTcF は 469.6 ms (実施医療機関の測定), 平均心拍数は 57 bpm であった。LCI699 の最終投与から 9 日後, 本被験者は心筋梗塞から回復し, 退院した。

LCI699 の最終投与の 3 日後から 23 日後まで, metyrapone が投与された。LCI699 の最終投与から 17 日後かつ metyrapone の最終投与から 3 日後, 本被験者は副腎機能不全 (Grade 2) と診断された。本事象発現前 (LCI699 の最終投与の 5 日後~8 日後), mUFC は 82 nmol/日であった。LCI699 の最終投与から 8 日後, 血清中コルチゾールは 12.63 µg/dL, ACTH は 80.4 pmol/L, 血糖は 115 mg/dL, カリウムは 3.0 mmol/L, ナトリウムは 144 mmol/L, 脈拍数は 58 bpm, 平均血圧は 97/65 mmHg であった。hydrocortisone が投与された (LCI699 の最終投与の 26 日後~39 日後)。LCI699 の最終投与から 40 日後, 本被験者は副腎機能不全から回復し, 血清中コルチゾールは 2.61 µg/dL, ACTH は 8.7 pmol/L, 血糖は 99 mg/dL, カリウムは 4.4 mmol/L, ナトリウムは 140 mmol/L, 平均心拍数は 60 bpm, 平均血圧は 94/55 mmHg, 脈拍数は 63 bpm で, mUFC は報告されなかった。

本被験者は, 12 週時解析のデータカットオフ日時点で 12 週 (第 1 期) より前に, 本試験を中止していた。治験担当医師は, 副腎機能不全, 心筋梗塞と LCI699 との関連をなしと判断した。