ブレンソカチブ水和物（INS1007）

第 2 部（モジュール 2）
2.5 臨床に関する概括評価

インスメッド合同会社

Information and data contained herein are proprietary and confidential. This information should not be disclosed to any third party without the written consent of Insmed.

目次

用語及び略語一覧 6
1. 製品開発の根拠 9
1.1. 疾患の背景及び現在の治療アプローチの概要 9
1.2. 薬理学的分類及び作用機序 11
1.3. 臨床開発プログラム 11
1.4. 規制当局のガイダンス及び助言 13
1.5. 医薬品の臨床試験の実施の基準及びその他適用される法規制の遵守 14
2. 生物薬剤学に関する概括評価 15
3. 臨床薬理に関する概括評価 17
3.1. 薬物動態 17
3.1.1. 吸収、分布、代謝及び排泄 17
3.1.2. 内因性要因の影響 17
3.1.2.1. 腎機能障害 18
3.1.2.2. 肝機能障害 18
3.1.3. 外因性要因の影響 19
3.1.3.1. 薬物に対する食事の影響 19
3.1.3.2. 薬物相互作用 19
3.2. 薬力学 20
3.2.1. 薬力学的バイオマーカー 20
3.2.2. QT/QTc 延長に対する影響 20
3.3. 母集団 PK 解析及び曝露-反応解析 21
3.4. 用量及び投与法の選択の根拠 21
4. 有効性の概括評価 25
4.1. 試験デザインの重要な要素 25
4.1.1. 選択基準及び除外基準 25
4.1.2. 統計手法 25
4.1.2.1. 有効性の評価項目 25
4.1.2.2. データの解析 26
4.2. 治験患者集団 28
4.3. 有効性の結果 33
4.3.1. PEx の年間発生率 33
4.3.2. 最初の PEx までの時間 35
4.3.3. 気管支拡張薬投与後 FEV_1 の変化 37
4.3.4. 重度の PEx の年間発生率 40
4.3.5. QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアの変化 40
4.3.6. 特別な集団における有効性：サブグループ解析 42
4.3.6.1. 青少年被験者 42
4.3.6.2. 日本人サブグループ 43
4.3.6.3. 他のサブグループ 44
4.4. 有効性及び／又は許容効果の持続 45

5. 安全性の概括評価 46
5.1. 曝露の程度 47
5.2. 有害事象 47
5.2.1. 治験薬投与下で高頻度に発現した有害事象 49
5.2.1.1. 併合データにおける治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類別） 49
5.2.1.2. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）における治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象 51
5.2.1.3. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）における治験薬投与下で発現した有害事象（重症度別） 52
5.2.1.4. 補足的試験において高頻度に発現した治験薬投与下で発現した有害事象 52
5.2.2. 死亡 53
5.2.2.1. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）における死亡 53
5.2.2.2. 補足的試験における死亡 54
5.2.3. 治験薬投与下で発現した重篤な有害事象 54
5.2.3.1. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）における治験薬投与下で発現した重篤な有害事象 54
5.2.3.2. 補足的試験における治験薬投与下で発現した重篤な有害事象 55
5.2.4. 中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象 55
5.2.4.1. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）における投与中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象 55
5.2.4.2. 補足的試験における中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象 55
5.2.5. 特に注目すべき有害事象 56
5.2.5.1. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）における特に注目すべき有害事象 56
5.2.5.2. 補足的試験における特に注目すべき有害事象 58
5.3. 副作用 58
5.4. 臨床検査の評価、バイタルサイン及びその他の観察項目 59
5.4.1. 臨床検査の評価 59
5.4.2. バイタルサイン 60
5.4.3. 12 誘導心電図及びテレメトリー 60
5.4.4. 身体検査所見 60
5.5. 特別な患者集団における安全性 61
5.5.1. 日本人サブグループ 61
5.5.2. 内因性要因 61
5.5.3. 外因性要因 62
5.6. 長期安全性データ 62
5.7. 過量投与 63
5.8. 依存又は乱用の可能性 63
5.9. 離脱症状及び反跳現象 63
5.10. 妊娠及び授乳時の使用 63
5.11. 世界各国における市販後の使用経験 63
6. ベネフィットとリスクに関する結論 64
6.1. 気管支拡張症の治療体系 64

6.1.1. 疾患又は状態 64
6.1.2. 現在の治療法 64
6.2. ベネフィット 64
6.3. リスク 65
6.4. ベネフィット・リスク評価 67
7. 参考文献 71

表目次

表 1: 有効性の主要評価項目及び副次評価項目の概要 25
表 2: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：人口統計学的特性の要約 29
表 3: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：病歴及び疾患特性の要約 31
表 4: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：PEx の年間発生率（ITT 解析対象集団） 34
表 5: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：最初の PEx までの時間（ITT 解析対象集団） 36
表 6: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化量（INS1007-301 試験）又はスクリーニングからの変化量（INS1007-201 試験の事後解析）の統計解析（ITT 解析対象集団） 39
表 7: INS1007-301 試験：主な有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果（全体集団及び日本人サブグループ） 43
表 8: 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団） 48
表 9: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：いずれかのブレンソカチブ群で被験者の 2%以上に発現し、プラセボ群との差が 1%以上であった治験薬投与下で発現した有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団） 50
表 10: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：死亡に至った治験薬投与下で発現した有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団） 53
表 11: 副作用 59

図目次

図 1: 最終多変量モデルを用いた AUC_τ 閾値別の気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの経時的変化の最小二乗平均（±標準誤差） 23
図 2: INS1007-301 試験：Week 52 までの PEx の平均累積回数（ITT 解析対象集団） 35
図 3: INS1007-301 試験：気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（±SE）の推移（ITT 解析対象集団） 38
図 4: INS1007-301 試験：QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（± SE）の試験中の推移（ITT 解析対象集団） 41

用語及び略語一覧

略語	説明
ADR	adverse drug reactions, 副作用
AE	adverse event, 有害事象
AESI	adverse event of special interest, 特に注目すべき有害事象
AUC	area under the concentration-time curve, 濃度-時間曲線下面積
AUC_{∞}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity, 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-曲線下面積
AUC_{τ}	area under the plasma concentration-time curve during a dosage interval (τ) at steady-state, 定常状態における投与間（τ）の血漿中濃度-曲線下面積
BA	bioavailability, バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein, 乳癌耐性蛋白
BE	bioequivalence, 生物学的同等性
BMI	body mass index, 体格指数
BSI	Bronchiectasis Severity Index, 気管支拡張症重症度指数
CART	classification and regression tree, 決定木
CatG	cathepsin G, カテプシン G
CF	cystic fibrosis, 嚢胞性線維症
CI	confidence interval, 信頼区間
CL/F	total clearance after oral administration, 経口投与後の総クリアランス
CL_R	renal clearance, 腎クリアランス
C_{max}	maximum (peak) plasma concentration of the drug, 最高（最大）血漿中濃度
C_{min}	minimum (trough) plasma drug concentration, 最低（トラフ）血漿中濃度
CMQ	Customized MedDRA Queries, MedDRA 個別対応検索式
CNS	central nervous system, 中枢神経系
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, 慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	Coronavirus disease 2019, 新型コロナウイルス感染症
CRSsNP	chronic rhinosinusitis without nasal polyps, 鼻茸を伴わない慢性副鼻腔炎
CSR	clinical study report, 治験総括報告書
CT	computed tomography, コンピュータ断層撮影
CV	coefficient of variation, 変動係数
CYP	cytochrome P450, チトクローム P450
DPP1	dipeptidyl peptidase 1, ジペプチジルペプチダーゼ 1
EAIR	exposure-adjusted incidence rate, 曝露量で調整した発現率
EAP	expanded access program, 拡大アクセスプログラム
ECG	electrocardiogram, 心電図

略語	説明
eGFR	estimated glomerular filtration rate, 推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency, 欧州医薬品庁
EOS	end of study, 治験終了
E-R	exposure-response, 曝露-反応
FDA	Food and Drug Administration, 米国医薬品局
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second, 1 秒量
GCP	Good Clinical Practice, 医薬品の臨床試験の実施に関する基準
ICPD	Institute for Clinical Pharmacodynamics
ITT	intent-to-treat
LS	least squares, 最小二乗
MAD	multiple-ascending dose, 反復漸増投与
MAR	missing at random, ランダムな欠測
MATE	multidrug and toxin extrusion and toxin extrusion protein, 多剤・毒性化合物排出蛋白
MCT	meaningful change threshold, 意味のある変化の閾値
NCFBE	non-cystic fibrosis bronchiectasis, 非嚢胞性線維症性気管支拡張症
NE	neutrophil elastase, 好中球エラスターゼ
NSP(s)	neutrophil serine protease(s), 好中球セリンプロテアーゼ
PBPK	physiological based pharmacokinetic(s), 生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamic(s), 薬力学
PEx	pulmonary exacerbation, 呼吸器疾患増悪
Pgp	P-glycoprotein, P 糖蛋白
PK	pharmacokinetic(s), 薬物動態
PLS	Papillon-Lefèvre syndrome, パピヨン・ルフェーブル症候群
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 医薬品医療機器総合機構
$ppFEV_1$	percent predicted forced expiratory volume in 1 second, %予測 1 秒量
PPK	population pharmacokinetic(s), 母集団薬物動態
PR3	proteinase 3, プロテイナーゼ 3
PT	Preferred Term, 基本語
QD	Daily, 1 日 1 回
QOL	quality of life, 生活の質
QOL-B	Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis, QOL に関する質問票－気管支拡張症
SAD	single ascending dose, 単回漸増投与
SAE	serious adverse event, 重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan, 統計解析計画書
SE	standard error, 標準誤差

略語	説明
SOC	System Organ Class, 器官別大分類
$t_{½}$	elimination half-life, 消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event, 治験薬投与下で発現した有害事象
T_{max}	time to reach maximum concentration, 最高血漿中濃度到達時間
V_d/F	volume of distribution following extravascular dosing, 血管外投与後の分布容積

1. 製品開発の根拠

1.1. 疾患の背景及び現在の治療アプローチの概要

気管支拡張症は、局所的で不可逆的な気管支及び細気管支の拡張を特徴とする、慢性かつ進行性の炎症性肺疾患であり、異常な粘液産生によって呼吸困難に至る可能性がある。気管支拡張症に伴う重度の呼吸機能障害及び気道壁の肥厚は、慢性的な炎症及び／又は感染によるものである。気道内の好中球の活性化は、気管支拡張症の病態生理の中心として考えられている好中球エラスターゼ（NE）をはじめとする好中球セリンプロテアーゼ（NSP）の放出を招く（Chalmers and Chotirmall, 2018）。NE、プロテイナーゼ 3（PR3）及びカテプシン G（CatG）は、α-1 アンチトリプシンや分泌型ロイコペプチダーゼ阻害因子などの本来の阻害物質を圧倒するほどに上昇し（Sibila et al., 2019）、気道壁の損傷（Chalmers et al., 2017）、粘液分泌過多（Voynow et al., 1999）、炎症の悪化、好中球やマクロファージの機能停止が生じ、感染症のリスクを上昇させる（Palmer et al., 2018）。

気管支拡張症の病因としての「vicious vortex」理論には本疾患の病態生理に関する種々の側面が反映されており、気道の内皮及び粘膜毛様体の機能不全による粘液の滞留、病原性細菌による慢性気道感染、慢性気道炎症、並びにこれに伴う構造的損傷といったものがある。これらの病理学的プロセスはそれぞれに他の 3 つのプロセスを次々と引き起こして疾患活動性を持続させていることから、この状態は vicious vortex という用語で表されている。喘息や慢性閉塞性肺疾患（COPD）と同様に、気管支拡張症でも増悪と呼ばれる臨床的悪化エピソードが繰り返されて重症化し、死亡に至る（Flume et al., 2018; Keir and Chalmers, 2021; Oriano et al., 2021）。

気管支拡張症は普通の状態でも炎症が認められるが、増悪時にはさらに悪化する。気管支拡張症患者 120 例を登録した試験では、臨床的安定期間と増悪期間のいずれも無治療下において喀痰サンプルが採取された。興味深いことに、増悪中に採取された喀痰では、炎症マーカーの中でも特に NE 及び PR3 の濃度が上昇していた（Gao et al., 2024）。これらの所見は、喀痰中の NE 濃度上昇が 3 年間の増悪頻度の高さ及び 1 秒量（FEV_1）低下の大きさと関連することを示した以前の試験とも一致していた。同様に、喀痰中の NE 濃度も増悪時に上昇していた（Chalmers et al., 2017）。NSP は炎症において重要な役割を果たすことから、気管支拡張症などの慢性炎症性肺疾患の潜在的な治療標的である。

気管支拡張症は、咳嗽、喀痰産生、気道感染などの慢性的な症状を特徴とし、しばしば呼吸器疾患増悪（PEx）を繰り返すことがある（Polverino et al., 2017）。気管支拡張症の増悪は、衰弱性の症状の増加を特徴とし、生活の質の低下、うつ状態、不安、及び死亡率の上昇など、健康上のアウトカムの悪化とも関連している（Brill et al., 2015; Chalmers et al., 2014b; Chalmers et al., 2018）。増悪は、気管支拡張症の病的状態や医療費の主要な促進因子である。気管支拡張症患者に対するケアの質の向上は、疾患負荷が日常機能に及ぼす影響を軽減する上で重要である（Diel et al., 2019）。

気管支拡張症に関する現在の治療ガイドラインには、気道クリアランス、気道の薬物療法（主に気管支拡張薬）、呼吸リハビリテーション及び抗生物質の長期使用などが挙げられている

（Polverino et al., 2017）。特定の状況で使用される可能性のある他の治療法としては、限局性疾患を有する一部の患者を対象とした外科的切除、及び分類不能型免疫不全症患者及び X 連鎖無ガンマグロブリン血症患者を対象とした免疫グロブリン補充療法などがある（Hill et al., 2019）。

現在本邦においては、気管支拡張症の治療ガイドラインはなく、承認された薬物治療も存在しない。臨床現場では海外ガイドラインを参照している。気管支拡張症の治療目標はグローバルスタンダードと同様に、急性増悪の回数減少、生活の質（QOL）の改善、症状の軽減、肺機能の保存、入院及び死亡の最小化である（長谷川、2022）。

気道クリアランス法が気管支拡張症の管理の礎石であり、通常は薬物療法と組み合わせる。有効性のエビデンスは不十分であるが、喀痰調整薬が広く用いられている（長谷川、2022; 日本呼吸器学会、2025）。抗生物質の吸入製剤については使用可能な薬剤が限られており普及していないものの、急性増悪の予防及び治療に対して抗生物質が用いられる（丸毛、2024）。

マクロライドの少量長期療法（主にエリスロマイシン、アジスロマイシン又はクラリスロマイシン）は適応外使用ではあるが、慢性湿性咳嗽や急性増悪を繰り返す症例に対して用いられる。マクロライドは抗菌作用、免疫調節作用及び抗炎症作用を有し、特にびまん性汎細気管支炎や気管支拡張症において有用である（長谷川、2022）。「咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2025」で引用されているシステマティックレビューにおいて、マクロライド少量長期療法は入院を必要とするような気管支拡張症の増悪頻度は低下させないものの、増悪頻度を低下させ、QOL を改善し、薬剤中止を要する有害事象（AE）を増加させなかったことから、その使用が支持されている。消化器系の副作用や細菌耐性化のリスクがあるため、使用には注意が必要とされている（日本呼吸器学会、2025）。また、長期使用による QTc 延長も懸念されている（Polverino et al., 2017）。

気管支拡張薬及びコルチコステロイドは、非常に限られた特定の合併症がある場合を除いては、通常推奨されない。中枢性鎮咳薬は湿性咳嗽に対しては痰の排出を妨げ、感染症を悪化させるリスクがあるため、一般的に禁忌とされている（長谷川、2022）。

感染に焦点をあてた臨床試験では、主要評価項目を達成しなかったか、一貫した結果が得られていない（Choi et al., 2023a）。気管支拡張症に対する疾患修飾薬がないこと、及び承認された標的薬がないことからも、気管支拡張症の根本的な病態生理学的特徴を標的とした、より疾患の機序に基づいた治療の必要性が強調される。気管支拡張症の病態生理に関しては好中球と NSP が重要であること（Chalmers et al., 2016）、臨床試験の結果を踏まえると、ブレンソカチブは有望な非嚢胞性線維症性気管支拡張症（NCFBE）の治療薬であり、その新しい作用機序により深刻なアンメットメディカルニーズに対応できると考えられる。

本邦において本剤の投与対象患者数は約[redacted]人と想定される。まず、2024 年米国胸部学会（ATS）で報告された日本人の有病率が人口 10 万人当たり 86 人というデータを参照した。なお、日本人の気管支拡張症有病率が人口 10 万人当たり 86 人という推計は、日本呼吸器学会の疾患ホームページにも記載されている。2026 年の日本の総人口に 86 人／10 万人を乗じて気管支拡張症の総患者数を約[redacted]人と推定した。本邦における嚢胞性線維症患者の数は非常に少ない

ことから、NCFBE の患者数は「気管支拡張症」の推計総患者数から考慮すべき違いは生じないものと考えられる。

また、INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験のいずれも、アンメットメディカルニーズが最も高い患者を対象とするために「過去 12 箇月に 2 回以上の PEx を経験している患者」という規定を選択し、この条件を満たす患者に対して良好な安全性及び有効性プロファイルを示したことから、国内の実臨床でも、本剤は、NCFBE の症状を有する慢性湿性咳嗽や急性増悪を繰り返す症状の多い重症患者を中心に投与されると考えられる。この位置づけに該当する患者が、気管支拡張症全体の中でどの程度の割合となるのか調査会社による医師に対する聞き取り調査を行ったところ、患者全体のうち[redacted]%が該当するだろうとする回答が示された。よって、先に示された気管支拡張症の推定総患者数[redacted]人に[redacted]%を乗じて、約[redacted]人が本剤の推定投与対象患者になると考えた。

1.2. 薬理学的分類及び作用機序

ブレンソカチブは、選択的競合的可逆的経口ジペプチジルペプチダーゼ 1（DPP1）阻害薬である。DPP1 は骨髄における好中球の成熟中に炎症性 NSP を活性化する。活性化された NSP は、気管支拡張症を含む多くの好中球性の炎症性疾患の病態に関与している。ブレンソカチブは NE、CatG 及び PR3 などの NSP の活性を低下させる。

1.3. 臨床開発プログラム

ブレンソカチブ（開発コード：「INS1007」「AZ13661057」又は「AZD7986」）は、成人及び青少年（12 歳以上）の NCFBE 患者に対する治療薬として開発された。

これまでのブレンソカチブの臨床開発プログラムには、以下の 14 本の臨床試験、実施中の 2 本の試験及び実施中の 1 本の拡大アクセスプログラム（EAP）がある。

- 健康被験者及び NCFBE 患者を対象とした 11 本の第 I 相試験（完了）：D6190C00001、D6190C00003、INS1007-101、INS1007-102、INS1007-103、INS1007-104、INS1007-105、INS1007-106、INS1007-107（開発中の経口液剤の嗜好性を評価する試験として実施されているが、本申請には含まない）、INS1007-109、INS1007-110 試験
- NCFBE 患者を対象とした第 II 相試験（完了）：INS1007-201 試験
- 嚢胞性線維症（CF）患者を対象とした第 II 相試験（完了）：INS1007-211 試験
- NCFBE 患者を対象とした第 III 相試験（完了）：INS1007-301 試験
- 鼻茸を伴わない慢性副鼻腔炎（CRSsNP）患者を対象とした第 IIb 相試験（実施中）：INS1007-221 試験
- 化膿性汗腺炎患者を対象とした第 IIb 相試験（実施中）：INS1007-231 試験
- INS1007-201 試験又は INS1007-301 試験を完了した NCFBE 患者を対象とした EAP（実施中）

臨床開発プログラムにおける試験については Module 5.2 に一覧にした。

臨床薬理データは、13 本の完了した臨床試験、5 本のモデリングシミュレーション試験、並びに 4 本のチオシアン酸塩評価試験から得られたものである。概要表を Module 2.7.2 [表 1]に示した。

NCFBE に対するブレンソカチブの有効性のエビデンスは、第 III 相 INS1007-301 試験と第 II 相 INS1007-201 試験に基づいている。NCFBE に対するブレンソカチブの承認申請の根拠となるこれら 2 つの試験から得られた有効性データを、Module 2.7.3 に並べて示す。

- INS1007-301（ASPEN）試験は、NCFBE 患者を対象として、ブレンソカチブ 10 mg 又は 25 mg を 52 週間投与したときの有効性、安全性と忍容性、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）をプラセボと比較、評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、国際共同第 III 相試験であった。本試験では、胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンで NCFBE と診断された成人患者（18 ～ 85 歳）及び青少年患者（12 歳以上 18 歳未満）を適格とした。成人被験者は、スクリーニング前の過去 12 箇月間に 2 回以上の PEx（PEx に関連する呼吸器症状治療のために抗生物質の処方が必要であった PEx と定義された）が生じていたことが記録されていなければならなかった。青少年被験者は、スクリーニング前の過去 12 箇月間にこのような PEx が 1 回以上生じていなければならなかった。
- INS1007-201（WILLOW）試験は、NCFBE 患者を対象として、ブレンソカチブ 10 mg 又は 25 mg を 24 週間投与したときの有効性、安全性と忍容性、PK 及び PD をプラセボと比較、評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、国際共同第 II 相試験であった。本試験では、胸部 CT スキャンにより NCFBE と診断された成人患者（18 ～ 85 歳）を適格とした。また、スクリーニング前の過去 12 箇月間に 2 回以上の PEx の発生（PEx に関連する呼吸器症状治療のために抗生物質の処方が必要であった PEx と定義された）の記録を必須とした。

ブレンソカチブの臨床試験から得られた安全性データの総合的な評価は、第 III 相試験の INS1007-301 試験及び第 II 相試験の INS1007-201 試験の併合データに焦点を当てている。さらに、第 I 相試験及び完了した CF 患者を対象に PK を検討した第 II 相試験である INS1007-211 試験について簡潔に記述し、実施中の EAP 及び実施中の INS1007-221 試験から得られた 2024 年 3 月 28 日のカットオフ日までの安全性の中間データを示す。ブレンソカチブの安全性を評価した臨床試験の概要表を Module 2.7.4 [表 1]及び [表 2]に示した。

INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験のデータを用いて、ブレンソカチブの曝露量と臨床転帰［例：特定の有効性評価項目、特に注目すべき有害事象（AESI）、バイオマーカー］との曝露-反応関係を評価した。この評価の結果（有効性の連続変数及びバイオマーカーについて 10 mg と 25 mg の用量間の用量反応を示す）を 3.3 項、3.4 項及び Module 2.7.2 [2.8 項]に要約した。

1.4. 規制当局のガイダンス及び助言

NCFBE におけるブレンソカチブの開発プログラム全体について、各規制当局［米国医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）］と協議し、助言を得た。規制当局との協議に基づき、有効性評価項目、治療期間、投与群の規模に違いがあるため INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の有効性の結果は併合せず、並べて示すこととした。

初回申請時のデータカットオフ日は、最後の成人被験者が 52 週間の投与期間を完了した日（又は Week 52 以前に試験を中止した日）と定義した。データカットオフ時点（2024 年 3 月 28 日）において、INS1007-301 試験の被験者 122 例が試験継続中であり、投与中（青少年被験者 20 例）、又は Week 52 ～ 56 の来院までの投与終了後の追跡調査期間に移行していた（投与を完了した成人被験者 94 例及び青少年被験者 3 例、並びに投与中止したが追跡調査期間を継続した成人被験者 5 例）。青少年被験者から得られたすべての利用可能なデータは、合意された Initial Pediatric Study Plan に基づいて初回申請時に提出された。これは、EMA との Scientific Advice においても言及された。

ITT 解析対象集団には 12 歳以上の青少年被験者を含めることとした。これは、Initial Pediatric Study Plan の審査中に FDA から要請され、その後 EMA の Pediatric Committee と調整して青少年被験者が試験に追加された時点で、グローバル版治験実施計画書改訂第 2 版（第 5.0 版、改訂第 2 版、2021 年 12 月 7 日付）に明記された。

インスメッド合同会社は、以下に示す PMDA との対面助言を実施し、助言を得た。対面助言の詳細については Module 1.13.2 を参照のこと。

[redacted]相談（オーファン以外）（受付日／受付番号：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／[redacted]）：[redacted]について PMDA の助言を受けた。PMDA から概ねすべての相談事項について受け入れ可能との意見があり、一部相談事項についてはさらに意見があった。インスメッド合同会社は、PMDA の意見を受け入れた。

[redacted]相談（受付日／受付番号：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／[redacted]）：[redacted]について PMDA の助言を受けた。PMDA から、[redacted]について受け入れ可能との意見を得た。

[redacted]相談（受付日／受付番号：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／[redacted]）：[redacted]について PMDA の助言を受けた。PMDA は、[redacted]インスメッド合同会社に求めた。PMDA はさらに、[redacted]インスメッド合同会社に求めた。PMDA の意見を受け入れた。ま

た、PMDA は [redacted] するよう求め、インスメッド合同会社はこの意見を受け入れた。

1.5. 医薬品の臨床試験の実施の基準及びその他適用される法規制の遵守

本申請のデータパッケージを構成する試験は、ヘルシンキ宣言の倫理原則、国際医科学団体協議会（CIOMS）の国際倫理指針、医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及びその他の適用される法規制に従って実施した。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

ブレンソカチブの生物薬剤学的特性の包括的な概要を Module 2.7.1 に示す。

臨床試験では、経口液剤、第 II 相試験用の錠剤、及び第 III 相試験用の錠剤の 3 種類の製剤を使用した。

臨床試験の健康被験者における経口吸収及びバイオアベイラビリティ（BA）パラメータの詳細を Module 2.7.1 [表 15]に示した。

Module 2.7.1 [表 2]に示すとおり、第 I 相試験の大部分、第 II 相及び第 III 相試験では即放性フィルムコーティング錠を使用した。25 mg の市販予定製剤は、臨床開発プログラム全体で使用された製剤と[redacted]、形状及び大きさも同一であるが、フィルムコーティングの色については臨床試験で使用された褐色から灰色に変更し、両面に刻印を施した。第 II 相試験用及び第 III 相試験用錠剤、並びに第 III 相試験用錠剤及び市販予定製剤の溶出プロファイルを比較するために溶出試験を実施した。第 II 相試験及び第 III 相試験で使用した錠剤と市販予定製剤との同等性は、溶出プロファイルの類似性係数 f_2 の算出又は目視による比較により評価されており、詳細な考察は Module 3.2.P.2.2 に記載した。*In vitro* の溶出データ、用量で正規化した最高血漿中濃度（C_{max}）及び濃度-時間曲線下面積（AUC）、並びに母集団 PK（PPK）評価に基づき、これらの製剤の相対 BA 及び生物学的同等性（BE）を示した。

製剤間の相対 BA 及び BE を、2 つの方法による PPK アプローチを用いて評価したところ（すなわち、第 I 相試験からモデルにより事後予測した個別の C_{max} 及び AUC の直接比較と、シミュレーション試験による相対 BA 及び BE）、経口液剤と第 II 相試験用錠剤との BE が示された（報告書 ICPD 00664-1、Module 2.7.1 [2.11 項]）。同様に、第 II 相及び第 III 相試験用錠剤も、モデルにより事後予測した C_{max} 及び AUC の直接比較と、シミュレーション試験による相対 BA 及び BE に基づき、BE が示された（報告書 ICPD 00750-1、Module 2.7.1 [2.12 項]）。

ブレンソカチブは腸管膜の透過性が高く、BA が高い。経口投与後、ブレンソカチブは速やかに吸収され、5 ～ 120 mg の単回投与及び 10 ～ 40 mg の反復投与により用量依存的な全身曝露を達成した。C_{max} 及び AUC の被験者間変動は低～中程度であり、定常状態での曝露量の蓄積は約 1.5 ～ 2 倍であった（Module 2.7.1 [3.2.1 項]）。

経口液剤及び第 II 相試験用錠剤について、食事の影響をそれぞれ D6190C00001 試験及び INS1007-101 試験で検討した。ブレンソカチブの経口吸収に対する食事の影響は両製剤ともに軽微であり、吸収速度をわずかに低下させるが、吸収量に影響しなかった。

ブレンソカチブの経口吸収に及ぼす胃内 pH の影響を、2 つのアプローチを用いて評価した［すなわち、経口液剤データに基づく生理学的薬物速度論（PBPK）モデリング法、及びブレンソカチブ錠剤を強力なプロトンポンプ阻害剤（エソメプラゾール）と併用投与した健康被験者から得られた *in vivo* データ（INS1007-106 試験）］。PBPK モデルを裏付けるように、INS1007-106 試験の結果から、エソメプラゾールによる胃内 pH の上昇は、ブレンソカチブの吸収速度（C_{max}）及び吸収量（AUC）に有意な影響を及ぼさないことが示された（Module 2.7.1 [3.2.4 項]）。

全体として、全身曝露量のパラメータから、ブレンソカチブの経口吸収及び経口 BA は線形で予測可能であることが示された。ブレンソカチブの曝露量に対する食事、胃内 pH の変化及び製剤組成の影響はほとんどなく、経口吸収は消化管における薬物の溶解性及び溶解速度によって制限されないことが示された。ブレンソカチブの高い透過性及び経口 BA から、ブレンソカチブの経口吸収は腸粘膜を介した透過性によって制限されないことが示唆された。

3. 臨床薬理に関する概括評価

13 本の完了した臨床試験、5 本のモデリングシミュレーション試験及び 4 本のチオシアン酸塩（ブレンソカチブで特定された唯一の主要代謝物）の評価試験から得られた臨床薬理データの包括的な要約を、Module 2.7.2 [2 項]に示す。

3.1. 薬物動態

3.1.1. 吸収、分布、代謝及び排泄

ブレンソカチブの PK 特性として、以下に示す速やかな経口吸収、用量依存的な曝露、時間に対して不変のクリアランス及び中程度の消失速度が挙げられる。

- 吸収：5 ～ 120 mg の単回経口投与後の C_{max} 及び AUC の値は用量依存的かつ線形であった。D6190C00001、INS1007-101、INS1007-201、INS1007-211 及び INS1007-301 試験の 5 試験で、1 日 1 回（QD）での反復投与時の PK を評価した。試験全体の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値（0.75 ～ 2.9 時間）は、単回投与後（0.5 ～ 2.0 時間）と同程度であった。定常状態での C_{max}、定常状態における投与間（τ）の血漿中濃度-曲線下面積（AUC_{τ}）及び最低血漿中濃度（C_{min}）は、各用量レベルにおいて試験間で概ね同程度であった。ブレンソカチブの曝露量の被験者間変動は軽～中程度であり、反復 QD 投与後の定常状態では中程度に蓄積する。詳細は Module 2.7.2 [3.2.1 項]に示す。
- 分布：ブレンソカチブはヒト血漿蛋白（主にアルブミン）と中程度に結合する。健康被験者では、血管外投与後の分布容積（Vd/F）の平均値は 216 ～ 413 L の範囲であり、NCFBE 及び CF を有する被験者でも同程度の値であった。Vd/F のデータから、ブレンソカチブは体内で広範に分布することが示された。詳細は Module 2.7.2 [3.2.2 項]に示す。
- 代謝：ブレンソカチブはヒトにおいて中程度に代謝され、放射性標識体の投与後に 1 つの主要な循環代謝物である M8（チオシアン酸塩）が特定された。しかし、臨床データから、ブレンソカチブ投与後にチオシアン酸塩の血漿中濃度に変化はないことが示された。詳細は Module 2.7.2 [3.2.3 項]に示す。
- 排泄：ブレンソカチブは中程度の速度で排泄され、主に未変化体又は代謝物として尿中に排泄され、糞中への排泄はわずかである。ブレンソカチブの消失半減期（$t_{½}$）は約 20 ～ 30 時間であり、QD での投与頻度が適切であると考えられた。詳細は Module 2.7.2 [3.2.4 項]に示す。

3.1.2. 内因性要因の影響

PPK の共変量解析に基づくと、体重、年齢、性別、人種（黒人及びアジア人）並びに肝機能障害が、ブレンソカチブの個々の曝露量の変動に寄与する可能性がある。年齢、人種及び性別で層別化したとき、ブレンソカチブの主な PK 曝露パラメータの要約統計量から、青少年被験者及び女性被験者では曝露量がわずかに高く、黒人及びアジア人被験者では曝露量がわずかに低かった

が、分布は他のグループと大きく重なっていた。腎機能及び患者集団（健康被験者との比較した、NCFBE 又は CF）は、ブレンソカチブの PK に対する有意な共変量ではなかった。

日本人及び非日本人の被験者におけるブレンソカチブの全身曝露量は重複していた。健康被験者を対象とした INS1007-101 試験では、日本人被験者の C_{max} 及び AUC は白人被験者よりも低かったが、NCFBE 患者を対象とした INS1007-301 試験のブレンソカチブ 25 mg 群では、C_{max} 及び AUC は非日本人の被験者と比較して日本人被験者において高かった。PK に臨床的に重要な差は認められなかった。

PPK モデルから得られたベイズの事後パラメータに基づくと、INS1007-301 試験の NCFBE を有する青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満）におけるブレンソカチブの全身曝露量は、NCFBE を有する成人被験者よりもわずかに高かったが、AUC の分布は重複していた。一方、$t_{½}$は青少年被験者と成人被験者で同程度であった。青少年被験者と成人被験者間のブレンソカチブの曝露量に関する PK は概ね同等であったことから、青少年患者に対する用量調節は不要である。

PPK 解析及び臨床試験のデータに基づくと、年齢、性別、体重、人種又は出生国、臓器障害（腎機能障害又は肝機能障害）などの内因性因子は、ブレンソカチブの C_{max} 及び AUC における臨床的に意味のある変動とは関連していなかった。したがって、用量調節を必要とする内因性要因は特定されなかった。

PPK 解析における体重、年齢、性別、人種（黒人及びアジア人）、肝機能障害、並びにベラパミル、クラリスロマイシン及びリファンピシンの使用についての考察は 3.1.3.2 項及び 3.3 項を参照のこと。

詳細は Module 2.7.2 [3.2 項]に示す。

3.1.2.1. 腎機能障害

INS1007-102 試験では、軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者におけるブレンソカチブの PK を、腎機能が正常な被験者（健康被験者）を対照として評価した。健康被験者と軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者の C_{max} は同程度であった。0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-曲線下面積（$AUC_{∞}$）は、健康被験者と軽度の腎機能障害を有する被験者の間で非常に類似していたが、AUC は中等度の腎機能障害を有する被験者では高く、重度の腎機能障害を有する被験者では低かった。回帰分析の結果、推算糸球体濾過量（eGFR）と特定の PK パラメータとの間に相関は認められなかった（Module 2.7.2 [2.4.1 項]）。また、PPK 解析から、腎機能（クレアチニンクリアランス）はブレンソカチブの PK に影響を及ぼさないことが示された。したがって、軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者における用量調節は不要と考えられた。詳細は Module 2.7.2 [3.2.6 項]を参照のこと。

3.1.2.2. 肝機能障害

INS1007-105 試験では、軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh スコア 5 ～ 12）におけるブレンソカチブの PK を、肝機能が正常な被験者（健康被験者）を対照として評価した。健康被験者と軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者におけるブレンソカチブ

の全身曝露量（総 C_{max} 及び AUC）は同程度（20%以下の差）であったが、重度の肝機能障害を有する被験者ではわずかに低かった（AUC_{∞}及び C_{max} がそれぞれ 19%及び 26%低かった）。$t_{½}$、経口投与後の総クリアランス（CL/F）、Vd/F 及び腎クリアランス（CL_R）はコホート間で概ね同程度であった。回帰分析の結果、Child-Pugh 総スコアと特定の PK パラメータとの間に相関は認められなかった（Module 2.7.2 [2.4.2 項]）。軽度、中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh スコア 12 以下）を有する患者における用量調節は不要と考えられた。詳細は Module 2.7.2 [3.2.6 項]を参照のこと。

3.1.3. 外因性要因の影響

3.1.3.1. 薬物に対する食事の影響

ブレンソカチブの PK に対する食事の影響を、D6190C00001 試験ではブレンソカチブ 35 mg（液剤）、INS1007-101 試験のパート B ではブレンソカチブ 40 mg（錠剤）を用いて検討した。いずれの試験でも、高脂肪及び高カロリーの朝食の摂取開始後 30 分以内にブレンソカチブを投与し得られた PK パラメータを、同じ被験者の一晩絶食した後の PK パラメータと比較した。食事の摂取はブレンソカチブの吸収速度をわずかに遅延させる可能性があるが、曝露量への影響はわずかであった。したがって、ブレンソカチブは食事摂取の有無にかかわらず投与できる。詳細は Module 2.7.1 [3.2.4 項]及び Module 2.7.2 [3.2.7 項]に示す。

3.1.3.2. 薬物相互作用

In vitro データから、ブレンソカチブはチトクローム P450（CYP）3A、P 糖蛋白（Pgp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であるが、臨床的に意味のある CYP アイソザイム又は排出トランスポーターの阻害剤又は誘導剤ではないことが示された。

CYP3A 及び多剤・毒性化合物排出蛋白（MATE）の感受性基質（ミダゾラム及びメトホルミン）に対するブレンソカチブの相互作用薬としての潜在的な作用を、PBPK モデリングを用いて予測した。予定されるブレンソカチブの治療用量を大きく上回る 65 mg を QD 投与しても、感受性基質の全身曝露量に影響を及ぼす可能性は低いことが示された（Module 2.7.2 [2.8.5 項]及び [3.2.8 項]）。

薬物相互作用試験（D6190C00003、INS1007-109 及び INS1007-106 試験）において、CYP3A 及び／又は Pgp の強力な阻害剤又は誘導剤との併用が、ブレンソカチブの PK に影響を及ぼす可能性が示唆された。しかし、ブレンソカチブの全身曝露量に対する影響は比較的小さく（AUC はクラリスロマイシンで 55%、ベラパミルで 32%増加したが、リファンピシンでは 33%低下した）、ブレンソカチブの有効性及び安全性プロファイルを考慮すると、この影響は臨床的に重要ではないと考えられた。エソメプラゾール（40 mg QD）と併用投与したとき、ブレンソカチブの C_{max} 及び AUC に影響は認められなかった（すなわち、胃内 pH の上昇はブレンソカチブの経口吸収に影響を及ぼさなかった）。詳細は Module 2.7.2 [2.8.5 項]及び [3.2.8 項] 、並びに Module 2.7.1 [2.13 項]に示す。

PPK 解析により、強力な CYP3A 及び Pgp 阻害剤（ベラパミル及びクラリスロマイシン）及び誘導剤（リファンピシン）がブレンソカチブの曝露量に及ぼす影響を確認した。さらに、PPK 解析から、INS1007-301 試験で併用した CYP3A 及び Pgp の軽度及び中程度の阻害剤又は誘導剤は、ブレンソカチブの全身曝露量に影響を及ぼさないことが示された。PPK から予測されるクラリスロマイシン、エソメプラゾール及びリファンピシンによる薬物相互作用は、第 I 相試験の実測値と同程度であった（Module 2.7.2 [3.2.8 項]）。

要約すると、CYP3A4 及び Pgp の誘導剤及び阻害剤の両方を、第 I 相試験で検討し、PPK 解析でさらに評価したところ、臨床的に意味のある影響は認められなかった。したがって、ブレンソカチブを強力な Pgp 若しくは CYP3A 阻害剤、又は強力な CYP3A 誘導剤のいずれかと併用投与する場合、用量調節は必要ない。さらに、ブレンソカチブを投与する際は、プロトンポンプ阻害剤、制酸剤又は CYP3A4 若しくは Pgp によって代謝される他の薬剤とも併用可能である。

3.2. 薬力学

3.2.1. 薬力学的バイオマーカー

D6190C00001 試験（血漿中 NE のみ）、INS1007-201 試験（血液及び喀痰）、INS1007-211 試験（血液及び喀痰）及び INS1007-301 試験（血液及び喀痰）では、ブレンソカチブの QD 投与後の NSP（NE、CatG 及び PR3）活性を評価した。

INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験で NCFBE 患者を対象にブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg を QD 投与したとき、並びに INS1007-211 試験で CF 患者を対象にブレンソカチブ 10 mg、25 mg、40 mg を QD 投与したとき、両試験ともに時間依存的及び曝露量依存的、並びに概ね用量依存的な活性型 NSP（血中及び喀痰中）濃度の低下が認められた。約 4 週間後に最大の低下が認められ、投与終了の 2 ～ 4 週間後にはベースライン値まで回復した。第 III 相試験（INS1007-301 試験）において、喀痰中 NE、CatG 及び PR3 活性の平均低下率（Week 4 から Week 52 までの低下率の中央値）は、ブレンソカチブ 10 mg 群（10 mg 群）でそれぞれ 29.3%、36.0%及び 23.6%、25 mg 群でそれぞれ 35.9%、58.0%及び 46.9%であり、プラセボ群の Week 4 から Week 52 までの低下率の中央値はそれぞれ 0.9%、0%及び 0%であった。NCFBE 患者又は CF 患者を対象とした 3 試験の低下率の中央値を Module 2.7.2 [3.3.2 項]に要約した。

3.2.2. QT/QTc 延長に対する影響

QT/QTc 延長に対するブレンソカチブの潜在的な影響を、INS1007-104 試験において 40 mg 及び 120 mg の単回投与後に評価した。いずれの用量のブレンソカチブも、時点別 QTc 解析及び濃度-QTc 解析の両方において QTc 延長に臨床的に重要な影響を及ぼさず、また、検討した心電図（ECG）パラメータ（心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔を含む）にも臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。濃度-QTc 解析に基づくと、約 1550 ng/mL までのブレンソカチブの血漿中濃度において、QT 延長の影響はないと考えられた。これらの結果から、QT/QTc 延長のシグナルやその他の心臓伝導に対する影響はないことが示された。詳細は Module 2.7.2 [3.3.3 項]に示す。

3.3. 母集団 PK 解析及び曝露-反応解析

ICPD 00566-1 試験及び ICPD 00694-1 試験の 2 試験で PPK 解析及び曝露-反応（E-R）解析を実施した。ICPD 00566-1 試験では、INS1007-101 試験の PK データ、並びに INS1007-201 試験の PK、PD バイオマーカー（喀痰中の NE）、有効性（最初の PEx までの時間）及び安全性（歯周病、過角化及び感染症を含む AESI）データを用いた。ICPD 00694-1 試験では、第 I 相試験（INS1007-103 試験を除く）、第 II 相試験及び第 III 相試験から得られた全ての PK データを PPK 解析に用いた。報告書 ICPD 00694-1 における E-R 解析では、PEx の年間発生率、最初の PEx までの時間、気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量及び過角化については INS1007-301 試験の臨床データを、肺炎及び歯周病については INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の併合データを用いた。最終 PPK 解析の結果を以下に要約する。E-R 解析については 3.4 項に要約した。詳細は Module 2.7.2 [2.8.1 項]及び [2.8.2 項]に示す。

最終 PPK 解析（報告書 ICPD 00694-1）において、体重、年齢、性別、人種（黒人及びアジア人）及び肝機能障害を含む複数の共変量がブレンソカチブの曝露量と統計学的に関連することが示された。しかし、これらの内因性要因が全身曝露量に及ぼす影響の大きさは、臨床的に意味のあるものではなかった。また、成人及び青少年におけるブレンソカチブの全身曝露量は重複していた。

PPK 解析及び臨床試験のデータから、ブレンソカチブの曝露量は食事、胃内 pH 又は製剤組成の影響を受けないことが示された。ブレンソカチブの C_{max} 及び AUC は、CYP3A 及び Pgp の軽度及び中程度の阻害剤又は誘導剤の影響を受けなかった。CYP3A 及び Pgp の強力な阻害剤又は誘導剤との併用投与はブレンソカチブの PK を変化させる可能性があるが、その影響の大きさは臨床的に重要ではないと考えられ、用量調節は不要である。

要約すると、検討した内因性要因又は外因性要因について用量調節は必要ないことが示された。

3.4. 用量及び投与法の選択の根拠

第 II 相試験の開始前に、健康被験者を対象とした第 I 相、単回漸増投与（SAD）及び反復漸増投与（MAD）試験を実施し、ブレンソカチブ 5 ～ 65 mg を単回投与、10 ～ 40 mg を QD で反復投与した。第 I 相 MAD 試験の結果から、血漿中 NE 活性は用量の増加に伴って漸近的に低下し、ブレンソカチブによる NE 活性の低下効果は、25 mg を超えても緩やかに増加した（Module 2.7.2 [3.4.3 項]）。血漿中の NE 活性及び安全性プロファイルに基づいて、第 II 相 INS1007-201 試験で用いる用量として 10 mg 及び 25 mg を選択した。

INS1007-201 試験の結果から、いずれの用量でも最初の PEx までの時間が有意に延長し、効果の大きさも同程度であったことから、24 週間の投与による有効性が裏付けられた（Module 2.7.3 [2.2 項]）。また、ほとんどの治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は両投与群で軽度から中等度であり、両用量において許容可能な安全性プロファイルが示された（INS1007-201 試験の CSR [Section 12]）。

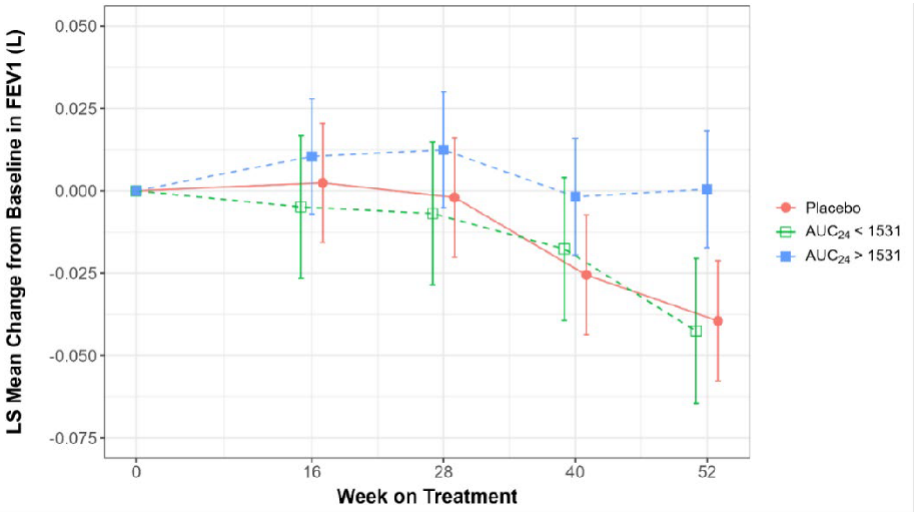
E-R 関係は、INS1007-301 試験の用量選択を裏付けるための臨床開発プログラムの一環として検討され、最終的には製造販売承認のための用量選択にも利用された。INS1007-201 試験の終了時（報告書 ICPD 00566-1）に、AUC_{τ}の四分位別の PEx の発生率をカプラン・マイヤー曲線で検討した。PEx の発生率は、プラセボ群と比較してブレンソカチブ群で低かった（Module 2.7.2 [2.8.1 項]）。次に決定木（CART）アルゴリズムを適用し、AUC_{τ}の閾値が 1150 ng*h/mL であることを特定した。すなわち、この閾値以上の曝露量となるブレンソカチブの投与を受けた被験者では、経時的に PEx の可能性がさらに低くなることが示唆された。最後に、この曝露量を PD マーカーである喀痰中の NE に適用したところ、作用機序を反映して、曝露量が高いほど喀痰中の NE が減少する可能性が高くなることがさらに裏付けられた。このことから、さらに大規模な臨床試験では臨床イベントの減少につながる可能性があることが示唆された。AUC（AUC_{τ}）の分布から、10 mg では幾何平均［変動係数（CV）］は 1760 ng*h/mL（34.0）、25 mg では 4540 ng*h/mL（42.3）であり（報告書 ICPD 00566-1 [Table 8]）、いずれの用量もAUC_{τ}の閾値以上となり、主に 25 mg の投与によってこの閾値を超える曝露量が得られることが示唆された。この解析からは、曝露量の増加に伴い AESI のリスクが増加することを示すエビデンスは得られなかった。したがって、両用量の使用が E-R 関係によって裏付けられ、INS1007-301 試験の用量として選択された。

INS1007-301 試験では、ブレンソカチブ 10 mg 群と 25 mg 群のいずれの群においても、PEx の年間発生率が有意に低下し、最初の PEx までの時間が有意に延長し、無増悪のオッズが有意に高まるとの結果が得られた。これらの所見の結果は両用量間で同程度であった。しかし、25 mg ではプラセボと比較して、Week 52 時の気管支拡張薬投与後の FEV_1のベースラインからの変化量で評価した肺機能低下の統計学的に有意な抑制が認められた。対照的に、10 mg では、肺機能への効果について統計学的な有意性は示されなかった。さらに、25 mg では、生活の質に関する質問票－気管支拡張症（QOL-B）の呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量で評価した呼吸器症状について名目上有意に改善した。肺機能と同様に、呼吸器症状の改善においてもブレンソカチブ 10 mg による効果は 25 mg よりも低かった。

INS1007-301 試験の終了時に、INS1007-301 試験から得られた有効性データを用いて E-R 関係を評価した（Module 2.7.2 [2.8.2 項]）。10 mg 及び 25 mg 投与時の AUC_{τ}［幾何平均値（CV%）］は、成人で 1360 ng*h/mL（40.9）及び 4060 ng*h/mL（38.9）、青少年で 1620 ng*h/mL（39.6）及び 5650 ng*h/mL（50.9）であった。ブレンソカチブ 10 mg の投与を受けた多くの被験者（69.3%）と、ブレンソカチブ 25 mg の投与を受けたすべての被験者（100%）でAUC_{τ}値は 1100 ng*h/mL を超えた。AUC_{τ}は、1100 ng*h/mL 未満の場合と比較して、1100 ng*h/mL を超えると PEx の年間発生率の低下及び最初の PEx までの時間の有意な改善が認められ、p 値はそれぞれ 0.050 及び 0.011 であった（Module 2.7.2 [2.8.2 項]及び [3.4.1 項]）。INS1007-301 試験において、ブレンソカチブ 25 mg では Week 52 時点で FEV_1の低下の抑制について統計的に有意な結果が認められたのに対し、10 mg では認められなかったことから、再帰分割法を用いてさらに解析を実施し、PEx に関連した評価項目で得られた曝露量の閾値とは異なると考えられる、FEV_1の低下に関連した潜在的なAUC_{τ}の閾値を評価した。このプロセスにより、FEV_1と関連するAUC_{τ}の閾値は 1531 ng*h/mL であることが確認された。FEV_1に関する E-R 解析では、AUC_{τ}値が

1531 ng*h/mL 超であった被験者の割合は、ブレンソカチブ 10 mg の投与を受けた被験者では 44.5%であったのに対し、25 mg の投与を受けた被験者では 99.4%であった。ブレンソカチブの投与を受けた被験者のうち、AUC_{τ} が 1531 ng*h/mL 超であった被験者と AUC が 1531 ng*h/mL 未満であった被験者の Week 52 時点での FEV_1 のベースラインからの変化量に統計学的に有意な差が認められた（p 値：0.01）。AUC_{τ} が 1531 ng*h/mL 未満であった被験者の FEV_1 のプロファイルはプラセボ群と類似していた（図 1）。ブレンソカチブ曝露量の増加と過角化の発現率の増加は関連することが示されたが、INS1007-301 試験のデータを用いてシミュレーションした本事象のリスクは低く、25 mg では 3.01% ～ 3.36%、10 mg では 1.55% ～ 1.73%であった。

図 1:　最終多変量モデルを用いた AUC_{τ} 閾値別の気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの経時的変化の最小二乗平均（±標準誤差）



Source: Report ICPD 00694-1 [Figure 50]

E-R 解析から、ブレンソカチブの曝露量が高いほど PEx に関連する転帰は良好である可能性が高く、過角化のリスクはわずかに増大することが示された。さらに、これらの解析から、FEV_1 の低下の抑制に関連する曝露量が得られたのはブレンソカチブ 25 mg を投与された被験者では 99.4%であったのに対し、10 mg を投与された被験者では 44.5%であったことが示された。これらの結果から、PEx に関連する事象に対する効果の可能性を高め、FEV_1 の低下を抑制し、過角化のリスクを最小限に抑えるためには、ブレンソカチブ 25 mg の QD 投与が適切な用量と判断された。

日本人集団と非日本人集団の全身曝露量の差は臨床的に意味のあるものではなかった。第 III 相試験における日本人集団と全体集団のブレンソカチブの有効性及び安全性プロファイルが同様であることを考慮すると、日本人 NCFBE 患者における治療に対してブレンソカチブ 25 mg QD 投与が推奨され、用量調節は不要である。

要約すると、NCFBE の臨床開発プログラムでは、プラセボと比較して 10 mg 及び 25 mg の両用量のブレンソカチブは、全ての PEx に関連した評価項目の改善において有意な効果を示し、かつ両用量は同等の効果を有することが示された。しかし、ブレンソカチブ 25 mg では、肺機能低下の抑制において有意な効果を示し、10 mg では達成されなかった呼吸器症状の改善において名

目上有意な効果を示した。さらにこれらの所見は、喀痰中の NSP に対する用量依存的な効果や、上述した E-R 解析の結果によっても裏付けられた。申請者は、有効性、安全性プロファイル、曝露量と有効性及び安全性との関係、並びに薬力学的所見について得られたデータを考慮し、12 歳以上の NCFBE 患者に対するブレンソカチブの用法及び用量として、25 mg を 1 日 1 回投与することを推奨する。

用量選択の根拠に関する詳細な情報は Module 2.7.2 [3.4 項]及び Module 2.7.3 [4 項]に示す。

4. 有効性の概括評価

NCFBE におけるブレンソカチブの有効性を示すエビデンスは、完了した 2 本の試験（第 III 相 INS1007-301 試験及び第 II 相 INS1007-201 試験）に基づいている。両試験から得られた有効性データの包括的な要約を Module 2.7.3 に示す。INS1007-201 試験には日本は参加していなかったものの、グローバルの臨床開発プログラムにおけるピボタル試験である INS1007-301 試験には日本も参加した。

4.1. 試験デザインの重要な要素

4.1.1. 選択基準及び除外基準

INS1007-201 試験と INS1007-301 試験の選択基準及び除外基準にはほとんど差はなかった。主な診断基準は、病歴及びコンピュータ断層撮影（CT）スキャンに基づいて NCFBE の診断が確認されていることであった。両試験の主要な適格性基準は Module 2.7.3 [表 3]に示す。

4.1.2. 統計手法

4.1.2.1. 有効性の評価項目

全体として、試験デザイン及び評価項目は INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験で類似しており、投与期間は INS1007-301 試験で 52 週間、INS1007-201 試験で 24 週間であった。INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験で評価された主要な有効性評価項目を、表 1 に要約した。

表 1: 有効性の主要評価項目及び副次評価項目の概要

INS1007-301 試験 （投与期間：**52 週間**）	**INS1007-201 試験** （投与期間：**24 週間**）
PEx の年間発生率（**主要評価項目**）	PEx の年間発生率（**副次評価項目**）
52 週間の投与期間中の最初の PEx までの時間（**副次評価項目**）	24 週間の投与期間中の最初の PEx までの時間（**主要評価項目**）
レスポンダーステータス（52 週間の投与期間中に PEx を経験しなかった被験者の割合）（**副次評価項目**）	該当せず
Week 52 における気管支拡張薬投与後の FEV_1 の変化量（**副次評価項目**）	24 週間の投与期間中の気管支拡張薬投与後の%予測 1 秒量（$ppFEV_1$）の変化量（**副次評価項目**）[a]
重度の PEx の年間発生率（**副次評価項目**）	重度な PEx［治験実施計画書で定義された重篤な有害事象（SAE）の基準に一致した PEx］の年間発生率（**探索的評価項目**）
Week 52 における QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量（成人被験者のみを対象とした）（**副次評価項目**）	24 週間の投与期間にわたる QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量（**副次評価項目**）[b]

[a] INS1007-201 試験では、INS1007-301 試験の副次評価項目と比較を行うため、Week 24 における気管支拡張薬投与後の FEV1 のスクリーニングからの変化量を検討するための事後解析を行った。
[b] INS1007-201 試験では、INS1007-301 試験の副次評価項目と比較を行うため、24 週間の投与期間にわたる QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量を検討するための事後解析を行った。

4.1.2.1.1. 有効性の定義及びパラメータの比較

呼吸器疾患増悪

両試験において、PEx は以下の症状のうち 3 つ以上が 48 時間以上続き、医師により抗生物質が処方された事象と定義した。

- 咳嗽の増加
- 喀痰量の増加又は喀痰の粘稠度の変化
- 膿性痰の増加
- 息切れの増加及び／又は運動耐容能低下
- 疲労及び／又は倦怠感
- 喀血

INS1007-301 試験では、3 名の呼吸器専門医（治験依頼者の組織に所属しておらず、治験薬の割付けを知らされていない、INS1007-301 試験の治験担当医師でない医師）で構成される評価項目の独立判定委員会がすべての PEx を評価し、治験実施計画書の定義を満たすかどうかを判定した。INS1007-201 試験では判定は実施されなかった。また、INS1007-301 試験では PEx 終了日から 14 日間以上空いている場合に次の PEx の開始とすると定義したが、INS1007-201 試験では 4 週間以上とした。

いずれの試験でも、長期間のマクロライド系抗生物質による治療を行っている被験者における治療法の変更が用量又は頻度の調節のみであった場合、PEx の定義に当てはまらないとされた。

重度の呼吸器疾患増悪

INS1007-301 試験では、重度の PEx は上述の PEx の定義を満たすことに加えて、抗生物質の静脈内投与及び／又は入院が必要となった PEx と定義し、事象の判定プロセスを通じて重度であることが確認されていなければならなかった。

INS1007-201 試験では、重度の PEx は具体的に定義されていなかったが、入院を必要とした PEx は重度の PEx とされた。

その他の有効性の定義

無増悪、FEV_1 及び QOL-B パラメータに関する定義は Module 2.7.3 [1.3.3.1 項]に示す。

4.1.2.2. データの解析

主な有効性の評価項目の統計解析方法について以下に要約する。すべての評価項目の説明を Module 2.7.3 [1.3.4 項]に示した。Module 2.7.3 [1.3.4.1.7 項]に記載したとおり、INS1007-301 試験では全体の第一種の過誤確率を制御するための多重性調整法として、enhanced mixture-based gatekeeping 法を用いた。

4.1.2.2.1. PEx の年間発生率の解析

INS1007-301 試験

有効性の主要評価項目は、事象の判定プロセスを通じて確認された PEx の年間発生率とした。PEx 終了日から 14 日間以上空いている場合に次の PEx の開始とすると定義した。PEx 終了日から 14 日未満のうちに発生した PEx は新たな PEx ではなく前の PEx とみなし、最も高い重症度を割り当てた。無作為化から Week 52 までに治験実施計画書の基準に一致していると判定された PEx を主要評価項目の解析の対象とした。

PEx の年間発生率は、共分散行列の頑健な推定が可能な負の二項回帰モデルを使用して解析した。モデルには、固定効果として投与群及び無作為化層別因子［スクリーニング来院時の喀痰検体の緑膿菌（陽性／陰性）、過去 12 箇月間の PEx 回数（3 回未満／3 回以上）、地理的地域（北米／欧州／日本／その他の地域）及び年齢群（青少年／成人）］を含め、オフセット変数としてリスク期間（対数スケール）を含めた。被験者の「リスク期間」は、試験期間のうち PEx が発生していた時間を除外した時間であった。

ランダムな欠測（MAR）の仮定からの逸脱に対する主要解析の頑健性を、Tipping point 感度分析及び Jump-to-reference 感度分析を用いて評価した。この詳細及び補足的な解析の要約を Module 2.7.3 [1.3.4.1.1 項]に示す。

INS1007-201 試験

INS1007-201 試験では、PEx の年間発生率を副次評価項目とした。初回投与日から治験終了（EOS）までの間に発生した事象の総数を応答変数、治療、ベースライン時の層別化因子、及び標準化した試験期間（対数スケール）をオフセット変数とする負の二項モデルを用いて、事前に規定した感度解析を実施した。この感度分析は INS1007-301 試験で行った分析と類似していた。

4.1.2.2.2. 最初の PEx までの時間の解析

INS1007-301 試験

52 週間の投与期間中の最初の PEx までの時間をカプラン・マイヤー法で算出し、1 回以上 PEx が発生した被験者の数、及び事象が生じなかった（打ち切った）被験者の数を要約した。共変量で調整した Cox 比例ハザード回帰モデルを使用し、投与群、スクリーニング来院時点の喀痰検体の緑膿菌（陽性／陰性）、過去 12 箇月間の PEx 回数（3 回未満／3 回以上）、地理的地域（北米／欧州／日本／その他の地域）、及び年齢群（成人／青少年）を固定効果として、頑健サンドイッチ推定量でフィットさせた。

INS1007-201 試験

最初の PEx までの時間（日数）は、無作為化の日から最初の増悪が記録された日までとして算出した。治験実施計画書の定義に一致した PEx のみを解析に含め、intent-to-treat（ITT）解析対象集団についてカプラン・マイヤー曲線を用いて層別ログランク検定を行った。層別化は、スクリ

ーニング時の喀痰培養の緑膿菌（陽性／陰性）及びマクロライド系抗生物質の長期使用（有／無）に基づいて行った。探索的解析及び感度分析の詳細は Module 2.7.3 [1.3.4.1.2 項]に示す。

4.2. 治験患者集団

被験者の人口統計学的特性及びその他の特性は、全般に両試験で同様であり（表 2）、NCFBE 患者集団を代表していた。被験者の平均年齢は INS1007-301 試験で 60.2 歳、INS1007-201 試験で 64.1 歳（範囲は両試験で 12 ～ 85 歳）、女性の割合は INS1007-301 試験で 64.3%、INS1007-201 試験で 68%であり、INS1007-301 試験では、合計 41 例の青少年被験者（12 ～ 17 歳）が無作為化された。

各試験の治験患者集団は、主に過去 12 箇月間に 2 回以上 PEx が生じた NCFBE の成人患者で構成されていた。両試験で約 30%の被験者において、過去 12 箇月間に 3 回以上 PEx が生じていたが、過去 24 箇月間に PEx のために入院した被験者の割合は INS1007-301 試験（24.5%）よりも INS1007-201 試験（35.9%）において高かった。ベースライン時の気管支拡張薬投与後の $ppFEV_1$ の平均値は、INS1007-301 試験で 73.5%、INS1007-201 試験で 67.8%であった。両試験とも約 3 分の 1 の被験者がベースライン時の喀痰培養で緑膿菌陽性であり、約 15% ～ 19%がマクロライド系抗生物質を長期的に使用していた。二次診断として COPD 又は喘息の病歴を有する被験者の割合は両試験で同程度であった（表 3）。

INS1007-301 試験の青少年被験者 41 例の平均年齢は 14.7 歳（範囲：12 ～ 17 歳）であった。青少年被験者のベースライン時の疾患特性として、10 例（24.4%）は過去 12 箇月間に 3 回以上 PEx が生じ、13 例（31.7%）は過去 24 箇月間に PEx により入院していた。

病歴及び疾患特性を含む試験対象集団に関する詳細を、すべての被験者については Module 2.7.3 [3.1.3.1 項]、青少年被験者については Module 2.7.3 [3.3.1 項]、日本人被験者については Module 2.7.3 [3.3.3 項]に示す。

表 2:　　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：人口統計学的特性の要約

	Study INS1007-301				Study INS1007-201			
	Brensocatib 10 mg (N=583)	**Brensocatib 25 mg (N=575)**	**Placebo (N=563)**	**All Participants (N=1721)**	**Brensocatib 10 mg (N=82)**	**Brensocatib 25 mg (N=87)**	**Placebo (N=87)**	**All Participants (N=256)**
Age (years)								
Mean (SD)	59.8 (15.92)	60.6 (15.78)	60.0 (15.44)	60.2 (15.72)	64.6 (12.42)	63.7 (12.67)	64.0 (11.86)	64.1 (12.27)
Median	63.0	65.0	63.0	64.0	67.5	66.0	67.0	66.0
Min, Max	12, 85	12, 85	12, 85	12, 85	26, 83	22, 80	31, 84	22, 84
12 to <18 years, n (%)	17 (2.9)	16 (2.8)	8 (1.4)	41 (2.4)	0	0	0	0
≥ 65 years, n (%)	277 (47.5)	302 (52.5)	260 (46.2)	839 (48.8)	48 (58.5)	48 (55.2)	54 (62.1)	150 (58.6)
≥ 75 years, n (%)	83 (14.2)	84 (14.6)	93 (16.5)	260 (15.1)	20 (24.4)	14 (16.1)	14 (16.1)	48 (18.8)
Sex, n (%)								
Female	385 (66.0)	360 (62.6)	362 (64.3)	1107 (64.3)	57 (69.5)	62 (71.3)	55 (63.2)	174 (68.0)
Race, n (%)								
Caucasian (White)	431 (73.9)	430 (74.8)	405 (71.9)	1266 (73.6)	76 (92.7)	78 (89.7)	71 (81.6)	225 (87.9)
African American/Black of African origin	2 (0.3)	5 (0.9)	3 (0.5)	10 (0.6)	0	2 (2.3)	2 (2.3)	4 (1.6)
Asian	63 (10.8)	64 (11.1)	64 (11.4)	191 (11.1)	5 (6.1)	5 (5.7)	13 (14.9)	23 (9.0)
American Indian or Alaska Native	8 (1.4)	6 (1.0)	9 (1.6)	23 (1.3)	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.1)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (1.2)

	Study INS1007-301				Study INS1007-201			
	Brensocatib 10 mg (N=583)	**Brensocatib 25 mg (N=575)**	**Placebo (N=563)**	**All Participants (N=1721)**	**Brensocatib 10 mg (N=82)**	**Brensocatib 25 mg (N=87)**	**Placebo (N=87)**	**All Participants (N=256)**
Multiple	15 (2.6)	11 (1.9)	11 (2.0)	37 (2.1)	0	0	0	0
Other	15 (2.6)	13 (2.3)	11 (2.0)	39 (2.3)	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
Ethnicity, n, (%)								
Not Hispanic or Latino	391 (67.1)	397 (69.0)	373 (66.3)	1161 (67.5)	80 (97.6)	83 (95.4)	87 (100)	250 (97.7)
Hispanic or Latino	177 (30.4)	164 (28.5)	170 (30.2)	511 (29.7)	2 (2.4)	4 (4.6)	0	6 (2.3)
Not reported	13 (2.2)	13 (2.3)	17 (3.0)	43 (2.5)	0	0	0	0
Unknown	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.5)	6 (0.3)	0	0	0	0
Former smoker, n (%)	164 (28.1)	163 (28.3)	183 (32.5)	510 (29.6)	28 (34.1)	28 (32.2)	30 (34.5)	86 (33.6)
Median pack years smoked	10.00	10.19	9.14	9.87	10.00	5.25	10.00	9.90
Min, Max pack years smoked	0.05, 91.08	0.0009, 133.23	0.0082, 143.99	0.0009, 143.99	0.1, 60.0	0.3, 49.0	0.0, 74.0	0.0, 74.0
BMI (kg/m^2)								
Mean (SD)	25.47 (5.428)	25.38 (5.126)	25.13 (4.929)	25.33 (5.167)	25.89 (5.415)	25.90 (5.378)	25.93 (5.670)	25.91 (5.469)
Median	24.31	24.65	24.31	24.39	25.10	25.08	24.68	25.01
Min, Max	15.2,52.9	14.6,45.7	15.2,43.7	14.6,52.9	18.7, 53.8	18.3, 42.7	18.5, 44.8	18.3, 53.8

Source: Module 2.7.3 [表 12]
BMI=body mass index, Max=maximum, Min=minimum, n=number, SD=standard deviation

表 3:　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：病歴及び疾患特性の要約

	Study INS1007-301				Study INS1007-201[a]			
	Brensocatib 10 mg (N=583)	**Brensocatib 25 mg (N=575)**	**Placebo (N=563)**	**All Participants (N=1721)**	**Brensocatib 10 mg (N=82)**	**Brensocatib 25 mg (N=87)**	**Placebo (N=87)**	**All Participants (N=256)**
≥3 PEs in Prior 12 Months, n (%)	172 (29.5)	163 (28.3)	167 (29.7)	502 (29.2)	23 (28.0)	36 (41.4)	25 (28.7)	84 (32.8)
Hospitalized for PE in Prior 24 Months, n (%)	146 (25.0)	133 (23.1)	142 (25.2)	421 (24.5)	31 (37.8)	31 (35.6)	30 (34.5)	92 (35.9)
Use of Inhaled Steroids	324 (55.6)	324 (56.3)	352 (62.5)	1000 (58.1)	43 (52.4)	49 (56.3)	52 (59.8)	144 (56.3)
Maintenance use of Macrolides	110 (18.9)	114 (19.8)	105 (18.7)	329 (19.1)	10 (12.2)	16 (18.4)	14 (16.1)	40 (15.6)
History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	77 (13.2)	83 (14.4)	102 (18.1)	262 (15.2)	12 (14.6)	13 (14.9)	17 (19.5)	42 (16.4)
History of Asthma	101 (17.3)	109 (19.0)	111 (19.7)	321 (18.7)	18 (22.0)	21 (24.1)	25 (28.7)	64 (25.0)
$ppFEV_1$ post-bronchodilator								
Mean (SD)	74.3 (23.37)	74.3 (24.61)	71.9 (22.23)	73.5 (23.44)	65.9 (23.91)	70.0 (23.24)	67.3 (23.93)	67.8 (23.65)
Median	75.0	74.0	71.0	74.0	64.5	71.0	70.0	68.0
Min, Max	25, 156	25, 152	22, 144	22, 156	20, 135	25, 127	23, 122	20, 135
$ppFEV_1 < 50\%$ post-bronchodilator n (%)	101 (17.3)	102 (17.7)	98 (17.4)	301 (17.5)	23 (28.0)	18 (20.7)	24 (27.6)	65 (25.4)

	Study INS1007-301				Study INS1007-201[a]			
	Brensocatib 10 mg (N=583)	**Brensocatib 25 mg (N=575)**	**Placebo (N=563)**	**All Participants (N=1721)**	**Brensocatib 10 mg (N=82)**	**Brensocatib 25 mg (N=87)**	**Placebo (N=87)**	**All Participants (N=256)**
Sputum Positive for *Pseudomonas aeruginosa*, n (%)	203 (34.8)	205 (35.7)	199 (35.3)	607 (35.3)	27 (32.9)	33 (37.9)	29 (33.3)	89 (34.8)
Bronchiectasis Severity Index (BSI) Score								
Mean (SD)	7.1 (3.50)	7.1 (3.62)	7.1 (3.61)	7.1 (3.57)	8.5 (4.55)	8.4 (4.33)	7.9 (4.30)	8.3 (4.38)
Median	7.0	7.0	7.0	7.0	8.0	8.0	7.0	8.0
Min, Max	1, 20	1, 17	1, 18	1, 20	1, 21	0, 19	0, 19	0, 21
BSI Score Categories, n (%)								
≤ 4	136 (23.3)	150 (26.1)	148 (26.3)	434 (25.2)	18 (22.0)	18 (20.7)	17 (19.5)	53 (20.7)
5 - 8	275 (47.2)	239 (41.6)	220 (39.1)	734 (42.6)	27 (32.9)	26 (29.9)	36 (41.4)	89 (34.8)
≥ 9	168 (28.8)	182 (31.7)	195 (34.6)	545 (31.7)	37 (45.1)	43 (49.4)	34 (39.1)	114 (44.5)
QOL-B Respiratory Symptoms Domain Score (adults only)								
Mean (SD)	59.83 (16.955)	61.91 (17.227)	60.03 (16.810)	60.60 (17.014)	55.19 (19.195)	56.08 (18.863)	51.85 (18.672)	-
Median	59.26	62.96	59.26	62.96	55.56	51.85	51.85	-
Min, Max	11.1, 100.0	3.7, 100.0	7.4, 96.3	3.7, 100.0	11.1, 100.0	18.5, 100.0	11.1, 100.0	-

Source: Module 2.7.3 [表 13]
BSI=Bronchiectasis Severity Index, FEV_1=forced expiratory volume in 1 second, ITT=intent-to-treat, Max=maximum, Min=minimum, NE=neutrophil elastase, PE=pulmonary exacerbation, pp=percentage predicted, QOL-B=Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis, SD=standard deviation
Percentages are calculated based on the total number of participants in the ITT Analysis Set per treatment or overall as the denominator.

4.3. 有効性の結果

臨床的有効性の概要（Module 2.7.3）では、INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の有効性の結果を並べて示している。提示された結果は各試験で事前に規定された解析方法を用いたものであり、それぞれの統計解析計画書（SAP）に記載されている。INS1007-201 試験の結果は、比較を容易にするために INS1007-301 試験の第一種の過誤確率の制御の階層に従って提示されている。

4.3.1. PEx の年間発生率

両試験の ITT 解析対象集団全体では、プラセボ群と比較してブレンソカチブ 10 mg 群と 25 mg 群で PEx の年間発生率に臨床的に意味のある低下がみられた。INS1007-301 試験では、いずれの用量群でもプラセボ群と比べて PEx の年間発生率に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある低下がみられた［10 mg 群で 21.1%（p 値：0.0019）、25 mg 群で 19.4%（p 値：0.0046）低下した］。投与期間を通じて、両用量群において、PEx の累積数はプラセボ群より少なかった（表 4 及び図 2）（Module 2.7.3 [3.2.1 項]）。

INS1007-201 試験では、PEx の年間発生率は副次評価項目であった。年間発生率については表 4 に示す。ブレンソカチブ 10 mg 群の治療効果は統計学的に有意であり、PEx の年間発生率はプラセボ群に比べて 36%低かった（p 値：0.041）。INS1007-301 試験の 25 mg 群で観察された効果と一致して、25 mg 群では PEx の年間発生率はプラセボ群より 25%低かった（p 値：0.167）。

表 4:　　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：PEx の年間発生率（ITT 解析対象集団）

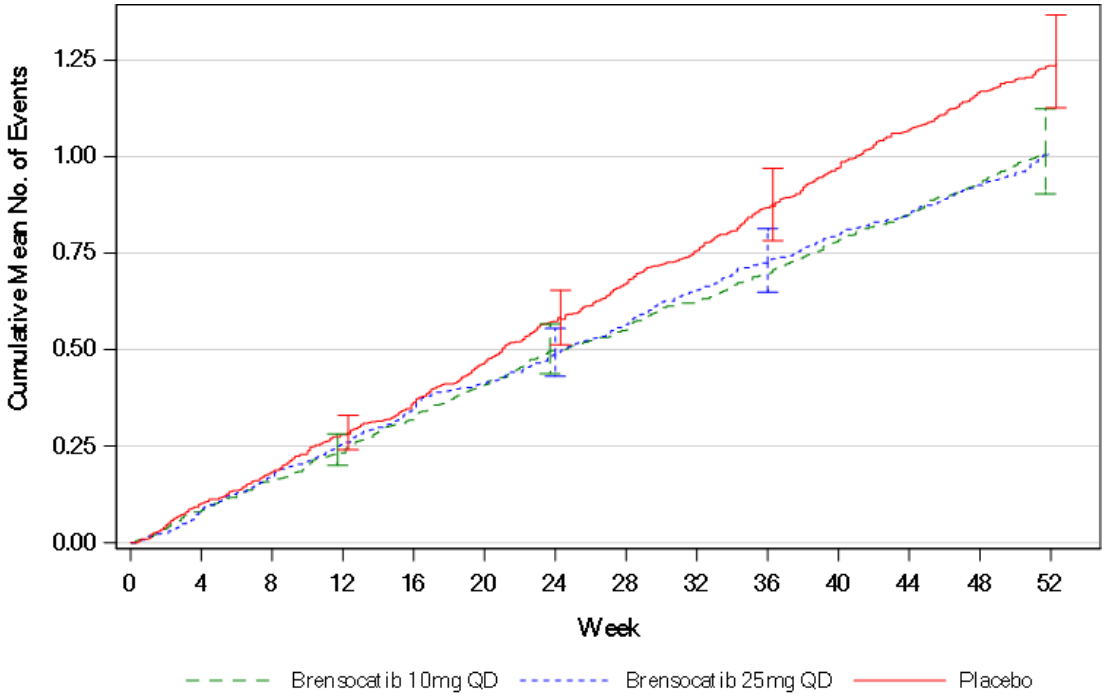
	INS1007-301			**INS1007-201**		
	Brensocatib 10 mg (N=583)	**Brensocatib 25 mg (N=575)**	**Placebo (N=563)**	**Brensocatib 10 mg (N=82)**	**Brensocatib 25 mg (N=87)**	**Placebo (N=87)**
Number of participants with ≥1 PE, n (%)	292 (50.1)	288 (50.1)	324 (57.5)	26 (31.7)	29 (33.3)	42 (48.3)
Total number of PEs	563	554	669	34	42	54
Total person-years followed	534.30	526.22	509.02	42.4	43.7	43.3
Rate of PEs per person-year (95% CI)[a]	1.015 (0.910,1.132)	1.036 (0.927,1.157)	1.286 (1.158,1.428)	0.88 (0.61, 1.26)	1.03 (0.75, 1.42)	1.37 (1.02, 1.84)
Rate Ratio (95% CI)	0.789 (0.680,0.916)	0.806 (0.694,0.936)	--	0.639 (0.42, 0.98)	0.752 (0.50, 1.13)	--
p-value	0.0019	0.0046	--	0.041	0.167	--

Source: Module 2.7.3 [表 15]

[a] For Study INS1007-301: Analysis of total number of exacerbation events is based on a negative binomial model including treatment group, sputum sample being classified as positive or negative for *Pseudomonas aeruginosa* at Screening Visit, the number of prior PEs [<3 or ≥3] in the previous 12 months, stratification region (North America, Europe, Japan, and the Rest of World), and age group (adult, adolescent). The robust (empirical) sandwich estimator is used for the standard errors of the rates and rate ratios. For Study INS1007-201: Adjusted annualized rate derived using negative binomial model with the total number of events with onset between first dose date and EOS as the response variable, treatment, baseline strata, and log-transformed standardized treatment duration as an offset variable.

ITT = intent-to-treat; PE = pulmonary exacerbation.

図 2:　　INS1007-301 試験：Week 52 までの PEx の平均累積回数（ITT 解析対象集団）



Number of Participants

Brensocatib 10mg QD	583	582	582	576	570	565	564	555	546	540	533	529	522	516
Brensocatib 25mg QD	575	572	568	566	563	552	550	543	540	537	528	523	520	515
Placebo	563	562	556	551	547	544	539	534	529	522	519	509	507	499

Source: Study INS1007-301 [Figure 16.2.7.1-2]
ITT = intent-to-treat; QD = daily.

4.3.2.　　最初の PEx までの時間

両試験において、プラセボ群と比較してブレンソカチブ 10 mg 群及び 25 mg 群で投与期間中の最初の PEx までの時間を有意に延長した（表 5 及び Module 2.7.3 [3.2.2 項]）。

INS1007-301 試験では、最初の PEx までの時間の中央値は、10 mg 群で 49.0 週間、25 mg 群で 50.7 週間であったのに対し、プラセボ群では 36.7 週間であった（表 5）。効果の大きさはブレンソカチブの両用量間で同程度であった（Module 2.7.3 [3.2.2 項]）。

投与期間が 24 週間試験であった INS1007-201 試験では、最初の PEx までの時間の中央値はプラセボ群で約 27 週間であったのに対し、ブレンソカチブ群のいずれでも試験中に PEx が生じた被験者が少なく、最初の PEx までの時間の中央値を推定することはできなかった（Module 2.7.3 [3.2.2 項]）。

表 5:　　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：最初の PEx までの時間（ITT 解析対象集団）

	Study INS1007-301[a]			Study INS1007-201[b]		
Characteristics	**Brensocatib 10mg QD (N=583)**	**Brensocatib 25mg QD (N=575)**	**Placebo (N=563)**	**Brensocatib 10mg QD (N=82)**	**Brensocatib 25mg QD (N=87)**	**Placebo (N=87)**
Number (%) of participants with any exacerbations	292 (50.1)	288 (50.1)	324 (57.5)	26 (31.7)	29 (33.3)	42 (48.3)
Kaplan-Meier estimates						
Median (Weeks or Days)	49.000	50.714	36.714	NE	NE	189.0
95% confidence interval	(40.000, NE)	(37.571, NE)	(31.143, 41.429)	(NE, NE)	(NE, NE)	(140.0, NE)
Treatment comparison						
Hazard ratio point estimate	0.813	0.825	-	0.578	0.615	-
Hazard ratio 95% confidence interval	(0.695,0.952)	(0.703,0.968)	-	(0.353, 0.947)	(0.382, 0.991)	-
p-value	0.0100	0.0182	-	0.029	0.046	-

Source: Module 2.7.3 [表 16]

[a] For Study INS1007-301: Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator. Time to first PE is calculated as date of first exacerbation - date of randomization + 1.
The hazard ratio estimates are obtained from the Cox proportional hazard model including effects for treatment, sputum sample being classified as positive or negative for *Pseudomonas aeruginosa* at Screening Visit, the number of prior PEs [<3 or ≥3] in the previous 12 months, stratification region (North America, Europe, Japan, and the Rest of the World), and age group (adult, adolescent). The robust sandwich estimator is used to estimate the covariance matrix.
A hazard ratio <1.0 indicates a lower average risk and a longer time to PE for brensocatib relative to placebo.

[b] For Study INS1007-201: Stratified on *P aeruginosa* colonization status and maintenance antibiotic use at Baseline

ITT=intent-to-treat, NE=not estimable, PE=pulmonary exacerbation, QD=once daily

4.3.3. 気管支拡張薬投与後 FEV_1 の変化

いずれの試験においても、ブレンソカチブ（特に 25 mg）の投与により、気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量で評価した肺機能低下の抑制が一貫して示された。INS1007-301 試験では、プラセボに対するブレンソカチブ 25 mg の効果は統計学的に有意であった（p 値：0.0054）。

INS1007-301 試験の Week 52 時点の主要解析と、INS1007-201 試験の Week 24 時点の事後解析の結果を表 6 に示す。

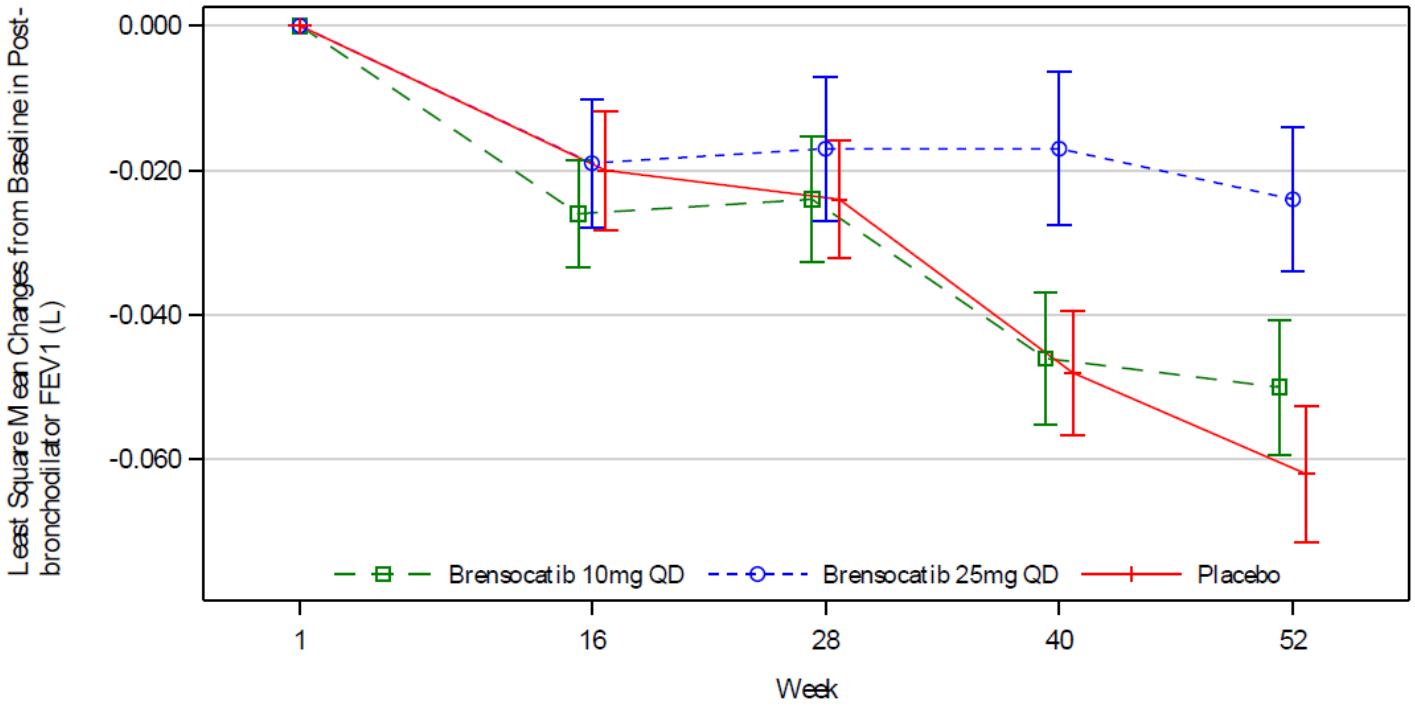
INS1007-301 試験では、Week 52 時点の気管支拡張薬投与後の FEV_1 の低下は 25 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に少なく、最小二乗（LS）平均値の差［標準誤差（SE）］は 38（13.6）mL であった（p 値：0.0054、信頼区間：0.011, 0.065）。対照的に、10 mg 群による低下は数値的に少なく、LS 平均値（SE）のプラセボ群との差は 11（13.2）mL であった（図 3）。

INS1007-201 試験では、予め規定した評価項目である気管支拡張薬投与後の $ppFEV_1$ の変化量の他にも事後解析を行い、スクリーニング以降の気管支拡張薬投与後の FEV_1 の変化量を記述して INS1007-301 試験の結果と比較した。予め規定した INS1007-301 試験での解析結果と一致して、10 mg 群と 25 mg 群のいずれにおいても Week 24 時点の肺機能の低下はプラセボ群に比べて数値的に少なかった。スクリーニングからの変化量の LS 平均値（SE）のプラセボ群との差は、10 mg 群では 30（29）mL、25 mg 群では 39（28）mL であった。（Module 2.7.3 [3.2.3 項]）。

1 年間の肺機能（FEV_1）の低下は、NCFBE 患者で 50 mL 以上、30 歳以上の健康成人（非喫煙者）で約 30 mL と推定される（Thomas et al., 2019）。INS1007-301 試験でみられた 1 年間の FEV_1 低下はプラセボ群で 62 mL、ブレンソカチブ 10 mg 群で 50 mL であったが、25 mg 群では 24 mL であり、25 mg は肺機能の低下を抑制する効果を有することが示唆された。さらに図 3 に示すように、25 mg 群では Week 16 以降も FEV_1 が安定していたが、10 mg 群及びプラセボ群では肺機能は NCFBE 患者集団と同様の低下を示した。INS1007-201 試験は投与期間が短かったが、25 mg 群では肺機能の低下が数値的に抑制された。

要約すると、第 III 相 INS1007-301 試験において、ブレンソカチブ 25 mg では 52 週間にわたり肺機能の低下が有意に抑制されたが、ブレンソカチブ 10 mg では数値的に抑制されたもののプラセボとの間に統計学的有意差は認められなかった。

図 3: INS1007-301 試験：気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（±SE）の推移（ITT 解析対象集団）



Number of Participants with Observation

Brensocatib 10mg QD	579	545	529	513	475
Brensocatib 25mg QD	571	529	523	494	487
Placebo	563	522	513	494	468

Source: Study INS1007-301 [Figure 16.2.7.2-3a]
FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; ITT=intent-to-treat; QD=once daily
Baseline is the most recent non-missing assessment determined as best effort prior to the first dose of the investigational product.
Only best efforts were used in the statistical analysis.

表 6: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化量（INS1007-301 試験）又はスクリーニングからの変化量（INS1007-201 試験の事後解析）の統計解析（ITT 解析対象集団）

Characteristic	Study INS1007-301 (At Week 52)[a]			Study INS1007-201 post-hoc (At Week 24)[b]		
	Brensocatib 10mg QD	Brensocatib 25mg QD	Placebo	Brensocatib 10mg QD	Brensocatib 25mg QD	Placebo
Number of participants in model	564	551	539	77	80	74
Baseline FEV_1, post-bronchodilator (L) Mean (SD)	1.9441 (0.7480)	1.9873 (0.8416)	1.9160 (0.7889)	1.708 (0.690)	1.843 (0.789)	1.770 (0.782)
Least squares mean (SE)	-0.050 (0.0093)	-0.024 (0.0099)	-0.062 (0.0094)	-0.015 (0.023)	-0.007 (0.022)	-0.045(0.023)
Brensocatib vs placebo:						
Least squares mean difference (SE)	0.011 (0.0132)	0.038 (0.0136)	-	0.030 (0.029)	0.039 (0.028)	-
(95% CI)	(-0.014,0.037)	(0.011,0.065)	-	(-0.026,0.086)	(-0.017,0.094)	-
p-value	0.3841	0.0054	-	0.1466	0.0859	-

Source: Module 2.7.3 [表 17]

[a] Analysis is based on a linear repeated measures model including treatment group, visit, treatment-by-visit interaction, sputum sample being classified as positive or negative for *Pseudomonas aeruginosa* at screening visit, the number of pulmonary exacerbations [<3 or ≥3] in the previous 12 months, stratification region (North America, Europe, Japan, and the Rest of the World), and age group (adult, adolescent) as fixed effects, and baseline value as covariate. The variance-covariance structure is compound symmetric with the robust sandwich variance estimator. Baseline is the most recent non-missing assessment determined as best effort prior to the first dose of the investigational product.
Only best efforts were used in the statistical analysis.

[b] Change from Screening in post-bronchodilator FEV_1 at Week 24 was compared between the treatments with an analysis of covariance with *Pseudomonas aeruginosa* colonization status and maintenance macrolide antibiotic use at Baseline, and baseline FEV_1 as covariates.

CI=Confidence interval, FEV_1=Forced expiratory volume in 1 second, PE=Pulmonary exacerbation, pp=percent predicted, SE=Standard error.

4.3.4. 重度の PEx の年間発生率

各試験の重度及び重篤な PEx の定義を 4.1.2.1.1 項及び Module 2.7.3 [3.2.4 項]に示す。

INS1007-301 試験では、プラセボと比較していずれのブレンソカチブ群でも重度の PEx の年間発生率は低下した。効果の大きさは 10 mg 群と 25 mg 群で同程度であり、全体の PEx の年間発生率でみられた効果と同様であった。重度の PEx の年間発生率（95% CI）は 10 mg 群で 0.137（0.103, 0.182）、25 mg 群で 0.137（0.105, 0.179）、プラセボ群で 0.185（0.142, 0.242）であり、発生率をプラセボ群と比較すると、その比（95% CI）は 10 mg 群で 0.742（0.505, 1.089）（名目 p 値：0.1277）、25 mg 群で 0.740（0.515, 1.062）（名目 p 値：0.1025）であった（Module 2.7.3 [表 18]）。

INS1007-201 試験では、重篤な PEx の年間発生率はプラセボ群（患者-年あたり 0.30）と比較してブレンソカチブ群（10 mg 群で患者-年あたり 0.19、25 mg 群で患者-年あたり 0.11）で数値的に低かった（Module 2.7.3 [表 18]）。

全体として、両試験で一貫して重度／重篤な PEx の発生率が低下する傾向がみられ、INS1007-301 試験における重度の PEx に対する効果の大きさは、PEx 全体に対する効果の大きさと一致していた。

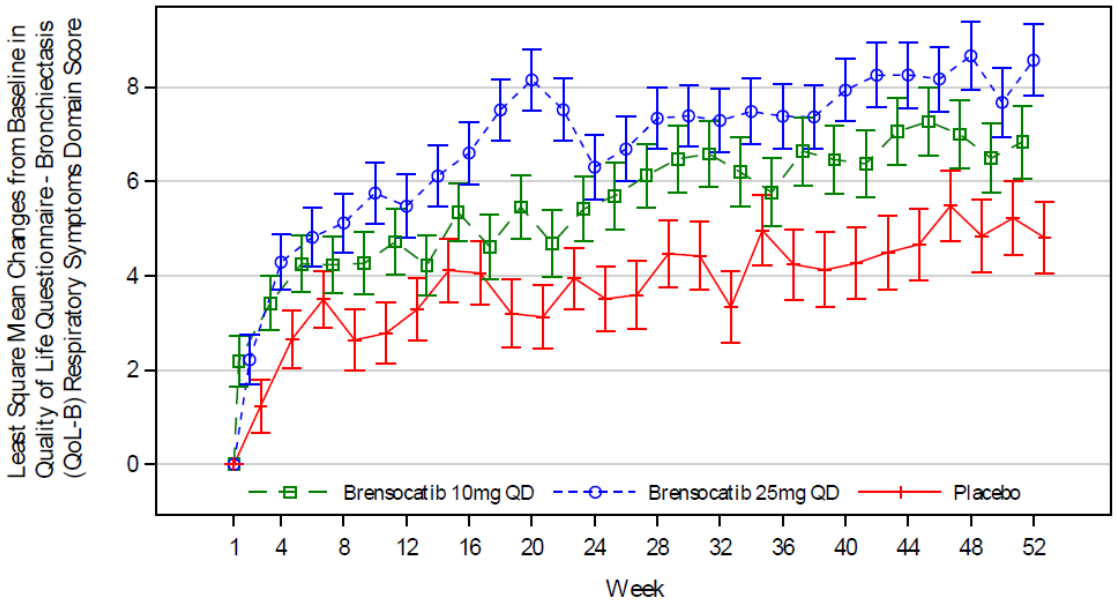
詳細は Module 2.7.3 [3.2.4 項]を参照のこと。

4.3.5. QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアの変化

全体として、両試験においてブレンソカチブ 25 mg はプラセボと比較して QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアが改善し、明確な用量-反応関係が認められ、25 mg では名目上有意な改善に達し、10 mg では数値的な改善を示した。用量反応性は、FEV_1 などの他の連続変数の評価項目で示されているものと一致する。

INS1007-301 試験では、プラセボ群と比較して、25 mg 群では Week 52 時点で QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアを名目上有意に改善し、10 mg 群では数値的に改善した。Week 52 時点でのベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は、10 mg 群で 6.841（0.7706）、25 mg 群で 8.575（0.7556）、プラセボ群で 4.809（0.7500）であった。プラセボと比較したベースラインからの変化量の LS 平均値の差（SE）は、10 mg 群で 2.031（1.0775）（名目 p 値：0.0594）、25 mg 群で 3.766（1.0642）（名目 p 値：0.0004）であった（Module 2.7.3 [表 19]）（図 4）。

図 4: INS1007-301 試験：QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（± SE）の試験中の推移（ITT 解析対象集団）



Number of Participants with Observation

Brensocatib 10mg QD	488	473	463	456	453	450	446	443	418	418	435	423	416	381
Brensocatib 25mg QD	497	476	464	459	454	456	442	446	434	438	432	426	423	394
Placebo	487	457	459	452	448	437	421	434	428	411	408	405	399	366

Source: Study INS1007-301 Figure 16.2.7.2-5a
ITT=intent-to-treat, QD=once daily, QOL-B=Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis, SE=standard error
Baseline is the most recent non-missing value prior to the first dose of the investigational product. Week 1 is referring to the baseline assessment.

INS1007-301 試験から得たデータにアンカーに基づく方法を適用し評価した結果、QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアは少なくとも 11 ～ 14 ポイント改善した場合に意味があることが示唆された（INS1007-301 試験の CSR [Section 11.1.3.5]）。INS1007-301 試験で行ったレスポンダー解析では、Week 52 時点において、患者内 MCT に 11 ポイント以上の変化がみられた被験者（レスポンダー）の割合は、プラセボ群と比較してブレンソカチブ 10 mg 群又は 25 mg 群において数値的に高かった（10 mg 群で 35.5%、25 mg 群で 33.8%であったのに対し、プラセボ群では 30.4%）。Week 52 時点において、意味のある改善である 14 ポイント以上の患者内 MCT の変化がみられた被験者（レスポンダー）の割合は、プラセボ群と比較して 10 mg 群では数値的に高く、25 mg 群では名目上有意に高かった（10 mg 群で 28.3%、25 mg 群で 28.0%であったのに対し、プラセボ群では 23.8%、Module 2.7.3 [3.2.5 項]）。

INS1007-201 試験では、24 週間の QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量は数値的に小さかった。ベースラインのスコアは、プラセボ群と比較してブレンソカチブ 10 mg 群及び 25 mg 群で高かった（10 mg 群で 55.1、25 mg 群で 56.1 であったのに対し、プラセボ群では 51.9）。ベースライン値を共変量として含めることにより、QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量について事後解析を行った。ベースライン値で調整したとき、25 mg 群では QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアの名目上有意な改善を示した。プラセボと

の LS 平均値（SE）の差は、10 mg 群で 0.078（0.89）（p 値：0.4650）、25 mg 群で 2.91（0.89）（p 値：0.0005）であった（Module 2.7.3 [3.2.5 項]）。

4.3.6. 特別な集団における有効性：サブグループ解析

4.3.6.1. 青少年被験者

INS1007-301 試験では、12 歳以上 18 歳未満の青少年被験者 41 例が組み入れられた。データカットオフ時点で 19 例（46.3%）が治験薬投与を完了し、16 例（39.0%）が試験を完了していた［20 例（48.8%）は投与継続中、23 例（56.1%）は試験参加の継続中］。

全体として、青少年被験者の人口統計学的特性は 3 つの投与群間全体で同様であり、平均年齢は 14.7 歳（範囲：12 ～ 17 歳）、男女比は同程度で（それぞれ 51.2%と 48.8%）、全体集団と同様に白人被験者が多かった（80.5%）。

青少年被験者のベースラインの疾患特性も投与群間で同様であった。過去 12 箇月間に PEx が 3 回以上生じた被験者は 10 例（24.4%）、過去 24 箇月間に PEx のために入院した被験者は 13 例（31.7%）であった。喀痰培養で緑膿菌陽性であったのは 9 例（22.0%）、併存する呼吸器疾患として喘息を有していたのは 5 例（12.2%）、好中球数が 300/mm^3 以上であったのは 6 例（14.6%）であった。気管支拡張薬投与後の $ppFEV_1$ 平均値は 80.0%（範囲：28% ～ 115%）、吸入ステロイド又は慢性的に抗生物質を使用していたのはそれぞれ 26 例（63.4%）と 15 例（36.6%）であった。これらのベースラインの疾患特性から示されるように、青少年被験者も全体集団と同様に臨床的問題が明らかな疾患を有していた。

青少年被験者における全体の平均曝露期間は 297.5 日（投与群全体で 281.5 ～ 310.3 日）、累積曝露期間が 24 週間以上であったのは 40 例（97.6%。投与群全体で 93.8% ～ 100%）、36 週間以上であったのは 29 例（70.7%。投与群全体で 62.5% ～ 76.5%）であった。

全般に、青少年被験者でも全体集団と同様に、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で PEx の年間発生率が低下するという良好な傾向を示した。同様に、青少年被験者における最初の PEx までの時間、無増悪が維持された被験者の割合、Week 52 時点での気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量といったブレンソカチブの効果についてもこの傾向は一貫していた。

青少年サブグループでは、主要評価項目である PEx の年間発生率についてベイズ解析を行った。青少年被験者は数が少ないため信頼区間が広かったが、ベイズ解析の結果、主要評価項目の結果は成人集団での結果と一致していることが示された。

青少年被験者における独立判定委員会により判定された PEx の年間発生率の最終解析の結果は、主要解析の結果と一貫していた。ベイズ解析の最終結果は、主要解析の結果と同様であった。また、全体として、青少年被験者における有効性の副次評価項目のデータの最終解析結果は主要解析と一貫していた。

詳細は Module 2.7.3 [3.3.1 項]及び[3.3.2 項]を参照のこと。

4.3.6.2. 日本人サブグループ

INS1007-301 試験では無作為化層別因子に地理的地域が含まれており、日本は単独で層別化する地域の一つとされた。データカットオフ時点では、無作為化した日本人被験者 87 例全例が治験薬投与を完了し、4 例のみが治験薬投与終了後の追跡調査期間で試験参加を継続していた（Module 2.7.3 [3.3.3 項]）。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は全体集団と日本人サブグループで概ね同様であった（Module 2.7.3 [3.3.3 項]）。

ブレンソカチブの両用量群で、主要評価項目である PEx の年間発生率が低下し、臨床的に重要な効果がみられ、この効果は全体集団と一貫していた。さらに、ブレンソカチブの両用量群で、最初の PEx までの時間の延長、投与期間中の無増悪のオッズの増加、肺機能低下を抑制、重度の PEx の年間発生率の低下、及び QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアで測定した呼吸器症状の改善がみられた。これらの結果は全体集団で見られた結果と一貫していた。さらに、10 mg 群と比較して 25 mg 群では肺機能低下の抑制及び呼吸器症状の改善についてより大きな効果がみられ、この点についても全体集団と一貫していた。

日本人サブグループの主な有効性の結果を全体集団の結果と共に以下に示す（表 7）。

表 7: INS1007-301 試験：主な有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果（全体集団及び日本人サブグループ）

	Overall Population			Japanese Subgroup		
Endpoint	**Brensocatib 10 mg QD (N = 583)**	**Brensocatib 25 mg QD (N = 575)**	**Placebo (N = 563)**	**Brensocatib 10 mg QD (N = 30)**	**Brensocatib 25 mg QD (N = 28)**	**Placebo (N = 29)**
Primary endpoint: Annualized Rate of PEs						
Number of participants with ≥ 1 exacerbation event, n (%)	292 (50.1%)	288 (50.1%)	324 (57.5%)	8 (26.7%)	8 (28.6%)	15 (51.7%)
Rate of PEs per person-year (95% CI)	1.015 (0.910-1.132)	1.036 (0.927-1.157)	1.286 (1.158-1.428)	0.447 (0.225-0.890)	0.388 (0.196-0.765)	1.198 (0.727-1.976)
Rate Ratio (95% CI)	0.789 (0.680-0.916)	0.806 (0.694-0.936)	--	0.373 (0.160-0.869)	0.323 (0.140-0.746)	--
p-Value	0.0019	0.0046	--	--	--	--
Secondary endpoint: Time to First PE						
Number (%) of participants with any exacerbations	292 (50.1%)	288 (50.1%)	324 (57.5%)	8 (26.7%)	8 (28.6%)	15 (51.7%)
Median Time to First PE	49.000	50.714	36.714	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	40.143 (28.143, NE)
Hazard Ratio (95% CI)	0.813 (0.695-0.952)	0.825 (0.703-0.968)	--	0.464 (0.192-1.121)	0.483 (0.199-1.174)	--
p-Value	0.0100	0.0182	--	--	--	--

	Overall Population			Japanese Subgroup		
Endpoint	**Brensocatib 10 mg QD (N = 583)**	**Brensocatib 25 mg QD (N = 575)**	**Placebo (N = 563)**	**Brensocatib 10 mg QD (N = 30)**	**Brensocatib 25 mg QD (N = 28)**	**Placebo (N = 29)**
Secondary endpoint: Responder Status for Exacerbation-free						
Responders, Average of 100 imputed datasets, n (%)	282.9 (48.5)	278.7 (48.5)	226.7 (40.3)	21.9 (72.9)	19.9 (71.2)	13.8 (47.6)
Odds Ratio (95% CI)	1.412 (1.105-1.806)	1.400 (1.095-1.792)	--	3.103 (0.994-9.685)	2.772 (0.886-8.666)	--
p-Value	0.0059	0.0074	--	--	--	--
Secondary endpoint: Change from baseline in post-bronchodilator FEV_1 at week 52						
Number of participants in model	564	551	539	30	28	29
LS mean (SE) (L)	-0.050 (0.0093)	-0.024 (0.0099)	-0.062 (0.0094)	-0.059 (0.0239)	-0.009 (0.0232)	-0.107 (0.0232)
LS mean difference (SE) (L)	0.011 (0.0132)	0.038 (0.0136)	--	0.047 (0.0341)	0.097 (0.0330)	--
p-Value	0.3841	0.0054	--	--	--	--
Secondary endpoint: Annualized Rate of Severe PEs						
Total number of exacerbation events	86	80	109	1	3	9
Annualized rate (95% CI)	0.137 (0.103-0.182)	0.137 (0.105-0.179)	0.185 (0.142-0.242)	0.035 (0.004-0.287)	0.098 (0.025-0.393)	0.327 (0.134-0.793)
Rate ratio vs Placebo (95% CI)	0.742 (0.505-1.089)	0.740 (0.515-1.062)	--	0.108 (0.011-1.035)	0.301 (0.056-1.622)	--
p-Value	0.1277	0.1025	--	--	--	--
Secondary endpoint: Change from baseline in QOL-B Respiratory Symptoms Domain Score (adults only) at week 52						
Number of participants in model	487	495	486	30	28	28
LS square mean (SE)	6.841 (0.7706)	8.575 (0.7556)	4.809 (0.7500)	3.257 (1.8655)	5.013 (2.0401)	-2.380 (2.7306)
LS square mean difference (SE)	2.031 (1.0775)	3.766 (1.0642)	--	5.637 (3.3209)	7.393 (3.3987)	--
nominal P	0.0594	0.0004	--	--	--	--

Source: Module 2.7.3 [表 22]

4.3.6.3. 他のサブグループ

ブレンソカチブは、肺機能低下の抑制に対するブレンソカチブ 25 mg の効果の高さを含め、多くのサブグループにわたって一貫した治療効果を示した。

年齢、性別、人種、民族、PEx 回数、抗生物質の長期使用、ベースライン時の緑膿菌の保菌状況、気管支拡張症重症度指数（BSI）スコア、ベースライン時の気管支拡張薬投与後の予測 FEV_1%（50%未満、50%以上）、層別化した地域、地理的領域、ベースライン時の好酸球数

（INS1007-301 試験のみ）、喫煙状況（INS1007-301 試験のみ）、吸入ステロイドの使用、喘息の既往歴（INS1007-301 試験のみ）、COPD の既往歴（INS1007-301 試験のみ）、及び過去 24 箇月間の PEx による入院など、両試験で事前に規定した種々のサブグループにわたって治療効果の一貫性を評価した。

ブレンソカチブのいずれの用量群でも、評価したほとんどのサブグループにおいて、PEx の年間発生率の低下に対する一貫した効果を示した。ブレンソカチブ 25 mg は予め規定したすべてのサブグループにおいて、肺機能低下の抑制に対する一貫した効果を示した（Module 2.7.3 [3.3.4 項]）。

4.4. 有効性及び／又は許容効果の持続

上記に示したデータから、52 週間の投与期間中ブレンソカチブの治療効果が持続することが裏付けられた。INS1007-201 試験では 24 週間の投与期間中の PEx に対する効果はプラセボに比べて有意であり、INS1007-301 試験ではこの意味のある効果が Week 52 まで持続した（Module 2.7.3 [3.2.1 項]）。観察されたベネフィットは、INS1007-301 試験の Week 52 までに生じた累積の PEx 回数で定量化される（Module 2.7.3 [図 1]）。ブレンソカチブは Week 52 まで継続して PEx の発生率を一貫して低下させた。

さらに、ブレンソカチブ 25 mg の投与では肺機能低下を抑制する効果を示し、FEV_1 の低下の程度は呼吸器疾患のない成人でみられる程度と同程度であった。この効果は Week 28 以降、更に顕著になり、治療効果は Week 52 まで増加し、INS1007-301 試験において、この投与レジメンの有効性は持続することが確認された。また、ブレンソカチブ 25 mg では呼吸器症状も改善し、改善は Week 52 まで持続した。全体として、ブレンソカチブ 10 mg と 25 mg は PEx に関する評価項目に対する持続的な効果を示し、25 mg では FEV_1 及び QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアに対する効果も持続性があり、10 mg に比べて意味のあるベネフィットが上乗せされることが示された。

これらの結果とあわせて、血中及び喀痰中の NSP 活性の低下は用量依存的であり、効果はブレンソカチブの曝露後最初の 4 週間で急速に現れ、INS1007-201 試験では 24 週間、INS1007-301 試験では 52 週間にわたり安定的に持続した。治験薬投与中止後、NSP は 4 週間の追跡調査期間の終了までにベースライン値に戻った（詳細は Module 2.7.2 に示す）。最後に、追跡調査期間中、PEx のリバウンドに関する臨床的エビデンスはなかった。

5. 安全性の概括評価

ブレンソカチブの安全性は、包括的な非臨床試験及び臨床試験プログラムにより広く評価されている。要約すると、非臨床安全性試験プログラムは、安全性薬理試験、一般毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、及び光毒性リスク評価から構成された。非臨床データから、NCFBE の治療薬としてのブレンソカチブの安全性プロファイルが裏付けられた。

総合的な臨床的安全性評価には、AE 報告、ECG、バイタルサイン、血液学的検査、生化学的検査、尿検査及び薬物相互作用試験を含む包括的な評価が含まれた。ブレンソカチブの作用機序、パピヨン・ルフェーブル症候群（PLS）[1]患者の症状及び非臨床試験の所見に基づき、AESI を事前に定義し、臨床試験の実施中にモニタリングした。臨床プログラムでは、肝臓、腎臓及び筋肉の臨床検査パラメータの定期的なモニタリングも実施した。

臨床的安全性の概要（Module 2.7.4）には、併合安全性データベース（INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験の併合データ）に含まれる、ブレンソカチブの臨床開発プログラムで実施された試験でブレンソカチブを 1 回以上投与されたすべての被験者についての安全性の結果が要約されている。安全性データのデータカットオフ日（2024 年 3 月 28 日）は、INS1007-301 試験の最後の成人被験者が 52 週間の投与期間を完了した時点、又は Week 52 以前に試験を中止した時点である。

成人被験者計 1933 例及び青少年被験者 41 例を無作為化し、投与し、安全性解析対象集団として解析した。INS1007-301 試験の安全性データには、最後の成人被験者が 52 週間の投与期間を完了した時点、又は Week 52 以前に試験を中止した時点で得られたすべての成人被験者の安全性データ（投与継続中の青少年被験者 20 例を含む 122 例が試験継続中であった）、及び最後の成人被験者が 52 週間の投与期間を完了した時点で得られたすべての青少年被験者の安全性データ（19 例が 52 週間の投与を完了、16 例が試験を完了、20 例が投与を継続中、23 例が試験を継続中）が含まれた（Module 2.7.4 [図 1]）。INS1007-301 試験では、ウクライナからの全被験者（成人 44 例）が紛争のために中止となったことから、当該データは安全性解析対象集団に含まれなかった。また、INS1007-301 試験の米国の 1 施設の全被験者（成人被験者 2 例）は、治験実施医療機関による重大な医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の不遵守があったため、安全性解析対象集団から除外した。INS1007-201 試験のデータには、無作為化され投与を受けたすべての被験者（255 例）のすべての安全性データが含まれた。両試験の安全性の併合データを示す。

INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験における過角化、歯肉炎／歯周炎及び感染症の AESI に関する併合方法を Module 2.7.4 [1.4.3.1 項]に要約した。感染症に関する併合解析では、肺炎のみを AESI として解析した。重度の感染症を含む器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫

[1] DPP1 はブレンソカチブにより阻害される酵素であるため、DPP1 をコードする CTCS 遺伝子のホモ接合性の機能欠損型変異によって引き起こされる稀な遺伝性疾患である PLS（Hart et al., 1999; Toomes et al., 1999）の臨床症状を通じて、ヒトにおけるブレンソカチブの潜在的な影響に関する知見が得られる可能性がある（Module 2.7.4 [1.1 項]）。

症」におけるその他の種類の感染症の発現率は Module 2.7.4 [3.1.2.1 項]を参照のこと。INS1007-301 試験では、AESI として報告された感染症は、重度の感染症及び特定のサブカテゴリーとしての肺炎であった。重度の感染症の AESI の詳細は、INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2.2.7.2]を参照のこと。INS1007-201 試験では、軟部組織感染及び尿路感染などの好中球減少に関連すると考えられる特定の感染症を含め、AESI としての感染症の可能性について、試験期間を通じて被験者のモニタリングを行った。感染症の AESI の詳細は INS1007-201 試験の CSR [Section 12.3.3.3]を参照のこと。

完了した第 I 相試験及び INS1007-211 試験（CF）の簡潔な叙述も、補足的な安全性データとして Module 2.7.4 に記載した。

実施中の EAP に参加している NCFBE 患者から得られた、2024 年 3 月 28 日のデータカットオフ時点で利用可能な安全性の中間データは Module 5.3.5.4 [Brensocatib Interim Report of Safety Information]に示す。なお、INS1007-221 試験（CRSsNP）では、データカットオフ日時点で重篤な有害事象（SAE）は認められていない。そのため、盲検化された一覧表へのリンクは貼っていない。

全体として、安全性データから、ブレンソカチブの両用量が概ね良好な忍容性を示し、NCFBE の治療において良好な安全性プロファイルを有することが示された。

ブレンソカチブの安全性データの包括的な要約を Module 2.7.4 に示す。

5.1. 曝露の程度

治験薬の予定投与期間は、第 III 相 INS1007-301 試験で 52 週間、第 II 相 INS1007-201 試験で 24 週間であった。

INS1007-301 試験では、ブレンソカチブ群で 1006 例が Week 52 の投与を完了した（Module 2.7.4 [表 6]）。累積曝露期間が 36 週間以上であった被験者は、10 mg 群で 524 例、25 mg 群で 523 例及びプラセボ群で 510 例であった（Module 2.7.4 [表 8]）。

EAP では、2024 年 3 月 28 日のカットオフ日の時点で、ブレンソカチブ 25 mg への平均推定曝露期間は 769 日であった。10 mg では、平均推定曝露期間は 240 日であった。EAP 全体での最長曝露期間は 1627 日であった。

第 I 相試験及び補足的な安全性試験である INS1007-211 試験で投与を受けた被験者数を、Module 2.7.4 [表 6]に示した。

5.2. 有害事象

全体として、併合した安全性解析対象集団で TEAE が発現した被験者の割合は全投与群で同程度であった［ブレンソカチブ 10 mg 群で 527 例（79.5%）、25 mg 群で 514 例（77.5%）、プラセボ群で 515 例（79.5%）］（表 8）。治験薬と関連のある TEAE は、10 mg 群で 110 例（16.6%）、25 mg 群で 122 例（18.4%）、プラセボ群で 108 例（16.7%）に発現した。

重篤な TEAE が発現した被験者の割合は、10 mg 群で 112 例（16.9%）、25 mg 群で 107 例（16.1%）、プラセボ群で 127 例（19.6%）であった。合計 15 例に死亡に至った TEAE が発現したが、いずれも治験薬との関連はなかった［10 mg 群で 3 例（0.5%）、25 mg 群で 5 例（0.8%）、プラセボ群で 7 例（1.1%）］。治験薬の投与中止又は試験中止に至った TEAE が発現した被験者の割合は低く（いずれの投与群でも 5%未満）、全投与群で同程度であった。

いずれかのブレンソカチブ群で 2 例以上に発現し、10 mg 群及びプラセボ群と比較して 25 mg 群で高頻度に発現した SAE は、COVID-19［10 mg 群で 4 例（0.6%）、25 mg 群で 9 例（1.4%）、プラセボ群で 6 例（0.9%）］、尿路感染［1 例（0.2%）、2 例（0.3%）、1 例（0.2%）］、帯状疱疹［0 例、2 例（0.3%）、1 例（0.2%）］、肺膿瘍［0 例、2 例（0.3%）、1 例（0.2%）］及び腸閉塞［1 例（0.2%）、2 例（0.3%）、0 例］であった（Module 2.7.4 [3.1.4 項]）。

AESI の全体の発現率は概ね低かった。AESI のカテゴリーのうち、治験担当医師の報告による過角化はプラセボと比較してブレンソカチブの両用量群で高頻度に発現し、用量依存性が示された［10 mg 群で 20 例（3.0%）、25 mg 群で 38 例（5.7%）、プラセボ群で 14 例（2.2%）］。治験担当医師の報告による過角化の AESI は、いずれも非重篤かつ軽度又は中等度であり、ほとんどが治験薬と関連ありと判断され、ほとんどが治験薬投与に対する措置なしに回復した。治験担当医師の報告による歯肉／歯周事象の AESI の発現率は低く、全投与群で同程度であった［10 mg 群で 21 例（3.2%）、25 mg 群で 21 例（3.2%）、プラセボ群で 18 例（2.8%）］。プラセボ群で発現した重度の事象 1 件を除き、すべての歯肉／歯周事象は、非重篤かつ軽度又は中等度であった。肺炎の AESI の発現率は、プラセボ群と比較して 10 mg 群及び 25 mg 群で低く［10 mg 群で 24 例（3.6%）、25 mg 群で 32 例（4.8%）、プラセボ群で 37 例（5.7%）］、肺炎の AESI のほとんどが中等度で、治験薬と関連なしと判断された（Module 2.7.4 [3.1.5.2 項]）。

表 8:　　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Brensocatib 10 mg QD (N=663)		**Brensocatib 25 mg QD (N=663)**		**Pooled Brensocatib (N=1326)**		**Placebo (N=648)**	
Characteristics	**n (%)**	**EAIR**	**n (%)**	**EAIR**	**n (%)**	**EAIR**	**n (%)**	**EAIR**
Any TEAE	527 (79.5)	204.482	514 (77.5)	206.401	1041 (78.5)	205.425	515 (79.5)	219.686
Related TEAE	110 (16.6)	19.737	122 (18.4)	22.211	232 (17.5)	20.965	108 (16.7)	19.853
Serious TEAE	112 (16.9)	19.810	107 (16.1)	19.027	219 (16.5)	19.420	127 (19.6)	23.436
Serious related TEAE	3 (0.5)	0.483	1 (0.2)	0.162	4 (0.3)	0.322	5 (0.8)	0.829
TEAE resulting in Death	3 (0.5)	0.482	5 (0.8)	0.808	8 (0.6)	0.645	7 (1.1)	1.159

Characteristics	Brensocatib 10 mg QD (N=663)		Brensocatib 25 mg QD (N=663)		Pooled Brensocatib (N=1326)		Placebo (N=648)	
	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR
TEAE leading to study treatment withdrawal	31 (4.7)	5.010	28 (4.2)	4.549	59 (4.4)	4.780	32 (4.9)	5.328
TEAE leading to study withdrawal	17 (2.6)	2.739	20 (3.0)	3.240	37 (2.8)	2.988	19 (2.9)	3.154
TEAE of special interest (investigator assessment)	59 (8.9)	9.947	79 (11.9)	13.658	138 (10.4)	11.779	66 (10.2)	11.486
Hyperkeratosis (investigator assessment)	20 (3.0)	3.273	38 (5.7)	6.319	58 (4.4)	4.784	14 (2.2)	2.339
Periodontal/gingival (investigator assessment)	21 (3.2)	3.427	21 (3.2)	3.447	42 (3.2)	3.437	18 (2.8)	3.027
Pneumonia	24 (3.6)	3.921	32 (4.8)	5.322	56 (4.2)	4.615	37 (5.7)	6.287
TEAE of special interest (CMQ term)	64 (9.7)	10.985	65 (9.8)	11.177	129 (9.7)	11.081	56 (8.6)	9.853
Hyperkeratosis (CMQ term)	29 (4.4)	4.809	39 (5.9)	6.524	68 (5.1)	5.663	20 (3.1)	3.382
Periodontal/gingival (CMQ term)	39 (5.9)	6.503	35 (5.3)	5.846	74 (5.6)	6.174	38 (5.9)	6.547

Source: Module 2.7.4 [表 13]
EAIR = 100 x [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-year = sum of total time (year) contributed by all patients:
Patients with events: (date of first AE onset - date of first dose of study drug + 1)/365.25
Patients without events for StudyINS1007-201: [minimum (date of last dose of study drug + 30, EOS date) - date of first dose of study drug + 1]/365.25
Patients without events for Study INS1007-301: [minimum (date of last dose of study drug + 28, EOS date) - date of first dose of study drug + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only. Participants with 2 or more AEs are counted once.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator. Related is defined as possibly, probably, or definitely related to study drug.
AE = adverse event; CMQ = Customized MedDRA Query; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; n = number of participants experiencing events; TEAE = treatment emergent adverse event; QD = once daily.

5.2.1. 治験薬投与下で高頻度に発現した有害事象

5.2.1.1. 併合データにおける治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類別）

本項では、治験薬投与下で発現した有害事象を SOC 別に要約し、ブレンソカチブ群での発現頻度が高かった順に示す。各 SOC でより高頻度に発現した TEAE（いずれかのブレンソカチブ群で被験者の 2%以上で発現し、プラセボ群との差が 1%以上であった TEAE）を表 9 に示す。

これらの SOC カテゴリーにおいて、ブレンソカチブ群とプラセボ群で発現率の差が 1%以上である TEAE の基本語（PT）を Module 2.7.4 [3.1.2 項]で詳細に考察した。さらに、用量依存性が認

められ、かつ差の程度に関わらずプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高頻度に発現したその他の PT の詳細については、重症度、重篤性及び因果関係に基づいて本項に記載する。全体として、治験薬と関連のある TEAE、重度の TEAE、SAE、及び治験薬の投与中止又は試験中止に至った TEAE の発現率は概ね低く、全投与群で同程度であった。

表 9 の TEAE（いずれかのブレンソカチブ群で被験者の 2%以上に発現し、プラセボ群との差が 1%以上であった TEAE）のうち、10 mg 群及びプラセボ群と比較して 25 mg 群で発現率が高かった TEAE は、COVID-19（10 mg 群で 13.9%、25 mg 群で 18.1%、プラセボ群で 13.7%）、頭痛（7.1%、9.2%、6.5%）、発疹（2.9%、4.1%、2.3%）、皮膚乾燥（1.7%、3.0%、1.7%）及び過角化（1.2%、2.4%、0.6%）であった。しかし、ブレンソカチブの両用量群間で認められた差は小さく、これらの PT の TEAE のほとんどが軽度から中等度であり、死亡に至った事象はなく、試験中止又は投与中止に至った TEAE の発現率はブレンソカチブの両用量群で低かった。

表 9: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：いずれかのブレンソカチブ群で被験者の 2%以上に発現し、プラセボ群との差が 1%以上であった治験薬投与下で発現した有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	**Brensocatib 10 mg QD(N=663) n(%) EAIR**	**Brensocatib 25 mg QD (N=663) n(%) EAIR**	**Pooled Brensocatib (N=1326) n(%) EAIR**	**Placebo (N=648) n(%) EAIR**
1 件以上の該当する事象が発現した被験者	527 (79.5) 204.482	514 (77.5) 206.401	1041 (78.5) 205.425	515 (79.5) 219.686
感染症および寄生虫症	**338 (51.0) 79.752**	**334 (50.4) 78.949**	**672 (50.7) 79.351**	**337 (52.0) 83.971**
COVID-19	92 (13.9) 16.078	120 (18.1) 21.626	212 (16.0) 18.809	89 (13.7) 16.051
上気道感染	29 (4.4) 4.778	25 (3.8) 4.125	54 (4.1) 4.452	20 (3.1) 3.377
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**194 (29.3) 37.558**	**189 (28.5) 36.805**	**383 (28.9) 37.183**	**203 (31.3) 41.752**
咳嗽	56 (8.4) 9.469	47 (7.1) 7.867	103 (7.8) 8.664	46 (7.1) 7.923
皮膚および皮下組織障害	**112 (16.9) 20.131**	**142 (21.4) 26.699**	**254 (19.2) 23.341**	**106 (16.4) 19.751**
発疹	19 (2.9) 3.102	27 (4.1) 4.467	46 (3.5) 3.780	15 (2.3) 2.519
皮膚乾燥	11 (1.7) 1.788	20 (3.0) 3.298	31 (2.3) 2.537	11 (1.7) 1.844
過角化	8 (1.2) 1.296	16 (2.4) 2.628	24 (1.8) 1.957	4 (0.6) 0.665
筋骨格系および結合組織障害	**106 (16.0) 18.921**	**94 (14.2) 16.552**	**200 (15.1) 17.729**	**127 (19.6) 23.853**
関節痛	31 (4.7) 5.130	19 (2.9) 3.120	50 (3.8) 4.121	24 (3.7) 4.062
神経系障害	**91 (13.7) 16.199**	**104 (15.7) 18.788**	**195 (14.7) 17.484**	**84 (13.0) 15.183**
頭痛	47 (7.1) 7.973	61 (9.2) 10.493	108 (8.1) 9.224	42 (6.5) 7.281

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10 mg QD(N=663) n(%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD (N=663) n(%) EAIR	Pooled Brensocatib (N=1326) n(%) EAIR	Placebo (N=648) n(%) EAIR
血管障害	**50 (7.5) 8.424**	**25 (3.8) 4.141**	**75 (5.7) 6.264**	**34 (5.2) 5.800**
高血圧	30 (4.5) 4.944	14 (2.1) 2.300	44 (3.3) 3.620	22 (3.4) 3.709

Source: Module 2.7.4 [表 15]
EAIR = 100 x [number of participants with events]/[total time at risk]
Total time at risk in patient-year = sum of total time (year) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study drug + 1)/365.25.
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study drug + 30, EOS date) - date of first dose of study drug +1]/365.25.
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study drug + 28, EOS date) - date of first dose of study drug +1]/365.25.
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only. Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator.
System organ classes and preferred terms within system organ class are sorted by decreasing frequency of pooled brensocatib column. Adverse events were coded using MedDRA version 27.0.
Data Source: ADSL, ADAE
AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; TEAE = treatment emergent adverse event; QD = daily.

5.2.1.2. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）における治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象

TEAE の多くは、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者の割合は、全投与群で同程度であった［ブレンソカチブ 10 mg 群で 110 例（16.6%）、25 mg 群で 122 例（18.4%）、プラセボ群で 108 例（16.7%）］。高頻度に発現したブレンソカチブと関連のある TEAE は、頭痛（10 mg 群で 1.2%、25 mg 群で 2.3%、プラセボ群で 1.5%）、過角化（1.1%、2.1%、0.3%）、皮膚乾燥（0.8%、1.5%、0.5%）、発疹（1.1%、0.8%、0.5%）、下痢（1.1%、0.6%、0.8%）、歯肉痛（0.5%、1.1%、1.2%）、歯肉出血（1.1%、0.2%、0.3%）及び疲労（0.3%、1.1%、0.8%）であった（Module 2.7.4 [3.1.2.2 項]）。

SOC 別では、ブレンソカチブと関連ありと判断された TEAE を発現した被験者の割合が最も高かった SOC（いずれかの投与群で 1.0%以上）は、「皮膚および皮下組織障害」（10 mg 群で 5.9%、25 mg 群で 8.7%、プラセボ群で 4.2%）であり、次いで「胃腸障害」（6.9%、6.2%、6.9%）、「神経系障害」（2.3%、3.6%、2.2%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（0.8%、2.0%、1.1%）であった（Module 2.7.4 [3.1.2.2 項]）。

要約すると、TEAE の多くは治験担当医師により治験薬と関連なしと評価された。治験薬と関連のある TEAE は、プラセボ群と比較してブレンソカチブ群で高頻度に発現し、10 mg 群と比較して 25 mg 群で高頻度に発現した。治験薬と関連のある TEAE（いずれかの投与群で 1%以上）のうち、10 mg 群と比較して 25 mg 群で発現率が高く、用量依存性が示されたものは、過角化及び皮膚乾燥であった。

5.2.1.3. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）における治験薬投与下で発現した有害事象（重症度別）

TEAE の多くは軽度又は中等度であった。重度の TEAE の発現率は全投与群で低く、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で発現率が低かった（10 mg 群で 11.8%、25 mg 群で 11.2%、プラセボ群で 15.9%）。いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した重度の TEAE は、気管支拡張症（10 mg 群で 5.3%、25 mg 群で 5.1%、プラセボ群で 8.2%）及び肺炎（0.9%、1.5%、2.6%）のみであり、いずれもプラセボ群でより高頻度に認められた。その他のすべての重度の TEAE の発現率は、すべての投与群で 1%未満であり、ブレンソカチブ群とプラセボ群との間に意味のある差はなく、ブレンソカチブの用量群間ではわずかな差が認められた。

いずれかのブレンソカチブ群で 2 例以上に発現し、10 mg 群及びプラセボ群と比較して 25 mg 群で高頻度に発現した重度の TEAE は、COVID-19（10 mg 群で 0.3%、25 mg 群で 0.9%、プラセボ群で 0.5%）、尿路感染（0、0.3%、0.2%）、肺膿瘍（0、0.3%、0.2%）、腸閉塞（0.2%、0.3%、0）、急性心筋梗塞（0、0.3%、0）及び頭痛（0、0.3%、0）であった（Module 2.7.4 [3.1.2.3 項]）。

要約すると、重度の TEAE の発現率は全投与群で低く、重度の TEAE が発現した被験者の割合はプラセボ群よりもブレンソカチブの両用量群で低かった。多くの重度の TEAE について、用量依存性は示されなかった。

5.2.1.4. 補足的試験において高頻度に発現した治験薬投与下で発現した有害事象

ブレンソカチブは、第 I 相試験（単独投与又は併用投与）及び第 II 相 INS1007-211 試験で評価した用量で良好な忍容性を示した。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、非重篤で、投与中止には至らなかった。これらの補足的な試験において、死亡に至った事象は認められなかった（5.2.2.2 項）。個々の第 I 相試験で高頻度に発現した TEAE の要約を Module 2.7.4 [3.2.1 項]に示す。

INS1007-211 試験では、プラセボ群では 2 例（40.0%）であったのに対し、ブレンソカチブ 10 mg 群、25 mg 群及び 40 mg 群のそれぞれ 4 例（50.0%）、5 例（62.5%）及び 4 例（50.0%）で TEAE が発現した。全投与群で最も高頻度に発現した PT は、CF における肺感染増悪及び頭痛であり、それぞれ 3 例（10.3%）に発現した（Module 2.7.4 [3.2.1 項]及び [表 25]）。

INS1007-211 試験で発現した治験薬と関連のある TEAE は、ブレンソカチブ 25 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ 1 例（12.5%）、プラセボ群で 1 例（20.0%）に発現した。治験薬と関連のある TEAE は、25 mg 群の 1 例（12.5%）に発現した着色尿、40 mg 群の 1 例（12.5%）に発現した 2 件の腹痛、プラセボ群の 1 例（20.0%）で報告された上腹部痛であった。

詳細は Module 2.7.4 [3.2.1 項]に示す。

5.2.2. 死亡

5.2.2.1. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）における死亡

死亡に至った TEAE は 15 例に発現し、死亡に至った TEAE を発現した被験者はプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で少なかった［10 mg 群で 3 例（0.5%）、25 mg 群で 5 例（0.8%）、プラセボ群で 7 例（1.1%）］（表 10）。死亡に至った TEAE（PT）はいずれも、いずれかの投与群の 1 例に発現した。死亡に至った TEAE のうち、治験薬と関連ありと判断された TEAE はなかった（Module 2.7.4 [3.1.3 項]及び [表 18]）。

表 10: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：死亡に至った治験薬投与下で発現した有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	**Brensocatib 10 mg QD (N = 663) n (%)**	**Brensocatib 25 mg QD (N = 663) n (%)**	**Pooled Brensocatib (N = 1326) n (%)**	**Placebo (N = 648) n (%)**
1 件以上の TEAE を発現した被験者、n（%）EAIR	3 (0.5) 0.482	5 (0.8) 0.808	8 (0.6) 0.645	7 (1.1) 1.159
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (0.3)**	**1 (0.2)**	**3 (0.2)**	**3 (0.5)**
急性呼吸不全	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)
気管支拡張症	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)
呼吸不全	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
喀血	0	0	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**	**2 (0.2)**	**1 (0.2)**
アスペルギルス感染	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
肺炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
心臓障害	**0**	**1 (0.2)**	**1 (0.1)**	**2 (0.3)**
心筋梗塞	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
心停止	0	0	0	1 (0.2)
心肺停止	0	0	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (0.2)**	**1 (0.1)**	**0**
全身健康状態悪化	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1 (0.2)**	**1 (0.1)**	**1 (0.2)**
交通事故	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
頚椎骨折	0	0	0	1 (0.2)

Source: Module 2.7.4 [表 18]
EAIR = 100 x [number of patients with events]/[total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all patients:
Patients with events: (date of first AE onset - date of first dose of study drug +1)/365.25
Patients without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study drug + 30, EOS date) - date of first dose of study drug +1]/365.25

Patients without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study drug + 28, EOS date) - date of first dose of study drug +1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only. Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator.
System organ classes and preferred terms within system organ class are sorted by decreasing frequency of pooled brensocatib column. Adverse events were coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse event; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

5.2.2.2. 補足的試験における死亡

2024 年 3 月 28 日の臨床カットオフ日までに、第 I 相試験、INS1007-211 試験、及び実施中の INS1007-221 試験で死亡例は報告されなかった（Module 2.7.4 [3.2.2 項]）。

5.2.3. 治験薬投与下で発現した重篤な有害事象

5.2.3.1. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）における治験薬投与下で発現した重篤な有害事象

SAE は、ブレンソカチブ 10 mg 群、25 mg 群及びプラセボ群の被験者のそれぞれ 16.9%、16.1%及び 19.6%で報告された。高頻度に発現した SAE（いずれかの投与群で被験者の 2%以上）は、気管支拡張症（10 mg 群で 7.1%、25 mg 群で 7.2%、プラセボ群で 10.3%）及び肺炎（1.7%、2.6%、2.9%）であり、いずれもプラセボ群でより高頻度に発現した（Module 2.7.4 [3.1.4 項]及び [表 19]）。

いずれかのブレンソカチブ群で 2 例超に発現し、プラセボ群よりも高頻度に発現した唯一の SAE は COVID-19 であった（10 mg 群で 0.6%、25 mg 群で 1.4%、プラセボ群で 0.9%）。プラセボ群と比較してブレンソカチブ群で高頻度に発現したその他の SAE はすべて、それぞれ 1 例又は 2 例でのみ報告された（Module 2.7.4 [表 19]）。

いずれかのブレンソカチブ群で 2 例以上に発現し、10 mg 群及びプラセボ群と比較して 25 mg 群で高頻度に発現した SAE は、COVID-19［10 mg 群で 4 例（0.6%）、25 mg 群で 9 例（1.4%）、プラセボ群で 6 例（0.9%）］、尿路感染［1 例（0.2%）、2 例（0.3%）、1 例（0.2%）］、帯状疱疹［0 例、2 例（0.3%）、1 例（0.2%）］、肺膿瘍［0 例、2 例（0.3%）、1 例（0.2%）］及び腸閉塞［1 例（0.2%）、2 例（0.3%）、0 例］であった（Module 2.7.4 [3.1.4 項]）。

SOC 別にブレンソカチブ群とプラセボ群の SAE の発現率に 1%以上の差が認められたのは、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（10 mg 群で 8.3%、25 mg 群で 8.3%、プラセボ群で 11.7%）及び「感染症および寄生虫症」（6.3%、6.9%、7.3%）であり、いずれもプラセボ群においてより高頻度に認められた。

治験薬と関連ありと判断された SAE の発現率は低く、SAE は 10 mg 群の 3 例（0.5%）（リンパ球増加症、感染による気管支拡張症の増悪及び一過性脳虚血発作）、25 mg 群の 1 例（0.2%）

（好酸球性肺炎）、プラセボ群の 5 例（0.8%）（大腸炎、胆道仙痛、感染による気管支拡張症の増悪、細菌性肺炎、肺浸潤及び呼吸不全）に発現した（ISS [Table 1.5.1-3b]）。

要約すると、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群において、SAE の発現率が低かった（Module 2.7.4 [3.1.4 項]）。

5.2.3.2. 補足的試験における治験薬投与下で発現した重篤な有害事象

第 I 相 INS1007-105 試験では、重度の肝機能障害を有する被験者 1 例（Child-Pugh 分類スコア 10 ～ 15）に、Day 4 に重度の肝硬変の悪化の SAE 及び Day 6 に重度の低ナトリウム血症の SAE が発現した。いずれの SAE も治験担当医師によりブレンソカチブと関連なしと判断された。低ナトリウム血症の SAE により、被験者は試験を中止した。いずれの SAE も Grade 3（重度）と判断された。

INS1007-211 試験では、ブレンソカチブ 40 mg の投与を受けた 1 例に 1 件の SAE（嚢胞性線維症における肺感染増悪）が発現したが、治験終了（EOS）時までに回復／消失し、治験薬と関連なしと判断された。

実施中の INS1007-221 試験では、2024 年 3 月 28 日のデータカットオフ日時点で報告された SAE はなかった（Module 2.7.4 [3.2.3 項]）。

5.2.4. 中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象

5.2.4.1. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）における投与中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象

全体として、投与中止に至った TEAE の発現率は低かった（いずれの投与群でも 5%未満）。投与中止に至った TEAE の発現率は、いずれの投与群においても各 SOC 及び PT で 1.5%未満であった。高頻度にみられた投与中止に至った TEAE は、気管支拡張症［10 mg 群で 2 例（0.3%）、25 mg 群で 2 例（0.3%）、プラセボ群で 4 例（0.6%）］及び頭痛［2 例（0.3%）、5 例（0.8%）、0 例］であった。投与中止に至った TEAE について、投与群間で意味のある差は認められなかった（Module 2.7.4 [3.1.5.1 項]）。

試験中止に至った有害事象の発現率は低かった（いずれの投与群でも 3%以下）。試験中止に至った TEAE の発現率は、いずれの投与群においても各 SOC 及び PT で 1.0%未満であった。最も高頻度にみられた試験中止に至った TEAE は、肺炎［10 mg 群で 1 例（0.2%）、25 mg 群で 1 例（0.2%）、プラセボ群で 3 例（0.5%）］であった。試験中止に至った TEAE はすべて、1 例又は 2 例に発現した。試験中止に至った TEAE について、投与群間で意味のある差は認められなかった（Module 2.7.4 [3.1.5.1 項]）。

5.2.4.2. 補足的試験における中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象

第 I 相 D6190C00001 試験のパート 2（MAD）では、ブレンソカチブ 25 mg の投与を受けた 1 例に治験薬の投与中止に至った苔癬様薬物反応の TEAE が発現した。

第 I 相 INS1007-101 試験では、日本人被験者 42 例中 2 例（4.8%）が 3 件の TEAE により試験中止に至った。その内訳は、ブレンソカチブ 40 mg 群の 1 例に発現した呼吸困難及び咽喉乾燥（いずれも軽度と判断され、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された）、並びにプラセボ群の 1 例に発現した貧血（軽度と判断され、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された）であった（Module 2.7.4 [3.2.4 項]）。

INS1007-211 試験では、TEAE により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。

5.2.5. 特に注目すべき有害事象

5.2.5.1. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）における特に注目すべき有害事象

各カテゴリー［治験担当医師の報告及び MedDRA 個別対応検索式（CMQ）による］で報告された AESI の総数は少なく、全投与群で均等に分布していた。ほとんどの AESI は軽度又は中等度であり、ほとんどが治験薬投与に対する措置（中断、中止）なしに回復した。プラセボ群と比較してブレンソカチブ群で高頻度に発現した過角化の AESI（治験担当医師の報告及び CMQ 用語による）を除き、特定の傾向は認められず、ほとんどが治験薬投与の最初の 6 箇月間に発現し、ほとんどが試験期間中に回復した（Module 2.7.4 [表 21]）。AESI の各カテゴリーの詳細を、過角化については Module 2.7.4 [3.1.5.2.1 項]、歯周／歯肉事象については Module 2.7.4 [3.1.5.2.2 項]、肺炎については Module 2.7.4 [3.1.5.2.3 項]に示した。

過角化

過角化の AESI の発現率は概ね低かったが、ブレンソカチブの両用量群でより高頻度に発現した。治験担当医師の報告による過角化の AESI は、10 mg 群で 3.0%及び 25 mg 群で 5.7%に発現したのに対し、プラセボ群では 2.2%に発現した。プラセボ群と比較していずれかのブレンソカチブ群で、より高頻度に発現した治験担当医師の報告による PT 別の過角化の AESI は、過角化（10 mg 群で 1.2%、25 mg 群で 2.4%、プラセボ群で 0.5%）、次いで湿疹（0、0.6%、0）及び皮膚剥脱（0.5%、0、0）であった。その他のすべての過角化の AESI は、いずれの投与群でも被験者の 0.3%未満に発現した。曝露量で調整した発現率（EAIR）についても、同様の結果が認められた。

CMQ 用語による過角化の AESI については、発現率は 10 mg 群で 4.4%、25 mg 群で 5.9%、プラセボ群で 3.1%であり、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で、より高頻度に発現した治験担当医師の報告による過角化の AESI と同様の傾向が示された。プラセボ群と比較してブレンソカチブ群で最も高頻度に発現した CMQ 用語による過角化の AESI の PT は、過角化（10 mg 群で 1.2%、25 mg 群で 2.4%、プラセボ群で 0.6%）であり、次いで湿疹（1.7%、1.7%、1.2%）、皮膚病変（0.6%、1.4%、0.9%）であった。

治験担当医師の報告による過角化の AESI は、いずれも非重篤かつ軽度又は中等度であり、ほとんどが治験薬と関連ありと判断され、ほとんどが治験薬投与に対する措置なしに回復した。一部の症例（5 例： 25 mg 群で 4 例、10 mg 群で 1 例）では、投与中断／中止、試験中止などの措

置が取られた。25 mg 群の 1 例に軽度の投与中止に至った過角化の AESI が発現し（本事象は消失した）、25 mg 群の 1 例に無作為化の 12 日後に中等度の過角化の AESI が発現し、投与中止及び試験中止に至った（本事象は消失した）（Module 2.7.4 [3.1.5.2.1 項]）。

びまん性の掌蹠角化症を特徴とする PLS とは異なり、72 例中 7 例（10 mg 群で 4 例、25 mg 群で 3 例）のみに、両手掌及び足蹠に過角化の AESI が発現した。治験担当医師の報告による過角化の AESI は、いずれも非重篤かつ、軽度又は中等度であり、ほとんどが治験薬と関連ありと判断され、ほとんどが治験薬投与に対する措置なしに消失した（Module 2.7.4 [3.1.5.2.1 項]）。

過角化の AESI の詳細は Module 2.7.4 [3.1.5.2.1 項]に示す。

過角化の AESI の被験者一覧を ISS [Listing 1.5.1-5]に、治験担当医師の報告による過角化の AESI の部位及び症状別の要約を ISS [Table 1.5.1-5a]に示した。

歯肉／歯周事象：

歯肉／歯周事象の発現率は低く、全投与群で同程度であり（治験担当医師の報告による AESI は 10 mg 群で 3.2%、25 mg 群で 3.2%、プラセボ群で 2.8%、CMQ 用語による AESI は 5.9%、5.3%、5.9%）、ブレンソカチブの用量群間で個々の PT に意味のある差は認められなかった（Module 2.7.4 [3.1.5.2.2 項]）。

高頻度に発現した治験担当医師の報告による歯肉／歯周事象の AESI は歯肉障害（10 mg 群で 0.8%、25 mg 群で 0.9%、プラセボ群で 1.1%）、歯周病（0.3%、0.8%、0.2%）及び歯肉痛（0、0.6%、0.2%）であった。その他のすべての TEAE は、いずれの投与群でも被験者の 0.5%以下に発現し、ブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差は 0.5%以下であった（Module 2.7.4 [3.1.5.2.2 項]）。

CMQ 用語による歯肉／歯周事象の AESI について、高頻度に発現した PT は、歯肉障害（10 mg 群で 1.5%、25 mg 群で 1.2%、プラセボ群で 1.4%）、歯肉痛（1.2%、1.4%、2.0%）及び歯肉出血（1.4%、0.5%、0.6%）であった。その他のすべての TEAE は、いずれの投与群でも被験者の 1%以下に発現した。ブレンソカチブ群とプラセボ群の間で発現率に大きな差が認められたのは、歯肉出血（10 mg 群で発現率が高い）及び歯肉痛（プラセボ群で発現率が高い）であった（Module 2.7.4 [3.1.5.2.2 項]）。

歯科的評価の被験者一覧を ISS [Listing 1.5.1-7]に示し、治験担当医師が評価した歯科的評価の要約を ISS [Table 1.5.1-7a]に示す。

要約すると、治験担当医師の報告又は CMQ 用語によって特定した歯肉／歯周事象の AESI の発現率は、全投与群で同程度であった（Module 2.7.4 [3.1.5.2.2 項]）。

肺炎

肺炎の AESI の発現率は、プラセボ群と比較して 10 mg 群及び 25 mg 群で低く（10 mg 群で 3.6%、25 mg 群で 4.8%、プラセボ群で 5.7%）、いずれの PT についても投与群間で意味のある差は認められなかった。肺炎の AESI の発現率は、いずれの投与群でも、各 PT で 5%未満であっ

た。最も高頻度に発現した PT は、肺炎（10 mg 群で 3.6%、25 mg 群で 4.1%、プラセボ群で 4.8%）次いで細菌性肺炎（0、0.3%、0.5%）であり、いずれもプラセボ群でより高頻度に発現した。肺炎の AESI のうちプラセボ群と比較してブレンソカチブ群で高頻度に発現した PT は、壊死性肺炎、シュードモナス性肺炎及び好酸球性肺炎であった（いずれも 25 mg 群で各 1 例であったのに対し、10 mg 群及びプラセボ群では 0 例であった）。特定の傾向は認められなかった。

肺炎の AESI のほとんどは中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。死亡に至った肺炎の AESI は 2 件発現した（いずれも PT は肺炎で、INS1007-301 試験の 25 mg 群で 1 件及びプラセボ群で 1 件発現し、いずれも治験薬と関連なしと判断された）。全体として、多くの肺炎の PT について、肺炎の重度の AESI はプラセボ群と比較して 10 mg 群及び 25 mg 群で発現率が低かった。

肺炎の AESI の被験者一覧を ISS [Listing 1.5.1-6]に示す。

詳細は Module 2.7.4 [3.1.5.2.3 項]に示す。

5.2.5.2. 補足的試験における特に注目すべき有害事象

第 I 相試験における過角化／皮膚関連事象、歯肉／歯周事象、並びに重度の感染症及び肺炎のプロファイルは、INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験（個別又は併合データ）で認められたプロファイルと類似していた。

INS1007-211 試験（CF）でブレンソカチブ 10 mg、25 mg 及び 40 mg を 28 日間投与した投与群では、AESI は認められなかった。

重症感染症／肺炎の事象：いずれの補足的試験でも重篤な感染症及び肺炎は報告されなかった。

詳細を Module 2.7.4 [3.2.5 項]に示す。

5.3. 副作用

INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の併合解析対象集団を対象に、副作用（ADR）の主要な評価を実施した。ADR は複数の過程を経て選択した。ブレンソカチブによる治療との因果関係の妥当性を確認するため、TEAE 用語を個別に検討した。発現率がスクリーニング基準（発現率が 2%以上の PT、かつプラセボ群と比較していずれかのブレンソカチブ群で発現率が 1%以上高い）を満たす場合に、TEAE 用語を選択した（表 11）。上述の ADR の評価に加えて、追加の TEAE について、重症度、因果関係、重篤性、死亡に至った TEAE 及び投与中止に至った TEAE 別に評価し、ADR を選択した。この評価の結果、選択された ADR は頭痛、発疹、皮膚乾燥及び過角化であった。特定された ADR の差は小さく、ほとんどの ADR は軽度から中等度であり、死亡に至ったものはなかった。また、試験中止又は投与中止に至った ADR の発現率は、いずれのブレンソカチブ群でも低かった。潜在的な ADR の詳細は Module 2.7.4 [3.4 項]に示す。

発疹：発疹の発現率はプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高く、用量依存性が示された［10 mg 群で 19 例（2.9%）、25 mg 群で 27 例（4.1%）、プラセボ群で 15 例（2.3%）］。

ほとんどの事象は軽度で、治験薬と関連はなく、治験薬の投与中止又は試験中止に至った事象はなく、すべての事象は EOS 時までに回復した。

皮膚乾燥：発現率は 10 mg 群とプラセボ群で同程度であったが、25 mg 群ではプラセボ群よりも発現率が高かった［10 mg 群で 11 例（1.7%）、25 mg 群で 20 例（3.0%）、プラセボ群で 11 例（1.7%）］。

過角化：過角化の発現率は、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高く、用量依存性が示された［10 mg 群で 8 例（1.2%）、25 mg 群で 16 例（2.4%）、プラセボ群で 4 例（0.6%）］。すべての事象は非重篤で、軽度又は中等度であった。25 mg 群で 1 件の軽度の過角化により投与中止に至った。

頭痛：用量依存性が示された［10 mg 群で 47 例（7.1%）、25 mg 群で 61 例（9.2%）、プラセボ群で 42 例（6.5%）］。頭痛の事象の多くは軽度又は中等度で、重篤な事象はなく、被験者の多くは治験薬投与中に回復した。重度の頭痛の事象は 2 件認められたが、これらの被験者には治験薬投与に対する措置は取られず、両被験者が事象から回復した。

表 11:　副作用

System Organ Class	Adverse Drug Reaction	Brensocatib 10 mg QD (N=663) n (%)	Brensocatib 25 mg QD (N=663) n (%)	Placebo (N=648) n (%)
神経系障害	頭痛	47 (7.1)	61 (9.2)	42 (6.5)
皮膚および皮下組織障害	過角化*	29 (4.4)	39 (5.9)	20 (3.1)
	発疹	19 (2.9)	27 (4.1)	15 (2.3)
	皮膚乾燥	11 (1.7)	20 (3.0)	11 (1.7)

Source: Module 2.7.4 [表 26]
*Hyperkeratosis includes events coded to the following preferred terms: hyperkeratosis, skin lesion, eczema, keratosis pilaris, exfoliative rash, seborrhoeic keratosis.

5.4.　臨床検査の評価、バイタルサイン及びその他の観察項目

5.4.1.　臨床検査の評価

プログラム全体を通じて、血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値には、投与群間で臨床的に意味のある傾向は認められず、用量に関連した傾向も認められなかった。

試験期間中、血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値の平均値は概ね安定しており、投与群間でのばらつきはほとんどなく、ベースラインからの臨床的に意味のある変化に不均衡は認められなかった。

TEAE として報告された臨床検査値異常の発現率は低かった。多くは軽度又は中等度であり、治験薬と関連はなく、非重篤であり、消失した。

各パラメータの詳細は Module 2.7.4 [4 項]に示す。

5.4.2. バイタルサイン

INS1007-301 試験では、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、呼吸数及び酸素飽和度）の平均値は試験期間中概ね安定しており、投与群間のばらつきはほとんどなく、臨床的に意味のあるベースラインからの変化量に不均衡は認められなかった。INS1007-201 試験では、いずれの投与群においても、試験期間中に臨床的に問題となるバイタルサインの変化は認められなかった。ブレンソカチブ群で大きな群間差は認められなかった。

第 I 相試験（D6190C00001、D6190C00003、INS1007-101、INS1007-102、INS1007-103、INS1007-104、INS1007-106、INS1007-109 及び INS1007-110 試験）では、バイタルサインに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。一部の被験者では、単一の時点でのみバイタルサインに一過性の変化が認められたが、いずれの所見も臨床的に重要ではなかった。

第 I 相 INS1007-105 試験では、各被験者のバイタルサインの一部の結果が基準値範囲外であったものの、これらの所見は概して一過性であり、単一の時点でのみ認められた。ただし、Child-Pugh 分類スコア 10 ～ 15 の被験者 2 例に、試験期間中に低血圧の TEAE が発現した（Module 2.7.4 [5.1.3 項]）。

第 II 相 INS1007-211 試験では、症候性の低血圧は認められなかった。一部の被験者で単一の時点でのみバイタルサインに一過性の変化が認められたが、いずれの所見も臨床的に重要ではなかった。

バイタルサインの評価の要約は Module 2.7.4 [5.1 項]に示す。

5.4.3. 12 誘導心電図及びテレメトリー

INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の併合データにおいて、試験期間中の ECG 測定値の平均値は概ね安定しており、投与群間でのばらつきはほとんどなく、ベースラインからの臨床的に意味のある変化に不均衡は認められなかった。QTcF 間隔が 450 ms 超であった、又はベースラインから変化量が 30 ms 超であったのは、いずれの投与群においても被験者の 10%未満であった。ECG 関連の TEAE の発現率は低く、全投与群で同程度であった（Module 2.7.4 [5.2.1 項]）。

その他の第 I 相試験及び INS1007-211 試験において、ECG 及びテレメトリーデータの全般的な評価で特定の傾向は認められなかった。

全体として、これらの臨床試験の所見から心臓伝導に対する影響は認められず、その結果は時点別 QTc 解析及び濃度-QTc 解析と一致していた（3.2.2 項）。

5.4.4. 身体検査所見

いずれの試験でも、皮膚関連及び歯科関連の AESI を除き、臨床的に意味のある身体検査所見は認められなかった（5.2.5 項）。

詳細は Module 2.7.4 [5.3 項]に示す。

5.5. 特別な患者集団における安全性

5.5.1. 日本人サブグループ

全体集団と同様に、日本人サブグループにおいてブレンソカチブの両用量が良好な忍容性を示した。日本人サブグループで問題となるような安全性上の懸念や新たな安全性シグナルは特定されなかった。全体集団と日本人サブグループの間で安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった（Module 2.7.4 [6.1 項]）。

日本人サブグループにおける TEAE の発現率は、投与群間で同様であった［10 mg 群の 27 例（90.0%）、25 mg 群の 24 例（85.7%）、及びプラセボ群の 26 例（89.7%）］。全体集団と同様に、ほとんどの TEAE は軽度から中等度であった。

10 mg 群の 2 例（6.7%）、25 mg 群の 6 例（21.4%）及びプラセボ群の 6 例（20.7%）で治験薬との関連のある TEAE が発現した。SOC「皮膚および皮下組織障害」では、治験薬と関連のある TEAE の発現率は全体集団と同様であり、日本人サブグループにおいて特定の全体集団と異なる傾向は認められなかった。

10 mg 群の 6 例（20.0%）、25 mg 群の 3 例（10.7%）、プラセボ群の 9 例（31.0%）で SAE が発現した。SAE の発現率は全体集団と同様であり、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で発現率が低かった。日本人サブグループにおいて治験薬と関連のある SAE は報告されなかった。日本人サブグループでは、死亡例は報告されなかった。

各投与群における治験薬投与中止に至った TEAE（3.3% ～ 7.1%）又は治験中止に至った TEAE（0 ～ 3.4%）の発現率は低く、発現率は投与群間で同程度であった。

10 mg 群の 1 例（3.3%）、25 mg 群の 6 例（21.4%）、プラセボ群の 5 例（17.2%）で AESI が発現した。過角化の AESI を除き、全体集団と同様に AESI の発現に特定の傾向は認められなかった。過角化は 10 mg 群及びプラセボ群で認められなかったのに対し、25 mg 群では 4 例（14.3%）で発現した。治験担当医師の評価では、すべての事象が軽度であった。4 例中 2 例では過角化に対する治療は行われず、その他の 2 例では外用薬による治療が行われた。1 例で過角化により治験薬投与を中止した。

全体集団と日本人サブグループ間で異なる被験者の人口統計学的要因による影響については、安全性に影響を与える要因は特定されなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び ECG について、特に問題は認められなかった。

5.5.2. 内因性要因

INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の併合データについて、内因性要因に関する安全性解析を実施した。TEAE 及び SAE の発現率を、性別、年齢（INS1007-301 試験の青少年被験者の解析を含む）、体格指数（BMI）、人種、民族的要因及びベースラインの BSI スコアに基づく被験者のサブグループについて解析した。全体として、TEAE 及び SAE の発現率は、内因性要因のサブグループ間で類似しており、全投与群及びブレンソカチブの両用量群間のいずれでも、全体的な安全性プロファイルと同程度であった。

各内因性要因の解析に関する詳細は Module 2.7.4 [6.2 項]に示す。

5.5.3. 外因性要因

INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の併合データについて、外因性要因に関する安全性解析を実施した。吸入抗生物質の長期使用の有無、ベースライン時のマクロライド系抗生物質の長期使用の有無、喫煙歴の有無、地域（北米、欧州、日本及びその他の地域）、並びにベースライン時の吸入ステロイドの使用の有無に基づき、TEAE 及び SAE を解析した。

吸入抗生物質を長期使用していた被験者ではそうでなかった被験者と比較して、また、マクロライドを長期使用していた被験者ではそうでなかった被験者と比較して、TEAE の発現率及び SAE の発現率は高かったが、この傾向は全投与群で同様であった（Module 2.7.4 [6.3.1 項]及び [6.3.2 項]）。

喫煙歴のある被験者ではそうでない被験者と比較して TEAE の発現率は高く、SAE の発現率はプラセボ群では喫煙歴のある被験者の方が高く、ブレンソカチブの両用量群間では大きな差はなかった。

層別化した地域別、又はベースライン時に吸入ステロイドを使用していた被験者とそうでなかった被験者間で、TEAE 及び SAE の発現率に臨床的に意味のある差は認められなかった。

SAE 及び TEAE の発現率は、全投与群及びブレンソカチブの両用量群間のいずれでも概ね同様であった。

詳細は Module 2.7.4 [6.3 項]に示す。

5.6. 長期安全性データ

第 III 相 INS1007-301 試験では、NCFBE を有する成人及び青少年被験者全例にブレンソカチブ又はプラセボを最長 52 週間投与した。ブレンソカチブの両用量（10 mg 及び 25 mg）は、52 週間にわたり概ね良好な忍容性を示した。全体の TEAE の発現率は 3 つの投与群で同程度であり、ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、重度の事象はプラセボ群よりもブレンソカチブ 10 mg 群及び 25 mg 群で発現率が低かった。治験薬投与期間中に合計 14 例に死亡に至った TEAE が認められ、プラセボ群で最も発現率が高かった。SAE、投与中止又は試験中止に至った TEAE の発現率は全投与群で同程度であった。1 件を除くすべての SAE は治験薬と関連なしと判断された。投与群間での重要な差のほか、何らかの傾向又は治験薬との関連は認められなかった。52 週間の試験期間中に発現した TEAE の詳細は Module 2.7.4 [1.3.2.1 項]を参照のこと。

さらに、実施中の EAP では、2024 年 3 月 28 日のデータカットオフ時点までの平均曝露期間は、ブレンソカチブ 25 mg QD 投与を受けている 23 例で 769 日、ブレンソカチブ 10 mg QD 投与を受けている 388 例で 240 日であった。EAP 及び親試験のいずれにおいても、高頻度に発現した SOC は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」並びに「感染症および寄生虫症」であった。TEAE の多くは軽度から中等度であり、SAE の多くは合理的な他の病因により、治験薬と関連なしと判断された。EAP と親試験のデータ間で AESI を比較したところ、親試験では過角化の AESI が報告

されたが、EAP では当該事象は報告されておらず、経時的な発現率の上昇は示唆されなかった。歯肉炎及び歯周炎の AESI は EAP 及び親試験で認められたが、EAP ではあまりみられず、報告されたのは非重篤な事象のみであり、歯肉に関連した事象の発現率は低かった。EAP における被験者のブレンソカチブに対する忍容性は引き続き概ね良好であり、ブレンソカチブへの継続的な曝露による新たな安全シグナルは認められていない。

5.7. 過量投与

第 I 相試験では、120 mg までの単回投与が評価されている。ブレンソカチブの 1 日あたりの最大耐用量は確立されておらず、ブレンソカチブの過量投与に特に関連する副作用は特定されていない。

5.8. 依存又は乱用の可能性

ブレンソカチブの潜在的な薬物乱用リスクついて評価した。薬理学的作用機序、構造類似性評価、*in vitro* オフターゲットスクリーニングアッセイ、中枢神経系（CNS）に特化した安全性薬理試験、ラット及びイヌを用いた反復投与一般毒性試験（乱用リスク又は薬物依存に対して CNS 特異的な影響の可能性を示唆する臨床症状を示さなかった）、ラットの定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）試験（血液脳関門をほとんど通過しないことが示唆された）、並びに主要代謝物であるチオシアン酸塩が乱用リスクの可能性を伴わない内因性化合物であるという事実に基づき、包括的な評価を行った結果、ブレンソカチブは乱用の可能性がないと判断された。完了したブレンソカチブの臨床試験では、最長 6 箇月間のブレンソカチブの定常状態での曝露において、違法な使用、乱用又は依存と一致する臨床データは得られなかった。ブレンソカチブでは薬物乱用や薬物依存の可能性は予想されず、現在のところ、ブレンソカチブの違法な使用、乱用又は依存を示唆するデータはない。

5.9. 離脱症状及び反跳現象

治験薬の投与中止後、NSP 濃度は 4 週間の追跡調査期間終了時までにベースライン値に回復した。詳細は Module 2.7.2 に示す。INS1007-301 試験では、追跡調査期間中の増悪及び投与終了後の AE に反跳現象を示す臨床所見は認められなかった（INS1007-301 試験の CSR [Table 16.2.8.1-10a] ～ [Table 16.2.8.1-10c]）。

5.10. 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中又は授乳中のブレンソカチブの使用経験はない。

5.11. 世界各国における市販後の使用経験

ブレンソカチブはいずれの適応症でも承認されていない。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 気管支拡張症の治療体系

6.1.1. 疾患又は状態

気管支拡張症は、疾患負荷や死亡率が非常に高い、日常生活にも大きな影響を及ぼす重篤な疾患である。気管支拡張症に関する詳細な考察は 1.1 項に示す。

6.1.2. 現在の治療法

現在本邦においては、気管支拡張症の治療ガイドラインはなく、気管支拡張症に対する承認された薬物治療も存在しない。教科書等の成書では気管支拡張症の治療について海外ガイドラインを参照している。

海外における気管支拡張症に関する現在の治療ガイドラインには、気道クリアランス、気道の薬物療法（主に気管支拡張薬）、呼吸リハビリテーション及び抗生物質の長期使用などが挙げられている（Polverino et al., 2017）。特定の状況で使用される可能性のある他の治療法としては、限局性疾患を有する一部の患者を対象とした外科的切除、及び分類不能型免疫不全症患者及び X 連鎖無ガンマグロブリン血症患者を対象とした免疫グロブリン補充療法などがある（Hill et al., 2019）。しかし、抗生物質の長期使用は、耐性菌の出現と関連している可能性があり、臨床像をさらに複雑にする可能性がある。また、感染に焦点をあてた臨床試験では、主要評価項目を達成しなかったか、一貫した結果が得られていない（Choi et al., 2023a）。気管支拡張薬に対する疾患修飾薬がないこと、及び承認された標的薬がないことからも、気管支拡張症の根本的な病態生理学的特徴を標的とした、より疾患の機序に基づいた治療の必要性が強調される。

ブレンソカチブは、NSP の阻害を通じて気管支拡張症の病態生理の重要な側面である慢性炎症を標的とすることで（Chalmers et al., 2016）、臨床試験プログラムにおいて良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。その新しい作用機序により深刻なアンメットメディカルニーズに対応できると考えられる。

6.2. ベネフィット

ブレンソカチブは、広範な NCFBE 患者集団において臨床的に意味のある一貫した効果を示した、最初の治療薬である。ブレンソカチブのベネフィットは、第 III 相 INS1007-301（ASPEN）試験と第 II 相 INS1007-201（WILLOW）試験で示された。臨床プログラムの結果から、ブレンソカチブは NCFBE 患者において PEx の発生率を有意に低下させ、肺機能低下を有意に抑制し、呼吸器症状に対して良好な効果をもたらすことを示しており、これは DPP1 阻害とそれに続く NSP の活性の低下を反映している。具体的には以下のとおりである。

- ブレンソカチブにより、PEx の年間発生率が低下した。プラセボと比較して、ブレンソカチブのいずれの用量においても、PEx の年間発生率の統計的に有意かつ臨床的に意義のある低下を示した。効果の大きさは両用量間で同程度であった（4.3.1 項）。

- ブレンソカチブにより、最初の PEx までの時間が延長した。ブレンソカチブの両用量で最初の PEx までの時間を有意に延長し、効果の大きさは両用量間で同程度であった（4.3.2 項）。
- ブレンソカチブのいずれの用量でも、52 週間の投与期間にわたり無増悪を達成する可能性が高く、両用量群間で同等の意味のある、かつ統計的に有意な効果を示した（4.3.2 項）。
- ブレンソカチブにより、肺機能低下が抑制された。INS1007-301 試験ではプラセボ群と比較して、ブレンソカチブ 25 mg 群において Week 52 時の気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量で評価した肺機能低下が統計的に有意に抑制された（4.3.3 項）。
- ブレンソカチブにより、重度の PEx の発生率が低下した。INS1007-301 試験では、いずれの用量においても重度の PEx の年間発生率の数値的な低下が認められた。効果の大きさは両用量間で同程度であり、重症度を問わないすべての PEx に対する効果と同程度であった（4.3.4 項）。
- ブレンソカチブにより、成人被験者における呼吸器症状が軽減された。INS1007-301 試験ではプラセボ群と比較して、ブレンソカチブ 25 mg 群において QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアが名目上有意に改善したことからも示されたように、患者報告による症状の改善が認められた（4.3.5 項）。
- ブレンソカチブのいずれの用量でも、青少年を含む事前に規定したほとんどのサブグループにおいて、PEx の年間発生率の低下に対して一貫した治療効果がみられ、25 mg では肺機能低下の抑制に対しても一貫した治療効果がみられた（4.3.6 項）。
- 日本人サブグループでは、プラセボと比較してブレンソカチブの両用量は主要評価項目及びすべての副次評価項目において臨床的に重要な改善がみられた。すべての評価項目において、ブレンソカチブの両用量の有効性は全体集団と概ね一貫していた（4.3.6.2 項）。

全体として、ブレンソカチブの両用量のいずれでも、PEx の年間発生率の低下だけでなく、ほとんどの有効性副次評価項目（最初の PEx までの時間及び無増悪が維持された被験者の割合を含む）について、臨床的に意味があり、かつ一貫した効果が示された。さらに、ブレンソカチブ 25 mg では肺機能低下を有意に抑制し、この用量で呼吸器症状が改善されることを裏付けるエビデンスが得られた。

6.3. リスク

ブレンソカチブの臨床開発プログラムでは、ブレンソカチブ投与を受けた NCFBE を有する被験者計 1326 例（うち 1195 例が 24 週間以上、1047 例が 36 週間以上、1006 例が 52 週間以上投与を受けた）に基づいて、NCFBE におけるブレンソカチブの安全性プロファイルの特性を十分に評価した。EAP における長期曝露［4 年（1627 日）以上曝露された被験者を含む］は、新たな安

全性事象とは関連していなかった。これらの結果から、12 ～ 85 歳の NCFBE 被験者において、ブレンソカチブの両用量の忍容性は良好であり、良好な安全性プロファイルが得られたことが裏付けられた。評価した 2 用量の安全性プロファイルは類似していた。死亡に至ったブレンソカチブと関連のある TEAE は認められなかった。ブレンソカチブの両用量における SAE の発現率はプラセボよりも低く、ブレンソカチブの投与中止に至った TEAE の発現率はプラセボ群と同程度であった。特定された ADR は、頭痛、発疹、皮膚乾燥及び過角化であった。特定された ADR の発現率の差はプラセボと比較して小さく、ほとんどの ADR は軽度から中等度であり、死亡に至ったものはなかった。また、試験中止又は投与中止に至った ADR の発現率は、いずれのブレンソカチブ群でも低かった。

併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）の AE 解析では、TEAE が発現した被験者の割合は全投与群で同程度であった（10 mg 群で 79.5%、25 mg 群で 77.5%、プラセボ群で 79.5%）。TEAE の多くは軽度から中等度であった。重度の TEAE の発現率は全投与群で概ね低く、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で発現率が低かった（10 mg 群で 11.8%、25 mg 群で 11.2%、プラセボ群で 15.9%）。治験薬の投与中止又は試験中止に至った TEAE を発現した被験者の割合は低く、全投与群で同程度であった（いずれの投与群でも 5%未満）。

SAE の発現率は、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で低かった（10 mg 群で 16.9%、25 mg 群で 16.1%、プラセボ群で 19.6%）。同様に、死亡に至った TEAE の発現率も、プラセボ群と比較してブレンソカチブ群で少なかった。

TEAE を SOC 別に包括的に解析したところ、薬物性肝障害又は薬物過敏症を示すエビデンスは認められなかった。

ブレンソカチブの作用機序に基づく潜在的なリスクを把握するために、臨床プログラムにおいて集中的なモニタリングプログラムが実施された。

第 I 相試験では歯周炎、過角化及び感染症について注意深くモニタリングし、第 II 相及び第 III 相プログラムまでモニタリングを継続した。全体として、いずれの用量のブレンソカチブを投与された被験者にも生体防御機能の低下を示すエビデンスは認められず、感染リスクの増加も認められなかった。

過角化の発現率は概ね低かったが、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で発現率が高く、25 mg 群で最も高かった。歯肉／歯周事象の発現率は低く、3 つの投与群で同程度であった。肺炎の発現率は比較的低く、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で発現率が低かった。過角化が ADR として特定されたが、その他の AESI については発現率がプラセボと同程度又はプラセボより低かったことから、潜在的な因果関係は特定されず、ADR とは判断されなかった。臨床データを以下に要約する。

過角化

INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験では、過角化（治験担当医師の報告又は CMQ 用語によって特定した）が、ブレンソカチブ 10 mg 群及びプラセボ群と比較して 25 mg 群で高頻度に認

められた。治験担当医師の報告による過角化の AESI は、10 mg 群で 20 例（3.0%）及び 25 mg 群で 38 例（5.7%）であったのに対し、プラセボ群では 14 例（2.2%）であった。CMQ 用語による過角化の AESI は、10 mg 群で 29 例（4.4%）、25 mg 群で 39 例（5.9%）であったのに対し、プラセボ群で 20 例（3.1%）であった。治験担当医師の報告による過角化の AESI は、いずれも非重篤かつ軽度又は中等度であった。ほとんどの過角化の事象は投与開始後 6 箇月以内に発現し、ブレンソカチブへの曝露期間が長くても事象の発現率は上昇しないことが示唆された。日本人サブグループにおいて、過角化は 25 mg 群の 4 例（14.3%）に 5 件のみ発現した。治験担当医師の評価では、すべての事象が軽度であった。1 例が過角化により治験薬投与を中止した。4 例中 2 例では過角化に対する治療は行われず、その他の 2 例は外用薬による治療で管理可能であった。

歯肉／歯周事象

歯肉／歯周事象（治験担当医師の報告又は CMQ 用語によって特定した）の発現率は低く、全投与群で同程度であった［治験担当医師の報告による AESI は 10 mg 群で 21 例（3.2%）、25 mg 群で 21 例（3.2%）、プラセボ群で 18 例（2.8%）であり、CMQ 用語による AESI は 39 例（5.9%）、35 例（5.3%）、38 例（5.9%）であった］。プラセボ群で発現した重度の事象 1 件を除き、すべての歯肉／歯周事象は、非重篤かつ軽度又は中等度であった。

肺炎

肺炎の発現率は低く、いずれのブレンソカチブ群でも同程度であり、プラセボ群でより高頻度に認められた［10 mg 群で 24 例（3.6%）、25 mg 群で 32 例（4.8%）、プラセボ群で 37 例（5.7%）］。肺炎の AESI の大半は中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。

その他の安全性に関する考慮事項

皮膚症状に関連する AE に加えて、頭痛も副作用として特定された。頭痛の発現率はプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高く、用量依存性を示した［10 mg 群で 47 例（7.1%）、25 mg 群で 61 例（9.2%）、プラセボ群で 42 例（6.5%）］。頭痛の事象の多くは軽度又は中等度であり、重篤な事象はなく、被験者の多くは投与中に回復した。

全体として、悪性腫瘍のリスク増加は認められなかった。

日本人サブグループにおいて安全性上の懸念は特定されず、全体集団と日本人サブグループの間で安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。

妊娠中又は授乳中のブレンソカチブの使用経験はない。

6.4. ベネフィット・リスク評価

気管支拡張症は慢性かつ進行性の疾患であり、PEx の再発、肺機能低下及び呼吸障害は患者にとって重大な負担となる。これまでに無作為化比較対照試験において、許容可能かつ管理可能な安全性プロファイルを有し、有効性（臨床アウトカムの改善）が示された治験薬はなく、したがって、本疾患に対して承認された薬物治療法はない。気管支拡張症患者の支持療法は、主に抗生物質の長期使用や急性期での使用による感染症の治療であるが、これらの治療が多剤耐性菌の出

現につながることがわかっている。その他の治療法としては、蓄積した分泌物を管理するための呼吸療法や、他の併存疾患を治療するための支持療法などがあり、気管支拡張症の炎症性の要素は治療されていない。

ブレンソカチブは、気管支拡張症の病態生理の重要な側面である慢性炎症、特に、肺へ誘導されて移動する好中球から放出される活性型 NSP によって誘発される粘液分泌の増加を標的とする。併存する複数の要因により気管支拡張症が発症する可能性があり、最終的には気道のリモデリングと拡張の悪循環に陥る。最初の損傷によって、気道の機能不全、炎症反応、構造的な損傷や感染が引き起こされ、時間とともに進行する。最初の損傷は確認できないことが多い。一部の患者では、感染などの基礎疾患のために気道そのものが異常であることもある。他の患者では、粘液の異常な特性がある。すなわち、進行中の持続的な感染によって粘液の滞留や閉塞が起こり、その後更なる組織損傷を引き起こし、感染が持続し、本疾患で提唱される vicious vortex を再活性化するための完全なシナリオを作り出す（O'Donnell, 2022）。ブレンソカチブの新しい作用機序は、NSP の活性を低下させ、活性が低下していない NSP の下流への影響を減少させることによって、増強した炎症反応を調節する。ブレンソカチブの臨床開発プログラムでは、PEx の年間発生率の低下、最初の PEx までの時間の延長、無増悪を維持する可能性の向上、肺機能低下の抑制という明確なベネフィットが示され、NCFBE の管理におけるブレンソカチブの作用機序による有効性が示された。

NCFBE 患者において、ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg は、PEx の年間発生率の低下、最初の PEx までの時間の延長、及び試験期間中に無増悪を維持する確率の上昇について、統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベネフィットを示した。一方で、ブレンソカチブ 25 mg は、10 mg 用量と同じ臨床ベネフィットを確認したことに加えて、本疾患に関連する肺機能低下を抑制するという有意な効果も示した。健康成人における FEV_1 低下が年間約 30 mL であることを考慮すると（Thomas et al., 2019）、ブレンソカチブ 25 mg 投与開始から 52 週時点で観察された FEV_1 低下は 24 mL であり、プラセボと比較してブレンソカチブ 25 mg を投与した場合の FEV_1 低下が 38 mL 少なかったという効果が得られたことは非常に重要であり、ブレンソカチブ 25 mg が本疾患の進行を調節する可能性を示唆している。最後に、ブレンソカチブ 10 mg を超える 25 mg のベネフィットのもう一つの側面は、呼吸器症状の改善である。全体として、ブレンソカチブ 25 mg の QD 投与により、PEx に関連する評価項目に対する効果、並びに肺機能低下の抑制及び患者の症状の改善として反映されるような、より広範な臨床的ベネフィットが得られた。ブレンソカチブ 25 mg によるベネフィットの大きさは、10 mg で認められたベネフィットの大きさを上回っている。

作用機序に関連すると考えられるリスク、すなわち好中球や細胞傷害性 T リンパ球などの NSP の減少に伴うと考えられるリスクは、臨床開発プログラムでは認められず、EAP における長期投与によっても示唆されなかった。特に、臨床的に重要な事象を含む感染症（細菌、ウイルス又は真菌）の発生率は、プラセボと比較して上昇せず、ブレンソカチブへの曝露とも関連していなかった。これは、DPP1 の機能がほぼ完全に欠損している稀な遺伝性疾患（PLS）を有する患者と

一致していた。また、ブレンソカチブの両用量で達成される DPP1 阻害のレベルでは、PLS 患者に典型的に見られるような皮膚及び歯の症状は認められなかった。

過角化は、ブレンソカチブの投与を受けた被験者でより高頻度に認められ、ブレンソカチブ 25 mg で発現率が高かった。重要なことは、これらの事象の発現頻度は限定的であり、非重篤かつ軽度から中等度であり、一般にブレンソカチブの投与中断又は中止を必要としなかったことである。これらの事象は、患者及び治療を行う医師によって容易に検出でき、管理可能である。過角化の E-R 関係を検討したところ、過角化の予測確率は 25 mg では低かったが、10 mg よりもわずかに高かった。

全体として、TEAE の発現率はブレンソカチブ又はプラセボを投与された被験者で同程度であった。TEAE の多くは軽度から中等度であり、重度の TEAE の発現率はプラセボよりもブレンソカチブの両用量で低かった。SAE の発現率は、プラセボと比較してブレンソカチブの両用量で低かった。ブレンソカチブに関連した薬物性肝障害又は薬物過敏症のエビデンスは認められなかった。ブレンソカチブの両用量における比較的高い忍容性及び管理可能な安全性は、治験薬の投与中止又は試験中止に至った TEAE を発現した被験者の割合が低く、投与群間で同程度であったことに反映されていた。死亡例数もプラセボと比較してブレンソカチブで少なかった。この 1 日 1 回投与の経口剤では、腎機能障害又は肝機能障害に関して臨床的に重要な薬物相互作用や PK の変化が認められなかったことから、対象患者集団に対して併用される可能性のある薬剤による安全性に関連する事象、特にブレンソカチブの曝露量との関連性がわずかである過角化事象のリスクは極めて低いと考えられる。

申請者は単一用量（ブレンソカチブ 25 mg）を推奨する。FEV_1 の低下を統計学的に有意に抑制したように、ブレンソカチブ 25 mg では、10 mg に比べてより多くの臨床的に意味のある有効性が期待され、さらに呼吸器症状を改善する可能性がある。治験薬の投与中止又は試験中止に至った TEAE の発現率が低かったこと、プラセボと比較してブレンソカチブの両用量で SAE の発現率が低かったこと、重度の TEAE の発現は、両用量でプラセボよりも低頻度だった上に、発現率自体も低かったことを考慮すると、ブレンソカチブの安全性プロファイルは異なる用量でも同様であり、許容でき、かつ管理可能なものである。したがって、臨床管理において、過角化／皮膚事象を含むリスクを軽減するための減量が必要となるような安全性プロファイルの側面はない。

日本人サブグループでは、プラセボと比較してブレンソカチブの両用量は主要評価項目及びすべての副次評価項目において臨床的に重要な改善がみられた。すべての評価項目において、ブレンソカチブの両用量の有効性は全体集団と概ね一貫していた。さらに、10 mg 群と比較して 25 mg 群では肺機能低下の抑制及び呼吸器症状の改善についてより大きな効果がみられた。日本人サブグループにおいて安全性上の懸念は特定されず、全体集団と日本人サブグループの間で安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。日本人被験者のブレンソカチブの PK プロファイルは非日本人被験者と同様であった。したがって、全体集団と同様に日本人被験者におけるブレンソカチブの推奨用量を 25 mg とすることは適切であると結論付けられる。日本人の青少年被験者は組み入れられなかったが、全体集団でみられたブレンソカチブによるベネフィット

は、日本人被験者及び青少年被験者と比較しても一貫していたことから、ブレンソカチブは日本人の青少年被験者においても有効かつ十分な安全性プロファイルを有していると考えられる。

臨床試験では対象疾患に係る主な選択基準として、1 つ以上の肺葉を侵している気管支拡張症を示す胸部 CT により確認された NCFBE と一致する病歴（咳嗽、慢性的な喀痰産生及び／又は再発性呼吸器感染症）を有する者で、かつスクリーニング来院前の過去 12 箇月間で、呼吸器感染症の徴候及び症状に対して医師処方の抗生物質が必要であったとして定義される PEx が 2 回以上あった成人患者（青少年患者は過去 12 箇月間で PEx が 1 回以上）と規定し、その様な NCFBE 患者に対してブレンソカチブは良好な安全性及び有効性プロファイルを示している。従って国内の実臨床でも、臨床試験に組み入れられた患者同様、NCFBE の症状を有する慢性湿性咳嗽や急性増悪を繰り返す症状の多い患者への投与が想定される。上述の通り、現在の国内の治療体系では、そのような患者に対してはマクロライド長期投与が行われることが多い。ブレンソカチブはその作用機序から耐性菌の出現に関する懸念は全く無く、良好な安全性プロファイルを示しており、マクロライドを含む既存治療を用いた治療開始前の患者に加えて、薬剤耐性菌や安全性上の理由でマクロライドでは治療できない患者やマクロライドでは十分な治療効果の得られない患者に対してもベネフィットが期待される。

要約すると、ブレンソカチブ 25 mg は、対象集団である 12 歳以上の NCFBE 患者に対して 1 日 1 回投与する経口製剤として、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有する。

7. 参考文献

Brill SE, Patel AR, Singh R, Mackay AJ, Brown JS, Hurst JR. Lung function, symptoms and inflammation during exacerbations of non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. Respir Res. 2015;16(1):16.

Chalmers JD, Chotirmall SH. Bronchiectasis: new therapies and new perspectives. Lancet Respir Med. 2018;6(9):715-26.

Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. Am J Respir Crit Care Med. 2014b;189(5):576-85.

Chalmers JD, McDonnell MJ, Rutherford R, Davidson J, Finch S, Crichton M, et al. The generalizability of bronchiectasis randomized controlled trials: A multicentre cohort study. Respir Med. 2016;112:51-8.

Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrie E, et al. Neutrophil elastase activity is associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(10):1384-93.

Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT, et al. Characterization of the "frequent exacerbator phenotype" in bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(11):1410-20.

Choi H, Ryu S, Keir HR, Giam YH, Dicker AJ, Perea L, et al. Inflammatory Molecular Endotypes in Bronchiectasis: A European Multicenter Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 2023a;208(11):1166-76.

Diel R, Ewig S, Blaas S, Jacob C, Juelich F, Korfmann G, et al. Incidence of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis in Germany - A healthcare insurance claims data analysis. Respir Med. 2019;151:121-7.

Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. Lancet. 2018;392(10150):880-90.

Gao Y, Richardson H, Dicker AJ, Barton A, Kuzmanova E, Shteinberg M, et al. Endotypes of Exacerbation in Bronchiectasis: An Observational Cohort Study. Am J Resp Crit Care Med. 2024;210(1):77-86.

Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn JS, Floto RA, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. Thorax. 2019;74:1-69.

Keir HR, Chalmers JD. Pathophysiology of Bronchiectasis. Semin Respir Crit Care Med. 2021;42(4):499-512.

O'Donnell AE. Bronchiectasis—a clinical review. New England Journal of Medicine. 2022;387(6):533-45.

Oriano M, Amati F, Gramegna A, De Soyza A, Mantero M, Sibila O, et al. Protease-Antiprotease Imbalance in Bronchiectasis. Int J Mol Sci. 2021;22(11):5996.

Palmer R, Maenpaa J, Jauhiainen A, Larsson B, Mo J, Russell M, et al. Dipeptidyl Peptidase 1 Inhibitor AZD7986 Induces a Sustained, Exposure-Dependent Reduction in Neutrophil Elastase Activity in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Ther. 2018;104(6):1155-64.

Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J. 2017;50(3).

Sibila O, Perea L, Canto E, Shoemark A, Cassidy D, Smith AH, et al. Antimicrobial peptides, disease severity and exacerbations in bronchiectasis. Thorax. 2019;74(9):835-42.

Thomas ET, Guppy M, Straus SE, Bell KJL, Glasziou P. Rate of normal lung function decline in ageing adults: a systematic review of prospective cohort studies. BMJ Open. 2019;9(6):e028150.

Voynow JA, Young LR, Wang Y, Horger T, Rose MC, Fischer BM. Neutrophil elastase increases MUC5AC mRNA and protein expression in respiratory epithelial cells. Am J Physiol. 1999;276(5):L835-43.

日本呼吸器学会. 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2025

長谷川直樹, 森本耕三. 気管支拡張症 Up to Date. 南江堂. 2022

丸毛聡. 気管支拡張症に対する抗菌薬吸入療法の可能性. 呼吸器ジャーナル. 2024; 72(2): 243-249.