ブレンソカチブ水和物（INS1007）

第 2 部（モジュール 2）
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

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 7
1. 背景及び概要 10
1.1. ブレンソカチブ製剤開発の概要 10
1.1.1. 原薬 10
1.1.1.1. 化学名及び構造 10
1.1.1.2. 原薬の溶解性 10
1.1.2. 製剤 11
1.1.2.1. 開発早期の製剤 11
1.1.2.2. 開発後期の製剤 11
1.1.3. 製剤の *In vitro* 溶出試験 15
1.1.3.1. 溶出試験法 15
1.1.3.2. *In vitro* 溶出試験の結果 15
1.1.3.3. 錠剤の溶出プロファイルの比較 15
1.2. *In vitro* 膜透過性試験 19
1.3. 生物学的分析法のバリデーションの概要 19
1.3.1. ブレンソカチブ濃度を測定する生物学的分析法 27
1.3.2. ヒト血漿中バイオマーカー活性分析法 27
1.3.3. ヒト喀痰及び白血球ペレットにおけるバイオマーカー活性分析法 27
1.3.3.1. ELISA 法による検査キットを用いた好中球セリンプロテアーゼ分析 27
1.3.3.2. 酵素反応速度分析法を用いた好中球セリンプロテアーゼ解析 28
1.3.4. 代謝物であるチオシアン酸塩を測定する生物学的分析法 29
2. 個々の試験結果の要約 30
2.1. D6190C00001 試験 30
2.2. D6190C00003 試験 32
2.3. INS1007-101 試験 32
2.4. INS1007-102 試験 33
2.5. INS1007-103 試験 33
2.6. INS1007-104 試験 34
2.7. INS1007-105 試験 35
2.8. INS1007-106 試験 35
2.9. INS1007-109 試験 36
2.10. INS1007-110 試験 36
2.11. ICPD 00664-1 39
2.12. ICPD 00750-1 40
2.13. IMB/1/D 42
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 44
3.1. *In vitro* での溶出性の比較 44
3.2. 全身曝露データの比較 44
3.2.1. 絶食条件下での経口吸収及びバイオアベイラビリティ 44
3.2.2. 健康被験者における用量で正規化した C_{max} 及び AUC 45
3.2.3. 製剤組成の影響 47

3.2.3.1. 第 II 相試験用錠剤と第 III 相試験用錠剤の相対バイオアベイラビリティ 48
3.2.3.2. 経口液剤と錠剤の相対バイオアベイラビリティ 49
3.2.4. 食事及び胃内 pH の影響 49
3.3. 結論 50
4. 付録 52
4.1. 薬物動態の分析法 55
4.1.1. 生物学的分析法のライフサイクルの情報 – 薬物動態 55
4.1.2. 分析法の性能の概要 – 薬物動態 60
4.1.3. 分析法の変更及び相互検証結果の要約 85
4.2. 代謝物の分析法 87
4.2.1. 生物学的分析法のライフサイクルの情報 – 代謝物 87
4.2.2. 分析法の性能の要約 – 代謝物 89
4.3. 薬力学の分析法 99
4.3.1. 生物学的分析法のライフサイクルの情報 – 薬力学 99
4.3.2. 分析法の性能の概要 – 薬力学 106

表目次

表 1: ブレンソカチブ経口液剤の処方成分 11
表 2: 臨床試験で使用したブレンソカチブ錠製剤 12
表 3: 臨床試験で使用したロットの溶出試験結果 16
表 4: 薬物動態試験 21
表 5: 代謝物測定試験 23
表 6: 薬力学的試験 24
表 7: 健康被験者に対して絶食条件下又は食事条件下で液剤を単回投与したときのブレンソカチブの曝露パラメータ（D6190C00001 試験、パート 1b） 31
表 8: 白人被験者及び日本人被験者におけるブレンソカチブの第 II 相試験用錠剤の曝露に対する食事の影響の統計解析（INS1007-101 試験、パート B） 33
表 9: 健康被験者におけるブレンソカチブ第 III 相試験用錠剤の単回投与後のエソメプラゾール 40 mg 併用有無別のブレンソカチブの曝露パラメータ（INS1007-106 試験、パート 2） 36
表 10: 健康被験者を対象に第 III 相試験用錠剤又は小児用経口液剤を単回投与したときのブレンソカチブの薬物動態パラメータの平均値（SD）（INS1007-110 試験、PK 解析対象集団） 38
表 11: 健康被験者を対象にブレンソカチブ小児用経口液剤を単回投与したときの第 III 相試験用錠剤に対する相対バイオアベイラビリティ 38
表 12: 定常状態でのベイズの事後曝露推定値を用いたバイオアベイラビリティ／生物学的同等性評価 39
表 13: ベイズの事後曝露推定値を用いたバイオアベイラビリティ／生物学的同等性評価 41
表 14: 健康被験者に対して異なる胃内 pH 値でブレンソカチブ 40 mg を単回経口投与したときの曝露量の PBPK モデリング予測平均値（CV%） 43
表 15: 健康被験者における絶食条件下でのブレンソカチブの経口吸収及びバイオアベイラビリティのパラメータ 44
表 16: 健康被験者にブレンソカチブを単剤投与したときのブレンソカチブの経口吸収率及び用量 46
表 17: 健康被験者を対象に絶食条件下で単回投与したときのブレンソカチブの相対バイオアベイラビリティ（INS1007-104 試験と INS1007-101 試験の比較） 48
表 18: 嚢胞性線維症の被験者（INS1007-211 試験）及び白人の健康被験者（INS1007-101 試験）における定常状態の C_{max} 及び AUC_{τ} の併合データに基づく相対バイオアベイラビリティ 49
表 19: ブレンソカチブフィルムコーティング錠の処方成分 53
表 20: ヒト血漿中の薬物動態 – INS1007/AZD7986（ブレンソカチブ） 55
表 21: ヒト尿中の薬物動態 – INS1007/AZD7986（ブレンソカチブ） 58
表 22: ヒト血漿中の薬物動態 – Covance/Labcorp Harrogate（8309775）での AZD7986（ブレンソカチブ） 60
表 23: ヒト血漿中の薬物動態 - KCAS（VISMN1700P1）での INS1007（ブレンソカチブ） 65
表 24: ヒト血漿中の薬物動態 – Labcorp Madison（8462136）での INS1007（ブレンソカチブ） 71
表 25: ヒト尿中の薬物動態 – Covance/Labcorp Harrogate（8309776）での AZD7986（ブレンソカチブ） 78

表 26: ヒト尿中の薬物動態 – Labcorp Madison（8462135）での INS1007（ブレンソカチブ）..... 81
表 27: KCAS（VISMN1700P1）と Labcorp（8309775/8462136）間の相互検証..... 85
表 28: ヒト血漿中のチオシアン酸塩 – LC-MS/MS 法..... 87
表 29: Alliance Pharma（2206017）でのヒト血漿中のチオシアン酸塩..... 89
表 30: Resolian（旧 Alliance Pharma）（V2304024）でのヒト血漿中のチオシアン酸塩..... 95
表 31: ヒト血中及び喀痰中の薬力学 – 好中球エラスターゼ..... 99
表 32: ヒト血中及び喀痰中の薬力学 – プロテイナーゼ 3..... 102
表 33: ヒト血中及び喀痰中の薬力学 – カテプシン G..... 104
表 34: ヒト血漿中の薬力学 – AstraZeneca（SBM0129VAL）での好中球エラスターゼの測定..... 106
表 35: リガンド結合アッセイによるヒト血中及び喀痰中の薬力学 – KCAS（QISMN1701X1/S1）での好中球エラスターゼの測定..... 109
表 36: ヒト血中の薬力学 – Insmed（RES-00478）での探索的な好中球エラスターゼの測定..... 112
表 37: ヒト血中の薬力学 – NJH（CL-VAR-030）での好中球エラスターゼの測定..... 113
表 38: 酵素アッセイによるヒト喀痰中の薬力学 – Resolian（Q2301056）での好中球エラスターゼの測定..... 117
表 39: 酵素アッセイによるヒト喀痰中の薬力学 – Resolian（2211009）での好中球エラスターゼの測定..... 120
表 40: リガンド結合アッセイによるヒト血中及び喀痰中の薬力学 – KCAS（QISMN1701X2/S2）でのプロテイナーゼ 3 の測定..... 123
表 41: ヒト血中の薬力学 – Insmed（RES-00478）での探索的なプロテイナーゼ 3 の測定126
表 42: ヒト血中の薬力学 – NJH（CL-VAR-031）でのプロテイナーゼ 3 の測定..... 127
表 43: 酵素アッセイによるヒト喀痰中の薬力学 – Resolian（Q2301057）でのプロテイナーゼ 3 の測定..... 131
表 44: 酵素アッセイによるヒト喀痰中の薬力学 – Resolian（2303015）でのプロテイナーゼ 3 の測定..... 134
表 45: リガンド結合アッセイによるヒト血中及び喀痰中の薬力学 – KCAS（QISMN1701X4）でのカテプシン G の測定..... 137
表 46: ヒト血中（白血球）の薬力学 – NJH（CL-VAR-029）でのカテプシン G の測定... 140
表 47: 酵素アッセイによるヒト喀痰中の薬力学 – Resolian（Q2301058）でのカテプシン G の測定..... 144
表 48: 酵素アッセイによるヒト喀痰中の薬力学 – Resolian（2303055）でのカテプシン G の測定..... 147

図目次

図 1: ブレンソカチブ水和物の化学構造 10
図 2: 健康被験者を対象に第 III 相試験用錠剤又は小児用経口液剤の経口投与したときのブレンソカチブ血漿中濃度の平均値（＋SD）の推移（INS1007-110 試験、PK 解析対象集団） 37
図 3: シミュレーションしたバイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験による C_{max} 及び AUC_{24} の予測値（GMR 及び 90% CI） 40
図 4: 第 II 相及び第 III 相試験用製剤間のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性のシミュレーション試験から得られた C_{max} 及び AUC_{24} の予測値（GMR 及び 90% CI） 42

用語及び略語一覧

用語及び略語	説明
AUC	area under the concentration-time curve, 濃度-曲線下面積
AUC/D	area under the plasma concentration-time curve divided by the dose administered, 投与量で除算した 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-曲線下面積
AUC_{24}／AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours or area under the plasma concentration-time curve for QD dosing; see also AUC_{τ}, 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度-曲線下面積、又は QD 投与時の血漿中濃度-曲線下面積（AUC_{τ}も参照のこと）
AUC_{72}／AUC_{0-72}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 72 hours, 0 時間から投与後 72 時間までの血漿中濃度-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_{∞}/D	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity divided by the dose administered, 投与量で除算した 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-曲線下面積
AUC_{last}	area under plasma concentration-time curve from time zero to the time of last quantifiable analyte concentration, 0 時間から最終測定可能濃度時間までの血漿中濃度-曲線下面積
AUC_{τ}	area under the plasma concentration-time curve from time curve during a dosing interval (τ) at steady-state; $AUC_{\tau} = AUC_{0-24}$, 定常状態における投与間の血漿中濃度-曲線下面積（AUC_{0-24}に同じ）
AUC/D	area under the plasm concentration-time curve divided by the dose administered, 投与量で除算した血漿中濃度-曲線下面積
BA	Bioavailability, バイオアベイラビリティ
BCS	Biopharmaceutics Classification System
BE	Bioequivalence, 生物学的同等性
BSA	bovine serum albumin
Caco-2	cancer coli, "colon cancer", ヒト結腸癌由来
CatG	cathepsin-G, カテプシン G
CF	cystic fibrosis, 嚢胞性線維症
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, 嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子
CI	confidence interval, 信頼区間
CL/F	total clearance after extravascular administration, 血管外投与後の総クリアランス
CL_{cr}; CLCR	creatinine clearance, クレアチニンクリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration, 最高血漿中濃度
C_{max}/D	observed maximum plasma concentration divided by the dose administered, 投与量で除算した最高血漿中濃度
CV	coefficient of variation, 変動係数

用語及び略語	説明
CYP3A4	cytochrome P450 3A4, チトクローム P450 3A4
ECL	electrochemiluminescence
eCTD	Electronic Common Technical Document
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay, 酵素免疫測定法
fa	fraction of absorbed brensocatib, ブレンソカチブの吸収率
FDA	U.S. Food and Drug Administration, 米国食品医薬品局
FOCE	first-order conditional estimation, 一次条件付き推定
GMR	geometric mean ratio, 幾何平均比
HPLC	High-performance liquid chromatography
HQC	high quality control
HRP	horseradish peroxidase, ホースラディッシュペルオキシダーゼ
ISR	incurred sample re-analysis
K_2EDTA	potassium salt of ethylenediaminetetraaceticacid (anticoagulant)
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry, 液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification, 定量下限
LQC	low quality control
MQC	medium quality control
MRDs	minimum required dilutions
N; n	number of participants
NA	not applicable
NE	neutrophil elastase, 好中球エラスターゼ
NSP	neutrophil serine protease, 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
Papp	apparent permeability coefficient, 見かけの透過係数
PC-VPC	prediction-corrected visual predictive check, 予測値で補正された視覚的事後予測性能評価
PD	pharmacodynamic(s), 薬力学
Pgp	P-glycoprotein, P 糖蛋白
PL	parameter logistic
PPK	population pharmacokinetic(s), 母集団薬物動態
PK	pharmacokinetic(s), 薬物動態
pKa	negative log of the acid dissociation constant, 酸解離定数
PR3; Pr-3	proteinase 3, プロテイナーゼ 3
QD	every day; daily, 1 日 1 回

用語及び略語	説明
QT	duration of ventricular depolarization and subsequent repolarization, 心室の脱分極とそれに続く再分極の持続時間, QT
RT	room temperature
T_{max}	time to reach maximum concentration, 最高血漿中濃度到達時間
ULOQ	upper limit of quantitation
USP	United States Pharmacopeia, 米国薬局方
V_d/F	apparent volume of distribution during the terminal phase, 終末相の見かけの分布容積
WBC	white blood cell, 白血球

1. 背景及び概要

ブレンソカチブ水和物（以下、ブレンソカチブ原薬又はブレンソカチブ）は、「AZD7986」の成分記号で経口投与用液剤として開発され、AstraZeneca が実施した非臨床試験及び第 I 相臨床試験で使用された。インスメッド米国本社が開発し、その後の臨床試験では錠剤を使用した。

本モジュールでは、製剤開発、錠剤の *in vitro* での溶出試験、第 I 相、第 II 相及び第 III 相臨床試験で用いた生物学的分析法、健康被験者におけるブレンソカチブの経口吸収及びバイオアベイラビリティ（BA）の特性を概説する。

1.1. ブレンソカチブ製剤開発の概要

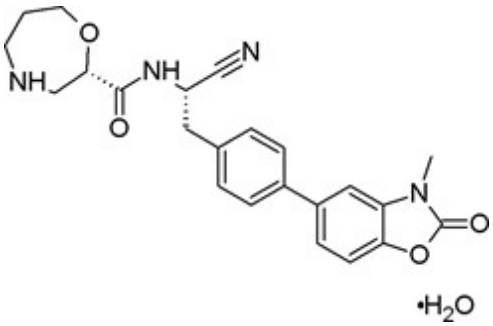
1.1.1. 原薬

1.1.1.1. 化学名及び構造

化学名： (2S)-N-{(1S)-1-cyano-2-[4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl) phenyl] ethyl}-1,4-oxazepane-2-carboxamide monohydrate

ブレンソカチブ水和物の化学構造を図 1 に示す。

図 1: ブレンソカチブ水和物の化学構造



Source: Module 3.2.S.1.2

分子式：$C_{23}H_{24}N_4O_4 \cdot H_2O$

分子量：438.48 g/mol

ブレンソカチブ原薬の命名法及び物理的特性のそれぞれを Module 3.2.S.1.1 及び Module 3.2.S.1.3 に示す。

1.1.1.2. 原薬の溶解性

ブレンソカチブ原薬の酸解離定数（pKa）は 8.1 であり、溶解性は pH に依存する。ブレンソカチブ原薬の溶解度は、水性溶媒及び有機溶媒で検討した。溶解性に関する詳細情報は Module 3.2.S.1.3 に記載されている。

1.1.2. 製剤

1.1.2.1. 開発早期の製剤

第 I 相 D6190C00001 試験及び D6190C00003 試験で使用した製剤処方は、濃度範囲 1 ～ 50 mg/mL のブレンソカチブの水性の経口液剤であり、溶媒は[redacted] の[redacted]である。この経口液剤はその後開発していない。ブレンソカチブ経口液剤の処方成分を表 1 に示す。

表 1: ブレンソカチブ経口液剤の処方成分

Component	Quantity (per mL)	Function
Brensocatib	1 to 50 mg/mL	API
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Source: Module 3.2.P.2.2
API = active pharmaceutical ingredient, [redacted].

1.1.2.2. 開発後期の製剤

原薬が即放性経口固形製剤に適した物理的、生物薬剤学的及び化学的特性を有することから、更なる臨床開発のために錠剤が選択された。臨床試験で使用されたブレンソカチブ錠は、ブレンソカチブ原薬として 10 mg、15 mg、25 mg 又は 40 mg を含有する円形、両凸、[redacted]のフィルムコーティング錠である。本製剤は水性溶媒中で速い溶出性を示す。ブレンソカチブ錠の処方成分を表 19 に示す。

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内核錠の組成、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[redacted]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。

表 2: 臨床試験で使用したブレンソカチブ錠製剤

Study ID	Title	Tablet Strength (Manufacturer)	Batch Number (Tablet Strength); Date of Manufacture
INS1007-101	A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single and Multiple Doses and the Open-Label Food Effect of a Single Dose of INS1007 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects	10 mg [redacted] FCT ([redacted], Sweden) 15 mg [redacted] FCT ([redacted], Sweden) 25 mg [redacted] FCT ([redacted], Sweden)	[redacted] (10 mg); DOM = 11 OCT 2016 [redacted] (15 mg); DOM = 07 MAR 2018 [redacted] (25 mg); DOM = 14 JUN 2016
INS1007-102	A Phase 1, Open-Label, Single Dose Parallel-Group Study of Brensocatib Following a Single Oral Administration in Subjects with or Without Renal Impairment	25 mg [redacted] FCT ([redacted], Canada)	[redacted] (25 mg); DOM = 23 JUL 2020
INS1007-104	A Two-part, Phase I, Double-blind, Placebo- and Positive-controlled Crossover Study to Investigate the Effects of Brensocatib on QT Interval in Healthy Subjects	40 mg [redacted] FCT ([redacted], Canada)	[redacted] (40 mg); DOM = 27 APR 2020
INS1007-105	An Open-label, Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of a Single Dose of Brensocatib in Subjects with Normal Hepatic Function and Subjects with Hepatic Impairment	25 mg [redacted] FCT ([redacted], Canada)	[redacted] (25 mg); DOM = 16 MAR 2022
INS1007-106	A Phase 1, Open-label, Fixed Sequence Study to Assess the Pharmacokinetics of Brensocatib when Administered Alone and With Multiple Doses of Rifampin (CYP3A Inducer) or Esomeprazole (Proton Pump Inhibitor) in Healthy Subjects	25 mg [redacted] FCT ([redacted], Canada)	[redacted] (25 mg); DOM = 03 OCT 2022
INS1007-109	A Phase 1, Open-label, Fixed sequence Study to Investigate the Effect of Clarithromycin, a Strong CYP3A4 Inhibitor, on Brensocatib Pharmacokinetics in Healthy Subjects	25 mg [redacted] FCT ([redacted], Canada)	[redacted] (25 mg); DOM = 03 OCT 2022
INS1007-110	A Phase 1, Open Label, Randomized, Two Period Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of Brensocatib Pediatric Oral Solution to Oral Tablets Following Single Oral Doses in Healthy Subjects	25 mg [redacted] FCT ([redacted], Canada)	[redacted] (25 mg); DOM = 03 OCT 2022

Study ID	Title	Tablet Strength (Manufacturer)	Batch Number (Tablet Strength); Date of Manufacture
INS1007-201	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-Center Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of INS1007 Administered Once Daily for 24 Weeks in Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis	10 mg [redacted] FCT ([redacted], Sweden) 25 mg [redacted] FCT ([redacted], Sweden)	[redacted] (10 mg); DOM = 11 OCT 2016 [redacted] (25 mg); DOM = 14 JUN 2016 [redacted] (25 mg); DOM = 07 MAR 2018
INS1007-211	A Phase 2a, Single-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Brensocatib Tablets in Adults with Cystic Fibrosis	10 mg [redacted] FCT ([redacted], Canada) 25 mg [redacted] FCT ([redacted], Canada) 40 mg [redacted] FCT ([redacted], Canada)	[redacted] (10 mg); DOM = 12 JAN 2022 [redacted] (10 mg); DOM = 07 DEC 2020 [redacted] (25 mg); DOM = 16 MAR 2022 [redacted] (25 mg); DOM = 23 JUL 2020 [redacted] (40mg); DOM = 09 FEB 2021 [redacted] (40 mg); DOM = 27 APR 2020

Study ID	Title	Tablet Strength (Manufacturer)	Batch Number (Tablet Strength); Date of Manufacture
INS1007-301	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Brensocatib Administered Once Daily for 52 Weeks in Subjects with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis – The ASPEN Study	10 mg [redacted] FCT ([redacted], Canada) 25 mg [redacted] FCT ([redacted], Canada)	[redacted] (10 mg); DOM = 26 APR 2020 [redacted] (10 mg); DOM = 08 FEB 2021 [redacted] (10 mg); DOM = 10 MAY 2021 [redacted] (10 mg); DOM = 15 MAR 2022 [redacted] (10 mg); DOM = 03 OCT 2022 [redacted] (10 mg); DOM = 07 DEC 2020 [redacted] (25 mg); DOM = 13 FEB 2020 [redacted] (25 mg); DOM = 24 JUL 2020 [redacted] (25 mg); DOM = 13 JUL 2021 [redacted] (25 mg); DOM = 13 JAN 2022 [redacted] (25 mg); DOM = 16 MAR 2022 [redacted] (25 mg); DOM = 03 OCT 2022

Source: Module 3.2.P.2.2 and Module 3.2.P.5.4
FCT = Film-coated tablet, DOM = Date of Manufacturer.

1.1.3. 製剤の *In vitro* 溶出試験

1.1.3.1. 溶出試験法

ブレンソカチブ錠の溶出試験法は米国薬局方（USP）収載の <711> Dissolution に従って開発された。当該試験法は、Module 3.2.P.5.2 の溶出試験法に記載したとおり、[redacted] の [redacted] mL、[redacted] rpm の条件で USP Apparatus II を用いて試験し、[redacted] 分後にサンプリングする方法である。溶出性の規格は Module 3.2.P.5.1 に記載した。

1.1.3.2. *In vitro* 溶出試験の結果

臨床試験で使用した全ロットの溶出試験結果を表 3 に示す。これらの結果は、[redacted] 分時点の規格である Q = [redacted]%を満たしており、ブレンソカチブフィルムコーティング錠が即放性経口製剤であることを裏付けるものであった。また、これらの臨床試験での使用ロットの溶出試験結果は、Module 3.2.P.5.4 及び Module 3.2.P.8.1 に示すとおり、市販予定製剤のバッチ溶出性と同程度であった。

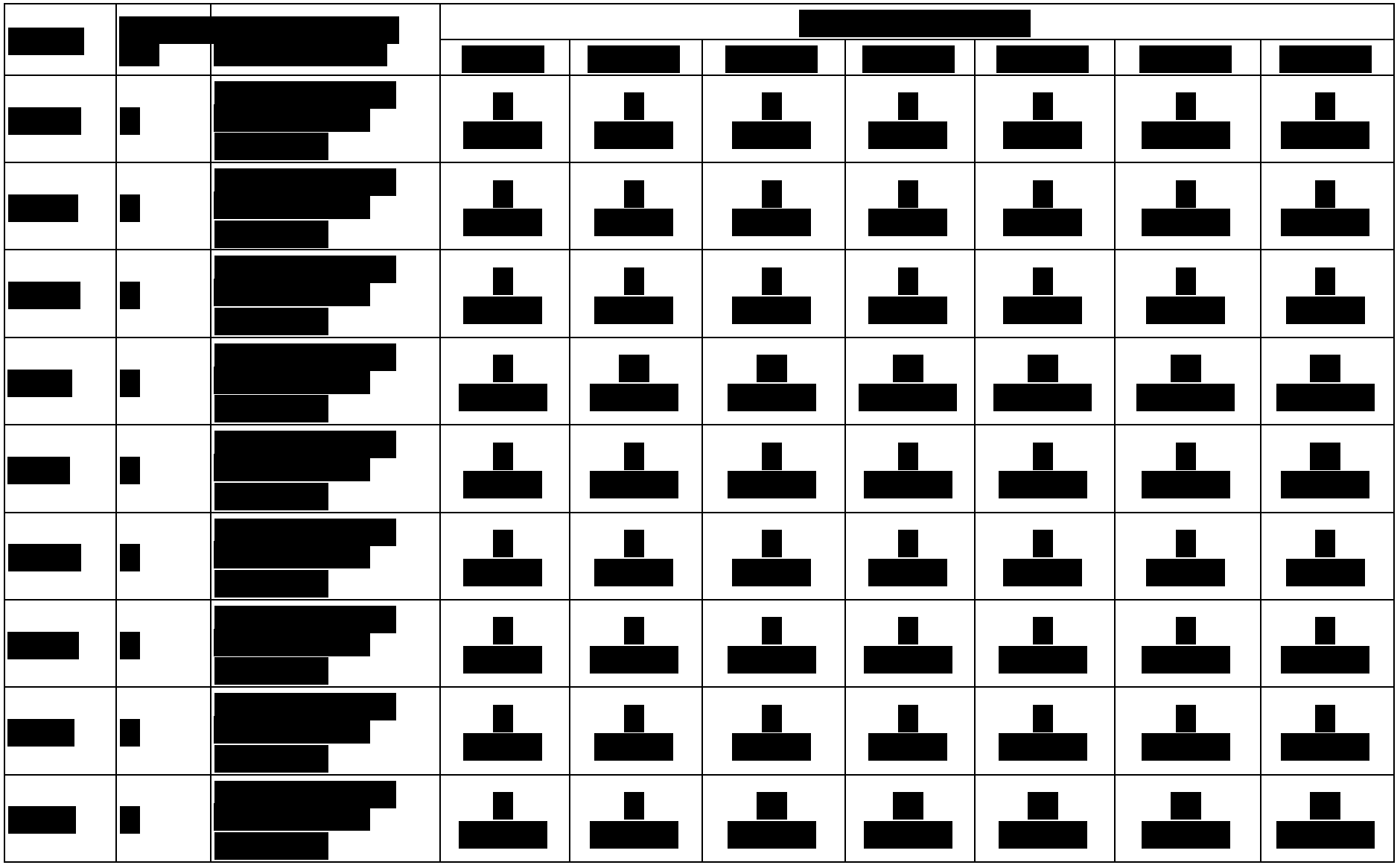
1.1.3.3. 錠剤の溶出プロファイルの比較

第 II 相試験用及び第 III 相試験用のフィルムコーティング錠について、pH 1.2、4.5 及び 6.8 での溶出データを用いて比較した。溶出プロファイルは pH 1.2 及び 4.5 では同等であったが、pH 6.8 では同等とはいえない結果になった。しかしながら、米国 FDA の Immediate Release Solid Oral Dosage Forms; Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation, November, 1995（SUPAC-IR ガイダンス）における [redacted] に基づくと pH 1.2 で複数点の溶出プロファイルについて溶出の同等性を示せば良いとされていることから、第 II 相試験用及び第 III 相試験用錠剤の溶出プロファイルは同等と考えられた。詳細は Module 3.2.P.2.2 に示す。

第 III 相試験用及び市販予定のフィルムコーティング錠の溶出データは、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号 別紙 3）に基づき、pH 1.2、4.5 及び 6.8、並びに[redacted]で比較した。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の比較により、両錠剤は同等であることが示された。詳細は Module 3.2.P.2.2 に示す。

表 3:　　臨床試験で使用したロットの溶出試験結果

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]							
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Source: Module 3.2.P.2.2 and Module 3.2.P.5.4

[redacted], NT = Not tested.

1.2. *In vitro* 膜透過性試験

ブレンソカチブの膜透過性をヒト結腸癌由来細胞（Caco-2 細胞）の単層膜を用いて評価した。Caco-2 細胞の単層膜を用いた 1 つ目の試験では、ブレンソカチブ濃度 5 µM で、加湿インキュベーター内で 5% CO_2 とともに 37°C で 120 分間透過させた後、頂端膜側から基底膜側への見かけの透過性［見かけの透過係数（P_{app}）$_{, a-b}$］又は基底膜側から頂端膜側への見かけの透過性（$P_{app, b-a}$）を測定した。

透過性試験用緩衝液は、pH 7.4 で 10 mM N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸及び 15 mM グルコースと、1% ウシ血清アルブミンで構成された。各単層の完全性は、透過終了時の Lucifer Yellow の透過性により検討した（P_{app}：0.8×10^{-6} cm/s 以下）。

平均 $P_{app, a-b}$ は 7.14×10^{-6} cm/s、平均 $P_{app, b-a}$ は 23.9×10^{-6} cm/s であり、$P_{app, a-b}$ と $P_{app, b-a}$ の比（efflux ratio）は 3.35 であった。透過性データから、ブレンソカチブは膜透過性の高い薬剤であり、その経口吸収は排出トランスポーターの影響を受ける可能性があることが示された（試験番号 ER20191540）。

Caco-2 細胞の単層膜を用いた 2 つ目の試験では、ブレンソカチブ濃度 10 µM で、加湿インキュベーター内で 5% CO_2 とともに 37°C で 120 分間インキュベートした後に $P_{app, a-b}$ 及び $P_{app, b-a}$ を測定した。

透過性試験用緩衝液は、炭酸水素ナトリウムを添加したハンクス平衡塩溶液を用いた。低透過性及び高透過性の対照としてラニチジン（10 µM）及びワルファリン（10 µM）を用いて各単層膜の機能を確認したところ、結果は予測されたとおりであった。

平均 $P_{app, a-b}$ は 9.03×10^{-6} cm/s、平均 $P_{app, b-a}$ は 34.9×10^{-6} cm/s であり、efflux ratio は 3.86 であった。透過性データから、ブレンソカチブは膜透過性の高い薬剤であり、その経口吸収は排出トランスポーターの影響を受ける可能性があることが示された（試験番号 BJAA-0002-DV-PB）。

その他の膜透過性に関する情報は、Module 2.6.4 [3.1 項]に記載されている。

消化管におけるブレンソカチブの高い溶解性、Caco-2 単層における高い膜透過性、並びにラット（75%）及びイヌ（92%）における高い経口バイオアベイラビリティ（BA）に基づくと、ブレンソカチブは Biopharmaceutics Classification System（BCS）クラス I に分類される化合物の特徴を有する。

1.3. 生物学的分析法のバリデーションの概要

生物学的分析法のバリデーション、並びに関連する分析範囲、定量下限（LLOQ）、品質管理性能及び臨床試験を表 4、表 5 及び表 6 に示す。すべての生物学的分析法及び関連するライフサイクルの情報の完全な概要を 4 項に示す。

ブレンソカチブ（AZD7986 及び INS1007 としても表記される）の血漿中濃度の定量として 2 つの生物学的分析法を、尿中濃度の定量として 1 つの生物学的分析法を、異なる検査機関で確立

した。濃度データの一貫性を確保するため、すべての液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法は十分に検証及び相互検証された。

初期の臨床試験において同定されたブレンソカチブの唯一の主代謝物であるチオシアン酸塩の解析用に探索的 LC-MS/MS 法を開発し、適格性を確認した。その後、この方法を検証し、第 II 相及び第 III 相試験において、チオシアン酸塩に関連する可能性のある有害事象が認められた患者に対して、関連する可能性のある有害事象のモニタリングのために使用した。

臨床試験全体を通して、NSP（好中球セリンプロテアーゼ）の定量に様々な生物学的分析法を使用した。D6190C00001 試験では、半定量的な検証済みの生物学的分析法を用いて血漿中の好中球エラスターゼ（NE）活性を解析した。

INS1007-201 試験では、比色定量による酵素免疫測定法（ELISA）の適格な検査キットを用いて、喀痰中の活性型 NE、プロテイナーゼ 3（PR3）及びカテプシン G（CatG）濃度を測定し、反応速度に基づく酵素活性測定法により白血球ペレット中の活性型 NE 及び PR3 が分析された。INS1007-211 試験及び INS1007-301 試験では、反応速度に基づく酵素活性測定法により喀痰中及び白血球ペレット中の活性型 NE、PR3 及び CatG 濃度を測定した。

表 4:　　薬物動態試験

Analyte	Bioanalytical Validation Study Number	Matrix	Bioanalytical Site	Analytical Range (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	QC Performance: %bias	QC Performance: CV%	Clinical Study Number
AZD7986 (brensocatib)	8309775	K_2EDTA Plasma	[redacted], UK	0.841 to 841 (2 to 2000 nmol/L)	0.841	Intra-assay: -8.0 to -6.5% (LLOQ), -5.6 to 3.3% (above LLOQ); Inter-assay: -7.5% (LLOQ), -3.8 to 1.0% (above LLOQ)	Intra-assay: 4.6 to 8.4% CV (LLOQ), 1.0 to 5.3% CV (above LLOQ); Inter-assay: 6.2% CV (LLOQ), 2.5 to 4.1% CV (above LLOQ)	D6190C00001 D6190C00003
INS1007 (brensocatib)	VISMN1700 P1	K_2EDTA Plasma	[redacted], USA	0.250 to 150	0.250	Intra-assay: -4.0 to 2.4% (LLOQ), -4.1 to 0.8% (above LLOQ); Inter-assay: -1.4% (LLOQ), -2.7 to 0.3% (above LLOQ)	Intra-assay: 4.5 to 6.2% CV (LLOQ), 1.4 to 7.3% CV (above LLOQ); Inter-assay: 5.9% CV (LLOQ), 2.0 to 5.7% CV (above LLOQ)	INS1007-101 INS1007-102 INS1007-201 INS1007-211 INS1007-301
INS1007 (brensocatib)	8462136	K_2EDTA Plasma	[redacted], USA	0.841 to 841	0.841	Intra-assay: -2.0% (LLOQ), -4.5 to 2.1% (above LLOQ)	Intra-assay: 5.1% CV (LLOQ), 2.1 to 4.7% CV (above LLOQ)	INS1007-103 INS1007-104 INS1007-105 INS1007-106 INS1007-109 INS1007-110

Analyte	Bioanalytical Validation Study Number	Matrix	Bioanalytical Site	Analytical Range (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	QC Performance: %bias	QC Performance: CV%	Clinical Study Number
AZD7986 (brensocatib)	8309776	Urine	[redacted], UK	42.0 to 42000 (100 to 100000 nmol/L)	42.0	Intra-assay: -5.6 to -1.0% (LLOQ), -3.9 to 5.8% (above LLOQ); Inter-assay: -4.4% bias (LLOQ), -2.5 to 3.8% (above LLOQ)	Intra-assay: 3.5 to 7.4% CV (LLOQ), 1.2 to 4.8% CV (above LLOQ); Inter-assay: 6.8% CV (LLOQ), 2.9 to 3.6% CV (above LLOQ)	D6190C00001
INS1007 (brensocatib)	8462135	Urine	[redacted], USA	42.0 to 42000	42.0	Intra-assay: -5.2% (LLOQ), -0.6 to 9.0% (above LLOQ) Additional Intra-assay (Amendment 1): -3.0 to 8.7 % bias	Intra-assay: 7.1% CV (LLOQ), 2.3 to 5.5% CV (above LLOQ)	INS1007-103 INS1007-105

Source: Section 4.1

LLOQ = lower limit of quantification, QC = quality control, CV = coefficient of variation, K_2EDTA = potassium salt of ethylenediaminetetraacetic acid (anticoagulant).

表 5:　　代謝物測定試験

Analyte	Bioanalytical Validation Study Number	Matrix	Bioanalytical Site	Analytical Range (µg/mL)	LLOQ (µg/mL)	QC Performance: %bias	QC Performance: CV%	Clinical Study Number
Thiocyanate	2206017	K_2EDTA Plasma	[redacted], USA	Original range: 0.500 to 30.0; Final range: 0.200 to 20.0	0.200	Artificial plasma: 94.0 to 106.8% accuracy (original range), 96.1 to 100.6% accuracy (final range); Human plasma: 99.3 to 109.7% accuracy (original range), 98.9 to 104.6% accuracy (final range)	Artificial plasma: ≤ 5.7% CV (original range), ≤ 2.76% CV (final range); Human plasma: ≤ 2.6% CV (original range), ≤ 1.86% CV (final range)	INS1007-102 INS1007-104 INS1007-105 INS1007-201
Thiocyanate	V2304024	K_2EDTA Plasma	[redacted], USA	0.200 to 20.0	0.200	0.9 to 9.7% bias (LLOQ-QC, LQC in artificial human plasma; MQC, HQC in human plasma)	≤ 6.8% CV (LLOQ-QC, LQC in artificial human plasma; MQC, HQC in human plasma)	INS1007-301

Source: Section 4.2

CV = coefficient of variation, HQC = high quality control, K_2EDTA = potassium salt of ethylenediaminetetraacetic acid (anticoagulant), LLOQ = lower limit of quantification, LQC = low quality control, MQC = medium quality control, QC = quality control.

表 6:　　薬力学的試験

Analyte	Bioanalytical Study Validation Number	Matrix	Bioanalytical Site	Assay Type	Analytical Range (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	Clinical Study Number
NE	SBM0129VAL	Plasma	[redacted], UK	Activity assay (semi-quantitative)	NA (no quantitation)	NA (no quantitation)	D6190C00001
NE	QISMN1701X1/S1	Blood / WBC pellet; Sputum	[redacted], USA	Kit-based colorimetric ELISA method	15.625 to 1000 ng/mL	31.25 ng/mL in buffer	INS1007-201 (sputum only[1)])
NE	n/a[2)]	Blood / WBC pellet	Insmed, USA	Kinetic enzyme activity assay	15.625 to 1000 ng/mL	15.625 ng/mL in buffer 175.8 ng/mL in blood	INS1007-201
NE	CL-VAR-030	Blood / WBC pellet	[redacted], USA	Kinetic enzyme activity assay	7.8125 to 500 ng/mL	7.812 / 15.625 ng/mL in buffer; 87.9 / 175.8 ng/mL in blood	INS1007-211 INS1007-301
NE	Q2301056	Sputum	[redacted], USA	Kinetic enzyme activity assay	0.0078125 to 1 ng/µL	0.015625 ng/µL in buffer; 4 ng/µL in sputum	INS1007-211
NE	2211009	Sputum	[redacted], USA	Kinetic enzyme activity assay	15.625 to 1000.00 ng/mL	31.25 ng/mL in buffer; 8 µg/mL in sputum	INS1007-301
PR3	QISMN1701X2/S2	Blood / WBC pellet; Sputum	[redacted], USA	Kit-based colorimetric ELISA method	7.81 to 500 ng/mL	7.81 ng/mL in buffer	INS1007-201 (sputum only[1)])

Analyte	Bioanalytical Study Validation Number	Matrix	Bioanalytical Site	Assay Type	Analytical Range (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	Clinical Study Number
PR3	n/a[2)]	Blood / WBC pellet	Insmed, USA	Kinetic enzyme activity assay	7.8125 to 500 ng/mL	7.8125 ng/mL in buffer 87.9 ng/mL in blood	INS1007-201
PR3	CL-VAR-031	Blood / WBC pellet	[redacted], USA	Kinetic enzyme activity assay	7.8125 to 500 ng/mL	7.812 / 15.625 ng/mL in buffer; 87.9 / 175.8 ng/mL in blood	INS1007-211 INS1007-301
PR3	Q2301057	Sputum	[redacted], USA	Kinetic enzyme activity assay	0.0078125 to 1 ng/µL	0.015625 ng/µL in buffer; 5 ng/µL in sputum	INS1007-211
PR3	2303015	Sputum	[redacted], USA	Kinetic enzyme activity assay	7.81 ng/mL to 1000 ng/mL	15.63 ng/mL in buffer; 500 ng/mL in sputum	INS1007-301
CatG	QISMN1701X4	Blood / WBC pellet; Sputum	[redacted], USA	Kit-based colorimetric ELISA method	0.977 to 62.5 ng/mL	0.977 ng/mL in buffer	INS1007-201 (sputum only[1)])
CatG	CL-VAR-029	Blood / WBC pellet	[redacted], USA	Kinetic enzyme activity assay	15.625 to 1000 ng/mL	15.625 / 31.25 ng/mL in buffer; 70.3 / 140.6 ng/mL in blood	INS1007-211 INS1007-301
CatG	Q2301058	Sputum	[redacted], USA	Kinetic enzyme activity assay	0.0625 to 8 ng/µL	0.125 ng/µL in buffer; 4 ng/µL in sputum	INS1007-211

Analyte	Bioanalytical Study Validation Number	Matrix	Bioanalytical Site	Assay Type	Analytical Range (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	Clinical Study Number
CatG	2303055	Sputum	[redacted], USA	Kinetic enzyme activity assay	15.63 ng/mL to 2000.00 ng/mL	31.25 ng/mL in buffer; 8µg/mL in sputum	INS1007-301

Source: Section 4.3

1) Sample analysis of white blood cell (WBC) pellets from Study INS1007-201 at [redacted] was discontinued and unprocessed WBC pellet samples were analyzed for NE and PR3 by the Sponsor using exploratory kinetic enzyme assays.

2) Method information for exploratory NE and PR3 analysis can be found in sample analysis report RES-00478.

CatG = cathepsin G, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, LLOQ = lower limit of quantification, n/a = not applicable, NE = neutrophil elastase, PR3 = proteinase 3, WBC = white blood cell.

1.3.1. ブレンソカチブ濃度を測定する生物学的分析法

D6190C00001 試験及び D6190C00003 試験で使用された、タンパク質沈殿による LC-MS/MS 法を用いたヒト血漿中及び尿中（D6190C00001 試験のみ）のブレンソカチブの定量に対する生物学的分析法は、英国の[redacted]において検証された（報告書：8309775、8309775 Addendum 1、8309776 及び 8309776 Addendum 1）。測定範囲については、血漿中濃度は検証済みの濃度から更に 10 倍希釈した 2 ～ 2000 nM（0.841 ～ 841 ng/mL、LLOQ：0.841 ng/mL）、尿中濃度は 100 ～ 100000 nM（42.0 ～ 42000 ng/mL、LLOQ：42.0 ng/mL）であった。

また、溶媒抽出を用いた LC-MS/MS 法によるブレンソカチブの血漿中濃度分析のための生物学的分析法が開発され、[redacted]（米国[redacted]）において 0.250 ～ 150 ng/mL（LLOQ：0.250 ng/mL）の範囲及び追加で 10 倍希釈までの濃度が検証された（報告書：VISMN1700P1、VISMN1700P1Amendment 1 及び VISMN1700P1 Amendment 2）。この方法は、INS1007-101 試験、INS1007-102 試験、INS1007-201 試験、INS1007-211 試験及び INS1007-301 試験の薬物動態（PK）検体の解析に用いた。

[redacted]の最初の分析法（報告書：8309775 及び 8309776）は、後に[redacted]（米国[redacted]）に成功裏に継承された（報告書：8462136、8462136 Addendum 1、8462136 Addendum 2、8462135 及び 8462135 Amended Addendum 1）。これらの方法は、INS1007-103 試験、INS1007-104 試験、INS1007-105 試験、INS1007-106 試験、INS1007-109 試験及び INS1007-110 試験では血漿検体のブレンソカチブ濃度解析に用い、INS1007-103 試験及び INS1007-105 試験では尿中ブレンソカチブの濃度解析に用いた。報告書 VISMN1700P1 及び 8462136 に記載した方法は、臨床試験全体で濃度データの一貫性を確保するために相互検証された。

1.3.2. ヒト血漿中バイオマーカー活性分析法

第 I 相試験 D6190C00001 試験では、バイオマーカーとして血漿中の NE 活性を測定するために、半定量的分析法が開発された（報告書 SBM0129VAL）。本分析では、刺激あり（ザイモサン添加）又は刺激なし（生理食塩液添加）の血漿検体を、NE により切断される蛍光基質を含む 96 ウェルのプレートに添加し、蛍光生成物の量を測定することで、検体中の相対 NE 活性を測定した。NE 阻害剤存在下での刺激ありの検体を陽性対照とした。

1.3.3. ヒト喀痰及び白血球ペレットにおけるバイオマーカー活性分析法

1.3.3.1. ELISA 法による検査キットを用いた好中球セリンプロテアーゼ分析

第 II 相試験 INS1007-201 試験では、喀痰及び白血球ペレット中の NSP（NE、PR3 及び CatG）濃度を測定するために、適格な比色定量による ELISA 法の検査キット（ProAxsis 社製）が選択された（報告書：QISMN1701X1/S1、QISMN1701X2/S2 及び QISMN1701X4）。

活性型 NE、PR3 又は CatG 濃度を測定するため、免疫測定用プレートに、活性化した NSP をそれぞれ選択的に結合させるための固相タグをコーティング後、測定用検体を加えた。次に、それぞれの NSP に対する一次抗体を添加してインキュベートし、固相タグに結合した NSP と反応させた。その後、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）標識二次抗体をプレートに添加

してインキュベートし、一次抗体に結合した NSP と反応させた。発色基質（テトラメチルベンジジン）を添加後、酸性の反応停止液を添加し、直ちに吸光度を測定した。それぞれの NSP の測定濃度範囲及び LLOQ は、NE：15.625 ～ 1000 ng/mL 及び 31.25 ng/mL、PR3：7.81 ～ 500 ng/mL 及び 7.81 ng/mL、CatG：0.977 ～ 62.5 ng/mL 及び 1.95 ng/mL であった。

INS1007-201 試験の喀痰検体については、適格な比色リガンド結合アッセイを用いて、活性型 NE、PR3 及び CatG を測定した（報告書 BISMN1701X1-X10）。

2019 年 11 月 7 日、ProAxsis 社製の NE、PR3 及び CatG 測定による白血球ペレットの検体分析を中止した（報告書 BISMN1701X1-X10）。INS1007-201 試験の白血球ペレット検体は、酵素反応速度測分析法を用いた調査及び探索的研究解析のために Insmed に送付された。

1.3.3.2. 酵素反応速度分析法を用いた好中球セリンプロテアーゼ解析

INS1007-201 試験の白血球ペレットにおける NE 及び PR3 の研究解析のため、探索的抽出及び酵素反応速度分析法を用いた（報告書 RES-00478）。これらの研究方法は正式に検証されなかった。

その後の臨床試験の裏付けとして、ヒト白血球ペレット中の活性型 NE、PR3 及び CatG を確実に測定するために、酵素反応速度分析が検証された（報告書：CL-VAR-030.003、CL-VAR-030.002 Addendum 1、CL-VAR-031.003、CL-VAR-031.002 Addendum 1、CL-VAR-029.004 及び CL-VAR-029.002 Addendum 1）。白血球ペレットを、ノニルフェノキシポリエトキシエタノールを含有する最適化された抽出用緩衝液で溶解した。この緩衝液は、特定の蛍光基質（NE、PR3）又は発色基質（CatG）を用いて活性型 NSP の濃度を測定するために使用された。これらの測定法により INS1007-211 試験の白血球検体を解析した。緩衝液中の LLOQ は 7.812 ng/mL（NE）、7.8125 ng/mL（PR3）及び 15.625 ng/mL（CatG）であり、血中の LLOQ はそれぞれ 87.9 ng/mL（NE 及び PR3）並びに 70.3 ng/mL（CatG）であった。これらの結果を総タンパク質により最適化するために任意で、市販の Micro BCA™ Protein Assay Kit（Thermo Scientific 社製、カタログ番号 23235）を用いて白血球の溶解検体を分析した。INS1007-301 試験の白血球ペレット検体の分析では、緩衝液中の LLOQ を 15.625 ng/mL（NE 及び PR3）並びに 31.25 ng/mL（CatG）に調製したところ、血中の LLOQ はそれぞれ 175.8 ng/mL（NE 及び PR3）並びに 140.6 ng/mL（CatG）となった。

ヒト喀痰中の活性型 NE、PR3 及び CatG を評価するため、INS1007-211 試験の検体解析に対して同様の酵素反応速度分析法（報告書：Q2301056、Q2301057 及び Q2301058）が選択された。緩衝液中の LLOQ は 15.625 ng/mL（NE 及び PR3）並びに 125 ng/mL（CatG）であり、検体処理及び希釈後のヒト喀痰中の LLOQ はそれぞれ 4 µg/mL（NE）、0.5 µg/mL（PR3）及び 4 µg/mL（CatG）であった。その後、INS1007-301 試験で得られた喀痰検体を解析するため、これらの分析法をさらに最適化及び検証した（報告書：2211009、2303015_V2 及び 2303055）。緩衝液中の LLOQ は、31.25 ng/mL（NE）、15.63 ng/mL（PR3）及び 31.25 ng/mL（CatG）であり、ヒト喀痰中の LLOQ はそれぞれ 8 µg/mL（NE）、500 ng/mL（PR3）及び 8 µg/mL（CatG）であった。

1.3.4. 代謝物であるチオシアン酸塩を測定する生物学的分析法

臨床試験から得られたヒト血漿検体中のチオシアン酸塩を測定するため、タンパク質沈殿による LC-MS/MS 法を開発し、LLOQ を 0.200 µg/mL として適格性を確認した（報告書：2206017）。この方法は、INS1007-102 試験、INS1007-104 試験、INS1007-105 試験及び INS1007-201 試験から選択された血漿検体におけるチオシアン酸塩の探索的解析に用いた。

その後、LC-MS/MS 法は LLOQ 0.200 µg/mL で完全に検証された（報告書：V2304024.01）。この方法は、INS1007-301 試験で関連する有害事象が発現した患者におけるチオシアン酸塩の血漿中濃度を定量するために用いた。

2. 個々の試験結果の要約

本項では、健康被験者を対象としたすべての第 I 相試験で得られたブレンソカチブの経口吸収及び BA パラメータ、並びにそれらの変化を製剤組成、食事摂取及び胃内 pH 別に要約する。これらの試験から得られた詳細な PK 情報は各治験総括報告書に記載されており、臨床薬理に関する追加情報は Module 2.7.2 に記載されている。第 I 相試験並びにモデリング及びシミュレーション試験の一覧は Module 2.7.2 [表 1]に示す。

ブレンソカチブの臨床薬理プログラム及び臨床開発プログラムの概要については、Module 2.7.2 及び Module 2.5 を参照のこと。

ブレンソカチブの臨床試験では 4 つの製剤を使用した：成人用経口液剤、第 II 相試験用錠剤、第 III 相試験用錠剤、及び小児用経口液剤。D6190C00001 試験及び D6190C00003 試験では経口液剤を使用した。INS1007-101 試験及び INS1007-201 試験では、第 II 相試験用の含有量 10 mg、15 mg 及び／又は 25 mg の錠剤を使用した。INS1007-102 試験、INS1007-104 試験、INS1007-105 試験、INS1007-106 試験、INS1007-109 試験、INS1007-110 試験（第 III 相試験用錠剤及び小児用経口液剤）、INS1007-211 試験及び INS1007-301 試験では、第 III 相試験用の含有量 10 mg、25 mg 及び／又は 40 mg の錠剤を使用した。INS1007-103 試験（マスバランス試験）では、［^{14}C］標識ブレンソカチブ経口液剤を使用した。

規制当局との協議に基づき、製剤間の相対 BA 及び生物学的同等性（BE）を検討するための臨床試験での BE 試験は実施しなかった。しかし、経口液剤と第 II 相試験用の錠剤並びに第 II 相試験用の製剤と第 III 相試験用の製剤間の相対 BA 及び BE は、母集団薬物動態（PPK）解析法を用いて評価した（報告書：ICPD 00664-1 及び ICPD 00750-1）。さらに、用量で正規化した最高血漿中濃度（C_{max}）及び濃度-曲線下面積（AUC）を用いて、異なる製剤の相対 BA について試験間比較を実施した。小児用製剤の開発では、第 III 相試験用錠剤と小児用経口液剤の相対的バイオアベイラビリティを評価するため、INS1007-110 試験を実施した。

ブレンソカチブの PK に対する食事摂取の影響を、D6190C00001 試験（経口液剤）及び INS1007-101 試験（第 II 相試験用錠剤）の 2 試験で評価した。

INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験から得られた PK の結果は、スパース PK サンプリングのスキームであったため、このモジュールから除外するが、Module 2.7.2 に要約する。INS1007-211 試験から得られた定常状態での曝露データを用いて、第 II 相試験用製剤と第 III 相試験用製剤間の相対 BA を評価した。

2.1. D6190C00001 試験

D6190C00001 試験は、健康被験者を対象にブレンソカチブを単回及び反復漸増経口投与したときの安全性、忍容性、PK、薬力学（PD）、食事の影響を評価する無作為化、単盲検、プラセボ対照、2 パート、第 I 相試験であった。パート 1a では、被験者にブレンソカチブ［5 mg、15 mg、35 mg、50 mg 又は 65 mg（各用量 6 例）］又はプラセボ（15 例）を単回漸増経口投与した。パート 1b では、パート 1a の 35 mg コホートの被験者に、ブレンソカチブ 35 mg（5 例）又はプラセボ（3 例）を、FDA が推奨する高脂肪及び高カロリーの朝食の摂取開始後 30 分以内か

つ食事終了後 5 分以内に単回経口投与した。パート 1a とパート 1b の投与の間には 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。パート 2 では、ブレンソカチブ 10 mg（6 例）又はプラセボ（12 例）を 1 日 1 回（QD）の頻度で 21 日間経口投与、ブレンソカチブ 25 mg（8 例）又は 40 mg（10 例）又はプラセボ（12 例）を QD で 28 日間経口投与した。

パート 1a - 単回漸増投与

5 mg、15 mg、35 mg、50 mg 又は 65 mg の単回投与後、ブレンソカチブは速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は投与後 1 時間以内に認められた。ブレンソカチブの C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って上昇した（D6190C00001 試験の CSR [Figure 14.2.3.3]）。C_{max} の幾何平均値は 21.3 ～ 571 ng/mL（報告値：50.74 ～ 1358 nmol/L、係数 0.4205 で換算）、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 385 ～ 10390.6 ng*h/mL（報告値：915.3 ～ 24710 h*nmol/L、係数 0.4205 で換算）であった。

パート 1b - 食事の影響

ブレンソカチブの曝露に対する食事の影響の統計学的評価を表 7 に、平均濃度プロファイルを D6190C00001 試験の CSR [Figure 14.2.1.3]に示す。

FDA が推奨する高脂肪の朝食摂取後にブレンソカチブを投与したところ、吸収は約 3 時間遅延した。T_{max} の中央値は、絶食条件下で 0.75 時間であったのに対し、食事条件下では投与 4 時間後に到達し、C_{max} は約 36%低下した。しかし、AUC_{∞}に対する食事の影響は軽微であり、食事摂取がブレンソカチブの吸収速度に影響を及ぼす可能性があるが、経口 BA には影響しないことが示された。

表 7: 健康被験者に対して絶食条件下又は食事条件下で液剤を単回投与したときのブレンソカチブの曝露パラメータ（D6190C00001 試験、パート 1b）

Parameter (Unit)	Geometric Mean		Ratio of GM Fed/Fasted	90% Confidence Interval
	35 mg Fed (n = 5)	35 mg Fasted (n = 5)		
AUC_{∞} (h*nmol/L)	11550	12730	0.907	(0.837, 0.983)
C_{max} (nmol/L)	434.8	677.9	0.641	(0.551, 0.747)

Source: Study D6190C00001 [Table 14.2.19]
AUC_{∞} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity, C_{max} = maximum plasma concentration, GM = geometric mean.

パート 2 – 反復漸増投与

10 mg、25 mg 及び 40 mg を QD で反復投与したとき、定常状態の C_{max} 及び 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度-曲線下面積（AUC_{τ}）はほぼ用量に比例して上昇した（D6190C00001 試験 CSR [Figure 14.2.3.4]）。C_{max} の幾何平均値は 103.6 ～ 519 ng/mL（報告値：246.3 ～ 1235 nmol/L）、AUC_{τ}は 1192 ～ 6585 ng*h/mL（報告値：2834 ～ 15660 h*nmol/L）であった。Day 1 のデータと比較して、C_{max} 及び AUC_{τ}の蓄積は約 2 倍であった。

2.2. D6190C00003 試験

D6190C00003 試験は、強力なチトクローム P450 3A4（CYP3A）及び P 糖蛋白（Pgp）阻害剤であるイトラコナゾール、並びに中程度の CYP3A 及び強力な Pgp 阻害剤であるベラパミルの存在下でブレンソカチブの PK を評価する 3 投与期間の薬物相互作用試験であった。健康被験者 15 例が 3 投与期間すべてを完了した。投与期間 1 では、被験者にブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与した。投与期間 2 では、被験者にベラパミル（240 mg）を QD で 10 日間投与し、Day 5 にブレンソカチブ（25 mg）を単回投与した。投与期間 3 では、被験者にイトラコナゾール（200 mg）を Day 1 に 2 回、Day 2 ～ 11 に QD で、かつ Day 6 にブレンソカチブ（25 mg）を単回投与した。投与期間 1、2 及び 3 の間でそれぞれ 7 ～ 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

投与期間 1 では、ブレンソカチブ 25 mg を単剤で単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{∞}の幾何平均値は、それぞれ 162 ng/mL（報告値：385.8 nmol/L）及び 2816.1 ng*h/mL（報告値：6697 h*nmol/L）であり、変動係数（CV）値はそれぞれ 27.4%及び 44.8%であった。

2.3. INS1007-101 試験

INS1007-101 試験は、日本人及び白人の健康被験者を対象にブレンソカチブの安全性、PK 及び PD を評価する第 I 相、エスノブリッジング試験であった。本試験は 2 つのパートで構成された。パート A では、日本人（32 例）及び白人（30 例）の被験者に対して Day 1 にブレンソカチブ 10 mg、25 mg 若しくは 40 mg 又はプラセボを投与し、その後 Day 4 から Day 30 まで QD 投与した。パート B では、日本人（10 例）及び白人（10 例）の被験者に対して Day 1 にブレンソカチブ 40 mg を単回投与し、Day 8 に再度、FDA が推奨する高脂肪の朝食の摂取開始から 30 分後、又はクロスオーバー方式での絶食後に投与した。

パート A - 単回漸増投与及び反復漸増投与

パート A で 10 ～ 40 mg を単回投与したときのブレンソカチブの C_{max} 及び AUC_{∞}は、日本人被験者でそれぞれ 63.65 ～ 234.6 ng/mL 及び 935.9 ～ 4228 ng*h/mL であり、白人被験者ではそれぞれ 54.01 ～ 304.6 ng/mL 及び 1118 ～ 5888 ng*h/mL であった。定常状態の C_{max} 及び AUC_{τ}は、日本人被験者でそれぞれ 78.52 ～ 321.9 ng/mL 及び 989.3 ～ 3888 ng*h/mL、白人被験者でそれぞれ 88.16 ～ 447.9 ng/mL 及び 1173 ～ 6178 ng*h/mL であった。日本人及び白人被験者におけるブレンソカチブの曝露量は、単回投与後及び定常状態の両方でほぼ用量に比例した。民族間の曝露量の差は 40 mg 群に限定されると考えられる。10 mg 及び 25 mg の用量では、PK 曝露量は白人被験者と日本人被験者で同程度であった。両群の C_{max} 及び AUC の被験者間変動は低 ～ 中程度であった（CV：15.7% ～ 46.5%）。

パート B - 食事の影響

食事条件下でのブレンソカチブの経口吸収はわずかに遅延し、T_{max} の中央値は日本人被験者で 3 時間、白人被験者で 2 時間であったのに対し、絶食条件下ではそれぞれ 1.27 時間及び 1.25 時間であった。表 8 に示す統計解析結果に基づくと、FDA が推奨する高脂肪食は白人被験者の C_{max}

及び AUC に有意な影響を及ぼさなかった。日本人被験者では、C_{max} はわずかに低かったが、AUC の値は絶食条件下と同様であった。

要約すると、白人被験者及び日本人被験者は、ブレンソカチブの C_{max} 及び AUC は食物摂取の影響を受けなかった。

表 8: 白人被験者及び日本人被験者におけるブレンソカチブの第 II 相試験用錠剤の曝露に対する食事の影響の統計解析（INS1007-101 試験、パート B）

Number of Participants	Parameter (Unit)	Geometric Mean		Ratio of GM Fed/Fasted	90% Confidence Interval
		40 mg Fed	40 mg Fasted		
Caucasian (n = 10)	C_{max} (ng/mL)	272.20	268.86	1.01	(0.814, 1.26)
	AUC_{last} (ng*h/mL)	5214.17	5146.58	1.01	(0.968, 1.06)
	AUC_{∞} (ng*h/mL)	6177.69	6201.24	0.996	(0.946, 1.05)
Japanese (n = 9)	C_{max} (ng/mL)	292.99	355.80	0.824	(0.679, 0.999)
	AUC_{last} (ng*h/mL)	4840.23	4918.93	0.984	(0.944, 1.03)
	AUC_{∞} (ng*h/mL)	5232.03	5273.96	0.992	(0.957, 1.03)

Source: Study INS1007-101 [Table 14.2.3.1]
AUC_{∞} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity, AUC_{last} = area under plasma concentration-time curve from time zero to the time of last quantifiable analyte concentration, C_{max} = maximum plasma concentration, GM = geometric mean

2.4. INS1007-102 試験

INS1007-102 試験は、ブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与したときの PK、安全性及び忍容性への腎機能障害の影響を評価する第 I 相試験であった。本試験には、軽度（6 例）、中等度（6 例）及び重度（6 例）の腎機能障害患者 18 例及び性別、年齢及び体格指数をマッチさせた健康被験者 10 例を登録した。

健康被験者にブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値は、それぞれ 163 ng/mL 及び 3440 ng*h/mL であり、CV 値はそれぞれ 27.7%及び 21.8%であった。

2.5. INS1007-103 試験

INS1007-103 試験は、健康男性被験者 7 例を対象に［^{14}C］標識ブレンソカチブを単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を評価する第 I 相試験であった。7 例に 40 mg（100 μCi）の［^{14}C］標識ブレンソカチブを単回経口投与した。全血、血漿、尿及び糞便検体は、特定の時点又は間隔で 13 日間採取した。放射能のマスバランス、ブレンソカチブの血漿及び尿中濃度、並びに血漿、尿及び便中の代謝プロファイルを評価した。

ブレンソカチブの全身循環への吸収は速やかで、血漿中の T_{max} の中央値は 1 時間であった。血漿中及び全血中の総放射能濃度はブレンソカチブと同程度の時間で最高値に達し、T_{max} の中央値

は血漿中で投与後 2 時間、全血中で投与後 1 時間であった。血漿中のブレンソカチブの C_{max} 及び 0 時間から最終測定可能濃度時間までの血漿中濃度-曲線下面積（AUC_{last}）の平均値はそれぞれ 259 ng/mL 及び 5410 ng*h/mL であったが、ピーク放射能及び総放射能濃度はそれぞれ 384 ngEq/mL 及び 41900 ngEq*h/mL であった。回収された放射能の大部分（56.7%）は投与後 72 時間までに排泄された。312 時間試験全体での放射能回収率の平均は 82.5%であり、尿中及び糞便中にそれぞれ 54.2%及び 28.3%の放射能が回収された。血漿中（16.2%）及び尿中（22.8%）ではブレンソカチブの未変化体が主な成分であったが、糞便中（2.41%）では少ない成分であった。糞便中のブレンソカチブの未変化体分画及びヒト腸ミクロソームの代謝安定性データに基づき（試験番号 BJAA-0003-DV-HB）、健康被験者における経口 BA は 95%超と推定された。

2.6. INS1007-104 試験

INS1007-104 試験は、健康な男性及び女性被験者を対象にブレンソカチブの治療における最大用量を決定し（パート 1）、ブレンソカチブが QT 間隔／補正 QT 間隔（QTc）に及ぼす潜在的な影響を評価する（パート 2）、第 I 相、2 投与期間、無作為化、二重盲検試験であった。合計 48 例を登録した。内訳は、パート 1 が 16 例（実薬 6 例及びプラセボ 2 例／用量）、パート 2 が 32 例（投与順序ごとに 8 例）であった。

パート 1 では、被験者にブレンソカチブ 80 mg 及び 120 mg を単回投与した。パート 2 は二重盲検、プラセボ及び陽性対照の Williams デザインであり、盲検下での 4 つの投与群、すなわちプラセボ、陽性対照（モキシフロキサシン 400 mg）、治療用量のブレンソカチブ（40 mg）又は最大用量のブレンソカチブ［120 mg（3 × 40 mg）］で構成される。投与間に 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。パート 1 及びパート 2 では、PK 用血液検体をそれぞれ 0 ～ 72 時間及び 0 ～ 168 時間に採取した。

パート 1 では、ブレンソカチブ 80 mg 及び 120 mg の単回経口投与後、ブレンソカチブは速やかに吸収され、1.28 時間以内に T_{max} の中央値に到達した。ブレンソカチブ 80 mg 及び 120 mg の投与後の C_{max} の平均値はそれぞれ 702 ng/mL 及び 1130 ng/mL であり、0 時間から投与後 72 時間までの血漿中濃度-曲線下面積（AUC_{0-72}）の平均値はそれぞれ 11900 ng*h/mL 及び 15500 ng*h/mL であった。被験者間変動は中程度であり、C_{max} が約 28% ～ 41%、AUC が約 16% ～ 40%であった。

パート 2 のブレンソカチブの両用量では、T_{max} の中央値（範囲）はパート 1 と同程度であった（1.28 時間以内に到達）。ブレンソカチブ 40 mg 及び 120 mg 投与後の C_{max} の平均値は、それぞれ 238 ng/mL 及び 887 ng/mL であった。40 mg 投与後の AUC_{72}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の平均値は、それぞれ 4220 ng*h/mL、4440 ng*h/mL 及び 4840 ng*h/mL であり、120 mg 投与後の AUC_{0-72}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の平均値は、それぞれ 15000 ng*h/mL、15600 ng*h/mL 及び 17400 ng*h/mL であった。被験者間変動は中程度であり、C_{max} は約 31% ～ 36%、AUC は約 30% ～ 40%であった。

ブレンソカチブ 40 ～ 120 mg は、用量比例的な曝露及び用量非依存的な体内動態に基づき、線形かつ予測可能な PK を示した。

被験者内変動（幾何 CV%）は低く、用量で正規化した AUC では 5.4% ～ 8.4%の範囲、用量で正規化した C_{max} では 16.8%であった。

2.7. INS1007-105 試験

INS1007-105 試験は、正常な肝機能な被験者（健康被験者）及び肝機能障害を有する被験者を対象にブレンソカチブ 25 mg を単回投与したときの PK 及び安全性を評価する第 I 相試験であった。性別、年齢及び体格指数と条件を一致させた軽度肝機能障害の被験者（6 例）、中等度肝機能障害の被験者（6 例）、重度肝機能障害の被験者（6 例）及び健康被験者（9 例）を含む計 27 例を登録した。

健康被験者にブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{∞}の幾何平均値は 115 ng/mL 及び 2660 ng*h/mL であり、CV 値はそれぞれ 38.3%及び 56.7%であった。

2.8. INS1007-106 試験

INS1007-106 試験は、健康な男性及び女性被験者を対象に、ブレンソカチブを単剤投与した場合、強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシン 600 mg の QD 投与（パート 1）又は制酸剤であるエソメプラゾール 40 mg の QD 投与（パート 2）と併用したときの PK、安全性及び忍容性を検討する薬物相互作用試験であった。健康被験者計 32 例を登録し、パート 1 は 16 例、パート 2 は 16 例であった。各パートは互いに独立して実施された。パート 1 では 14 例、パート 2 では 15 例が本試験を完了した。

パート 1 の期間 1 及びパート 2 の期間 1 では、被験者に対して Day 1 にブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与した。所定の時点で各被験者から血漿検体を採取した。

単独投与時のブレンソカチブの PK

ブレンソカチブを単回経口投与したときの吸収は速やかであり、1.5 時間以内に T_{max} の中央値に達し、二相性の消失プロファイルを示した。ブレンソカチブ 25 mg 単剤投与後の曝露量は、2 つのパート間で同程度であった。パート 1 の期間 1 では、ブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{∞}の算術平均値は 164 ng/mL 及び 3430 ng*h/mL であり、CV 値はそれぞれ 39.2%及び 34.0%であった。パート 2 の期間 1 では、ブレンソカチブ 25 mg の単回経口投与後のブレンソカチブの C_{max}、T_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の算術平均値は 160 ng/mL、1.53 時間、3170 ng*h/mL 及び 3230 ng*h/mL であった。

プロトンポンプ阻害剤との薬物相互作用（パート 2）

エソメプラゾールを QD で 5 日間経口投与した後、Day 12 にブレンソカチブをエソメプラゾールと併用投与したときのブレンソカチブの C_{max}（152 ng/mL）、AUC_{last}（3360 h*ng/mL）、AUC_{∞}（3450 h*ng/mL）の算術平均値は、ブレンソカチブを単剤投与したときと同程度であった。しかし、T_{max} の中央値はわずかに遅延した（単剤投与 1.25 時間に対し、エソメプラゾール併用投与では 2.03 時間）。

胃内 pH が上昇した状態では T_{max} がわずかに遅延したが、C_{max} 及び AUC は影響を受けなかった。表 9 に示す統計解析結果に基づくと、エソメプラゾールによる pH 上昇は、ブレンソカチブの経口吸収速度及び程度に有意な影響を及ぼさなかった。

表 9: 健康被験者におけるブレンソカチブ第 III 相試験用錠剤の単回投与後のエソメプラゾール 40 mg 併用有無別のブレンソカチブの曝露パラメータ（INS1007-106 試験、パート 2）

Parameter (Unit)	Geometric Mean (CV%)		Ratio of GM	90% Confidence Interval
	25 mg Brensocatib Alone (n = 16)	25 mg Brensocatib with 40 mg Esomeprazole BID (n = 16)		
AUC_{last} (h*ng/mL)	2990 (37.3)	3140 (41.0)	1.05	(1.01, 1.08)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	3050 (37.2)	3210 (41.7)	1.05	(1.01, 1.09)
C_{max} (ng/mL)	154 (29.9)	148 (23.5)	0.959	(0.868, 1.06)

Source: Study INS1007-106 [Table 14.2.1.2b] and [Table 14.2.1.3.b]
AUC_{∞} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity, AUC_{last} = area under plasma concentration-time curve from time zero to the time of last quantifiable analyte concentration, C_{max} = maximum plasma concentration, CV = coefficient of variation, GM = geometric mean.

2.9. INS1007-109 試験

INS1007-109 試験は、健康被験者に対して強力な CYP3A4 阻害剤であるクラリスロマイシン（500 mg 1 日 2 回）の定常状態での曝露下又は曝露なしでブレンソカチブ 25 mg 錠を単回投与したときの安全性、忍容性及びブレンソカチブの PK を評価する薬物相互作用試験であった。本試験には男性及び女性健康被験者 22 例を登録した。

期間 1 では、被験者に対して Day 1 にブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与した。所定の時点で各被験者から血漿検体を採取した。

期間 1 にブレンソカチブ 25 mg を単剤で経口投与したとき、ブレンソカチブは速やかに吸収され、1.52 時間以内に T_{max} の中央値に達した。ブレンソカチブ 25 mg 投与後の算術平均 C_{max} は 136 ng/mL、AUC_{∞}の平均値は 2720 ng*h/mL であり、CV 値はそれぞれ 44.6%及び 48.5%であった。

2.10. INS1007-110 試験

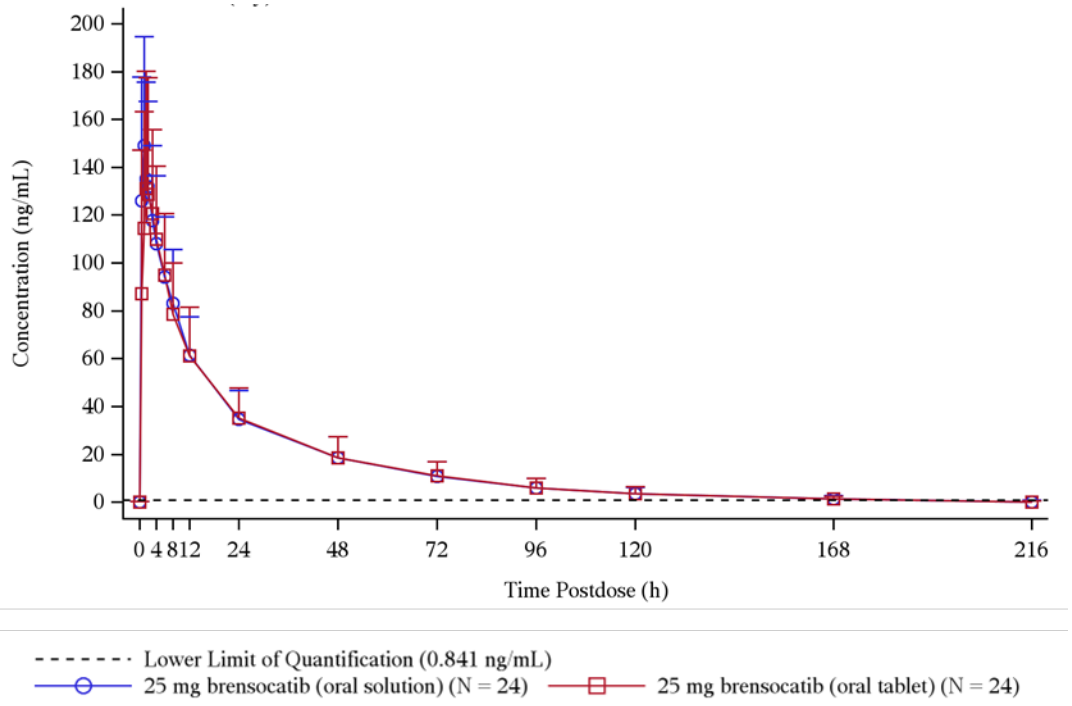
INS1007-110 試験は、健康な男性及び女性被験者を対象に、ブレンソカチブ小児用経口液剤と第 III 相試験用錠剤の相対 BA を評価する、第 I 相、2 期間 2 順序クロスオーバー試験であった。計 24 例の被験者に、Day 1 及び Day 10 に絶食条件下でブレンソカチブ 25 mg（液剤又は錠剤）

を単回経口投与した。PK 用検体は、Day 1 及び Day 10 の投与前、並びに投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、168 及び 216 時間に採取した。

錠剤を単回投与したときのブレンソカチブの平均（+SD）血漿中濃度プロファイルは、液剤を投与したときと重なっていた（図 2）。各投与間の個体内変動は小さかった（AUC：6.1%、C_{max}：12.9%）。

C_{max}、AUC、血管外投与後の総クリアランス（CL/F）及び終末相の見かけの分布容積（V_d/F）を含む PK パラメータは製剤間で類似していた（表 10）。T_{max} の中央値（液剤：1.0 時間、錠剤：1.5 時間）から、いずれの製剤でもブレンソカチブの経口吸収は速やかであることが示された。一方、錠剤の吸収速度はわずかに遅延した。AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値に基づく液剤の相対 BA は、約 102% ～ 108%であった［幾何平均比（GMR）：1.02 ～ 1.08、表 11］。

図 2: 健康被験者を対象に第 III 相試験用錠剤又は小児用経口液剤の経口投与したときのブレンソカチブ血漿中濃度の平均値（＋SD）の推移（INS1007-110 試験、PK 解析対象集団）



Source: Study INS1007-110 [Figure 2]

表 10: 健康被験者を対象に第 III 相試験用錠剤又は小児用経口液剤を単回投与したときのブレンソカチブの薬物動態パラメータの平均値（SD）（INS1007-110 試験、PK 解析対象集団）

Parameter	25 mg brensocatib (oral solution) (N = 24)	25 mg brensocatib (oral tablet) (N = 24)
AUC_{last} (ng*h/mL)	3090 (35.2)	3060 (37.1)
AUC_{∞} (ng*h/mL)	3150 (35.4)	3110 (36.7)
C_{max} (ng/mL)	156 (27.8)	146 (31.4)
t_{max} (h)	1.0 (0.50, 3.00)	1.5 (0.50, 4.0)
$t_{1/2}$ (h)	29.7 (35.2)	29.8 (29.8)
CL/F (L/h)	9.15 (41.5)	9.46 (46.1)
V_d/F (L)	357 (30.7)	372 (30.2)

Source: Study INS1007-110 [Table 7]
AUC_{∞} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum observed concentration; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{max} = time of the maximum observed concentration; V_d/F = apparent volume of distribution during the terminal phase

表 11: 健康被験者を対象にブレンソカチブ小児用経口液剤を単回投与したときの第 III 相試験用錠剤に対する相対バイオアベイラビリティ

Parameter[a]	GLSM		GMR (Solution/Tabet)	90% CI for GMR
	Solution (n = 24)	Tablet (n = 24)		
AUC_{last} (ng*h/mL)	2890	2830	1.022	0.992, 1.053
AUC_{∞} (ng*h/mL)	2950	2890	1.021	0.990, 1.052
C_{max} (ng/mL)	150	138	1.084	1.017, 1.155

Source: Study INS1007-110 [Table 8]
AUC_{∞} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity;
AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration;
CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GLSM = geometric least squares mean;
GMR = geometric mean ratio

AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の GMR 及び 90%信頼区間（CI）に基づくと、ブレンソカチブの小児用経口液剤と第 III 相試験用錠剤を 25 mg の用量で単回経口投与したとき、生物学的に同等であった。2 つの製剤間の BE は、ブレンソカチブの経口吸収及び経口 BA において溶出速度が重要でないことを示している。

2.11. ICPD 00664-1

この評価の目的は、PPK モデリング法を用いて、第 II 相試験用錠剤と経口液剤間の相対 BA 及び BE を、2 つの方法（すなわち、被験者の PPK モデルによる事後予測の曝露推定値の直接比較及びシミュレーション試験による BA/BE）を用いて評価することであった。経口液剤（D6190C00001 試験及び D6190C00003 試験、69 例）及び第 II 相試験用錠剤（INS1007-101 試験、69 例）から得られた PK データを併合し、PPK モデルを確立した。BA/BE 比較のため、最終 PPK モデルに基づいて C_{max} 及び AUC_{0-24} の個々の事後推定値を 40 mg の用量で正規化した。このモデルは、BA/BE 試験（100 試験、各試験で 16 例、クロスオーバーデザイン）の根拠にも用いた。モデルから得られた C_{max} 及び AUC の GMR 並びにモデルから予測した個々のパラメータ及びシミュレーションした試験から得られた 90% CI を用いて製剤組成間の BE を評価した。

PPK モデルは、個体間変動と個体内変動との相関を考慮した条件付き一次近似法（FOCE-Interaction 法）を使用した非線形混合効果モデルプログラムを用いて開発された。ブレンソカチブの PK は、線形クリアランスを伴う 2 コンパートメント分布モデルと、錠剤の一連の輸送コンパートメント又は液剤の単一のデポコンパートメントのいずれかを使用して記述される一次吸収過程により適切に説明できることが判明した。最終的な PPK モデルは、適合度プロット及び予測値で補正された視覚的事後予測性能評価（PC-VPC）を用いて評価され、製剤組成にかかわらず PK プロファイルを確実に説明することが可能であると実証された。

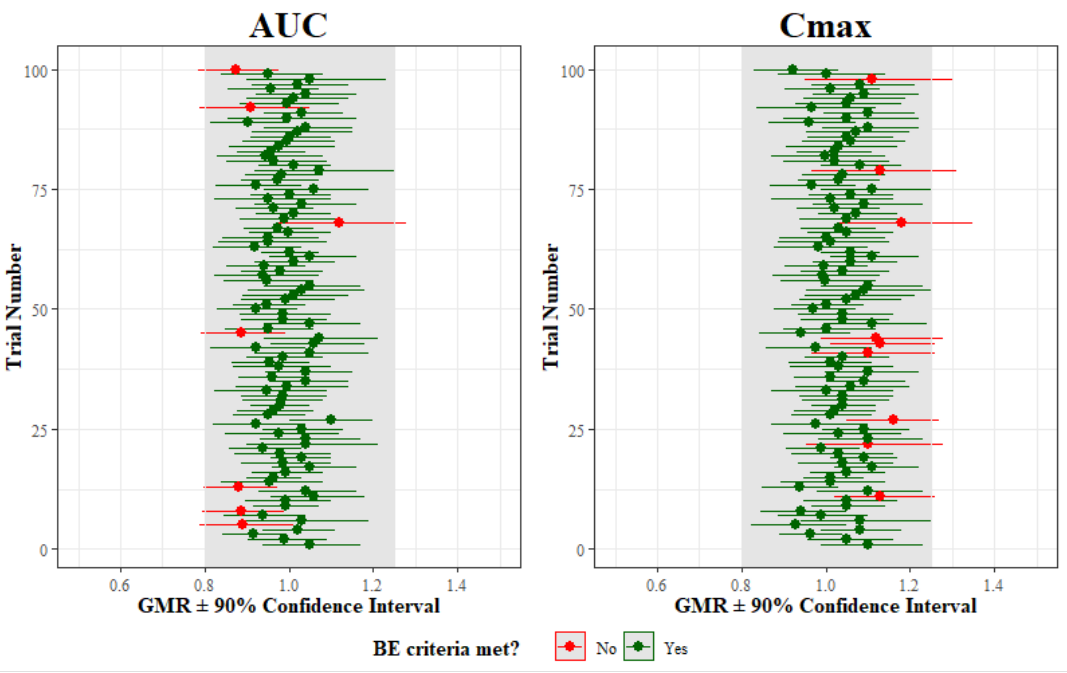
最終的な PPK モデルのパラメータの推定値を、報告書 ICPD 00664-1 [Table 4]に示す。最終的な PPK モデルを用いた予測 PK パラメータの統計学的要約は、報告書 ICPD 00664-1 [Table 6]に記載されている。直接比較法で予測した AUC_{24}、C_{max} 及び T_{max} の GMR を表 12 に示す。シミュレーションした試験の GMR 及び 90% CI を図 3 に示す。

表 12: 定常状態でのベイズの事後曝露推定値を用いたバイオアベイラビリティ／生物学的同等性評価

Parameter [a]	Geometric Mean		GMR (Tablet/Solution)	90% CI for GMR
	Oral Solution (n = 69)	Tablet (n = 69)		
AUC_{24} (ng*h/mL)	4960	5040	0.984	0.875, 1.11
C_{max} (ng/mL)	354	384	0.922	0.831, 1.02
T_{max} (h)	1.01	0.969	1.05	0.925, 1.18

Source: Report ICPD 00664-1 [Table 6] and [Table 7]
[a] Dose-dependent parameters (AUC_{0-24} and C_{max}) are normalized to a dose of 40 mg.
AUC_{24} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours or area under the plasma concentration-time curve for QD dosing, C_{max} = maximum plasma concentration, CI = confidence interval, GMR = geometric mean ratio, T_{max} = time to reach maximum concentration.

図 3:　シミュレーションしたバイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験による C_{max} 及び AUC_{24} の予測値（GMR 及び 90% CI）



Source: Report ICPD 00664-1 [Appendix 3]
Note: Each dot and line represent the GMR and 90%CI from each trial and grey area represent the BE boundaries of 0.8 and 1.25. AUC_{24} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours or area under the plasma concentration-time curve for QD dosing, C_{max} = maximum plasma concentration, CI = confidence interval, GMR = geometric mean ratio.

PPK 評価では、C_{max} 及び AUC_{0-24} の相対 BA は 0.991、GMR の 90% CI は推奨 BE 境界内（0.8 及び 1.25）であり、経口液剤及び錠剤が生物学的に同等であることが示された。シミュレーションした試験データから、本試験の AUC 及び C_{max} はそれぞれ 93%及び 91%で BE を達成したことが示された。このデータは、経口液剤と第 II 相試験用錠剤は生物学的に同等であることを示している。

2.12.　ICPD 00750-1

報告書 ICPD 00750-1 では、報告書 ICPD 00664-1 及び 2.11 項で説明した方法と同様の方法を用いて、第 II 相試験用錠剤及び第 III 相試験用錠剤の相対 BA 及び BE を評価した。ここでは、事後予測 PK パラメータ推定値の直接比較及びシミュレーションによる BA/BE 試験（100 試験、各試験で 16 例、クロスオーバーデザイン）により BA/BE を評価した。本解析では、INS1007-101 試験（第 II 相試験用錠剤）及び第 III 相試験用錠剤を用いた様々な臨床薬理試験（例：INS1007-102 試験、INS1007-104 試験、INS1007-105 試験、INS1007-106 試験、INS1007-109 試験）の健康被験者から得られた PK 併合データを使用した。データパッケージには、69 例から得られた第 II 相試験用錠剤の PK データ及び 147 例から得られた第 III 相試験の PK データが含まれた。腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者及びブレンソカチブをリファンピシン、エソメプラゾール又はクラリスロマイシンと併用投与した被験者から得られた PK データは除外した。第 II 相試験のデータはばらつきが大きいため、INS1007-201 試験及び INS1007-211 試験もこの評価から除外した。

この解析のために確立された PPK モデルには、吸収のための 4 つの輸送コンパートメント及び体内動態のための 2 つのコンパートメントが含まれた。低用量（例：25 mg 未満）でのブレンソカチブの経口吸収における見かけの非線形性に対応するため、E_{max} モデルを本モデルに組み込んだ。最終的な PPK モデルには 2 つの共変量［終末相後の見かけの中央分布容積の年齢及び血管外投与後の総クリアランスのクレアチニンクリアランス（CL_{cr}）］が含まれ、適合度プロット及び PC-VPC に基づき頑健な適合性が示された。最終的な PPK モデルのパラメータは、報告書 ICPD 00750-1 [Table 4]に示す。

最終的な PPK モデルを用いて、第 II 相試験用製剤又は第 III 相試験用製剤のいずれかの投与を受けた被験者について、25 mg 投与時の PK パラメータを予測した。AUC 及び C_{max} の GMR 及びその 90%CI の予測値（表 13）に基づくと、第 II 相及び第 III 相試験用製剤は生物学的に同等であった。

また、最終的な PPK モデルを用いて BA/BE のシミュレーション試験を行った。この試験では、製剤組成間の差異が吸収速度定数及び相対 BA の時期間変動に反映された。すべてのシミュレーション試験から得られた C_{max} 及び AUC の GMR 及び 90% CI を図 4 に示す。シミュレーション試験では、全試験から得られた C_{max} 及び AUC の GMR、90% CI が BE を達成したことが示された。

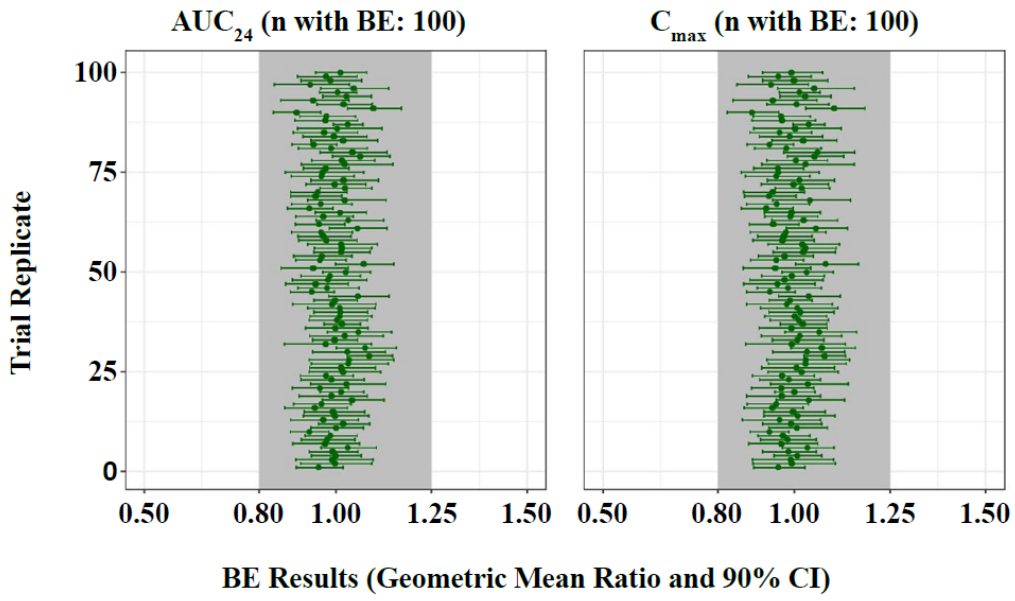
要約すると、モデルから予測された個々のパラメータ及びシミュレーション試験の結果に基づき、第 II 相試験用及び第 III 相試験用錠剤は生物学的に同等であると結論付けられた。

表 13: ベイズの事後曝露推定値を用いたバイオアベイラビリティ／生物学的同等性評価

Parameter [a]	Geometric Mean		GMR (Phase 3/ Phase 2)	90% CI for GMR
	Phase 3 Tablet (n = 147)	Phase 2 Tablet (n = 69)		
AUC_{24} (ng*h/mL)	2660	2800	0.95	0.872, 1.03
C_{max} (ng/mL)	229	250	0.915	0.827, 1.01

Source: Report ICPD 00750-1 [Table 7]
[a] Predicted AUC_{0-24} and C_{max} after a single dose at 25 mg.
AUC_{24} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours or area under the plasma concentration-time curve for QD dosing, C_{max} = observed maximum plasma concentration, CI = confidence interval, GMR = geometric mean ratio.

図 4: 第 II 相及び第 III 相試験用製剤間のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性のシミュレーション試験から得られた C_{max} 及び AUC_{24} の予測値（GMR 及び 90% CI）



Source: Report ICPD 00750-1 [Figure 11]
Note: Each dot and line represent the GMR and 90%CI from each trial and grey area represent the BE boundaries of 0.8 and 1.25. AUC_{24} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours or area under the plasma concentration-time curve for QD dosing, BE = bioequivalence, C_{max} = observed maximum plasma concentration, CI = confidence interval.

2.13. IMB/1/D

生理学的薬物速度論（PBPK）モデリングは、*in vitro* の生理化学的、代謝、透過性データ（報告書 IMD/1/B）及び健康被験者を対象とした *in vivo* 単回投与 PK データ（D6190C00001 試験）に基づいて構築した。このモデルを用いた PK プロファイルのシミュレーションでは、健康被験者にブレンソカチブ 5 ～ 65 mg を単回及び反復経口投与したときの AUC_{∞}及び C_{max}は、実測値（いずれも 1.5 倍以内、大半は 1.25 倍以内、D6190C00001 試験）と合理的に一致しており、*in vivo* でのブレンソカチブの薬物動態の予測可能性が示された。

PBPK モデリングの吸収動態は、胃から結腸までの消化管全体を表す 9 つの区分を考慮した機械的 Advanced Dissolution Absorption and Metabolism モデル（Simcyp® Simulator V21、英国 Certara 社製）を用いて説明し、各区分での吸収は、錠剤製剤からの薬物放出、溶出、沈殿、管腔での分解、透過性、代謝、輸送及び次の区分へ輸送する機能としてモデル化した。胃での薬物吸収は重要ではないと考えられた。Advanced Dissolution Absorption and Metabolism モデルの詳細は、報告書 IMD/1/B 及び Module 2.7.2 に記載されている。

ブレンソカチブの経口吸収に対する pH の影響を、ブレンソカチブの pH 依存性の溶解性に基づいて評価した。PBPK モデリングを用いて、ブレンソカチブの体内動態に対する胃内 pH の影響を、上昇した胃内 pH（7.0）及び通常時の胃内 pH（1.5）でブレンソカチブ（40 mg）を単回経口投与したときのシミュレーションを行った。2 つの条件間で曝露量に変化は認められなかった（AUC_{∞}比：1.0、表 14）。また、胃内 pH の変化及びブレンソカチブの用量範囲 5 ～ 65 mg に対

して、吸収されたブレンソカチブの割合に基づく吸収の変化の感度分析も実施した。感度分析では、pH 範囲 1.0 ～ 7.5 でのブレンソカチブの吸収率（fa）の変化はほとんどなかった（報告書 IMD/1/B [Figure 33]）。また、10 ～ 65 mg の用量範囲で一定の fa を示す線形モデルを用いたため、用量増加に伴う fa の変化は予想されなかった（報告書 IMD/1/B [Figure 34]）。

表 14: 健康被験者に対して異なる胃内 pH 値でブレンソカチブ 40 mg を単回経口投与したときの曝露量の PBPK モデリング予測平均値（CV%）

	AUC_∞ (ng*h/mL)	**C_{max} (ng/mL)**
pH 1.5	5609 (37)	286 (30)
pH 7.0	5622 (40)	285 (29)
Ratio (pH 7.0/pH 1.5)	1.00	1.00

Source: Report IMD/1/B [Table 17]
AUC_∞ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity, C_{max} = maximum plasma concentration, CV = coefficient of variation.

PBPK モデリングで予測された高 pH と低 pH 間での AUC_∞及び C_{max} の平均比は、INS1007-106 試験で確認された。INS1007-106 試験のデータは第 III 相試験用の錠剤に基づいているのに対し、PBPK 予測は液剤のデータに基づいていたにも関わらずこれらの比率も 1 に近かった。様々な胃内 pH、用量レベル及び製剤組成でのブレンソカチブ経口吸収の独立性から、本剤の溶解性及び溶解速度により吸収が制限されないことが示唆される。これは、制酸剤（例：プロトンポンプ阻害剤及び H_2 ブロッカー）の併用による胃内 pH の変化が、ヒトにおけるブレンソカチブの経口吸収に臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性が低いことも意味している。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. *In vitro* での溶出性の比較

ブレンソカチブは、BCS クラス I 化合物に特徴的な高い溶解性及び高い透過性を有する。臨床試験で用いられたすべてのロットの溶出試験結果は規格に適合した。

ブレンソカチブの第 II 相試験用錠剤、第 III 相試験用錠剤及び市販予定製剤の *in vitro* 溶出評価により、第 II 相試験用錠剤と第 III 相試験用錠剤の溶出プロファイルは pH 1.2 及び 4.5 で同等性が示され、SUPAC-IR ガイダンスにおける[redacted]に基づくと pH 1.2 で複数点の溶出プロファイルについて溶出の同等性を示せば良いとされていることから、第 II 相試験用及び第 III 相試験用錠剤の溶出プロファイルは同等であると結論付けられた。

第 III 相試験用錠剤と市販予定製剤は、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号 別紙 3）に基づき、同等であると結論付けられた。

3.2. 全身曝露データの比較

3.2.1. 絶食条件下での経口吸収及びバイオアベイラビリティ

関連するすべての第 I 相試験では、健康被験者における絶食条件下でのブレンソカチブの経口吸収は速やかであった（T_{max}：0.50 ～ 1.75 時間）。C_{max} 及び AUC は用量依存的であり、定常状態での蓄積は約 1.5 ～ 2 倍であった。C_{max} 及び AUC の被験者間変動は低 ～ 中程度であった。第 I 相試験の健康被験者における T_{max} 中央値、C_{max} 平均値及び AUC_{∞}又は AUC_{τ}の平均値を表 15 に要約する。

表 15: 健康被験者における絶食条件下でのブレンソカチブの経口吸収及びバイオアベイラビリティのパラメータ

Study ID	Dose	Brensocatib Dose (fasted)	Median T_{max} (h)	Mean C_{max} (ng/mL)	Mean AUC_{∞} or AUC_{τ} (ng*h/mL)	CV% (range)
D6190C00001 (oral solution)	SD	5, 15, 35, 50, and 65 mg (n = 6/dose)	0.50 to 0.75	23.0, 86.0, 289, 438, 585[a]	413, 1760, 5647, 7582, 10592[a]	C_{max}: 11.7 to 36.9 AUC_{∞}: 10.6 to 36.7
	QD (3 to 4 WKs)	10 (n = 6), 25 (n = 7), 40 mg (n = 10)	0.75 to 1.50	106, 254, 550[a]	1252, 3257, 7085[a]	C_{max}: 14.8 to 33.9 AUC_{τ}: 28.4 to 39.3
D6190C00003 (oral solution)	SD	25 mg alone (n = 15)	0.75	167[a]	3027[a]	C_{max}: 23.9 AUC_{∞}: 34.0
INS1007-101 (Phase 2 Tablet)	SD	Caucasian: 10, 25, 40 mg (n = 8/dose)	1.01 to 1.35	55.9, 161, 328	1136, 3205, 5929	C_{max}: 26.5 to 38.6 AUC_{∞}: 12.9 to 19.6
	SD	Japanese:	1.02 to 1.50	64.5, 209, 245	1026, 3388, 4585	C_{max}: 16.8 to 31.0 AUC_{∞}: 35.5 to 46.8

Study ID	Dose	Brensocatib Dose (fasted)	Median T_{max} (h)	Mean C_{max} (ng/mL)	Mean AUC_{∞} or AUC_{τ} (ng*h/mL)	CV% (range)
		25 (n=9); 10, 40 mg (n = 8/dose)				
	QD (4 WKs)	Caucasian: 10, 25, 40 mg (n = 8/dose)	1.02 to 1.49	89.5, 265, 467	1185, 3873, 6466	C_{max}: 17.8 to 30.2 AUC_{τ}: 14.3 to 38.7
	QD (4WKs)	Japanese: 10 (n =8), 25 (n = 8), 40 mg (n = 7)	1.03 to 1.75	80.5, 301, 334	1051, 4166, 4008	C_{max}: 22.8 to 34.1 AUC_{τ}: 36.1 to 44.8
INS1007-102 (Phase 3 Tablet)	SD	25 mg (n = 10)	1.00	168	3510	C_{max}: 24.6 AUC_{∞}: 20.6
INS1007-104 (Phase 3 Tablet)	Part 1 SD	80, 120 mg (n = 6/dose)	1.00 to 1.28	702, 1130	14000, 17500	C_{max}: 28.1 to 41.3 AUC_{∞}: 22.5 to 39.8
	Part 2 SD	40 mg (n = 26) 120 mg (n = 32)	1.25 to 1.28	238, 887	4840, 17400	C_{max}: 31.3 to 36.0 AUC_{∞}: 34.9 to 40.0
INS1007-105 (Phase 3 Tablet)	SD	25 mg (n = 9)	1.00	122	2980	C_{max}: 40.7 AUC_{∞}: 47.7
INS1007-106 (Phase 3 Tablet)	Part 1 SD	25 mg alone (n = 16)	1.50	164	3430	C_{max}: 39.2 AUC_{∞}: 34.0
	Part 2 SD	25 mg alone (n = 16)	1.25	160	3230	C_{max}: 26.6 AUC_{∞}: 32.6
INS1007-109 (Phase 3 Tablet)	SD	25 mg alone (n = 22)	1.52	136	2720	C_{max}: 44.6 AUC_{∞}: 48.5
INS1007-110 (Phase 3 Tablet and Pediatric Solution)	SD Solution	25 mg (n = 24)	1.0	156	3150	C_{max}: 27.8 AUC_{∞}: 35.4
	SD Tablet	25 mg (n = 24)	1.5	146	3110	C_{max}: 31.4 AUC_{∞}: 36.7

Source: Study D6190C00001 [Table 14.2.4], [Table 14.2.6.1], and [Table 14.2.6.2], Study D6190C00003 [Table 14.2.2.1], Study INS1007-101 CSR [Table 14.2.2.1] and [Table 14.2.2.2], Study INS1007-102 [Table 11-1], INS1007-104 [Table 16] and [Table 17], INS1007-105 [Table 9], Study INS1007-106 [Table 8] and [Table 10], Study INS1007-109 [Table 6] , and Study INS1007-110 [Table 7].

[a] The originally reported units of nmol/L and h*nmol/L were converted to ng/mL and h*ng/mL by a factor of 0.4205.

Note: Arithmetic CV% was determined by reported arithmetic SD/arithmetic mean *100%.

AUC_{∞} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity, AUC_{τ} = area under the plasma concentration-time curve from time curve during a dosing interval (τ) at steady-state, C_{max} = observed maximum plasma concentration,

CV = coefficient of variation, QD = every day, SD = standard deviation, T_{max} = time to reach maximum concentration.

3.2.2. 健康被験者における用量で正規化した C_{max} 及び AUC

第 I 相試験で健康被験者にブレンソカチブを単回経口投与したときの用量依存性を、ノンコンパートメント解析パラメータに基づき、C_{max}/D 及び投与量で除算した AUC（AUC/D）を用いて評価し、その結果を表 16 に要約する。

表 16: 健康被験者にブレンソカチブを単剤投与したときのブレンソカチブの経口吸収率及び用量

Study [a]	Dose	n	C_{max} [b] (ng/mL)	AUC_{∞} [b] (ng*h/mL)	C_{max}/D [b] (ng/mL/mg)	AUC_{∞}/D [b] (ng*h/mL/mg)
D6190C00001, Part 1	5 mg	6	21.3 (47.2)	385 (46.1)	4.26	77.0
	15 mg	6	85.1 (16.0)	1751 (10.8)	5.67	117
	35 mg	6	281 (26.7)	5563 (19.6)	8.03	159
	50 mg	6	435 (11.5)	7397 (25.2)	8.70	148
	65 mg	6	571 (24.2)	10391 (21.5)	8.78	160
D6190C00001 Part 2, Day 1	10 mg	6	58 (18.3)	748 (21.3)	5.80	74.8
	25 mg	8	148 (19.3)	2084 (19.5)	5.92	83.4
	40 mg	10	283 (37.0)	4149 (35.8)	7.08	104
D6190C00003	25 mg	15	162 (27.4)	2816 (44.8)	6.48	113
INS1007-101 Part A, Day 1 (Caucasian)	10 mg	8	54.0 (29.0)	1118 (19.1)	5.40	112
	25 mg	8	150.4 (41.8)	3155 (19.9)	6.02	126
	40 mg	8	304.6 (45.3)	5888 (12.4)	7.62	147
INS1007-101 Part B (Caucasian)	40 mg (fasted)	10	269 (61.4)	6201 (44.0)	6.73	155
	40 mg (fed)	10	272 (53.0)	6178 (36.1)	6.80	154
INS1007-102	25 mg (fasted)	10	163 (27.7)	3440 (21.8)	6.52	138
INS1007-104 Part 1	80 mg	6	659 (39.3)	12800 (53.0)	8.24	160
	120 mg	6	1090 (30.5)	17100 (23.3)	9.08	142
INS1007-104 Part 2	40 mg	26	228 (30.6)	4560 (36.5)	5.70	114
	120 mg	32	837 (34.8)	16000 (42.7)	6.98	133

Study [a]	Dose	n	C_{max} [b] (ng/mL)	AUC_{∞} [b] (ng*h/mL)	C_{max}/D [b] (ng/mL/mg)	AUC_{∞}/D [b] (ng*h/mL/mg)
INS1007-103	40 mg	7	259 (27.3)	5460 (29.4)	6.48	137
INS1007-105	25 mg	9	115 (38.3)	2660 (56.7)	4.60	106
INS1007-106 Part 1	25 mg	16	154 (38.4)	3240 (37.5)	6.16	130
INS1007-106 Part 2	25 mg	16	154 (29.9)	3050 (37.2)	6.16	122
INS1007-109	25 mg	22	124 (46.8)	2440 (50.3)	4.96	97.6
INS1007-110 (solution)	25 mg	24	156 (27.8)	3150 (35.4)	6.24	126
INS1007-110 (tablet)	25 mg	24	146 (31.4)	3110 (36.7)	5.84	124

Source: Study D6190C00001 [Table 14.2.4], and [Table 14.2.6.1], Study D6190C00003 [Table 14.2.2.1], Study INS1007-101 [Table 14.2.2.1], Study INS1007-101 [Table 14.2.2.3], Study INS1007-102 [Table 14.2.2], Study INS1007-104 [Table 14.2.1.2a], Study INS1007-104 [Table 14.2.1.2b], Study INS1007-105 [Table 14.2.1.3], Study INS1007-106 [Table 14.2.1.2a], [Table 14.2.1.2b], Study INS1007-109 [Table 14.2.1.2], and Study INS1007-110 [Table 7].

[a] Formulations used were oral solution for Study D6190C00001 and Study D6190C00003, Phase 2 tablets for Study INS1007-101, and Phase 3 tablets for Study INS1007-102, Study INS1007-104, Study INS1007-106, Study INS1007-109, and Study INS1007-110.

[b] Data presented are geometric mean (geometric CV%) for C_{max} and AUC and median (min, max) for T_{max}. For Study D6190C00001 and Study D6190C00003, C_{max} and AUC were converted from the original units (nmol/L and h*nmol/L) to ng/mL or ng*h/mL by a factor of 0.4205. C_{max}/D and AUC/D were determined based on the geometric mean values.

AUC_{∞} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity, AUC_{∞}/D = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity divided by the dose administered, C_{max} = observed maximum plasma concentration, C_{max}/D = observed maximum plasma concentration divided by the dose administered, T_{max} = time to reach maximum concentration.

5 ～ 120 mg の単回経口投与後の C_{max}/D 及び AUC/D は、それぞれ 4.26 ～ 9.08 ng/mL/mg 及び 74.8 ～ 160 ng*h/mL/mg であった。低用量（例：10 mg 以下）では、C_{max}/D 及び AUC/D は高用量よりもわずかに低かったが、これは、ブレンソカチブが Pgp の基質であり、その経口吸収が Pgp 結合の飽和に依存することによって説明できる可能性がある。用量で正規化したデータに基づくと、ブレンソカチブの C_{max} 及び AUC は 120 mg 投与時でも概ね用量に伴って上昇し、120 mg ではブレンソカチブの経口吸収が飽和状態にならないことが示唆された。

3.2.3. 製剤組成の影響

ブレンソカチブの相対 BA に対する製剤の影響は、経口液剤を用いた D6190C00001 試験及び D6190C00003 試験、第 II 相試験用錠剤を用いた INS1007-101 試験、並びに第 III 相試験用錠剤を用いた INS1007-102 試験、INS1007-104 試験、INS1007-105 試験、INS1007-106 試験及び INS1007-109 試験から得られた健康被験者のデータ及びブレンソカチブを単独投与したときのデータを用いて評価した。

3.2.3.1. 第 II 相試験用錠剤と第 III 相試験用錠剤の相対バイオアベイラビリティ

PPK モデリング法（ICPD 00750-1）を用いて、健康被験者にブレンソカチブ 25 mg を投与したときの曝露量、及びシミュレーションによる BA/BE 試験で得られたブレンソカチブの曝露量は、第 II 相試験用錠剤と第 III 相試験用錠剤間で生物学的に同等であった（2.12 項）。さらに、用量で正規化した C_{max} 及び AUC を用いて各試験の相対 BA を評価し、以下に要約した。

INS1007-101 試験（第 II 相試験用錠剤）及び INS1007-104 試験（第 III 相試験用錠剤）の単回投与データ並びに INS1007-101 試験及び INS1007-211 試験（第 III 相試験用錠剤）の定常状態（Week 4）のデータを用いて製剤組成間の相対 BA を評価した。相対 BA 解析を実施した時点（2023 年第 1 四半期）では、第 III 相試験用錠剤の PK データが得られる完了した試験は INS1007-104 試験及び INS1007-211 試験のみであった。製剤組成間のブレンソカチブの曝露量の同等性／同質性及び BE は、用量で正規化した C_{max} 及び AUC に基づいて評価した。

INS1007-104 試験では、健康被験者を対象に、パート 1 では 80 mg 又は 120 mg のブレンソカチブ（各 6 例）、パート 2 では 40 又は 120 mg のブレンソカチブ（それぞれ 26 例及び 32 例）を単回経口投与した。INS1007-211 試験では、嚢胞性線維症（CF）を有する被験者にブレンソカチブ 10 mg、25 mg 又は 40 mg を QD で 28 日間経口投与した［各 8 例、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子（CFTR）調節薬の併用の有無により層別化］。CFTR 調節薬の有無にかかわらず、CF を有する被験者の PK パラメータは健康被験者の PK パラメータと類似していた。そのため、CF を対象とした試験の PK 結果を製剤組成間の同等性／同質性の評価に用いた。INS1007-101 試験では、白人被験者及び日本人被験者にブレンソカチブ 10 mg、25 mg 又は 40 mg を単回投与（Day 1 ～ 3）及び QD で投与（Day 3 ～ 30）した。本試験のパート 1（各用量群 8 例）及びパート 2（絶食条件下、10 例、40 mg）の白人被験者における C_{max} 及び AUC データを併合し、この評価の曝露量の対照として使用した。

上記の試験から得られた単回投与後及び定常状態における C_{max} 及び AUC データの幾何平均値並びに GMR 及び 90% CI（第 III 相試験用錠剤と第 II 相試験用錠剤の比較）を表 17 及び表 18 に要約する。

表 17: 健康被験者を対象に絶食条件下で単回投与したときのブレンソカチブの相対バイオアベイラビリティ（INS1007-104 試験と INS1007-101 試験の比較）

Parameter [a]	Formulation [b]	Brensocatib Dose	n	Least Square Geometric Mean	GMR (90% CI)
AUC_{∞}/D (ng*h/mL/mg)	Phase 3 Tablets	40 mg to 120 mg	70	129	1.02 (0.90, 1.15)
	Phase 2 Tablets	10 mg to 40 mg	34	127	
C_{max}/D (ng/mL/mg)	Phase 3 Tablets	40 mg to 120 mg	70	6.71	1.12 (0.98, 1.28)
	Phase 2 Tablets	10 mg to 40 mg	34	6.00	

Source: Study INS1007-104 [Listing 16.2.6.1.3] and Study INS1007-101 [Listing 16.2.6.2.3] and [Listing 16.2.6.2.5]
[a] Noncompartmental parameters from Study INS1007-104 (Parts 1 and 2) and from Study INS1007-101 data (Caucasian participants data from Part 1 and Part 2).
[b] Phase 3 tablet data: Study INS1007-104, Phase 2 tablet data: Study INS1007-101.
Note: GMR calculated by Phase 3 GLSM divided by Phase 2 GLSM.

AUC_∞/D = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity divided by the dose administered, C_{max}/D = observed maximum plasma concentration divided by the dose administered, CI = confidence interval, GLSM = geometric least square mean, GMR = geometric mean ratio.

表 18: 嚢胞性線維症の被験者（INS1007-211 試験）及び白人の健康被験者（INS1007-101 試験）における定常状態の C_{max} 及び AUC_T の併合データに基づく相対バイオアベイラビリティ

Parameter [a]	Formulation [b]	Brensocatib Dose	n	Least Square Geometric Mean	GMR (90% CI)
AUC_τ/D (ng*h/mL/mg)	Phase 3 Tablets	10 mg to 40 mg	23	134	0.98 (0.82, 1.17)
	Phase 2 Tablets	10 mg to 40 mg	24	137	
C_{max}/D (ng/mL/mg)	Phase 3 Tablets	10 mg to 40 mg	23	9.84	0.98 (0.84, 1.15)
	Phase 2 Tablets	10 mg to 40 mg	24	10.0	

Source: Study INS1007-211 [Listing 16.2.9-2] and Study INS1007-101 [Listing 16.2.6.2.4]
[a] Non compartmental Week 4 parameters from Study INS1007-211 (preliminary data) and from Study INS1007-101 data (Caucasian participants data from Part 1).
[b] Phase 3 tablet data: Study INS1007-211, Phase 2 tablet data: Study INS1007-101
Note: GMR calculated by Phase 3 GLSM divided by Phase 2 GLSM.
AUC_τ/D = area under the plasm concentration-time curve divided by the dose administered, C_{max}/D = observed maximum plasma concentration divided by the dose administered, CI = confidence interval, GLSM = geometric least square mean, GMR = geometric mean ratio.

3 試験の C_{max} 及び AUC データは概ね類似していた。併合した投与量で除算した C_{max}（C_{max}/D）及び投与量で除算した AUC_∞（AUC_∞/D）に基づくと、ブレンソカチブの全身曝露量は 2 つの錠剤間で非常に類似しており、GMR 値は 0.98 ～ 1.12、90% CI は概して BE の範囲内である 0.8 ～ 1.25（表 17 及び表 18）であったことから、2 つの錠剤は生物学的に同等であることが示唆された。

以上より、PPK データ及び用量で正規化した曝露量のデータから、第 II 相試験用錠剤と第 III 相試験用錠剤は生物学的に同等であることが示された。

3.2.3.2. 経口液剤と錠剤の相対バイオアベイラビリティ

PPK モデリング法（ICPD 00664-1）（成人用経口液剤と第 II 相試験用錠剤との比較、2.11 項）及び INS1007-110 試験（小児用経口液剤と第 III 相試験用錠剤との比較、2.10 項）で、経口液剤と錠剤の相対 BA を評価した。いずれにおいても、経口液剤と錠剤は生物学的に同等であることが示された。

経口液剤と錠剤の BE の結果から、ブレンソカチブの経口吸収及び BA は溶出速度の影響を受けないことが示された。

3.2.4. 食事及び胃内 pH の影響

2 つの臨床試験（D6190C00001 試験及び INS1007-101 試験）で食事の影響を評価したところ、ブレンソカチブの PK パラメータに臨床的に意義のある影響は認められなかった。D6190C00001 試験では，吸収の程度（AUC）は食事摂取及び絶食条件下で同等であった。食事摂取により T_{max} が遅延し（4 時間に対して 0.75 時間）、ブレンソカチブの吸収速度（C_{max}）が約 36%低下した。

INS1007-101 試験では、白人被験者における C_{max} 及び AUC は、食事及び絶食条件下で同等であったが、日本人被験者では C_{max} がわずかに低く、AUC は食事条件下で同程度であった。食事条件下でのブレンソカチブの経口吸収はわずかに遅延し、T_{max} の中央値は日本人被験者で 3 時間、白人被験者で 2 時間であったのに対し、絶食条件下ではそれぞれ 1.27 時間及び 1.25 時間であった。

食事及び絶食条件下の PK パラメータに認められた差は臨床的に重要ではない。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服用できる。

液剤のデータに基づく PBPK モデリング法を用いて、ブレンソカチブの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（INS1007-106 試験）を対象に、ブレンソカチブ経口吸収に対する胃内 pH の影響を評価した。INS1007-106 試験の結果から、C_{max} 及び AUC の GMR の 90% CI は BE の判断基準である 80% ～ 125%の範囲内に完全に含まれていることから、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。また、PBPK モデリングでも、胃内 pH 1.0 ～ 7.5 の範囲においてブレンソカチブの経口吸収に対する有意な影響は予測されなかった。

これらのデータから、ブレンソカチブの経口吸収は胃内 pH の変化や溶出速度の影響を受けず、ブレンソカチブは制酸剤と併用できることが示された。

3.3. 結論

ブレンソカチブは溶解性及び透過性が高く、BCS クラス I 化合物に分類される。

ブレンソカチブの第 II 相試験用錠剤、第 III 相試験用錠剤及び市販予定製剤の *in vitro* 溶出評価に基づき、第 II 相試験用錠剤と第 III 相試験用錠剤の溶出プロファイルは pH 1.2 及び 4.5 で同等であると結論付けられた。第 III 相試験用錠剤と市販予定製剤の溶出プロファイルは日本の BE ガイドラインによる評価により同等性が示された。

ブレンソカチブの尿中及び血漿中濃度は、確立された安定性の下で、頑健で検証済みの方法を用いて測定した。血液及び喀痰中の活性 NE、CatG 及び PR3 の濃度を測定するため、様々な分析方法を用いた。

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。ブレンソカチブ 120 mg 投与時の C_{max} 及び AUC は用量にほぼ比例して増加したことから、経口吸収は溶出速度に制限されないことが示された。

臨床試験から得られた PK データに基づき、ブレンソカチブの第 II 相試験用錠剤と第 III 相試験用錠剤は生物学的に同等であり、経口液剤（成人用及び小児用）と錠剤（第 III 相試験用及び第 III 相試験用）は生物学的に同等であると結論付けられた。第 III 相試験用錠剤と市販予定製剤の *in vitro* での溶出性が同等であることを考慮すると、第 II 相試験用錠剤と第 III 相試験用錠剤の BE は、臨床試験で使用した錠剤（第 II 相試験用及び第 III 相試験用）と市販予定製剤の BE を裏

付けるために利用できる。また、経口液剤と錠剤の BE は、ブレンソカチブの経口 BA が溶出速度に制限されないことを示している。

ブレンソカチブの経口吸収に対する食事の影響は軽微であり、吸収速度をわずかに低下させるが、吸収量に影響しない。胃内 pH が上昇した状態でも、ブレンソカチブの C_{max} 及び AUC に影響はなかった。食事の影響に関するデータは、臨床試験で用いた製剤間の BE に基づいて、ブレンソカチブのすべての製剤の裏付けとして利用できる。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、制酸剤と併用できる。

全体として、ブレンソカチブの経口吸収及び BA は、溶解性、透過性、溶出速度、食事摂取及び胃内 pH の変化による影響を受けない。全身曝露パラメータから、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。

4. 付録

表 19:　ブレンソカチブフィルムコーティング錠の処方成分

			Phase 2 Tablet			Phase 3 Tablet		
Component	**Function**	**Quality Standard**	**Quantity per Tablet (mg)**	**Quantity per Tablet (mg)**	**Quantity per Tablet (mg)**	**Quantity per Tablet (mg)**	**Quantity per Tablet (mg)**	**Quantity per Tablet (mg)**
			10	**15**	**25**	**10**	**25**	**40**
Tablet Core								
Brensocatib [a]	Drug substance	In-house	10.43	15.96	26.07	10.43	26.07	41.71
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								

Source: Module 3.2.P.2.2

[a] The amount of drug substance will be adjusted to take into account the purity of the brensocatib drug substance free base.

[b] [redacted]

[c] [redacted]
NF = National Formulary, Ph. Eur. = European Pharmacopia.

4.1. 薬物動態の分析法

4.1.1. 生物学的分析法のライフサイクルの情報 – 薬物動態

表 20: ヒト血漿中の薬物動態 – INS1007/AZD7986（ブレンソカチブ）

	Method validation #1	**Method validation #2**	**Method validation #3**
Analyte	AZD7986 (brensocatib)	INS1007 (brensocatib)	INS1007 (brensocatib)
Validation type	Full validation	Full validation	Transfer and cross-validation
eCTD reference number	8309775	VISMN1700P1	8462136
Method ID	AZD7HPP	TP70436	BRENHPP
Report finalized (or: Duration of time method is in use)	FEB 2015	FEB 2019	AUG 2022
Bioanalytical site	[redacted] United Kingdom	[redacted]	[redacted] USA
Matrix	K_2EDTA plasma		
Platform	Liquid Chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)		
Format	Protein precipitation / HPLC-MS/MS	Liquid extraction / HPLC-MS/MS	Protein precipitation / HPLC-MS/MS

	Method validation #1	Method validation #2	Method validation #3
Stock reference, lot number, expiration date	Reference Standard AZD7986: Lot C600/2 ([redacted]), expiration/retest: JUL 2015 Internal Standard ($^{13}C_6$)AZ13661057: Lot AZ13661057-019 ([redacted]), expiration: NA (assessed on run-by-run basis)	Reference Standard INS1007: Lot L004509 ([redacted]), expiration/retest: 07 APR 2018; Lot L004509 ([redacted]), expiry/retest: 30 NOV 2018 Internal Standard INS1007$^{13}C_6$: Lot AZ13661059-019 ([redacted]), expiration/retest: 28-Jun-2019, Lot 12232020 ([redacted]) Retest: 18 MAR 2023	Reference Standard INS1007: Lot 19-401 ([redacted]), expiration/retest: 09 DEC 2021 Internal Standard INS1007$^{13}C_6$: Lot 12232020 ([redacted]), expiration/retest: 13 MAY 2022
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	0.841 to 841 ng/mL (2 to 2000 nmol/L)	0.250 to 150 ng/mL	0.841 to 841 ng/mL
Matrix study population	Human plasma	Human plasma	Human plasma
Link to reports and applicable amendments	Report 8309775 Report 8309775 Addendum 1	Report VISMN1700P1 Report VISMN1700P1 Amendment 1 Report VISMN1700P1 Amendment 2	Report 8462136 Report 8462136 Addendum 1 Report 8462136 Addendum 2 Report 8462136 Supplementary Chromatograms
Synopsis of amendment history	Amendment 1: long-term stability data	Amendment 1: Long-term stability, site qualification; Amendment 2: matrix effect. 10-fold dilution, solution stability	Addendum 1: specificity data (effect of analytes not measured with the assay) Addendum 2: matrix effect, 2-fold dilution, specificity (analytes not measured with the assay), additional stability

	Method validation #1	Method validation #2	Method validation #3
Clinical studies	D6190C00001 D6190C00003	INS1007-101 INS1007-102 INS1007-201 INS1007-211 INS1007-301	INS1007-103 INS1007-104 INS1007-105 INS1007-106 INS1007-109 INS1007-110

表 21:　　ヒト尿中の薬物動態 – INS1007/AZD7986（ブレンソカチブ）

	Method validation #1	**Method validation #2**
Analyte	AZD7986 (brensocatib)	INS1007 (brensocatib)
Validation type	Full validation	Transfer and validation
eCTD reference number	8309776	8462135
Method ID	AZD7HUP	BRENHUP
Report finalized (or: Duration of time method is in use)	FEB 2015	AUG 2022
Bioanalytical site	[redacted] United Kingdom	[redacted] USA
Matrix	Urine	
Platform	Liquid Chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)	
Format	Sample dilution / HPLC-MS/MS	Sample dilution / HPLC-MS/MS
Stock reference, lot number, expiration date	Reference Standard AZD7986: Lot C600/2 ([redacted]), expiration/retest: JUL 2016 Internal Standard ($^{13}C_6$)AZ13661057: Lot AZ13661057-019 ([redacted]), expiration: NA (assessed on run-by-run basis)	Reference Standard INS1007: Lot 19-401 ([redacted]), expiry/retest: 09 DEC 2021 Internal Standard INS1007$^{13}C_6$: Lot 12232020 ([redacted]), expiry/retest: 13 MAY 2022
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	42.0 to 42000 ng/mL (100 to 100000 nmol/L)	42.0 to 42000 ng/mL
Matrix study population	Human urine	Human urine

	Method validation #1	Method validation #2
Link to reports and applicable amendments	Report 8309776 Report 8309776 Addendum 1	Report 8462135 Report 8462135 Amended Addendum 1
Synopsis of amendment history	Addendum 1: long-term stability data	Addendum 1: additional QC sample, matrix effect (amended to document minor deviation)
Clinical studies	D6190C00001	INS1007-103 INS1007-105

4.1.2. 分析法の性能の概要 – 薬物動態

表 22: ヒト血漿中の薬物動態 – [redacted] （8309775）での AZD7986（ブレンソカチブ）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	AZD7986: Validation of a Method for the Determination of AZD7986 in Human Plasma Report 8309775 Report 8309775 Addendum 1		
Method description	Protein precipitation / liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Calibration curve: 2.00 (LLOQ), 4.00, 10.0, 25.0, 100, 400, 1000, 1800, 2000 (ULOQ) nmol/L of Reference Standard AZD7986 in human plasma. (0.841 [LLOQ], 1.68, 4.20, 10.5, 42.0, 168, 420, 757, 841 [ULOQ] ng/mL)		
Validated assay range	2.00 to 2000 nmol/mL (0.841 to 841 ng/mL)		
Material used for QCs and concentration	Quality Controls: 2.00 (LLOQ), 6.00, 90.0, 1600 and 10000 (dilution QC) nmol/mL of Reference Standard AZD7986 in human plasma. (0.841 [LLOQ], 2.52, 37.8, 673, and 4205 [dilution QC] ng/mL)		
MRDs	NA		
Source and lot of reagents	Reference Standard AZD7986: Lot C600/2 ([redacted]), expiration/retest: JUL 2015 Internal Standard ($^{13}C_6$)AZ13661057: Lot AZ13661057-019 ([redacted]), expiration: NA (assessed on run-by-run basis)		
Regression model and weighting	linear regression: y = a + bx; weighting: $1/x^2$		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Report 8309775 [Table 7.6]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ - AZD7986	-6.7 to 8.0 % bias	Report 8309775 [Table 7.6]

	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ - AZD7986	≤ 4.9 % CV	Report 8309775 [Table 7.6]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs QCs for AZD7986: 2.00 (LLOQ), 6.00, 90.0, 1600 nmol/L (0.841 [LLOQ], 2.52, 37.8, 673 ng/mL)	Intra-assay: -8.0 to -6.5% bias (LLOQ); -5.6 to 3.3% bias (above LLOQ) Inter-assay: -7.5% (LLOQ); -3.8 to 1.0% (above LLOQ)	Report 8309775 [Table 7.8]
	Inter-batch %CV QCs for AZD7986: 2.00 (LLOQ), 6.00, 90.0, 1600 nmol/L (0.841 [LLOQ], 2.52, 37.8, 673 ng/mL)	Intra-assay: 4.6 to 8.4% CV (LLOQ); 1.0 to 5.3% CV (above LLOQ) Inter-assay: 6.2% CV (LLOQ); 2.5 to 4.1% CV (above LLOQ)	Report 8309775 [Table 7.8]
Selectivity & matrix effect	Acceptable selectivity demonstrated (6 spiked matrix lots).		Report 8309775 [Table 7.2]
Interference & specificity	No interference detected at the retention times of AZD7986 or the internal standard (6 blank matrix lots).		Report 8309775 [Section 4.3]
Hemolysis effect	No hemolysis effect observed.		Report 8309775 [Table 7.25]
Lipemic effect	No lipemic effect observed.		Report 8309775 [Table 7.26]
Dilution linearity & hook effect	Acceptability demonstrated for 10-fold dilution prior to analysis (dilution QC = 10000 nmol/L).		Report 8309775 [Table 7.8]
Bench-top/process stability	Stability of primary standard solutions (10000 nmol/L) demonstrated for 24 hours at RT and 35 days refrigerated. Stability of intermediate solutions (40 nmol/L) demonstrated for 24 hours at RT and 14 days refrigerated.		Report 8309775 [Table 7.11], [Table 7.12], [Table 7.13],

	RT matrix stability demonstrated for 24 hours. Processed sample stability demonstrated for 144 hours refrigerated.	[Table 7.14], [Table 7.15], [Table 7.16], [Table 7.17], [Table 7.22]
Freeze-Thaw stability	Freeze-thaw stability demonstrated for 4 cycles at nominal -20°C/RT and nominal -80°C/RT.	Report 8309775 [Table 7.20], [Table 7.21]
Long-term storage	Long-term stability demonstrated for 386 days at nominal -20°C and nominal -80°C.	Report 8309775 Addendum 1 [Table 6.5], [Table 6.6]
Parallelism	NA	NA
Carry over	No evidence of carry over observed.	Report 8309775 [Section 4.5]

Method performance in Study D6190C00001 ***Bioanalytical Study Report 8314531:*** ***AZD7986: The Determination of AZD7986 in PK Samples from D6190C00001***		
Assay passing rate	94.4% passing rate (17 out of 18 runs accepted)	Report 8314531 [Table 7.1]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -4.4 to 3.6% • Cumulative precision: ≤ 3.9% CV	Report 8314531 [Table 7.7]
QC performance	• Cumulative bias range: -1.9 to 3.8% • Cumulative precision: ≤ 5.6% CV	Report 8314531 [Table 7.5]
Method reproducibility	ISR was evaluated for 8.62% of study samples (120 out of 1392 samples; 10% of first 1000 and 5.10% of remaining samples), and 97.5% of the samples met the pre-specified criteria (117 samples). While 121 samples were re-analyzed for this assessment, one result was >ULOQ and therefore not included in the calculations.	Report 8314531 [Section 4.2.3], [Table 7.4]
Study sample analysis/ stability	All samples were analyzed within the demonstrated stability.	Report 8314531 [Section 4.2.1]
Standard calibration curve	9 calibration standards: 2.00 (LLOQ), 4.00, 10.0, 25.0, 100, 400, 1000, 1800, 2000 (ULOQ) nmol/L of AZD7986 in human plasma	
Method performance in Study D6190C00003 ***Bioanalytical Study Report 8338312:*** ***The Determination of AZD7986, Verapamil, Itraconazole and Hydroxy-itraconazole in PK Samples from D6190C00003***		
Assay passing rate	100% passing rate (10 out of 10 runs accepted)	Report 8338312 [Table 7.1]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -4.5 to 4.0% • Cumulative precision: ≤ 4.1% CV	Report 8338312 [Table 7.6]
QC performance	• Cumulative bias range: -3.8 to 2.3% • Cumulative precision: ≤ 4.1% CV	Report 8338312 [Table 7.4]

Method reproducibility	ISR was performed for 10% of study samples (86 out of 855 samples), and 99% of the samples met the pre-specified criteria (85 samples).	Report 8338312 [Section 4.2.3], [Table 7.3]
Study sample analysis/ stability	All samples were analyzed within the demonstrated stability.	Report 8338312 [Section 4.2.1]
Standard calibration curve	9 calibration standards: 2.00 (LLOQ), 4.00, 10.0, 25.0, 100, 400, 1000, 1800, 2000 (ULOQ) nmol/L of AZD7986 in human plasma	

表 23:　ヒト血漿中の薬物動態 - [redacted]（VISMN1700P1）での INS1007（ブレンソカチブ）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Determination of INS1007 in Human Plasma, with K_2EDTA as Anticoagulant, by LC-MS/MS Report VISMN1700P1 Report VISMN1700P1 Amendment 1 Report VISMN1700P1 Amendment 2
Method description	In this method, INS1007 and internal standard INS1007$^{13}C_6$, were extracted from human plasma using liquid-liquid extraction. After extraction, the residue was chromatographed using reversed phase HPLC with a Pursuit C18 analytical column. INS1007 and INS1007$^{13}C_6$ were detected by monitoring the precursor and product ions (m/z 421.2→100.1 for INS1007 and m/z 427.2→100.1 for INS1007$^{13}C_6$) using an Applied Biosystems Sciex API5000 or API5500 LC-MS/MS. The quantitation was based on setting a calibration graph using the internal standard.
Materials used for standard calibration curve and concentration	Calibration curve: 0.250 (LLOQ), 0.500, 6.00, 15.0, 30.0, 60.0, 120, and 150 (ULOQ) ng/mL of Reference Standard INS1007 in human plasma.
Validated assay range	0.250 to 150 ng/mL
Material used for QCs and concentration	Quality Controls: 0.250 (LLOQ), 0.750, 45.0, 113 ng/mL of Reference Standard INS1007 in human plasma.
MRDs	NA
Source and lot of reagents	Reference Standard INS1007: Lot L004509 ([redacted]), expiration/retest: 07 APR 2018; Lot L004509 ([redacted]), expiration/retest: 30 NOV 2018 Internal Standard INS1007$^{13}C_6$: Lot AZ13661059-019 ([redacted]), expiration/retest: 28 JUN 2019 Matrix: K_2EDTA Human Plasma Combo-5-45-1, Lot numbers: R312463 (Biochemed), BRH1183340 (Bioreclamation), BRH1183342 (Bioreclamation); K_2EDTA Human Plasma BC244951D-1, Lot number: BC244951D-1 (Biochemed); K_2EDTA Human Plasma Combo-5-160-1, Lot numbers: BC25149EK-2 (Biochemed), BC25149EK-3 (Biochemed)
Regression model and weighting	linear regression: y = a + bx; weighting: $1/x^2$

Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Report VISMN1700P1 [Table 12]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ - INS1007	-1.7 to 1.7 % bias	Report VISMN1700P1 [Table 12]
	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ - INS1007	≤ 3.9 % CV	Report VISMN1700P1 [Table 12]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs	Intra-assay: -4.0 to 2.4% bias (LLOQ); -4.1 to 0.8% bias (above LLOQ)	Report VISMN1700P1 [Table 13]
	QCs for INS1007: 0.250 (LLOQ), 0.750, 45.0, 113 ng/mL	Inter-assay: -1.4% bias (LLOQ); -2.7 to 0.3% bias (above LLOQ)	Report VISMN1700P1 [Table 14]
	Inter-batch CV% QCs for INS1007: 0.250 (LLOQ), 0.750, 45.0, 113 ng/mL	Intra-assay: 4.5 to 6.2% CV (LLOQ); 1.4 to 7.3% CV (above LLOQ) Inter-assay: 5.9% CV (LLOQ); 2.0 to 5.7% CV (above LLOQ)	Report VISMN1700P1 [Table 13] Report VISMN1700P1 [Table 14]
Selectivity & matrix effect	No matrix effect observed during original validation based on matrix factor assessment in K_2EDTA plasma from healthy donors (6 spiked matrix lots). No matrix effect observed for LQC and HQC in K_2EDTA plasma from healthy donors (6 spiked matrix lots). No matrix effect observed for HQC in K_2EDTA plasma from subjects with renal impairment. Minor matrix effects (%bias 10.7 to 21.6%) were observed at the LQC level in K_2EDTA plasma from subjects with renal impairment.		Report VISMN1700P1 [Table 7], [Table 8]; Report VISMN1700P1 Amendment 2 [Table 8], [Table 9]
Interference & specificity	Matrix lots free of interference at the retention times of the analytes of interest.		Report VISMN1700P1 [Section 9.3.1]

Hemolysis effect	No hemolysis effect observed.	Report VISMN1700P1 [Table 9]
Lipemic effect	No lipemic effect observed.	Report VISMN1700P1 [Table 10]
Dilution linearity & hook effect	Accuracy of dilution demonstrated for dilution factors 2x (dilution QC = 113 ng/mL), 5x (dilution QC = 600 ng/mL), and 10x (dilution QC = 600 ng/mL).	Report VISMN1700P1 [Table 15]; Report VISMN1700P1 Amendment 2 [Table 14]
Bench-top/process stability	Bench-top stability demonstrated for 24.25 hours. Re-injection reproducibility and stability demonstrated for 2 days and 21 hours. Solution stability was assessed using internal standard INS1007-$^{13}C_6$, which is a stable-label analog of INS1007 and therefore stability is considered to be equivalent. INS1007-$^{13}C_6$ in methanol stored in glass containers (2000 ng/mL) at refrigerated temperature (2 to 8°C) is stable for up to 176 days. INS1007-$^{13}C_6$ in 25/75 methanol/LC-MS grade water stored in glass containers (4.0 ng/mL) at refrigerated temperature (2 to 8°C) is stable for up to 176 days.	Report VISMN1700P1 [Table 17], [Table 23]; Report VISMN1700P1 Amendment 2 [Table 15], [Table 16]
Freeze-Thaw stability	Freeze-thaw stability demonstrated for 4 cycles at -20°C/RT and -70°C/RT.	Report VISMN1700P1 [Table 16]
Long-term storage	Long-term stability demonstrated for 475 days at -20°C and for 1531 days at -70°C.	Report VISMN1700P1 [Table 18]; Report VISMN1700 P1 Amendment 1 [Table 8]
Parallelism	NA	NA
Carry over	Acceptance criteria for carry over were met.	Report VISMN1700P1 [Section 9.3.4]

Method performance in study INS1007-101 ***Bioanalytical Study Report B2031801P1:*** ***The determination of INS1007 in human plasma, with K_2EDTA as anticoagulant by LC-MS/MS***		
Assay passing rate	97.3% passing rate (36 out of 37 runs accepted)	Report B2031801P1 [Table 6]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: 3.3 to 2.3% • Cumulative precision: ≤ 5.7% CV	Report B2031801P1 [Table 8]
QC performance	• Cumulative bias range: -4.4 to -3.1% • Cumulative precision: ≤ 8.7% CV	Report B2031801P1 [Table 9]
Method reproducibility	ISR was performed in 10.2% of study samples (240 out of 2344 samples), and 99.2% of the samples met the pre-specified criteria (238 samples).	Report B2031801P1 [Table 7]
Study sample analysis/ stability	The maximum storage period between sample collection and analysis was 227 days. All samples were analyzed within the stability window.	Report B2031801P1 [Section 8.4]
Standard calibration curve	8 calibration standards: 0.250 (LLOQ), 0.500, 6.00, 15.0, 30.0, 60.0, 120, and 150 (ULOQ) ng/mL of INS1007 in human plasma	
Method performance in study INS1007-102 ***Bioanalytical Study Report B2032104P1:*** ***The determination of INS1007 in human plasma, with K_2EDTA as anticoagulant by LC-MS/MS***		
Assay passing rate	83.3% passing rate (5 out of 6 runs accepted)	Report B2032104P1 [Table 7]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -2.7 to 2.7 % • Cumulative precision: ≤ 5.5% CV	Report B2032104P1 [Table 10]
QC performance	• Cumulative bias range: -6.5 to -3.5% (-11.8% for dilution QC) • Cumulative precision: ≤ 9.4% CV	Report B2032104P1 [Table 11]
Method reproducibility	ISR was performed in 10.7% of study samples (45 out of 420 samples), and 100% of the samples met the pre-specified criteria (45 samples).	Report B2032104P1 [Table 9]
Study sample analysis/ stability	The maximum storage period between sample collection and analysis was 600 days. All samples were analyzed within the stability window.	Report B2032104P1 [Section 9.4]

Standard calibration curve	8 calibration standards: 0.250 (LLOQ), 0.500, 6.00, 15.0, 30.0, 60.0, 120, and 150 (ULOQ) ng/mL of INS1007 in human plasma	
Method performance in study INS1007-201 ***Bioanalytical Study Report BISMN1700P1Amendment 1:*** ***The determination of INS1007 in human plasma, with K_2EDTA as anticoagulant by LC-MS/MS***		
Assay passing rate	95.2% passing rate (20 out of 21 runs accepted)	Report BISMN1700P1 Amendment 1 [Table 6]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -2.7 to 2.0% • Cumulative precision: ≤ 8.8% CV	Report BISMN1700P1 Amendment 1 [Table 8]
QC performance	• Cumulative bias range: -3.1 to 0.0% • Cumulative precision: ≤ 12.5% CV	Report BISMN1700P1 Amendment 1 [Table 9]
Method reproducibility	ISR was performed in 13.1% of study samples (131 out of 1002 samples), and 96.2% of the samples met the pre-specified criteria (126 samples).	Report BISMN1700P1 Amendment 1 [Table 7]
Study sample analysis/ stability	The maximum storage period between sample collection and analysis was 617 days. All samples were analyzed within the stability window.	Report BISMN1700P1 Amendment 1 [Section 8.4]
Standard calibration curve	8 calibration standards: 0.250 (LLOQ), 0.500, 6.00, 15.0, 30.0, 60.0, 120, and 150 (ULOQ) ng/mL of INS1007 in human plasma	
Method performance in study INS1007-211 ***Bioanalytical Study Report B2032101P1:*** ***The determination of INS1007 in human plasma, with K_2EDTA as anticoagulant by LC-MS/MS***		
Assay passing rate	100% passing rate (11 out of 11 runs accepted)	Report B2032101P1 [Table 6]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -2.7 to 2.0 % • Cumulative precision: ≤ 5.6% CV	Report B2032101P1 [Table 8]
QC performance	• Cumulative bias range: -1.8 to -0.8% • Cumulative precision: ≤ 5.4% CV	Report B2032101P1 [Table 9]

Method reproducibility	ISR was performed in 10.8% of active study samples (48 out of 446 samples from active treatment groups), and 100% of the samples met the pre-specified criteria (48 samples). Analyzed placebo samples (61 samples) were not considered in ISR calculations.	Report B2032101P1 [Table 7]
Study sample analysis/ stability	The maximum storage period between sample collection and analysis was 346 days. All samples were analyzed within the stability window.	Report B2032101P1 [Section 9.4]
Standard calibration curve	8 calibration standards: 0.250 (LLOQ), 0.500, 6.00, 15.0, 30.0, 60.0, 120, and 150 (ULOQ) ng/mL of INS1007 in human plasma	
Method performance in study INS1007-301 ***Bioanalytical Study Report B2032002P1 Interim 1:*** ***Bioanalytical study report for the determination of INS1007 in human plasma, with K_2EDTA as anticoagulant, by LC-MS/MS in clinical study INS1007-301***		
Assay passing rate	98.5% passing rate (65 out of 66 runs accepted)	Report B2032002P1 Interim 1 [Table 8]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -1.4 to 1.3 % • Cumulative precision: ≤ 4.8% CV	Report B2032002P1 Interim 1 [Table 11]
QC performance	• Cumulative bias range: -1.8 to 6.0% • Cumulative precision: ≤ 10.5% CV	Report B2032002P1 Interim 1 [Table 13]
Method reproducibility	ISR was performed in 9.2% of active study samples (341 out of 3723 samples from active treatment groups), and 96.2% of the samples met the pre-specified criteria (328 samples). Analyzed placebo samples were not considered in ISR calculations.	Report B2032002P1 Interim 1 [Table 10]
Study sample analysis/ stability	The maximum storage period between sample collection and analysis was 1147 days. All samples were analyzed within the stability window.	Report B2032002P1 Interim 1 [Section 9.4]
Standard calibration curve	8 calibration standards: 0.250 (LLOQ), 0.500, 6.00, 15.0, 30.0, 60.0, 120, and 150 (ULOQ) ng/mL of INS1007 in human plasma	

表 24:　ヒト血漿中の薬物動態 – [redacted] （8462136）での INS1007（ブレンソカチブ）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Method Transfer and Cross-Validation for the Determination of Brensocatib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection Report 8462136 Report 8462136 Addendum 1 Report 8462136 Addendum 2		
Method description	Protein precipitation / liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Calibration curve: 0.841 (LLOQ), 1.68, 4.20, 10.5, 42.0, 168, 420, 757, 841 (ULOQ) ng/mL of Reference Standard INS1007 in human plasma.		
Validated assay range	0.841 to 841 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Quality Controls: 0.841 (LLOQ), 2.52, 37.8, and 673 ng/mL of Reference Standard INS1007 in human plasma.		
MRDs	NA		
Source and lot of reagents	Reference Standard INS1007: Lot 19-401 ([redacted]), expiration/retest: 09 DEC 2021 Internal Standard INS1007$^{13}C_6$: Lot 12232020 ([redacted]), expiration/retest: 13 MAY 2022		
Regression model and weighting	linear regression: y = a + bx; weighting: $1/x^2$		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Report 8462136 [Table 6.2]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ - INS1007	-4.6 to 8.1 % bias	Report 8462136 [Table 6.2]
	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ - INS1007	NA	NA

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs QCs for INS1007: 0.841 (LLOQ), 2.52, 37.8, and 673 ng/mL	Intra-assay: -2.0% bias (LLOQ); -4.5 to 2.1% bias (above LLOQ)	Report 8462136 [Table 6.4]
	Inter-batch CV% QCs for INS1007: 0.841 (LLOQ), 2.52, 37.8, and 673 ng/mL	Intra-assay: 5.1% CV (LLOQ); 2.1 to 4.7% CV (above LLOQ)	Report 8462136 [Table 6.4]
Selectivity & matrix effect	Acceptable selectivity demonstrated for the quantification of AZD7986 and ($^{13}C_6$)AZ13661057 in Report 8309775 (6 spiked matrix lots). No matrix effect observed during original validation based on matrix factor assessment in K_2EDTA plasma from healthy donors (6 spiked matrix lots). No matrix effect observed for LQC and HQC in K_2EDTA plasma from healthy donors (6 spiked matrix lots) or K_2EDTA plasma from subjects with hepatic impairment.		Report 8309775 [Table 7.2]; Report 8309775 [Table 7.3], [Table 7.4]; Report 8462136 Addendum 2 [Table 6.9], [Table 6.12]
Interference & specificity	No interference detected at the retention times of AZD7986 or the internal standard (6 blank matrix lots, demonstrated in Report 8309775). Specificity demonstrated in presence of 2500 ng/mL verapamil, 5000 ng/mL itraconazole, and 5000 ng/mL hydroxy-itraconazole for blank matrix and INS1007 at LQC level (2.52 ng/mL). Specificity demonstrated in presence of 30000 ng/mL refampin, 5000 ng/mL esomeprazole, and/or 10000 ng/mL clarithromycin for blank matrix and INS1007 at LQC level (2.52 ng/mL).		Report 8309775 [Section 4.3]; Report 8462136 Addendum 1 [Table 6.5]; Report 8462136 Addendum 2 [Table 6.5], [Table 6.6], [Table 6.7], [Table 6.8]
Hemolysis effect	No hemolysis effect observed (demonstrated in Report 8309775 and confirmed in Report 8462136).		Report 8309775 [Table 7.25]; Report 8462136 Addendum 2 [Table 6.10]
Lipemic effect	No lipemic effect observed (demonstrated in Report 8309775 and confirmed in Report 8462136).		Report 8309775 [Table 7.26]; Report 8462136 Addendum 2 [Table 6.11]

Dilution linearity & hook effect	Acceptability demonstrated in Report 8309775 for 10-fold dilution prior to analysis (dilution QC = 10000 nmol/L). In Report 8462136, acceptability of 2-fold dilutions (dilution QC = 673 ng/mL) was demonstrated and 10-fold dilutions (Dilution QC = 4210 ng/mL) were confirmed.	Report 8309775 [Table 7.8]; Report 8462136 Addendum 2 [Table 6.4]
Bench-top/process stability	Stability of internal standard working solutions (170 ng/mL) prepared in Acetonitrile demonstrated for 24 hours at RT. Re-injection reproducibility and stability demonstrated for 138 hours at 2 to 8°C.	Report 8462136 [Table 6.6]; Report 8462136 Addendum 2 [Table 6.13], [Table 6.16]
Freeze-Thaw stability	Freeze-thaw stability demonstrated at LQC and HQC level in Report 8309775 for 4 cycles at nominal -20°C/RT and nominal -80°C/RT and confirmed at Dilution QC level (4210 ng/mL) in Report 8462136 for 4 cycles at nominal -20°C/RT and nominal -70°C/RT.	Report 8309775 [Tables 7.20], [Table 7.21]; Report 8462136 Addendum 2 [Table 6.14]
Long-term storage	Long-term stability demonstrated for 386 days at nominal -20°C and nominal -80°C in Report 8309775 and confirmed at Dilution QC level (4210 ng/mL) in Report 8462136.	Report 8309775 Addendum 1 [Tables 6.5], [Table 6.6]; Report 8462136 Addendum 2 [Table 6.15]
Parallelism	NA	NA
Carry over	No evidence of carry over observed.	Report 8462136 [Section 4.7]
Method performance in study INS1007-103 ***Bioanalytical Study Report 8462134:*** ***Determination of Brensocatib in Human Plasma and Urine by HPLC with MS/MS Detection for Protocol Reference Number INS1007-103***		
Assay passing rate	100% passing rate (4 out of 4 runs accepted)	Report 8462134 [Table 10.1]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -9.0 to 6.7%	Report 8462134 [Table 10.3]

	• Cumulative precision: ≤ 4.7% CV	
QC performance	• Cumulative bias range: -4.5 to 6.3% • Cumulative precision: ≤ 2.7% CV	Report 8462134 [Table 10.5]
Method reproducibility	ISR was performed in 16.3% of study samples (24 out of 147 samples), and 100% of the samples met the pre-specified criteria.	Report 8462134 [Table 10.6]
Study sample analysis/ stability	The maximum storage period between sample collection and analysis was 97 days. All samples were analyzed within the demonstrated stability.	Report 8462134 [Section 5.4]
Standard calibration curve	9 calibration standards: 0.841 (LLOQ), 1.68, 4.20, 10.5, 42.0, 168, 420, 757, and 841 (ULOQ) ng/mL of INS1007 in human plasma	
Method performance in study INS1007-104 ***Bioanalytical Study Report 8481231:*** ***Determination of Brensocatib and Moxifloxacin in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number INS1007-104***		
Assay passing rate	86.7% passing rate (26 out of 30 runs accepted)	Report 8481231 [Table 10.1]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -4.8 to 3.8% • Cumulative precision: ≤ 4.6% CV	Report 8481231 [Table 10.4]
QC performance	• Cumulative bias range: -4.3 to 3.4% • Cumulative precision: ≤ 6.2% CV	Report 8481231 [Table 10.8]
Method reproducibility	ISR was performed in 9.5% of study samples (112 out of 1174 samples), and 100% of the samples met the pre-specified criteria (112 samples).	Report 8481231 [Table 10.12]
Study sample analysis/ stability	The maximum storage period between sample collection and analysis was 295 days. All samples were analyzed within the demonstrated stability.	Report 8481231 [Section 5.4]
Standard calibration curve	9 calibration standards: 0.841 (LLOQ), 1.68, 4.20, 10.5, 42.0, 168, 420, 757, and 841 (ULOQ) ng/mL of INS1007 in human plasma	

Method performance in study INS1007-105 ***Bioanalytical Study Report 8496476 Amendment 1:*** ***Determination of Brensocatib in Human Plasma and Urine by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number INS1007-105***		
Assay passing rate	93.3% passing rate (14 out of 15 runs accepted)	Report 8496476 Amendment 1 [Table 10.1]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -4.6 to 3.3% • Cumulative precision: ≤ 5.4% CV	Report 8496476 Amendment 1 [Table 10.4]
QC performance	• Cumulative bias range: -4.2 to 2.4 % • Cumulative precision: ≤ 8.0% CV	Report 8496476 Amendment 1 [Table 10.6]
Method reproducibility	ISR was performed in 11.5% of study samples (61 out of 530 samples), and 100% of the samples met the pre-specified criteria (61 samples).	Report 8496476 Amendment 1 [Table 10.12]
Study sample analysis/ stability	The maximum storage period between sample collection and analysis was 268 days. All samples were analyzed within the demonstrated stability.	Report 8496476 Amendment 1 [Section 5.3]
Standard calibration curve	9 calibration standards: 0.841 (LLOQ), 1.68, 4.20, 10.5, 42.0, 168, 420, 757, and 841 (ULOQ) ng/mL of INS1007 in human plasma	
Method performance in study INS1007-106 ***Bioanalytical Study Report 8512028 Amendment 1:*** ***Determination of Brensocatib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number INS1007-106***		
Assay passing rate	92.3% passing rate (24 out of 26 runs accepted)	Report 8512028 Amendment 1 [Table 9.1]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -6.5 to 3.1% • Cumulative precision: ≤ 7.2% CV	Report 8512028 Amendment 1 [Table 9.3]

QC performance	• Cumulative bias range: -2.1 to 5.8% • Cumulative precision: ≤ 8.6% CV	Report 8512028 Amendment 1 [Table 9.5]
Method reproducibility	ISR was performed in 10.3% of study samples (114 out of 1112 samples), and 97.4% of the samples met the pre-specified criteria (111 samples).	Report 8512028 Amendment 1 [Table 9.7]
Study sample analysis/ stability	The maximum storage period between sample collection and analysis was 132 days. All samples were analyzed within the demonstrated stability.	Report 8512028 Amendment 1 [Section 4.3]
Standard calibration curve	9 calibration standards: 0.841 (LLOQ), 1.68, 4.20, 10.5, 42.0, 168, 420, 757, and 841 (ULOQ) ng/mL of INS1007 in human plasma	
Method performance in study INS1007-109 ***Bioanalytical Study Report 8518307 Amendment 1:*** ***Determination of Brensocatib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Protocol Reference Number INS1007-109***		
Assay passing rate	88.2% passing rate (15 out of 17 runs accepted)	Report 8518307 Amendment 1 [Table 9.1]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -6.8 to 4.3% • Cumulative precision: ≤ 6.8% CV	Report 8518307 Amendment 1 [Table 9.3]
QC performance	• Cumulative bias range: -5.9 to 7.9% • Cumulative precision: ≤ 7.2% CV	Report 8518307 Amendment 1 [Table 9.5]
Method reproducibility	ISR was performed in 10.4% of study samples (82 out of 792 samples), and 91.5% of the samples met the pre-specified criteria (75 samples).	Report 8518307 Amendment 1 [Table 9.6]
Study sample analysis/ stability	The maximum storage period between sample collection and analysis was 76 days. All samples were analyzed within the demonstrated stability.	Report 8518307 Amendment 1 [Section 4.3]
Standard calibration curve	9 calibration standards:	

	0.841 (LLOQ), 1.68, 4.20, 10.5, 42.0, 168, 420, 757, and 841 (ULOQ) ng/mL of INS1007 in human plasma	
Method performance in study INS1007-110 ***Bioanalytical Study* Report 8534774*:*** ***Determination of Brensocatib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number INS1007-110***		
Assay passing rate	90.0% passing rate (9 out of 10 runs accepted)	Report 8534774 [Table 9.1]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -6.7 to 4.3% • Cumulative precision: ≤ 7.5% CV	Report 8534774 [Table 9.3]
QC performance	• Cumulative bias range: -7.0 to 2.1% • Cumulative precision: ≤ 9.8% CV	Report 8534774 [Table 9.5]
Method reproducibility	ISR was performed in 10.1% of study samples (80 out of 792 samples), and 90.0% of the samples met the pre-specified criteria (72 samples).	Report 8534774 [Table 9.9]
Study sample analysis/ stability	The maximum storage period between sample collection and analysis was 36 days. All samples were analyzed within the demonstrated stability.	Report 8534774 [Section 4.3]
Standard calibration curve	9 calibration standards: 0.841 (LLOQ), 1.68, 4.19, 10.5, 41.9, 168, 419, 757, and 841 (ULOQ) ng/mL of INS1007 in human plasma	

表 25:　ヒト尿中の薬物動態 – [redacted] （8309776）での AZD7986（ブレンソカチブ）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	AZD7986: Validation of a Method for the Determination of AZD7986 in Human Urine Report 8309776 Report 8309776 Addendum 1		
Method description	Sample dilution / liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Calibration curve: 100 (LLOQ), 200, 500, 1250, 5000, 20000, 50000, 90000, 100000 (ULOQ) nmol/L of Reference Standard AZD7986 in human urine. (42.0 [LLOQ], 84.0, 210, 525, 2100, 8400, 21000, 37800, 42000 [ULOQ] ng/mL)		
Validated assay range	100 to100000 nmol/mL (42.0 to 42000 ng/mL)		
Material used for QCs and concentration	Quality Controls: 100 (LLOQ), 300, 4500, 80000 and 500000 (dilution QC) nmol/mL of Reference Standard AZD7986 in human urine. (42.0 [LLOQ], 126, 1890, 33600, and 210000 [dilution QC] ng/mL)		
MRDs	NA		
Source and lot of reagents	Reference Standard AZD7986: Lot C600/2 ([redacted]), expiration/retest: JUL 2015 Internal Standard ($^{13}C_6$)AZ13661057: Lot AZ13661057-019 ([redacted]), expiration: NA (assessed on run-by-run basis)		
Regression model and weighting	linear regression: y = a + bx; weighting: $1/x^2$		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Report 8309776 [Table 6.6]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ - AZD7986	-3.1 to 4.6 % bias	Report 8309776 [Table 6.6]
	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ - AZD7986	≤ 5.8 % CV	Report 8309776 [Table 6.6]

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs QCs for AZD7986: 100 (LLOQ), 300, 4500, 80000 nmol/mL (42.0 [LLOQ], 126, 1890, 33600 ng/mL)	Intra-assay: -5.6 to -1.0% bias (LLOQ); -3.9 to 5.8% bias (above LLOQ) Inter-assay: -4.4% bias (LLOQ); -2.5 to 3.8% bias (above LLOQ)	Report 8309776 [Table 6.8]
	Inter-batch CV% QCs for AZD7986: 100 (LLOQ), 300, 4500, 80000 nmol/mL (42.0 [LLOQ], 126, 1890, 33600 ng/mL)	Intra-assay: 3.5 to 7.4% CV (LLOQ); 1.2 to 4.8% CV (above LLOQ) Inter-assay: 6.8% CV (LLOQ); 2.9 to 3.6% CV (above LLOQ)	Report 8309776 [Table 6.8]
Selectivity & matrix effect	Acceptable selectivity demonstrated (6 spiked matrix lots).		Report 8309776 [Table 6.2]
Interference & specificity	No interference detected at the retention times of AZD7986 or the internal standard (6 blank matrix lots).		Report 8309776 [Section 4.3]
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity & hook effect	Acceptability demonstrated for 10-fold dilution prior to analysis (dilution QC = 500000 nmol/L).		Report 8309776 [Table 6.8]
Bench-top/process stability	Stability of primary standard solutions (10000 nmol/L) demonstrated for 24 hours at RT and 35 days refrigerated. Stability of intermediate solutions (40 nmol/L) demonstrated for 24 hours at RT and 14 days refrigerated. Stability of intermediate solutions (2000 nmol/L) demonstrated for 35 days refrigerated. RT matrix stability demonstrated for 24 hours. Processed sample stability demonstrated for 50 hours refrigerated.		Report 8309775 [Table 7.11], [Table 7.12], [Table 7.13], [Table 7.14], [Table 7.15] Report 8309776 [Table 6.12],

		[Table 6.13], [Table 6.14], [Table 6.16], [Table 6.19]
Freeze-Thaw stability	Freeze-thaw stability demonstrated for 4 cycles at nominal -20°C/RT and nominal -80°C/RT.	Report 8309776 [Table 6.17], [Table 6.18]
Long-term storage	Long-term stability demonstrated for 381 days at nominal -20°C and nominal -80°C.	Report 8309776 Addendum 1 [Table 6.5], [Table 6.6]
Parallelism	NA	NA
Carry over	No evidence of carry over observed.	Report 8309776 [Section 4.5],
Method performance in Study D6190C00001 ***Bioanalytical Study Report 8314531:*** ***AZD7986: The Determination of AZD7986 in PK Samples from D6190C00001***		
Assay passing rate	100% passing rate (9 out of 9 runs accepted)	Report 8314531 [Table 7.1]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -3.7 to 2.4% • Cumulative precision: ≤ 5.5% CV	Report 8314531 [Table 7.12]
QC performance	• Cumulative bias range: -2.5 to 4.9% • Cumulative precision: ≤ 7.5% CV	Report 8314531 [Table 7.10]
Method reproducibility	ISR was performed for 15.5% of study samples (62 out of 399 samples), and 100% of the samples met the pre-specified criteria (62 samples).	Report 8314531 [Table 7.9], [Section 4.3.3]
Study sample analysis/ stability	All samples were analyzed within the demonstrated stability.	Report 8314531 [Section 4.3.1]
Standard calibration curve	9 calibration standards: 100 (LLOQ), 200, 500, 1250, 5000, 20000, 50000, 90000, 100000 (ULOQ) nmol/L of AZD7986 in human urine	

表 26:　ヒト尿中の薬物動態 – [redacted] （8462135）での INS1007（ブレンソカチブ）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Method Transfer Validation for the Determination of Brensocatib in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection Report 8462135 Report 8462135 Amended Addendum 1		
Method description	Sample dilution / liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Calibration curve: 42.0 (LLOQ), 84.0, 210, 525, 2100, 8400, 21000, 37800, 42000 (ULOQ) ng/mL of Reference Standard INS1007 in human urine.		
Validated assay range	42.0 to 42000 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Quality Controls: 42.0 (LLOQ), 126, 1890, and 33600 ng/mL of Reference Standard INS1007 in human urine.		
MRDs	NA		
Source and lot of reagents	Reference Standard INS1007: Lot 19-401 ([redacted]), expiration/retest: 09 DEC 2021 Internal Standard INS1007$^{13}C_6$: Lot 12232020 ([redacted]), expiration/retest: 13 MAY 2022		
Regression model and weighting	linear regression: y = a + bx; weighting: $1/x^2$		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Report 8462135 [Table 6.2]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ - INS1007	-9.0 to 8.1 % bias	Report 8462135 [Table 6.2]
	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ - INS1007	NA	NA
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs	Intra-assay: -5.2% bias (LLOQ); -0.6 to 9.0% bias (above LLOQ);	Report 8462135 [Table 6.4];

	QCs for INS1007: 42.0 (LLOQ), 126, 1890, and 33600 ng/mL; Amendment 1: 126, 1890, 16800, and 33600 ng/mL	Additional intra-assay (Amendment 1): -3.0 to 8.7 % bias	Report 8462135 Amended Addendum 1 [Table 6.4]
	Inter-batch CV% QCs for INS1007: 42.0 (LLOQ), 126, 1890, and 33600 ng/mL; Amendment 1: 126, 1890, 16800, and 33600 ng/mL	Intra-assay: 7.1% CV (LLOQ); 2.3 to 5.5% CV (above LLOQ); Additional intra-assay (Amendment 1): 3.9 to 8.0% CV	Report 8462135 [Table 6.4]; Report 8462135 Amended Addendum 1 [Table 6.4]
Selectivity & matrix effect	Acceptable selectivity demonstrated in Report 8309776 (6 spiked matrix lots). Additional selectivity experiments were successfully performed in Report 8462135, including both normal matrix (6 individual matrix lots) and matrix from one hepatically impaired subject.		Report 8309776 [Table 6.2]; Report 8462135 Amended Addendum 1 [Table 6.5], [Table 6.6]
Interference & specificity	No interference detected at the retention times of AZD7986 or the internal standard (6 blank matrix lots, demonstrated in Report 8309776).		Report 8309776 [Section 4.3]
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity & hook effect	Acceptability demonstrated in Report 8309776 for 10-fold dilution prior to analysis (dilution QC = 500000 nmol/L).		Report 8309776 [Table 6.8]
Bench-top/process stability	Stability of internal standard working solutions (17 µg/mL) prepared in Acetonitrile demonstrated for 24 hours at RT. Re-injection reproducibility demonstrated for 115 hours after extraction at 2 to 8°C.		Report 8462135 [Table 6.6]; Report 8462135 Amended Addendum 1 [Table 6.7]
Freeze-Thaw stability	Freeze-thaw stability demonstrated in Report 8309776 for 4 cycles at nominal -20°C/RT and nominal -80°C/RT.		Report 8309776 [Table 6.17], [Table 6.18]

Long-term storage	Long-term stability demonstrated in Report 8309776 for 381 days at nominal -20°C and nominal -80°C.	Report 8309776 Addendum 1 [Table 6.5], [Table 6.6]
Parallelism	NA	NA
Carry over	No evidence of carry over observed.	Report 8462135 [Section 4.6]
Method performance in study INS1007-103 ***Bioanalytical Study Report 8462134:*** ***Determination of Brensocatib in Human Plasma and Urine by HPLC with MS/MS Detection for Protocol Reference Number INS1007-103***		
Assay passing rate	100% passing rate (3 out of 3 runs accepted)	Report 8462134 [Table 10.1]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -5.2 to 7.8% • Cumulative precision: ≤ 8.7% CV	Report 8462134 [Table 10.8]
QC performance	• Cumulative bias range: -1.8 to 6.3% • Cumulative precision: ≤ 4.6% CV	Report 8462134 [Table 10.10]
Method reproducibility	ISR was performed in 20.3% of study samples (24 out of 118 samples), and 100% of the samples met the pre-specified criteria.	Report 8462134 [Table 10.11]
Study sample analysis/ stability	The maximum storage period between sample collection and analysis was 97 days. All samples were analyzed within the demonstrated stability.	Report 8462134 [Section 5.4]
Standard calibration curve	9 calibration standards: 42.0 (LLOQ), 84.0, 210, 525, 2100, 8400, 21000, 37800, 42000 (ULOQ) ng/mL of INS1007 in human urine	
Method performance in study INS1007-105 ***Bioanalytical Study Report 8496476 Amendment 1:*** ***Determination of Brensocatib in Human Plasma and Urine by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number INS1007-105***		
Assay passing rate	72.7% passing rate (8 out of 11 runs accepted)	Report 8496476 Amendment 1 [Table 10.1]

Standard curve performance	• Cumulative bias range: -5.3 to 5.1 % • Cumulative precision: ≤ 7.3% CV	Report 8496476 Amendment 1 [Table 10.5]
QC performance	• Cumulative bias range: -5.1 to 5.3% • Cumulative precision: ≤ 13.1% CV	Report 8496476 Amendment 1 [Table 10.9]
Method reproducibility	ISR was performed in 10.6% of study samples (33 out of 312 samples), and 90.9% of the samples met the pre-specified criteria (30 samples).	Report 8496476 Amendment 1 [Table 10.13]
Study sample analysis/ stability	The maximum storage period between sample collection and analysis was 268 days. All samples were analyzed within the stability window.	Report 8496476 Amendment 1 [Section 5.3]
Standard calibration curve	9 calibration standards: 42.0 (LLOQ), 84.0, 210, 525, 2100, 8400, 21000, 37800, 42000 (ULOQ) ng/mL of INS1007 in human urine	

4.1.3. 分析法の変更及び相互検証結果の要約

表 27: [redacted]（VISMN1700P1）と[redacted]（8309775/8462136）間の相互検証

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Method Transfer and Cross-Validation for the Determination of Brensocatib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection Report 8462136 Report 8462136 Addendum 1 Report 8462136 Addendum 2		
Changes in method	[redacted]: Liquid-liquid extraction / liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection Assay range: 0.250 to 150 ng/mL [redacted]: Protein precipitation / liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection Assay range: 0.841 to 841 ng/mL (2 to 2000 nmol/L)		
New validated assay range if any	0.841 to 841 ng/mL (2 to 2000 nmol/L)		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-4.6 to 8.1 % bias	Report 8462136 [Table 6.2]
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ	NA	NA
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 5 QCs	Intra-assay: -2.0% bias (LLOQ); -4.5 to 2.1% bias (above LLOQ)	Report 8462136 [Table 6.4]
	Inter-batch % CV	Intra-assay: 5.1% CV (LLOQ); 2.1 to 4.7% CV (above LLOQ)	Report 8462136 [Table 6.4]

Cross-validation	Cross-validation was performed with spiked QC samples at 3 different concentrations (45.0, 113, and 600 ng/mL) and passed all acceptance criteria.	Report 8462136 [Table 9.1] and [Table 9.2]
List other parameters	NA	NA

4.2. 代謝物の分析法

4.2.1. 生物学的分析法のライフサイクルの情報 – 代謝物

表 28: ヒト血漿中のチオシアン酸塩 – LC-MS/MS 法

	Method validation #1	**Method validation #2**
Analyte	thiocyanate	thiocyanate
Validation type	Qualification	Full validation
eCTD reference number	2206017	V2304024
Method ID	M2206017	M2304024
Report finalized (or: Duration of time method is in use)	SEP 2022	AUG 2024
Bioanalytical site	[redacted] USA	[redacted] USA
Matrix	K_2EDTA plasma	K_2EDTA plasma
Platform	Liquid Chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)	Liquid Chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)
Format	Protein precipitation / HPLC-MS/MS	Protein precipitation / HPLC-MS/MS
Stock reference, lot number, expiration date	Reference Standard: Sodium Thiocyanate; Cat No: 251410-100G (Sigma-Aldrich), Lot: MKCQ3401 Internal Standard: Potassium Thiocyanate-^{13}C,^{15}N; Cat No.: P698522 (Toronto Research Chemicals Inc.), Lot 1-MS-78-1	Reference Standard: Sodium Thiocyanate; Cat No: 251410 (Sigma-Aldrich), Lot: MKCS7703, expiry/retest: 29 JUN 2026 Internal Standard: Thiocyanate-13C, 15N; Cat No: P698522 (TRC Canada), Lot: TRC3-1075690-1-1, expiry/retest: 29 MAY 2026

	Method validation #1	**Method validation #2**
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	Original range: 0.500 to 30.0 µg/mL; Final range: 0.200 to 20.0 µg/mL	0.200 to 20.0 µg/mL
Matrix study population	Human plasma	Human plasma
Link to reports and applicable amendments	Report 2206017	Report V2304024.01
Synopsis of amendment history	NA	NA
Clinical studies	INS1007-102 INS1007-104 INS1007-105 INS1007-201	INS1007-301

4.2.2. 分析法の性能の要約 – 代謝物

表 29: [redacted] （2206017）でのヒト血漿中のチオシアン酸塩

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Method Qualification of a LC-MS/MS Method for the Quantitative Bioanalysis of Sodium Thiocyanate (Thiocyanate) in K_2EDTA Human Plasma Report 2206017
Method description	Protein precipitation / liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection
Materials used for standard calibration curve and concentration	Original calibration curve: 0.500 (LLOQ), 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 15.0, 20.0, and 30.0 (ULOQ) µg/mL of thiocyanate in artificial human plasma. Final calibration curve: 0.200 (LLOQ), 0.500, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 15.0, and 20.0 (ULOQ) µg/mL of thiocyanate in artificial human plasma.
Validated assay range	Original calibration range: 0.500 to 30 µg/mL; Final calibration range: 0.200 to 20 µg/mL
Material used for QCs and concentration	Quality Controls in artificial human plasma Original calibration range: 0.500 (LLOQ), 1.50, 12.5, 25.0 µg/mL of thiocyanate; Final calibration range: 0.75 (LQC1), 1.5 (LQC2), 2.5 (MQC), and 12.5 µg/mL (HQC) of thiocyanate. Quality Controls in human plasma Original calibration range: Batch 1: 1.60, 13.6, and 26.1 µg/mL of thiocyanate; Batch 2:1.67, 13.7, and 26.2 µg/mL of thiocyanate Final calibration range: 1.7 (LQC1), 2.45 (LQC2), 3.45 (MQC) and 13.4 µg/mL (HQC) of thiocyanate.
MRDs	NA
Source and lot of reagents	Reference Standard: Sodium Thiocyanate; Cat No: 251410-100G (Sigma-Aldrich), Lot MKCQ3401 Internal Standard: Potassium Thiocyanate-^{13}C,^{15}N; Cat No.: P698522 (Toronto Research Chemicals Inc.), Lot 1-MS-78-1
Regression model and weighting	quadratic regression: y = a2*x^2 + a1*x+a0; weighting: $1/x^2$

Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Report 2206017 [Table 3] and [Table 4]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ - thiocyanate	Original calibration range: 94.9 to 107.3% accuracy Final calibration range: 96.3 to 107.0% accuracy	Report 2206017 [Table 3] and [Table 4]
	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ - thiocyanate	Original calibration range: ≤ 7.05 % Final calibration range: NA (only one run during qualification)	Report 2206017 [Table 3]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy in QCs <u>QCs in artificial human plasma</u> Original calibration range: 0.500 (LLOQ), 1.50, 12.5, 25.0 µg/mL; Final calibration range: 0.75, 1.5, 2.5, and 12.5 µg/mL. <u>QCs in human plasma:</u> Original calibration range: Batch 1: 1.60, 13.6, and 26.1 µg/mL; Batch 2: 1.67, 13.7, 26.2 µg/mL Final calibration range: 1.7, 2.45, 3.45 and 13.4 µg/mL.	<u>QCs in artificial human plasma</u> Original calibration range: 94.0 to 106.8% accuracy Final calibration range: 96.1 to 100.6% accuracy <u>QCs in human plasma:</u> Original calibration range: 99.3 to 109.7% accuracy Final calibration range: 98.9 to 104.6% accuracy	Report 2206017 [Table 5] and [Table 16] Report 2206017 [Table 6] and [Table 17]
	Intra-batch CV%	<u>QCs in artificial human plasma</u> Original calibration range: ≤ 5.7% CV	Report 2206017 [Table 5] and [Table 16]

	QCs in artificial human plasma Original calibration range: 0.500 (LLOQ), 1.50, 12.5, 25.0 µg/mL; Final calibration range: 0.75, 1.5, 2.5, and 12.5 µg/mL. QCs in human plasma: Original calibration range: Batch 1: 1.60, 13.6, and 26.1 µg/mL; Batch 2: 1.67, 13.7, 26.2 µg/mL Final calibration range: 1.7, 2.45, 3.45 and 13.4 µg/mL.	Final calibration range: ≤ 2.76% CV QCs in human plasma: Original calibration range: ≤ 2.6% CV Final calibration range: ≤ 1.86% CV	Report 2206017 [Table 6] and [Table 17]
Selectivity & matrix effect	No significant matrix effects for the analytes or the internal standards were observed in Artificial Human Plasma.		Report 2206017 [Table 9] and [Table 10]
Interference & specificity	Six lots of human plasma K_2EDTA matrices were screened for endogenous sodium thiocyanate concentrations. The lot with a combination of lowest measured sodium thiocyanate levels and clarity of matrix was selected as the human plasma matrix for further QC preparation.		Report 2206017 [Section 3.1.9]
Hemolysis effect	No significant effect of hemolysis.		Report 2206017 [Table 13]
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity & hook effect	10-fold dilution prior to sample analysis is acceptable.		Report 2206017 [Table 7]
Bench-top/process stability	Samples for in process stability test were prepared by setting matrix QC samples at RT at bench, on wet ice for 2hrs, 6hrs and 22hrs, and frozen at - 20°C. QC samples were subjecting to 5 cycles of freeze and thaw were also prepared and frozen at -20°C prior to being extracted and subjected for LC-MS quantification.		Report 2206017 [Table 12]
Freeze-Thaw stability	See above		NA
Long-term storage	NA		NA
Parallelism	NA		NA

Carry over	No significant carryover was observed for the analyte or the internal standard.	Report 2206017 [Section 3.1.7]
Method performance in study INS1007-102 ***Bioanalytical Study Report 2207053_ V3:*** ***Non-Regulated Quantitative Bioanalysis of Sodium Thiocyanate in K_2EDTA Human Plasma Using LC-MS/MS for Sponsor Clinical Study No. INS1007-102***		
Assay passing rate	100% passing rate (4 out of 4 runs accepted)	Report 2207053_V3 [Table 1]
Standard curve performance	• Bias range: 97.9 to 102.0% accuracy (Batches 01-03); 98.7 to 102.0% accuracy (Batch04) • Precision: ≤ 8.4% CV (Batches 01-03)	Report 2207053_V3 [Table 1]
QC performance	• Bias range: 86.4 to 101.5% accuracy (Batches 01-03); 100.0 to 101.7% accuracy (Batch04) • Precision: ≤ 5.0% CV (Batches 01-03)	Report 2207053_V3 [Table 2]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	252 samples were analyzed.	Report 2207053 V3 [Table 3]
Standard calibration curve	8 calibration standards: 0.200 (LLOQ), 0.500, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 15.0, and 20.0 (ULOQ) µg/mL of thiocyanate in artificial human plasma	
Method performance in study INS1007-104 ***Bioanalytical Study Report 2207054:*** ***Non-Regulated Quantitative Bioanalysis of Sodium Thiocyanate in K_2EDTA Human Plasma Using LC-MS/MS for Sponsor Clinical Study No. #INS1007-104***		
Assay passing rate	NA	NA
Standard curve performance	• Bias range: 90.60 to 114.11% accuracy	Report 2207054 [Table 1]
QC performance	• Bias range: 97.4 to 102.8% accuracy	Report 2207054 [Table 2]

Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	72 samples were analyzed.	Report 2207054 [Table 3]
Standard calibration curve	8 calibration standards: 0.200 (LLOQ), 0.500, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 15.0, and 20.0 (ULOQ) µg/mL of thiocyanate in artificial human plasma	
Method performance in study INS1007-105 ***Bioanalytical Study Report 2207055:*** ***Non-GLP Quantitative Bioanalysis of Thiocyanate in Human Plasma Samples Using LC-MS/MS***		
Assay passing rate	100% passing rate (4 out of 4 runs accepted)	Report 2207055 [Table 1]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: 97.8 to 104.2% accuracy • Cumulative precision: ≤ 4.1% CV	Report 2207055 [Table 2]
QC performance	Artificial human plasma: • Cumulative bias range: 100.0 to 102.8% accuracy • Cumulative precision: ≤ 3.1% CV Human plasma • Cumulative bias range: 100.7 to 104.5% accuracy • Cumulative precision: ≤ 1.6% CV	Report 2207055 [Table 3] and [Table 4]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	239 samples were analyzed.	Report 2207055 [Table 6]
Standard calibration curve	8 calibration standards: 0.200 (LLOQ), 0.500, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 15.0, and 20.0 (ULOQ) µg/mL of thiocyanate in artificial human plasma	
Method performance in study INS1007-201 ***Bioanalytical Study Report 2206018:*** ***Non-Regulated Quantitative Bioanalysis of Sodium Thiocyanate in K_2EDTA Human Plasma Using LC-MS/MS for Sponsor Clinical Study #BISMN1700P1 (INS1007-201 Willow)***		
Assay passing rate	NA	NA

Standard curve performance	• Bias range: 88.8 to 107.0% accuracy (except for STD2 in Batch no. 2: 232.0 and 229.0 % accuracy, respectively)	Report 2206018 [Table 1]
QC performance	• Bias range: 92.0 to 106.9% accuracy	Report 2206018 [Table 2]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	215 samples were analyzed.	Report 2206018 [Table 3]
Standard calibration curve	8 calibration standards: 0.5 (LLOQ), 1, 2, 5, 10, 15, 20, and 30 µg/mL of thiocyanate in artificial human plasma (concentrations for 30 µg/mL not evaluated; no intercept)	

表 30: [redacted]（V2304024）でのヒト血漿中のチオシアン酸塩

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantification of Sodium Thiocyanate in Human K2EDTA Plasma Report V2304024.01		
Method description	Protein precipitation / liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Calibration curve: 0.200 (LLOQ), 0.500, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 15.0, and 20.0 (ULOQ) µg/mL of thiocyanate in artificial human plasma.		
Validated assay range	Calibration range: 0.200 to 20 µg/mL		
Material used for QCs and concentration	Quality Controls in artificial human plasma 0.200 (LLOQ-QC) and 0.600 µg/mL (LQC) of thiocyanate. Quality Controls in human plasma 0.800 + EC* (MQC), 16.0 + EC* (HQC), and 40.0 + EC* µg/mL (dilution quality control) of thiocyanate. * Final concentration determined by adding prescreened endogenous concentration to spiked concentration.		
MRDs	NA		
Source and lot of reagents	Reference Standard: Sodium Thiocyanate; Cat No: 251410 (Sigma-Aldrich), Lot: MKCS7703 Internal Standard: Thiocyanate-13C, 15N; Cat No: P698522 (TRC Canada), Lot: TRC3-1075690-1-1		
Regression model and weighting	Linear regression: y = ax + b weighting: 1/x2		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Report V2304024.01 [Table 4-1]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ - thiocyanate	-5.0 to 5.4% bias	Report V2304024.01 [Table 4-1]

	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ - thiocyanate	≤ 8.6 CV%	Report V2304024.01 [Table 4-1]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in QCs QCs in artificial human plasma: 0.200 (LLOQ-QC) and 0.600 (LQC) µg/mL QCs in human plasma: 8.00 (MQC) and 16.0 (HQC) µg/mL	Intra-assay 0.9 to 12.7% bias Inter-assay 0.9 to 9.7% bias	Report V2304024.01 [Table 5-2]
	Inter-batch CV% QCs in artificial human plasma: 0.200 (LLOQ-QC) and 0.600 (LQC) µg/mL QCs in human plasma: 8.00 and 16.0 µg/mL	≤ 6.8% CV	Report V2304024.01 [Table 5-2]
Selectivity & matrix effect	Acceptable selectivity demonstrated (6 matrix lots). No significant matrix effect for the analyte or the internal standard was observed in Human Plasma or surrogate matrix (6 matrix lots).		Report V2304024.01 [Table 8] and [Table 9-1]
Interference & specificity	Interference on the internal standard (7.8%) was observed in surrogate Matrix blank spiked with Sodium Thiocyanate at ULOQ level. Minimal impact on analyte response is expected since thiocyanate range in human plasma is well below ULOQ. Specificity in presence of INS1007 (brensocatib) at concentration 1.00 µg/ml was evaluated in surrogate matrix no interference from INS1007 to the analyte or the internal standard was observed.		Report V2304024.01 [Table 7]
Hemolysis effect	No significant hemolysis effect for the analyte or the internal standard was observed in Human Plasma (1 matrix lot).		Report V2304024.01 [Table 9-2]
Lipemic effect	No significant lipemic effect for the analyte or the internal standard was observed in Human Plasma (1 matrix lot).		Report V2304024.01 [Table 9-3]

Dilution linearity & hook effect	Acceptability demonstrated for 2, 4, and 10-fold dilution prior to analysis (dilution QC = 40.0 µg/mL).	Report V2304024.01 [Table 6]
Bench-top/process stability	Stability of the Sodium Thiocyanate stock solution was demonstrated for 6 hours at RT and 14 days refrigerated. Stability of the Sodium Thiocyanate working solution was demonstrated for 6 hours at RT and 18 days refrigerated. Sample collection stability for the analyte was confirmed for up to 2 hours on wet ice and RT and processed sample stability demonstrated for 217 hours refrigerated. Stability of Sodium Thiocyanate in Human K_2EDTA Plasma or surrogate matrix was demonstrated for 20 hours at RT.	Report V2304024.01 [Table 11], [Table 12], [Table 13], [Table 14], [Table 15-2]
Freeze-Thaw stability	Freeze-thaw stability demonstrated for 4 cycles at -70°C/RT.	Report V2304024.01 [Table 15-1]
Long-term storage	Long-term stability of Sodium Thiocyanate in Human K_2EDTA Plasma and surrogate matrix was established for 219 days at -20°C and -70°C. Additional assessments ongoing.	Report V2304024.01 [Table 15-3]
Parallelism	NA	NA
Carry over	No significant carryover was observed for the analyte or the internal standard except for run 2 where carryover was 33.9% of LLOQ which was not reproduced. The randomly occurred carryover will not impact the quantification of analyte.	Report V2304024.01 [Table 2]
Method performance in study INS1007-301 ***Bioanalytical Study Report A2402011.01:*** ***Quantification of Sodium Thiocyanate in Human K2EDTA Plasma for Clinical Study INS1007-301***		
Assay passing rate	83.3% passing rate (5 out of 6 runs accepted)	A2402011.01 [Table 1]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -4.7 to 4.2% • Cumulative precision: ≤ 8.1% CV	A2402011.01 [Table 4]
QC performance	• Cumulative bias range: 0.5 to 5.8% • Cumulative precision: ≤ 6.2% CV	A2402011.01 [Table 6]

Method reproducibility	The ISR results showed that 90.5% (19 out of 21 samples) of the reassayed samples met the acceptance criteria.	A2402011.01 [Table 10]
Study sample analysis/ stability	The maximum storage period between sample collection and analysis was 854 days. Additional stability is ongoing.	A2402011.01 [Section 3.5]
Standard calibration curve	8 calibration standards: 0.200 (LLOQ), 0.500, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 18.0, and 20.0 (ULOQ) µg/mL of thiocyanate in artificial human plasma	

4.3. 薬力学の分析法

4.3.1. 生物学的分析法のライフサイクルの情報 – 薬力学

表 31: ヒト血中及び喀痰中の薬力学 – 好中球エラスターゼ

	Method validation #1	Method validation #2	Method validation #3	Method qualification #4	Method validation #5
Analyte	Neutrophil elastase	Neutrophil elastase	Neutrophil elastase	Neutrophil elastase	Neutrophil elastase
Validation type	Fit-for-purpose validation	Fit-for-purpose qualification	Fit-for-purpose validation	Fit-for-purpose qualification	Fit-for-purpose validation
eCTD reference number	SBM0129VAL	QISMN1701X1/S1	CL-VAR-030	Q2301056	2211009
Method ID	NA	NA	CL-SOP-084	M2301056	M2211009
Report finalized	DEC 2015	FEB 2019	JUL 2021	MAY 2023	MAR 2024
Bioanalytical site	[redacted] UK	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA
Matrix	Plasma	Blood / WBC; sputum	Blood / WBC	Sputum	Sputum
Platform	Enzymatic assay	Kit-based ELISA	Enzymatic Assay	Enzymatic Assay	Enzymatic Assay

	Method validation #1	Method validation #2	Method validation #3	Method qualification #4	Method validation #5
Format	Semi-quantitative fluorescent endpoint assay for the determination of NE activity in plasma samples (unstimulated, zymosan stimulated and zymosan stimulated in the presence of an NE inhibitor as positive control)	Qualified bridging assay using proprietary NE-Tag ligand to capture active NE and HRP-conjugated anti-NE antibody for detection	Kinetic evaluation based on fluorescent readout of enzymatic reaction with fluorescent substrate	Kinetic evaluation based on fluorescent readout of enzymatic reaction with fluorescent substrate	Kinetic evaluation based on fluorescent readout of enzymatic reaction with fluorescent substrate
Stock reference, lot number, expiration date	NA (no quantitation)	Reference standard from ProteaseTag® Active Neutrophil Elastase Immunoassay (ProAxsis cat. no. PA001)	Elastase from human leukocytes; Cat. No. E8140 (Sigma-Aldrich), Lot SLCD4880 / expiry not listed, Lot SLCL4513/ expiry not listed	Elastase from human leukocytes; Cat. No. E8140 (Sigma-Aldrich), Lot SLCL4513/ expiry 19 OCT 2025	Elastase from human leukocytes; Cat. No. E8140 (Sigma-Aldrich), Lot SLCL4513 / expiry 07 DEC 2025
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	NA (no quantitation)	Calibration range: 15.625 to 1000 ng/mL; LLOQ: 31.25 ng/mL	Calibration range: 7.8125 to 500 ng/mL; Assay LLOQ: 7.8125 ng/mL, Effective LLOQ: 87.9 ng/mL whole blood; Assay LLOQ: 15.625 ng/mL, Effective LLOQ: 175.8 ng/mL whole blood	Calibration range: 0.0078125 to 1 ng/µL; Assay LLOQ: 0.015625 ng/µL, Effective LLOQ: 4 ng/µL in sputum	Calibration range: 15.625 to 1000.00 ng/mL; Assay LLOQ: 31.25 ng/mL, Effective LLOQ: 8.00 µg/mL in sputum
Matrix study population	Human plasma	Human sputum	Human WBCs	Human sputum	Human Sputum
Link to reports and applicable amendments	Report SBM0129VAL	Report QISMN1701X1/S1 Report QISMN1701X1/S1 Amendment 01	Report CL-VAR-030.003 Report CL-VAR-030.002 Addendum 1	Report Q2301056	Report 2211009

	Method validation #1	Method validation #2	Method validation #3	Method qualification #4	Method validation #5
Synopsis of amendment history	NA	Amendment 01: LTS testing in processed and unprocessed sputum	CL-VAR-030.002: reporting clarifications; CL-VAR-030.003: adjusted LLOQ; CL-VAR-030.001 Addendum 1: V 001: LTS, Standard/QC performance, critical reagents; CL-VAR-030.002 ADD 1: additional LTS	NA	NA
Clinical studies	D6190C00001	INS1007-201 (sputum only)	INS1007-211 INS1007-301	INS1007-211	INS1007-301

表 32:　　ヒト血中及び喀痰中の薬力学 – プロテイナーゼ 3

	Method qualification #1	Method validation #1	Method qualification #2	Method qualification #3
Analyte	PR3	PR3	PR3	PR3
Validation type	Fit-for-purpose qualification	Fit-for-purpose validation	Fit-for-purpose qualification	Fit-for-purpose validation
eCTD reference number	QISMN1701X2/S2	CL-VAR-031	Q2301057	2303015
Method ID	NA	CL-SOP-083	M2301057	M2303015
Report finalized	FEB 2019	JUL 2021	MAY 2023	FEB 2024
Bioanalytical site	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA
Matrix	Blood / WBC; sputum	Blood / WBC	Sputum	Sputum
Platform	Kit-based ELISA	Enzymatic Assay	Enzymatic Assay	Enzymatic Assay
Format	Qualified bridging assay using proprietary PR3-tag ligand to capture active PR3 and HRP-conjugated anti-PR3 antibody for detection	Kinetic evaluation based on fluorescent readout of enzymatic reaction with fluorescent substrate	Kinetic evaluation based on fluorescent readout of enzymatic reaction with fluorescent substrate	Kinetic evaluation based on fluorescent readout of enzymatic reaction with fluorescent substrate
Stock reference, lot number, expiration date	Reference standard from ProteaseTag Active Pr-3 Immunoassay (ProAxsis cat. no. PA008)	Proteinase 3 from human neutrophils; Cat. No. SRP6309 (Sigma-Aldrich), Lot 6J30L72900 / expiry not listed, Lot 8B23L72900 / expiry not listed	Native Human PR3 protein; Cat. No. ab285815 (Abcam), Lot 1028393-2/ expiry 08 FEB 2024	Native Human PR3 protein; Cat. No. ab285815 (Abcam), Lot 1039917-1/ expiry 24 FEB 2024

	Method qualification #1	Method validation #1	Method qualification #2	Method qualification #3
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	Calibration range: 7.81 to 500 ng/mL; LLOQ: 7.81 ng/mL	Calibration range: 7.8125 to 500 ng/mL; Assay LLOQ: 7.8125 ng/mL, Effective LLOQ: 87.9 ng/mL whole blood; Assay LLOQ: 15.625 ng/mL, Effective LLOQ: 175.8 ng/mL whole blood	Calibration range: 0.0078125 to 1 ng/µL; Assay LLOQ: 0.015625 ng/µL, Effective LLOQ: 0.5 ng/µL in sputum	Calibration range: 7.81 to 1000.00 ng/mL; Assay LLOQ: 15.63 ng/mL, Effective LLOQ: 500 ng/mL in sputum
Matrix study population	Human sputum	Human WBCs	Human sputum	Human sputum
Link to reports and applicable amendments	Report QISMN1701X2/S2	Report CL-VAR-031.003 Report CL-VAR-031.002 Addendum 1	Report Q2301057	Report 2303015_V2
Synopsis of amendment history	NA	CL-VAR-031.002: minor corrections, CL-VAR-031.003: adjusted LLOQ; CL-VAR-031.001 Addendum 1: LTS, Standard/QC performance, critical reagents; CL-VAR-031. 002 Addendum 1: additional LTS	NA	Version 02: minor corrections
Clinical studies	INS1007-201 (sputum only)	INS1007-211 INS1007-301	INS1007-211	INS1007-301

表 33:　ヒト血中及び喀痰中の薬力学 – カテプシン G

	Method qualification #1	Method validation #1	Method qualification #2	Method qualification #3
Analyte	CatG	CatG	CatG	CatG
Validation type	Fit-for-purpose qualification	Fit-for-purpose validation	Fit-for-purpose qualification	Fit-for-purpose validation
eCTD reference number	QISMN1701X4	CL-VAR-029	Q2301058	2303055
Method ID	NA	CL-SOP-085	M2301058	M2303055
Report finalized	APR 2019	JUL 2021	SEP 2023	APR 2024
Bioanalytical site	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA
Matrix	Blood / WBC; Sputum	Blood / WBC	Sputum	Sputum
Platform	Kit-based ELISA	Enzymatic assay	Enzymatic assay	Enzymatic assay
Format	Qualified bridging assay using proprietary CatG-tag ligand to capture active CatG and HRP-conjugated anti-CatG antibody for detection	Kinetic evaluation based on absorbance readout of enzymatic reaction with chromogenic substrate	Kinetic evaluation based on absorbance readout of enzymatic reaction with chromogenic substrate	Kinetic evaluation based on fluorescent readout of enzymatic reaction with fluorescent substrate
Stock reference, lot number, expiration date	Reference standard from ProteaseTag Active Cathepsin G Immunoassay (ProAxsis cat. no. PA009)	Cathepsin G from human leukocytes; Cat. No. C4428 (Sigma-Aldrich), Lot SLCF4556 / expiry not listed, Lot SLCK7267/expiry not listed, Lot SLCQ4000/expiry not listed	Native Human Cathepsin G; Cat. No. NATE-0173 (Creative Enzymes), Lot ECN4090560/expiry 08 FEB 2024	Native Human Cathepsin G; Cat. No. NATE-0173 (Creative Enzymes), Lot ECN4090560/expiry 25 JAN 2025
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	Calibration range: 0.977 to 62.5 ng/mL;	Calibration range: 15.625 to 1000 ng/mL;	Calibration range: 0.0625 to 8 ng/µL;	Calibration range: 15.63 to 2000.00 ng/mL;

	Method qualification #1	Method validation #1	Method qualification #2	Method qualification #3
	LLOQ: 0.977 ng/mL	Assay LLOQ: 15.625 ng/mL, Effective LLOQ: 70.3 ng/mL whole blood; Assay LLOQ: 31.25 ng/mL, Effective LLOQ: 140.6 ng/mL whole blood	Assay LLOQ: 0.125 ng/µL, Effective LLOQ: 4 ng/µL in sputum	Assay LLOQ: 31.25 ng/mL, Effective LLOQ: 8 µg/mL in sputum
Matrix study population	Human sputum	Human WBCs	Human sputum	Human sputum
Link to reports and applicable amendments	Report QISMN1701X4	Report CL-VAR-029.004 Report CL-VAR-029.002 Addendum 1	Report Q2301058	Report 2303055
Synopsis of amendment history	NA	CL-VAR-029.002: minor corrections; CL-VAR-029.003: reporting clarifications; CL-VAR-029.004: adjusted LLOQ; CL-VAR-029.001 Addendum 1: LTS, Standard/QC performance, critical reagents; CL-VAR-029.002 Addendum 1: additional LTS	NA	NA
Clinical studies	INS1007-201 (sputum only)	INS1007-211 INS1007-301	INS1007-211	INS1007-301

4.3.2. 分析法の性能の概要 – 薬力学

表 34: ヒト血漿中の薬力学 – [redacted] （SBM0129VAL）での好中球エラスターゼの測定

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	AZD7986: Commissioning of a semi-quantitative assay for the determination of neutrophil elastase activity in human plasma Report SBM0129VAL		
Method description	A semi-quantitative assay for the determination of NE activity in plasma samples (unstimulated, zymosan stimulated and zymosan stimulated in the presence of an NE inhibitor as positive control) was validated in this study. NE activity in a sample is indicated by the raw fluorescent endpoint measurement of the product of an enzymatic substrate of NE. The method is in 96-well plate format and utilizes a fluorogenic substrate, cleaved by NE activity to the reaction product 7-amino 4-methyl coumarin (AMC). Increasing activity yields increasing amounts of AMC, which in turn leads to an increase in fluorescence units.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	NA (no quantitation)		
Validated assay range	NA (no quantitation)		
Material used for QCs and concentration	No spiked QC samples were used due to the nature of the assay. QC samples were derived from whole blood from three healthy donors, which were stimulated with 10 mg/mL zymosan (w/v) or saline control. The plasma from each of these samples was isolated and stored frozen at or below -20°C. Prior to inclusion as quality controls, the samples were analyzed in replicates of six, in three batches, in order to establish target fluorescence values.		
MRDs	NA		
Source and lot of reagents	Zymosan A from *S. cerevisiae*; Cat no: Z4250 (Sigma-Aldrich)		
Regression model and weighting	NA (no quantitation)		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	NA	NA
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	NA	NA

	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ	NA	NA
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy in QCs	NA	NA
	Inter-batch CV% QC samples from three healthy donors, unstimulated and stimulated	Intra-assay: ≤ 5.0% CV (unstimulated) ≤ 5.0% CV (stimulated) Inter-assay: ≤ 8.9% CV (unstimulated) ≤ 9.5% CV (stimulated)	Report SBM0129VAL [Table 8] and [Table 9]
Selectivity & matrix effect	NA		NA
Interference & specificity	Inhibition with an NE inhibitor (AZD9668) as positive control resulted in inhibition of greater than 70% in zymosan stimulated samples.		Report SBM0129VAL [Table 13]
Hemolysis effect	Fluorescent signal was observed to be suppressed in hemolyzed samples. Samples in which signs of hemolysis were visually confirmed were flagged during study sample analysis.		Report SBM0151CLD [Section 5.1]
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity & hook effect	NA (samples tested neat)		NA
Bench-top/process stability	Not tested		NA
Freeze-Thaw stability	Not tested		NA
Long-term storage	SBM0129VAL: at least 4 months at -20°C or below; SBM0151CLD: 15 months at -20°C or below		Report SBM0129VAL [Tables 11]; Report SBM0151CLD [Section 3.5]
Parallelism	NA		NA
Carry over	NA		NA

Method performance in Study D6190C00001 ***Bioanalytical Study Report SBM0151CLD:*** ***AZD7986: Determination Of Neutrophil Elastase Activity In Human Plasma Samples From Clinical Study Number D6190C00001***		
Assay passing rate	100% passing rate (105 out of 105 runs accepted)	Report SBM0151CLD [Table 1]
Standard curve performance	NA	NA
QC performance	• Cumulative bias range: 97.6 to 104.1% accuracy (compared to target activity) • Cumulative precision: ≤ 9.6% CV	Report SBM0151CLD [Table 2]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	All samples were analyzed within the demonstrated stability period.	Report SBM0151CLD [Section 3.5]
Standard calibration curve	NA	

表 35:　リガンド結合アッセイによるヒト血中及び喀痰中の薬力学 – [redacted]（QISMN1701X1/S1）での好中球エラスターゼの測定

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Quantification of Neutrophil Elastase in Human WBC Pellet And Sputum by a Colorimetric Ligand Binding Assay Report QISMN1701X1/S1 Report QISMN1701X1/S1 Amendment 01		
Method description	ProteaseTag® Active Neutrophil Elastase Immunoassay kit: The NE-Tag is coated onto the immunoassay plate before washing to remove excess. Standards and samples are added, and the NE-Tag interacts with the active site of NE during a second incubation step. Active NE present in the solutions will bind to the NE-Tag while latent and inhibitor bound NE will be removed by washing. A horseradish peroxidase (HRP) conjugated anti-NE antibody is added to each test well and incubated. After washing, a color forming substrate containing tetramethylbenzidine (TMB) is added to each test well which reacts with HRP to generate a blue colored product. This enzymatic reaction is subsequently stopped by the addition of acidic stop solution to each test well. The color intensity (absorbance) is read at 450 nm using a plate reader.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	15.625 (anchor point), 31.25 (LLOQ), 62.5, 125, 250, 500, and 1000 (ULOQ) ng/mL of NE standard stock in standard diluent		
Validated assay range	31.25 to 1000 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	40, 180, 450 ng/mL of NE standard stock in standard diluent		
MRDs	NA		
Source and lot of reagents	ProteaseTag® Active Neutrophil Elastase Immunoassay; Cat. No. PA001 (ProAxsis)		
Regression model and weighting	4-PL regression: y=b1+((b2-b1)/(1+(x/b3) ^b4)); no weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	6	Report QISMN1701X1/S1 [Table 5]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-1.03 to 1.00% bias (4.72% bias for anchor point)	Report QISMN1701X1/S1 [Table 5]
	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ	≤ 9.3% CV (14.6% CV for anchor point)	Report QISMN1701X1/S1 [Table 5]

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 3 QCs QCs for NE: 40, 180 and 450 ng/mL	Intra-assay: 40 ng/mL: 21.5 to 35.7% bias 180 ng/mL: 15.0 to 26.8% bias 450 ng/mL: 4.5 to 20.4% bias Inter-assay: 40 ng/mL: 30.8% bias 180 ng/mL: 20.0% bias 450 ng/mL: 11.1% bias	Report QISMN1701X1/S1 [Table 7]
	Inter-batch CV% QCs for NE: 40, 180 and 450 ng/mL	Intra-assay: 40 ng/mL: ≤ 5.3% CV 180 ng/mL: ≤ 5.2% CV 450 ng/mL: ≤ 11.2% CV Inter-assay: 40 ng/mL: 8.9% CV 180 ng/mL: 7.1% CV 450 ng/mL: 10.3% CV	Report QISMN1701X1/S1 [Table 7]
Selectivity & matrix effect	Matrix Effect was evaluated using pooled normal human sputum, sputum from CF patients, and lysate from PBMCs which were used to assess assay performance with human WBC cell pellets, serially diluted in standard diluent. Endogenous levels of NE were detected in both cell pellet and sputum.		Report QISMN1701X1/S1 [Table 6]
Interference & specificity	NA		NA
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity & hook effect	Up to 1:1333 dilution prior to sample analysis is acceptable (tested with ultra-high QC sample at 100,000 ng/mL).		Report QISMN1701X1/S1 [Table 9]
Bench-top/process stability	NA		NA

Freeze-Thaw stability	No freeze-thaw stability in diluent.	Report QISMN1701X1/S1 [Table 10]
Long-term storage	Stability demonstrated in frozen sputum (-80°C) for at least 169 days. Stability assessments after 543 days and 682 days failed the specified criteria, while NE concentrations in human sputum were within the criteria when stored for 805 days. This implies that NE is stable in human sputum for potentially more than 26 months, while the assessments are likely impacted by the overall method variability and inhomogeneity of human sputum aliquots. Stability demonstrated in frozen processed samples (-80°C) for up to 108 days.	Report QISMN1701X1/S1 Amendment 01 [Table 13] and [Table 14]
Parallelism	NA	NA
Carry over	NA	NA
Method performance in study INS1007-201 ***Bioanalytical Study Report BISMN1701X1-X10:*** ***The Quantification of Biomarkers in Human Sputum, WBC Pellet, Plasma, and Urine by ECL and ELISA***		
Assay passing rate	All reported batches met the required acceptance criteria.	Report BISMN1701X1-X10 [Table 3]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -10.9 to 19.2% bias • Cumulative precision: ≤ 13.3% CV	Report BISMN1701X1-X10 [Table 4]
QC performance	• Cumulative bias range: -7.6 to -4.8% bias • Cumulative precision: ≤ 23.9% CV	Report BISMN1701X1-X10 [Table 26]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	Results from samples which exceeded stability windows for freeze/thaw were not reported.	Report BISMN1701X1-X10 [Section 8.3.4]
Standard calibration curve	7 calibration standards: 15.625 (anchor point), 31.25 (LLOQ), 62.5, 125, 250, 500, and 1000 (ULOQ) ng/mL in standard diluent	

表 36:　　ヒト血中の薬力学 - Insmed（RES-00478）での探索的な好中球エラスターゼの測定

Method performance in study INS1007-201 ***Bioanalytical Research Study Report RES-00478:*** ***NSP sample analysis report of assay performance during the WILLOW WBC sample testing***		
Assay passing rate	97.1% passing rate (34 out of 35 runs accepted) for Lysate samples, 94.1% passing rate (32 out of 34 runs accepted) for Wash samples.	Report RES-00478 [Table 3]
Standard curve performance	Lysate samples: • Cumulative bias range: 98.7 to 107.2% recovery • Cumulative precision: ≤ 14.8% CV Wash samples: • Cumulative bias range: 97.1 to 111.1% recovery • Cumulative precision: ≤ 16.6% CV	Report RES-00478 [Table 3]
QC performance	Lysate samples: • Cumulative bias range: 101.6 to 104.1% recovery • Cumulative precision: ≤ 18.1% CV Wash samples: • Cumulative bias range: 103.6 to 105.8% recovery • Cumulative precision: ≤ 20.1% CV	Report RES-00478 [Table 3]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	Sample stability not established for exploratory research analysis.	NA
Standard calibration curve	7 calibration standards: 15.625(LLOQ), 31.25, 62.5, 125, 250, 500, and 1000 (ULOQ) ng/mL in buffer	

表 37:　ヒト血中の薬力学 – [redacted]（CL-VAR-030）での好中球エラスターゼの測定

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Quantitative measurement of Neutrophil Elastase (NE) activity CL-VAR-030.003 CL-VAR-030.002 Addendum 1		
Method description	NE activity is analyzed in an enzymatic assay using an exogenous peptide substrate with high specificity for NE. Cleavage of the substrate by NE generates a fluorescent reaction product, 7-amino 4-methyl coumarin (AMC). The initial rate of this reaction is proportional to the amount of active NE in the sample and is measured in RFU and converted to concentration of active NE.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	7.812, 15.625, 31.25, 62.5, 125, 250, and 500 ng/mL of NE standard stock in standard diluent		
Validated assay range	Range in buffer: 7.812 to 500 ng/mL; Study INS1007-211: Assay LLOQ: 7.8125 ng/mL, Effective LLOQ: 87.9 ng/mL whole blood; Study INS1007-301: Assay LLOQ: 15.625 ng/mL, Effective LLOQ: 175.8 ng/mL whole blood		
Material used for QCs and concentration	43.5, 83, and 393 ng/mL of NE standard stock spiked into WBC lysate (for accuracy assessments); 3 different matrix QCs with endogenous NE levels (for precision assessments); 31.25, 125, and 500 ng/mL of NE standard stock in standard diluent (for stability assessments)		
MRDs	Total dilution: 11.25-fold 2.25-fold dilution during processing (WBC pellet prepared from 2mL whole blood and resuspended in 4.5 mL lysis buffer) 5-fold assay dilution		
Source and lot of reagents	Elastase from human leukocytes; Cat. No. E8140 (Sigma-Aldrich), Lot No. SLCD4880 and SLCL4513 (18 months LTS)		
Regression model and weighting	Quadratic regression: $y = ax^2 + bx + c$; no weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	Report CL-VAR-030.002 Addendum 1

			[Table 2.3] and [Table 2.4]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	85 to 109% recovery (without LLOQ); 88 to 149% recovery at LLOQ	Report CL-VAR-030.002 Addendum 1 [Table 2.3] and [Table 2.4]
	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ	≤ 25% CV	Report CL-VAR-030.002 Addendum 1 [Table 2.3] and [Table 2.4]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 3 QCs: 43.5, 83, and 393 ng/mL of NE stock spiked into WBC lysate	84 to 105 % accuracy	Report CL-VAR-030.003 [Table 4], [Table 5], [Table 6]
	Inter-batch CV%: 3 different matrix QCs with endogenous NE levels	Intra-assay: ≤ 11% CV Inter-assay: ≤ 9% CV	Report CL-VAR-030.003 [Table 9] and [Table 11]
Selectivity & matrix effect	NA		NA
Interference & specificity	Specificity was demonstrated by inhibition of NE activity in presence of an inhibitor. No interference was observed in the presence of PR3 or CatG.		Report CL-VAR-030.003 [Table 15] and [Table 17]
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity & hook effect	NA		NA
Bench-top/process stability	NA		NA
Freeze-Thaw stability	Stability of NE in WBC lysate was demonstrated for 3 freeze-thaw cycles.		Report CL-VAR-030.003 [Table 28] and [Table 29]

Long-term storage	Stability of spiked QCs in diluent stored at ≤ -60°C was demonstrated for up to 9 months. Stability was demonstrated in frozen lysate (≤ -60°C) for up to 36 months. Stability was demonstrated in frozen WBC pellet (≤ -60°C) for up to 36 months.	Report CL-VAR-030.002 Addendum 1 [Table 3.1.6]
Parallelism	Parallelism was demonstrated with 5 unique matrix samples and 2-fold serial dilutions.	Report CL-VAR-030.003 [Graph 1]
Carry over	NA	NA
Method performance in study INS1007-211 ***Bioanalytical Study Report INS1007-211_NSP Amendment 1:*** ***Sample Analysis Report of Neutrophil Serine Protease Tests on Specimens from Insmed Corporation. Study No. INS1007-211***		
Assay passing rate	All runs met the required acceptance criteria.	Report INS1007-211_NSP Amendment 1 [Appendix B]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: 77.3 to 109.9% recovery (without LLOQ); 159.1% recovery at LLOQ • Cumulative precision: ≤ 9.5% CV	Report INS1007-211_NSP Amendment 1 [Appendix B]
QC performance	• Cumulative bias range: 100.0 to 100.9% recovery • Cumulative precision: ≤ 11% CV	Report INS1007-211_NSP Amendment 1 [Appendix B]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	All samples were within stability at the time of testing.	Report INS1007-211 NSP Amendment 1 [Section 11]
Standard calibration curve	7 calibration standards: 7.812 (LLOQ), 15.625, 31.25, 62.5, 125, 250, and 500 (ULOQ) ng/mL of NE standard stock in standard diluent	
Method performance in study INS1007-301 ***Bioanalytical Study Report A1541:*** ***Sample analysis report of neutrophil serine protease tests on specimens from Insmed Corporation study No. INS1007-301***		
Assay passing rate	91% passing rate (10 out of 11 runs accepted).	Report A1541 [Appendix B]

Standard curve performance	• Cumulative accuracy range: 84.7 to 112.9% recovery (without anchor point) • Cumulative precision: ≤ 8.3% CV (without anchor point)	Report A1541 [Appendix B]
QC performance	• Cumulative accuracy range: 88.7 to 101.5% recovery • Cumulative precision: ≤ 19.8% CV	Report A1541 [Appendix B]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	All samples were analyzed within demonstrated stability.	Report A1541 [Section 10]
Standard calibration curve	7 calibration standards: 7.812 (anchor point), 15.625 (LLOQ), 31.25, 62.5, 125, 250, and 500 (ULOQ) ng/mL of NE standard stock in standard diluent	

表 38:　酵素アッセイによるヒト喀痰中の薬力学 – [redacted] （Q2301056）での好中球エラスターゼの測定

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Quantification of Active Neutrophil Elastase (NE) Using a Fluorescence-Based Method in Human Sputum Report Q2301056		
Method description	Human sputum samples are processed with excess of 20% sputolysin (1:8 dilution). The quantification of active NE is based on an enzymatic reaction with the fluorogenic substrate N-Methoxysuccinyl-Ala-Ala-Pro-Val-7-amido-4-methylcoumarin (MOS-AAPV-AMC). NE in the supernatant of processed human sputum samples hydrolyzes MOS-AAPV-AMC into the fluorescent product 7-amido-4-methylcoumarin (AMC), allowing monitoring of the enzymatic reaction as represented by the fluorescence change at excitation of 350 nm and emission of 450 nm. The initial rate of this reaction is proportional to the amount of NE in the sample.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	0.0078125, 0.015625, 0.03125, 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, and 1 ng/µL of NE Reference Standard in enzyme buffer		
Validated assay range	Range in buffer: 0.0078125 to 1 ng/µL; Assay LLOQ: 0.015625 ng/µL, Effective LLOQ: 4 ng/µL in sputum (3 ng/µL in study INS1007-211)		
Material used for QCs and concentration	Quality Controls: 0.015625 (LLOQ), 0.05 (LQC), 0.125 (MQC), 0.75 (HQC), 1 (ULOQ) ng/µL of NE Reference Standard in enzyme buffer		
MRDs	Total dilution: 256-fold • 8-fold dilution during processing with sputolysin • 32-fold assay MRD		
Source and lot of reagents	Elastase from human leukocytes; Cat. No. E8140 (Sigma-Aldrich), Lot SLCL4513/ expiry 19 OCT 2025		
Regression model and weighting	4-parameter logistic regression: Response = ((Min-Max)/(1+(Conc/C)^Slope))+Max; no weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	Report Q2301056 [Table 2]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	94.0 to 109.3% accuracy	Report Q2301056 [Table 2]

	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ	≤ 2.2% CV	Report Q2301056 [Table 2]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs for NE: 0.015625 (LLOQ), 0.05 (LQC), 0.125 (MQC), 0.75 (HQC), 1 (ULOQ) ng/µL	115.7% accuracy (LLOQ); 102.3 to 111.8% accuracy (above LLOQ)	Report Q2301056 [Table 3]
	Inter-batch CV% QCs for NE: 0.015625 (LLOQ), 0.05 (LQC), 0.125 (MQC), 0.75 (HQC), 1 (ULOQ) ng/µL	3.2% CV (LLOQ); ≤ 6.3% CV (above LLOQ)	Report Q2301056 [Table 3]
Selectivity & matrix effect	NA		NA
Interference & specificity	NA		NA
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity & hook effect	See parallelism.		NA
Bench-top/process stability	Processed and diluted sputum samples are stable at 4°C over night.		Report Q2301056 [Table 4]
Freeze-Thaw stability	NA		NA
Long-term storage	NA		NA
Parallelism	Parallelism was demonstrated with one unique matrix sample and 2-fold serial dilutions. Two other tested matrix samples did not show any detectable activity above the LLOQ. The MRD was determined to be 1:32 (in addition to 1:8 dilution during sample processing), and dilutions up to an assay dilution of 1:128 are acceptable.		Report Q2301056 [Table 4]
Carry over	NA		NA

Method performance in study INS1007-211 ***Bioanalytical Study Report A2301056:*** ***Quantification of Active Neutrophil Elastase (NE) in Human Sputum Samples from the Study INS1007-211 Using a Fluorescence-Based Method***		
Assay passing rate	90.0% passing rate (9 out of 10 runs accepted)	Report A2301056 [Table 1]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: 98.5 to 109.0% accuracy • Cumulative precision: ≤ 6.0% CV	Report A2301056 [Table 2]
QC performance	• Cumulative bias range: 104.4 to 108.9% accuracy • Cumulative precision: ≤ 6.0% CV	Report A2301056 [Table 3]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	NA	NA
Standard calibration curve	8 calibration standards: 0.0078125 (anchor point), 0.015625 (LLOQ), 0.03125, 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, and 1 (ULOQ) ng/mL of NE Reference Standard in enzyme buffer	

表 39:　酵素アッセイによるヒト喀痰中の薬力学 – [redacted]（2211009）での好中球エラスターゼの測定

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a Fluorescence Based Neutrophil Elastase (NE) Activity Quantification Method in Human Sputum Report 2211009		
Method description	Human sputum samples are processed with excess of 20% sputolysin (1:8 dilution), followed by addition of BSA to the supernatant for analysis and/or storage. The quantification of active NE is determined in an enzymatic reaction with the fluorogenic substrate N-Methoxysuccinyl-Ala-Ala-Pro-Val-7-amido-4-methylcoumarin (MOS-AAPV-AMC). NE in the supernatant of processed human sputum samples hydrolyzes MOS-AAPV-AMC into the fluorescent product 7-amido-4-methylcoumarin (AMC), allowing monitoring of the enzymatic reaction as represented by the fluorescence change at excitation of 350 nm and emission of 450 nm. The initial rate of this reaction is proportional to the amount of NE in the sample.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	15.625, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 800, and 1000 ng/mL of NE Reference Standard in 0.2% BSA/enzyme buffer		
Validated assay range	range in buffer: 15.625 to 1000.00 ng/mL; Assay LLOQ: 31.25 ng/mL, Effective LLOQ: 8.00 µg/mL in sputum		
Material used for QCs and concentration	Quality Controls: 31.25 (LLOQ), 100 (LQC), 200 (MQC), 750 (HQC), 1000 (ULOQ) ng/mL of NE Reference Standard in 0.2% BSA/enzyme buffer; Matrix QC (mQC): Endogenous analyte in human sputum with nominal concentration determined as 294134.97 ng/mL		
MRDs	Total dilution: 256-fold (MRD) 8-fold dilution during processing with sputolysin 2-fold dilution by addition of 0.4% BSA (for final 0.2% BSA) 16-fold assay dilution		
Source and lot of reagents	Elastase from human leukocytes; Cat. No. E8140 (Sigma-Aldrich), Lot SLCL4513 / expiry 07 DEC 2025		
Regression model and weighting	4-parameter logistic (Marquardt): Response = ((Min-Max)/(1+(Conc/Ed50)^Slope))+Max; no weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	Report 2211009 [Table 2]

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-15.9 to 3.5% bias	Report 2211009 [Table 2]
	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ	≤ 2.7% CV	Report 2211009 [Table 2]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs for NE: 31.25 (LLOQ), 100, 200, 750, 1000 (ULOQ) ng/mL	Intra-assay: -9.7 to -4.9% bias (LLOQ); -5.7 to 4.6% bias (above LLOQ) Inter-assay: -8.1% bias (LLOQ); -1.7 to 1.5% bias (above LLOQ)	Report 2211009 [Table 4]
	Inter-batch CV% QCs for NE: 31.25 (LLOQ), 100, 200, 750, 1000 (ULOQ) ng/mL; Matrix QC (mQC): 294134.97 ng/mL	2.0% CV (LLOQ); ≤ 6.3% CV (above LLOQ); 8.9% (mQC)	Report 2211009 [Table 4] and [Table 6]
Selectivity & matrix effect	NA		NA
Interference & specificity	Specificity was demonstrated by inhibition of NE activity in presence of an inhibitor.		Report 2211009 [Table 8]
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity & hook effect	See parallelism.		NA
Bench-top/process stability	Short-term stability was demonstrated for human sputum and processed human sputum at RT for at least 6 hours and at 4 ºC for at least 24 hours.		Report 2211009 [Table 9]
Freeze-Thaw stability	Freeze/thaw stability (-70ºC/RT) was demonstrated for human sputum and processed human sputum for at least 3 cycles		Report 2211009 [Table 9]
Long-term storage	Long-term stability at -70ºC was demonstrated for human sputum and processed human sputum for 35 days.		Report 2211009 [Table 9]

	Additional long-term stability assessments are ongoing and will be summarized in an addendum to the validation report.	
Parallelism	Parallelism was assessed using 8 individual human sputum samples using 2-fold serial dilutions after processing and addition of BSA. The MRD including processing and BSA addition was determined to be 1:256, and dilutions up to 1:2048 are acceptable.	Report 2211009 [Table 7]
Carry over	NA	NA
Method performance in study INS1007-301 ***Bioanalytical Study Report A2303054.01.INT:*** ***Quantification of Neutrophil Elastase Activity in Human Sputum Using a Validated Fluorescence-Based Method in Support of Sponsor Clinical Study INS1007-301***		
Assay passing rate	95.1% passing rate (97 out of 102 runs accepted)	Report A2303054.01.INT [Section 3.1] and [Table 2]
Standard curve performance	• Cumulative accuracy range: 85.1 to 103.0% accuracy (without anchor point) • Cumulative precision: ≤ 4.7% CV (without anchor point)	Report A2303054.01.INT [Table 3]
QC performance	• Cumulative accuracy range: 95.4 to 105.0% bias • Cumulative precision: ≤ 7.3% CV	Report A2303054.01.INT [Table 4]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	Stability assessment is ongoing to cover the longest duration of sample storage for this study (1204 days).	Report A2303054.01.INT [Section 3.3]
Standard calibration curve	15.625 (anchor point), 31.25 (LLOQ), 62.5, 125, 250, 500, 800, and 1000 (ULOQ) ng/mL of NE Reference Standard in 0.2% BSA/enzyme buffer	

表 40:　リガンド結合アッセイによるヒト血中及び喀痰中の薬力学 – [redacted]（QISMN1701X2/S2）でのプロテイナーゼ 3 の測定

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Quantification of Proteinase 3 in Human WBC Pellet and Sputum by a Colorimetric Ligand Binding Assay Report QISMN1701X2/S2		
Method description	ProteaseTag® Active Proteinase 3 Immunoassay kit		
Materials used for standard calibration curve and concentration	7.81 (LLOQ), 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, and 500 (ULOQ) ng/mL of Pr-3 standard stock in standard diluent		
Validated assay range	7.81 to 500 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	20, 175, 350 ng/mL of Pr-3 standard stock in standard diluent		
MRDs	NA		
Source and lot of reagents	ProteaseTag Active Pr-3 Immunoassay; Cat. No. PA008 (ProAxsis)		
Regression model and weighting	4-PL regression: y=b1+((b2-b1)/(1+(x/b3) ^b4)); no weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	Report QISMN1701X2/S2 [Table 5]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-0.6 to 4.8% bias	Report QISMN1701X2/S2 [Table 5]
	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ	≤ 9.0% CV	Report QISMN1701X2/S2 [Table 5]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 3 QCs QCs for Pr-3: 20, 175 and 350 ng/mL	Intra-assay: 20 ng/mL: -10.2 to 8.3% bias 175 ng/mL: -15.6 to -1.2% bias 350 ng/mL: -19.5 to 1.4% bias	Report QISMN1701X2/S2 [Table 7]

		Inter-assay: 20 ng/mL: -3.6% bias 175 ng/mL: -6.9% bias 350 ng/mL: -10.7% bias	
	Inter-batch CV% QCs for Pr-3: 20, 175 and 350 ng/mL	Intra-assay: 20 ng/mL: ≤ 11.5% CV 175 ng/mL: ≤ 19.9% CV 350 ng/mL: ≤ 29.8% CV Inter-assay: 20 ng/mL: 10.5% CV 175 ng/mL: 12.4% CV 350 ng/mL: 19.4% CV	Report QISMN1701X2/S2 [Table 7]
Selectivity & matrix effect	Matrix Effect was evaluated using pooled normal human sputum, sputum from CF patients, and lysate from PBMCs which were used to assess assay performance with human WBC cell pellets, serially diluted in standard diluent. Endogenous levels of Proteinase 3 were detected in both cell pellet and sputum.		Report QISMN1701X2/S2 [Table 6]
Interference & specificity	NA		NA
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity & hook effect	Up to 1:333 dilution prior to sample analysis is acceptable (tested with ultra-high QC sample at 50,000 ng/mL).		Report QISMN1701X2/S2 [Table 9]
Bench-top/process stability	Not tested.		NA
Freeze-Thaw stability	Stability in diluent demonstrated for 3 freeze-thaw cycles.		Report QISMN1701X2/S2 [Table 10]
Long-term storage	Not tested.		NA

Parallelism	NA	NA
Carry over	NA	NA
Method performance in study INS1007-201 ***Bioanalytical Study Report BISMN1701X1-X10:*** ***The Quantification of Biomarkers in Human Sputum, WBC Pellet, Plasma, and Urine by ECL and ELISA***		
Assay passing rate	All reported batches met the required acceptance criteria.	Report BISMN1701X1-X10 [Table 3]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -1.2 to 1.6% bias • Cumulative precision: ≤ 10.4% CV	Report BISMN1701X1-X10 [Table 5]
QC performance	• Cumulative bias range: -10.6 to 2.5% bias • Cumulative precision: ≤ 103.9% CV	Report BISMN1701X1-X10 [Table 27]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	Results from samples which exceeded stability windows for freeze/thaw were not reported.	Report BISMN1701X1-X10 [Section 8.3.4]
Standard calibration curve	7 calibration standards: 7.81 (LLOQ), 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, and 500 (ULOQ) ng/mL in standard diluent	

表 41:　　ヒト血中の薬力学 - Insmed（RES-00478）での探索的なプロテイナーゼ 3 の測定

Method performance in study INS1007-201 ***Bioanalytical Research Study Report RES-00478:*** ***NSP sample analysis report of assay performance during the WILLOW WBC sample testing***		
Assay passing rate	97.1% passing rate (34 out of 35 runs accepted) for Lysate samples, 97.1% passing rate (34 out of 35 runs accepted) for Wash samples.	Report RES-00478 [Table 4]
Standard curve performance	Lysate samples: • Cumulative bias range: 90.9 to 107.5% recovery • Cumulative precision: ≤ 32.9% CV Wash samples: • Cumulative bias range: 91.0 to 106.4% recovery • Cumulative precision: ≤ 28.8% CV	Report RES-00478 [Table 4]
QC performance	Lysate samples: • Cumulative bias range: 98.6 to 99.0% recovery • Cumulative precision: ≤ 14.6% CV Wash samples: • Cumulative bias range: 97.8 to 100.1% recovery • Cumulative precision: ≤ 15.5% CV	Report RES-00478 [Table 4]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	Sample stability not established for exploratory research analysis.	NA
Standard calibration curve	7 calibration standards: 7.8125 (LLOQ), 15.625, 31.25, 62.5, 125, 250, and 500 (ULOQ) ng/mL in buffer	

表 42:　ヒト血中の薬力学 – [redacted]（CL-VAR-031）でのプロテイナーゼ 3 の測定

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Quantitative measurement of Neutrophil Proteinase 3 (PR3) activity CL-VAR-031.003 CL-VAR-031.002 Addendum 1
Method description	PR3 activity is analyzed in an enzymatic assay using an exogenous peptide substrate with high specificity for PR3. Cleavage of the substrate by PR3 generates a fluorescent reaction product, 2-Aminobenzoyl or Anthraniloyl (Abz). The initial rate of this reaction is proportional to the amount of active PR3 in the sample and is measured in RFU and converted to concentration of active PR3.
Materials used for standard calibration curve and concentration	7.8125, 15.625, 31.25, 62.5, 125, 250, and 500 ng/mL of PR3 standard stock in standard diluent
Validated assay range	Range in buffer: 7.8125 to 500 ng/mL; Study INS1007-211: Assay LLOQ: 7.8125 ng/mL, Effective LLOQ: 87.9 ng/mL whole blood; Study INS1007-301: Assay LLOQ: 15.625 ng/mL, Effective LLOQ: 175.8 ng/mL whole blood
Material used for QCs and concentration	27.8, 49, and 243 ng/mL of PR3 standard stock spiked into WBC lysate (for accuracy assessments); 3 different matrix QCs with endogenous PR3 levels (for precision assessments); 15.625, 62.5, and 250 ng/mL of PR3 standard stock in standard diluent (for stability assessments)
MRDs	Total dilution: 11.25-fold • 2.25-fold dilution during processing (WBC pellet prepared from 2mL whole blood and resuspended in 4.5 mL lysis buffer) • 5-fold assay dilution
Source and lot of reagents	Proteinase 3 from human neutrophils; Cat. No. SRP6309 (Sigma-Aldrich), Lot No. 6J30L72900 and 8B23L72900 (18 months LTS)
Regression model and weighting	Quadratic regression: $y = ax^2 + bx + c$; no weighting

Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	Report CL-VAR-030.002 Addendum 1 [Table 2.3] and [Table 2.4]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	85 to 109% recovery (without LLOQ); 88 to 149% recovery at LLOQ	Report CL-VAR-030.002 Addendum 1 [Table 2.3] and [Table 2.4]
	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ	≤ 25% CV	Report CL-VAR-030.002 Addendum 1 [Table 2.3] and [Table 2.4]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 3 QCs: 27.8, 49, and 243 ng/mL of PR3 stock spiked into WBC lysate	69 to 94 % accuracy	Report CL-VAR-031.003 [Table 4], [Table 5], [Table 6]
	Inter-batch CV%: 3 different matrix QCs with endogenous PR3 levels	Intra-assay: ≤ 6% CV Inter-assay: ≤ 21% CV	Report CL-VAR-031.003 [Table 9] and [Table 11]
Selectivity & matrix effect	NA		NA
Interference & specificity	Specificity was demonstrated by inhibition of PR3 activity in presence of an inhibitor. No interference was observed in the presence of NE or CatG.		Report CL-VAR-031.003 [Table 15] and [Table 17]
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity & hook effect	NA		NA
Bench-top/process stability	NA		NA
Freeze-Thaw stability	Stability of PR3 in WBC lysate was demonstrated for 3 freeze-thaw cycles.		Report CL-VAR-031.003 [Table 28] and [Table 29]

Long-term storage	Stability of spiked QCs in diluent stored at ≤ -60°C was demonstrated for up to 9 months. Stability was demonstrated in frozen lysate (≤ -60°C) for up to 36 months. Stability was demonstrated in frozen WBC pellet (≤ -60°C) for up to 36 months.	Report CL-VAR-031.002 Addendum 1 [Table 3.1.6]
Parallelism	Parallelism was demonstrated with 6 unique matrix samples and 2-fold serial dilutions.	Report CL-VAR-031.003 [Graph 1]
Carry over	NA	NA
Method performance in study INS1007-211 ***Bioanalytical Study Report INS1007-211_NSP Amendment 1:*** ***Sample Analysis Report of Neutrophil Serine Protease Tests on Specimens from Insmed Corporation. Study No. INS1007-211***		
Assay passing rate	All runs met the required acceptance criteria.	Report INS1007-211_NSP Amendment 1 [Appendix B]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: 84.5 to 109.0% recovery (without LLOQ); 149.3% recovery at LLOQ • Cumulative precision: ≤ 5.0% CV	Report INS1007-211_NSP Amendment 1 [Appendix B]
QC performance	• Cumulative bias range: 100.0 to 100.5% recovery • Cumulative precision: ≤ 9% CV	Report INS1007-211_NSP Amendment 1 [Appendix B]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	All samples were within stability at the time of testing.	Report INS1007-211_NSP Amendment 1 [Section 11]
Standard calibration curve	7 calibration standards: 7.812 (LLOQ), 15.625, 31.25, 62.5, 125, 250, and 500 (ULOQ) ng/mL of PR3 standard stock in standard diluent	
Method performance in study INS1007-301 ***Bioanalytical Study Report A1541:*** ***Sample analysis report of neutrophil serine protease tests on specimens from Insmed Corporation study No. INS1007-301***		
Assay passing rate	88% passing rate (14 out of 16 runs accepted).	Report A1541 [Appendix B]

Standard curve performance	• Cumulative accuracy range: 85.8 to 107.7% recovery (without anchor point) • Cumulative precision: ≤ 6.8% CV (without anchor point)	Report A1541 [Appendix B]
QC performance	• Cumulative accuracy range: 91.9 to 94.8% recovery • Cumulative precision: ≤ 24.1% CV	Report A1541 [Appendix B]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	All samples were analyzed within demonstrated stability.	Report A1541 [Section 10]
Standard calibration curve	7 calibration standards: 7.812 (anchor point), 15.625 (LLOQ), 31.25, 62.5, 125, 250, and 500 (ULOQ) ng/mL of PR3 standard stock in standard diluent	

表 43:　酵素アッセイによるヒト喀痰中の薬力学 – [redacted] （Q2301057）でのプロテイナーゼ 3 の測定

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Quantification of Active Proteinase 3 (PR3) Using a Fluorescence-Based Method in Human Sputum Report Q2301057		
Method description	Human sputum samples are processed with excess of 20% sputolysin (1:8 dilution). The quantification of active PR3 is based on an enzymatic reaction with the fluorogenic substrate 2-Aminobenzoy (Abz)-VADCADQ-Lys-Dinitrophenol (DNP). The concentration of active PR3 in the supernatant of processed human sputum samples is determined by monitoring the enzymatic reaction as represented by the fluorescence change at excitation of 340 nm and emission of 430 nm. The initial rate of this reaction is proportional to the amount of PR3 in the sample.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	0.0078125, 0.015625, 0.03125, 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, and 1 ng/µL of PR3 Reference Standard in enzyme buffer		
Validated assay range	Range in buffer: 0.0078125 to 1 ng/µL; Assay LLOQ: 0.015625 ng/µL, Effective LLOQ: 0.5 ng/µL in sputum		
Material used for QCs and concentration	Quality Controls: 0.015625 (LLOQ), 0.05 (LQC), 0.125 (MQC), 0.75 (HQC), 1 (ULOQ) ng/µL of PR3 Reference Standard in enzyme buffer		
MRDs	Total dilution: 32-fold 8-fold dilution during processing with sputolysin 4-fold assay MRD		
Source and lot of reagents	Native Human PR3 protein; Cat. No. ab285815 (Abcam), Lot 1028393-2/ expiry 08 FEB 2024		
Regression model and weighting	4-parameter logistic regression: Response = ((Min-Max)/(1+(Conc/C)^Slope))+Max; $1/y^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	Report Q2301057 [Table 2]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	95.7 to 105.1% accuracy	Report Q2301057 [Table 2]
	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ	≤ 8.5% CV	Report Q2301057 [Table 2]

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs for PR3: 0.015625 (LLOQ), 0.05, 0.125, 0.75, 1 (ULOQ) ng/µL	92.3% accuracy (LLOQ); 90.5 to 106.5% accuracy (above LLOQ)	Report Q2301057 [Table 3]
	Inter-batch CV% QCs for PR3: 0.015625 (LLOQ), 0.05, 0.125, 0.75, 1 (ULOQ) ng/µL	17.2% CV (LLOQ); ≤ 12.7% CV (above LLOQ)	Report Q2301057 [Table 3]
Selectivity & matrix effect	NA		NA
Interference & specificity	NA		NA
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity & hook effect	See parallelism.		NA
Bench-top/process stability	NA		NA
Freeze-Thaw stability	NA		NA
Long-term storage	NA		NA
Parallelism	Parallelism was demonstrated with two unique matrix samples and 2-fold serial dilutions. The MRD was determined to be 1:4 (in addition to 1:8 dilution during sample processing), and dilutions up to an assay dilution of 1:512 are acceptable.		Report Q2301057 [Table 4]
Carry over	NA		NA
Method performance in study INS1007-211 ***Bioanalytical Study Report A2301057:*** ***Quantification of Active Proteinase 3 (PR3) in Human Sputum Samples from the Study INS1007-211 Using a Fluorescence-Based Method***			
Assay passing rate	75.0% passing rate (6 out of 8 runs accepted)		Report A2301057 [Table 1]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: 91.7 to 107.2% accuracy • Cumulative precision: ≤ 5.3% CV		Report A2301057 [Table 2]

QC performance	• Cumulative bias range: 97.2 to 100.8% accuracy • Cumulative precision: ≤ 12.0% CV	Report A2301057 [Table 3]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	NA	NA
Standard calibration curve	8 calibration standards: 0.0078125 (anchor point), 0.015625 (LLOQ), 0.03125, 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, and 1 (ULOQ) ng/µL of PR3 Reference Standard in enzyme buffer	

表 44:　酵素アッセイによるヒト喀痰中の薬力学 – [redacted] （2303015）でのプロテイナーゼ 3 の測定

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a Fluorescence Based Proteinase 3 (PR3) Activity Quantification Method in Human Sputum Report 2303015_V2		
Method description	Human sputum samples are processed with excess of 20% sputolysin (1:8 dilution), followed by addition of BSA to the supernatant for analysis and/or storage. The quantification of active PR3 is based on an enzymatic reaction with the fluorogenic substrate 2-Aminobenzoy (Abz)-VADCADQ-Lys-Dinitrophenol (DNP). The concentration of active PR3 in the supernatant of processed human sputum samples is determined by monitoring the enzymatic reaction as represented by the fluorescence change at excitation of 340 nm and emission of 430 nm. The initial rate of this reaction is proportional to the amount of PR3 in the sample.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	7.81, 15.63, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, and 1000 ng/mL of PR3 Reference Standard in 0.2% BSA/enzyme buffer		
Validated assay range	Range in buffer: 7.81 to 1000.00 ng/mL; Assay LLOQ: 15.63 ng/mL, Effective LLOQ: 500 ng/mL in sputum		
Material used for QCs and concentration	Quality Controls: 15.63 (LLOQ), 50 (LQC), 125 (MQC), 750 (HQC), 1000 (ULOQ) ng/mL of PR3 Reference Standard in 0.2% BSA/enzyme buffer; Matrix QC (mQC): Endogenous analyte in human sputum with nominal concentration determined as 81311.73 ng/mL		
MRDs	Total dilution: 32-fold (MRD) • 8-fold dilution during processing with sputolysin • 2-fold dilution by addition of 0.4% BSA (for final 0.2% BSA) • - 2-fold assay dilution		
Source and lot of reagents	Native Human PR3 protein; Cat. No. Ab285815 (Abcam), Lot 1039917-1/ expiry 24 FEB 2024		
Regression model and weighting	4-parameter logistic (Marquardt): Response = ((Min-Max)/(1+(Conc/Ed50)^Slope))+Max; no weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	Report 2303015_V2 [Table 2]

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-3.6 to 2.4% bias	Report 2303015_V2 [Table 2]
	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ	≤ 8.1% CV	Report 2303015_V2 [Table 2]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs for PR3: 15.63 (LLOQ), 50, 125, 750, 1000 (ULOQ) ng/mL	Intra-assay: -13.6 to 6.5% bias (LLOQ); -16.4 to 10.6% bias (above LLOQ) Inter-assay: -3.9% bias (LLOQ); -4.6 to -0.8% bias (above LLOQ)	Report 2303015_V2 [Table 4]
	Inter-batch CV% QCs for PR3: 15.63 (LLOQ), 50, 125, 750, 1000 (ULOQ) ng/mL; Matrix QC (mQC): 81311.73 ng/mL	8.8% CV (LLOQ); ≤ 10.6% CV (above LLOQ); 12.6% (mQC)	Report 2303015_V2 [Table 4] and [Table 6]
Selectivity & matrix effect	NA		NA
Interference & specificity	Specificity was demonstrated by inhibition of PR3 activity in presence of an inhibitor.		Report 2303015_V2 [Table 8]
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity & hook effect	See parallelism.		NA
Bench-top/process stability	Short-term stability was demonstrated for human sputum and processed human sputum at RT for at least 6 hours and at 4 ºC for at least 24 hours.		Report 2303015_V2 [Table 9]
Freeze-Thaw stability	Freeze/thaw stability (-70ºC/RT) was demonstrated for human sputum and processed human sputum for at least 3 cycles		Report 2303015_V2 [Table 9]
Long-term storage	Long-term stability at -70ºC was demonstrated for human sputum and processed human sputum for 44 days.		Report 2303015_V2 [Table 9]

	Additional long-term stability assessments are ongoing and will be summarized in an addendum to the validation report.	
Parallelism	Parallelism was assessed using 8 individual human sputum samples using 2-fold serial dilutions after processing and addition of BSA. The MRD including processing and BSA addition was determined to be 1:32, and dilutions up to 1:2048 are acceptable.	Report 2303015_V2 [Table 7]
Carry over	NA	NA
Method performance in study INS1007-301 ***Bioanalytical Study Report A2305012.01.INT:*** ***Quantification of Proteinase 3 (PR3) in Human Sputum Using a Validated Fluorescence-Based Method in Support of Sponsor Clinical Study INS1007-301***		
Assay passing rate	87.4% passing rate (104 out of 119 runs accepted)	Report A2305012.01.INT [Section 3.1] and [Table 2]
Standard curve performance	• Cumulative accuracy range: 97.6 to 101.6 % accuracy (without anchor point) • Cumulative precision: ≤ 7.4% CV (without anchor point)	Report A2305012.01.INT [Table 3]
QC performance	• Cumulative accuracy range: 91.0 to 97.9% accuracy • Cumulative precision: ≤ 11% CV	Report A2305012.01.INT [Table 4]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	Stability assessment is ongoing to cover the longest duration of sample storage for this study (1222 days).	Report A2305012.01.INT [Section 3.3]
Standard calibration curve	8 calibration standards: 7.81(anchor point), 15.63 (LLOQ), 31.25, 62.5, 125, 250, 500, and 1000 (ULOQ) ng/mL of PR3 Reference Standard in 0.2% BSA/enzyme buffer	

表 45:　リガンド結合アッセイによるヒト血中及び喀痰中の薬力学 – [redacted]（QISMN1701X4）でのカテプシン G の測定

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Quantification of Cathepsin G in Human WBC Pellet and Sputum by a Colorimetric Ligand Binding Assay Report QISMN1701X4		
Method description	ProteaseTag® Active Cathepsin G Immunoassay kit		
Materials used for standard calibration curve and concentration	0.977 (LLOQ), 1.95, 3.90, 7.80, 15.6, 31.3, 62.5 (ULOQ) ng/mL of CatG standard stock in standard diluent		
Validated assay range	0.977 to 62.5 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	2.5, 10, 45 ng/mL of CatG standard stock in standard diluent		
MRDs	NA		
Source and lot of reagents	ProteaseTag Active Cathepsin G Immunoassay; Cat. No. PA009 (ProAxsis)		
Regression model and weighting	4-PL regression: y=b1+((b2-b1)/(1+(x/b3) ^b4)); no weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	Report QISMN1701X4 [Table 5]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-6.5 to 7.5% bias	Report QISMN1701X4 [Table 5]
	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ	≤ 10.2% CV	Report QISMN1701X4 [Table 5]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 3 QCs QCs for CatG: 2.5, 10 and 45 ng/mL	Intra-assay: 2.5 ng/mL: -52.5 to -28.1% bias 10 ng/mL: -31.6 to -11.7% bias 45 ng/mL: -39.7 to -9.0% bias Inter-assay:	Report QISMN1701X4 [Table 7]

		2.5 ng/mL: -36.9% bias 10 ng/mL: -19.9% bias 45 ng/mL: -22.2% bias	
	Inter-batch CV% QCs for CatG: 2.5, 10 and 45 ng/mL	Intra-assay: 2.5 ng/mL: ≤ 17.1% CV 10 ng/mL: ≤ 9.2% CV 45 ng/mL: ≤ 11.0% CV Inter-assay: 2.5 ng/mL: 17.7% CV 10 ng/mL: 12.1% CV 45 ng/mL: 16.8% CV	Report QISMN1701X4 [Table 7]
Selectivity & matrix effect	Matrix Effect was evaluated using pooled normal human sputum, sputum from CF patients, and lysate from PBMCs which were used to assess assay performance with human WBC cell pellets, serially diluted in standard diluent. Endogenous levels of Cathepsin G were detected in both cell pellet and sputum.		Report QISMN1701X4 [Table 6]
Interference & specificity	NA		NA
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity & hook effect	Up to 1:5696 dilution prior to sample analysis is acceptable (tested with ultra-high QC sample at 6250 ng/mL).		Report QISMN1701X4 [Table 8]
Bench-top/process stability	Not tested.		NA
Freeze-Thaw stability	Stability in diluent demonstrated for 3 freeze-thaw cycles.		Report QISMN1701X4 [Table 9]
Long-term storage	Not tested.		NA
Parallelism	NA		NA
Carry over	NA		NA

Method performance in study INS1007-201 ***Bioanalytical Study Report BISMN1701X1-X10:*** ***The Quantification of Biomarkers in Human Sputum, WBC Pellet, Plasma, and Urine by ECL and ELISA***		
Assay passing rate	All reported batches met the required acceptance criteria. Results from rejected runs were not reported.	Report BISMN1701X1-X10 [Table 3]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -5.3 to 9.0% bias (without anchor point 0.977 ng/mL) • Cumulative precision: ≤ 9.7% CV (without anchor point 0.977 ng/mL)	Report BISMN1701X1-X10 [Table 7]
QC performance	• Cumulative bias range: -4.4 to 3.6% bias • Cumulative precision: ≤ 19.7% CV	Report BISMN1701X1-X10 [Table 29]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	Results from samples which exceeded stability windows for freeze/thaw were not reported.	Report BISMN1701X1-X10 [Section 8.3.4]
Standard calibration curve	7 calibration standards: 0.977 (changed to anchor point for this study), 1.95 (LLOQ), 3.90, 7.80, 15.6, 31.3, 62.5 (ULOQ) ng/mL in standard diluent	

表 46:　　ヒト血中（白血球）の薬力学 – [redacted]（CL-VAR-029）でのカテプシン G の測定

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Quantitative measurement of Neutrophil Cathepsin G (CatG) activity CL-VAR-029.004 CL-VAR-029.002 Addendum 1		
Method description	CatG activity is analyzed in an enzymatic assay using an exogenous peptide substrate with high specificity for CatG. Cleavage of the substrate by CatG generates a chromophore reaction product, p-Nitroaniline. The initial rate of this reaction is proportional to the amount of active CatG in the sample and is measured in absorbance units and converted to concentration of active CatG.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	15.625, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, and 1000 ng/mL of CatG standard stock in standard diluent		
Validated assay range	Range in buffer: 15.625 to 1000 ng/mL; Study INS1007-211: Assay LLOQ: 15.625 ng/mL, Effective LLOQ: 70.3 ng/mL whole blood; Study INS1007-301: Assay LLOQ: 31.25 ng/mL, Effective LLOQ: 140.6 ng/mL whole blood		
Material used for QCs and concentration	27.72, 54.62, and 110.73 ng/mL of CatG standard stock spiked into WBC lysate (for accuracy assessments); 3 different matrix QCs with endogenous CatG levels (for precision assessments); 31.25, 125, and 500 ng/mL of CatG standard stock in standard diluent (for stability assessments)		
MRDs	Total dilution: 4.5-fold 2.25-fold dilution during processing (WBC pellet prepared from 2mL whole blood and resuspended in 4.5 mL lysis buffer) 2-fold assay dilution		
Source and lot of reagents	Cathepsin G from human leukocytes; Cat. No. C4428 (Sigma-Aldrich), Lot No. SLCF4556 (12 month LTS), SLCK7267 (18 months LTS), and Lot SLCQ4000 (36 months LTS)		
Regression model and weighting	Quadratic regression: $y = ax^2 + bx + c$; no weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	Report CL-VAR-029.002 Addendum 1

			[Table 2.3] and [Table 2.4]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	98 to 104% recovery (without LLOQ); 98 to 112% recovery at LLOQ	Report CL-VAR-029.002 Addendum 1 [Table 2.3] and [Table 2.4]
	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ	≤ 21% CV	Report CL-VAR-029.002 Addendum 1 [Table 2.3] and [Table 2.4]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 3 QCs: 27.72, 54.62, and 110.73 ng/mL of CatG stock spiked into WBC lysate	105 to 115 % accuracy	Report CL-VAR-029.004 [Table 4], [Table 5], [Table 6]
	Inter-batch CV%: 3 different matrix QCs with endogenous CatG levels	Intra-assay: ≤ 6% CV Inter-assay: ≤ 11% CV	Report CL-VAR-029.004 [Table 9], [Table 11]
Selectivity & matrix effect	NA		NA
Interference & specificity	Specificity was demonstrated by inhibition of CatG activity in presence of an inhibitor. No interference was observed in the presence of NE or PR3.		Report CL-VAR-029.004 [Table 15], [Table 17]
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity & hook effect	NA		NA
Bench-top/process stability	NA		NA
Freeze-Thaw stability	Stability of CatG in WBC lysate was demonstrated for 3 freeze-thaw cycles.		Report CL-VAR-029.004 [Table 28], [Table 29]
Long-term storage	Stability of spiked QCs in diluent stored at ≤ -60°C was demonstrated for up to 12 months.		Report CL-VAR-029.002

	Stability was demonstrated in frozen lysate (≤ -60°C) for up to 36 months. Stability was demonstrated in frozen WBC pellet (≤ -60°C) for up to 36 months.	Addendum 1 [Table 3.1.6]
Parallelism	Parallelism was demonstrated with 6 unique matrix samples and 2-fold serial dilutions.	Report CL-VAR-029.004 [Graph 1]
Carry over	NA	NA
Method performance in study INS1007-211 ***Bioanalytical Study Report INS1007-211_NSP Amendment 1:*** ***Sample Analysis Report of Neutrophil Serine Protease Tests on Specimens from Insmed Corporation. Study No. INS1007-211***		
Assay passing rate	All runs met the required acceptance criteria.	Report INS1007-211 NSP Amendment 1 [Appendix B]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: 84.5 to 109.0% recovery (without LLOQ); 149.3% recovery at LLOQ • Cumulative precision: ≤ 5.0% CV	Report INS1007-211 NSP Amendment 1 [Appendix B]
QC performance	• Cumulative bias range: 100.0 to 100.5% recovery • Cumulative precision: ≤ 9% CV	Report INS1007-211 NSP Amendment 1 [Appendix B]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	All samples were within stability at the time of testing.	Report INS1007-211_NSP Amendment 1 [Section 11]
Standard calibration curve	7 calibration standards: 15.625 (LLOQ), 31.25, 62.5, 125, 250, 500, and 1000 (ULOQ) ng/mL of CatG standard stock in standard diluent	
Method performance in study INS1007-301 ***Bioanalytical Study Report A1541:*** ***Sample analysis report of neutrophil serine protease tests on specimens from Insmed Corporation study No. INS1007-301***		
Assay passing rate	88% passing rate (14 out of 16 runs accepted).	Report A1541 [Appendix B]

Standard curve performance	• Cumulative accuracy range: 96.8 to 101.6% recovery (without anchor point) • Cumulative precision: ≤ 7.1% CV (without anchor point)	Report A1541 [Appendix B]
QC performance	• Cumulative accuracy range: 92.2 to 102.9% recovery • Cumulative precision: ≤ 26.0% CV	Report A1541 [Appendix B]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	All samples were analyzed within demonstrated stability.	Report A1541 [Section 10]
Standard calibration curve	7 calibration standards: 15.625 (anchor point), 31.25 (LLOQ), 62.5, 125, 250, 500, and 1000 (ULOQ) ng/mL of CatG standard stock in standard diluent	

表 47:　酵素アッセイによるヒト喀痰中の薬力学 – [redacted]（Q2301058）でのカテプシン G の測定

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Quantification of Active Cathepsin G (CatG) Using a Chromogenic-Based Method in Human Sputum Report Q2301058		
Method description	Human sputum samples are processed with excess of 20% sputolysin (1:8 dilution). The quantification of active CatG is based on an enzymatic reaction with the chromogenic substrate N-Succinyl-Ala-Ala-Pro-Phe p-nitroanilide (N-Suc-AAPF-pNA). The concentration of active CatG in the supernatant of processed human sputum samples is determined by monitoring the enzymatic reaction as represented by the absorbance change at 405 nm. The initial rate of this reaction is proportional to the amount of CatG in the sample.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, and 8 ng/µL of CatG Reference Standard in enzyme buffer		
Validated assay range	Range in buffer: 0.0625 to 8 ng/µL; Assay LLOQ: 0.125 ng/µL, Effective LLOQ: 4 ng/µL in sputum		
Material used for QCs and concentration	Quality Controls: 0.125 (LLOQ), 0.375 (LQC), 1 (MQC), 6 (HQC), 8 (ULOQ) ng/µL of CatG Reference Standard in enzyme buffer		
MRDs	Total dilution: 32-fold • 8-fold dilution during processing with sputolysin • 4-fold assay MRD		
Source and lot of reagents	Native Human Cathepsin G; Cat. No. NATE-0173 (Creative Enzymes), Lot ECN4090560/expiry 08 FEB 2024		
Regression model and weighting	4-parameter logistic regression: Response = ((Min-Max)/(1+(Conc/C)^Slope))+Max $1/y^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	Report Q2301058 [Table 2]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	97.7 to 103.5% accuracy	Report Q2301058 [Table 2]
	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ	≤ 11.7% CV	Report Q2301058 [Table 2]

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs for CatG: 0.125 (LLOQ), 0.375, 1, 6, 8 (ULOQ) ng/µL	117.1% accuracy (LLOQ); 95.5 to 101.4% accuracy (above LLOQ)	Report Q2301058 [Table 3]
	Inter-batch CV% QCs for CatG: 0.125 (LLOQ), 0.375, 1, 6, 8 (ULOQ) ng/µL	26.0% CV (LLOQ); ≤ 12.6% CV (above LLOQ)	Report Q2301058 [Table 3]
Selectivity & matrix effect	NA		NA
Interference & specificity	NA		NA
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity & hook effect	See parallelism.		NA
Bench-top/process stability	NA		NA
Freeze-Thaw stability	NA		NA
Long-term storage	NA		NA
Parallelism	Parallelism was demonstrated with two unique matrix samples and 2-fold serial dilutions. The MRD was determined to be 1:4 (in addition to 1:8 dilution during sample processing), and dilutions up to an assay dilution of 1:32 are acceptable. Higher dilutions tested in parallelism experiments did not provide valid results above the LLOQ.		Report Q2301058 [Table 4]
Carry over	NA		NA
Method performance in study INS1007-211 ***Bioanalytical Study Report A2301058:*** ***Quantification of Active Cathepsin G (CatG) in Human Sputum Samples from the Study INS1007-211 Using a Chromogenic-Based Method***			
Assay passing rate	100.0% passing rate (5 out of 5 runs accepted)		Report A2301058 [Table 1]

Standard curve performance	• Cumulative bias range: 97.0 to 101.3% accuracy • Cumulative precision: ≤ 1.5% CV	Report A2301058 [Table 2]
QC performance	• Cumulative bias range: 95.5 to 100.5% accuracy • Cumulative precision: ≤ 8.6% CV	Report A2301058 [Table 3]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	NA	NA
Standard calibration curve	8 calibration standards: 0.0625(anchor point), 0.125 (LLOQ), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, and 8 (ULOQ) ng/µL	

表 48:　酵素アッセイによるヒト喀痰中の薬力学 – [redacted] （2303055）でのカテプシン G の測定

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a Fluorescence Based Cathepsin G (CatG) Activity Quantification Method in Human Sputum Report 2303055		
Method description	Human sputum samples are processed with excess of 20% sputolysin (1:8 dilution), followed by addition of BSA to the supernatant for analysis and/or storage. The quantification of active CatG is determined in an enzymatic reaction with the fluorogenic substrate 2-Aminobenzoy-Glu-Pro-Phe-Trp-Glu-Asp-Gln-Lys (DNP) (Abz-EPFWEDQ-Lys (DNP)). CatG in the supernatant of processed human sputum samples hydrolyzes (Abz-EPFWEDQ-Lys (DNP)) into the fluorescent product Abz, allowing monitoring of the enzymatic reaction as represented by the fluorescence change at excitation of 340 nm and emission of 430 nm. The initial rate of this reaction is proportional to the amount of CatG in the sample.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	15.63, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1000, 1600 and 2000 ng/mL of CatG Reference Standard in 0.2% BSA/enzyme buffer		
Validated assay range	Range in buffer: 15.63 to 2000.00 ng/mL; Assay LLOQ: 31.25 ng/mL, Effective LLOQ: 8.00 µg/mL in sputum		
Material used for QCs and concentration	Quality Controls: 31.25 (LLOQ), 100 (LQC), 400 (MQC), 1500 (HQC), 2000 (ULOQ) ng/mL of CatG Reference Standard in 0.2% BSA/enzyme buffer; Matrix QC (mQC): Endogenous analyte in human sputum with nominal concentration determined as 314089.64 ng/mL		
MRDs	Total dilution: 256-fold (MRD) • 8-fold dilution during processing with sputolysin • 2-fold dilution by addition of 0.4% BSA (for final 0.2% BSA) • 16-fold assay dilution		
Source and lot of reagents	Native Human CatG protein; Cat. No. NATE-0173 (Creative Enzymes), Lot ECN4090560/ expiry 25 JAN 2025		
Regression model and weighting	4-parameter logistic (Marquardt): Response = ((Min-Max)/(1+(Conc/Ed50)^Slope))+Max; no weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Report 2303055 [Table 2]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-9.0 to 11.2% bias	Report 2303055 [Table 2]

	Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ	≤ 8.6% CV	Report 2303055 [Table 2]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs for CatG: 31.25 (LLOQ), 100, 400, 1500, 2000 (ULOQ) ng/mL	Intra-assay: -1.2 to 25.1% bias (LLOQ); -16.2 to 27.5% bias (above LLOQ) Inter-assay: 7.0% bias (LLOQ); -4.9 to 1.4% bias (above LLOQ)	Report 2303055 [Table 5]
	Inter-batch CV%	11.0% CV (LLOQ); ≤ 17.1% CV (above LLOQ);	Report 2303055 [Table 5] and [Table 8]
	QCs for CatG: 31.25 (LLOQ), 100, 400, 1500, 2000 (ULOQ) ng/mL; Matrix QC (mQC): 314089.64 ng/mL	14.4% (mQC)	
Selectivity & matrix effect	NA		NA
Interference & specificity	Specificity was demonstrated by inhibition of CatG activity in presence of an inhibitor.		Report 2303055 [Table 10]
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity & hook effect	See parallelism.		NA
Bench-top/process stability	Short-term stability was demonstrated for human sputum and processed human sputum at RT for at least 6 hours and at 4 ºC for at least 24 hours.		Report 2303055 [Table 11]
Freeze-Thaw stability	Freeze/thaw stability (-70ºC/RT) was demonstrated for human sputum and processed human sputum for at least 3 cycles		Report 2303055 [Table 11]
Long-term storage	Long-term stability at -70ºC was demonstrated for human sputum and processed human sputum for 33 days. Additional long-term stability assessments are ongoing and will be summarized in an addendum to the validation report.		Report 2303055 [Table 11]

Parallelism	Parallelism was assessed using 8 individual human sputum samples using 2-fold serial dilutions after processing and addition of BSA. The MRD including processing and BSA addition was determined to be 1:256, and dilutions up to 1:2048 are acceptable.	Report 2303055 [Table 9]
Carry over	NA	NA
Method performance in study INS1007-301 ***Bioanalytical Study Report A2305013.01.INT:*** ***Quantification of Cathepsin G (CatG) in Human Sputum Using a Validated Fluorescence-Based Method in Support of Sponsor Clinical Study INS1007-301***		
Assay passing rate	82.5% passing rate (104 out of 126 runs accepted)	Report A2305013.01.INT [Section 3.1] and [Table 2]
Standard curve performance	• Cumulative accuracy range: 97.9 to 102.4% accuracy (without anchor point) • Cumulative precision: ≤ 10.0% CV (without anchor point)	Report A2305013.01.INT [Table 3]
QC performance	• Cumulative accuracy range: 98.5 to 104.1% accuracy • Cumulative precision: ≤ 16.7% CV	Report A2305013.01.INT [Table 4]
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	Stability assessment is ongoing to cover the longest duration of sample storage for this study (1204 days).	Report A2305013.01.INT [Section 3.3]
Standard calibration curve	9 calibration standards: 15.63 (anchor point), 31.25 (LLOQ), 62.5, 125, 250, 500, 1000, 1600 and 2000 (ULOQ) ng/mL of CatG Reference Standard in 0.2% BSA/enzyme buffer	

ブレンソカチブ水和物（INS1007）

第 2 部（モジュール 2）
2.7.2 臨床薬理の概要

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 8
1. 背景及び概要 12
1.1. 背景及び作用機序 12
1.2. ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要 12
1.3. 臨床薬理試験の概要 13
1.4. ヒト生体試料を用いた非臨床試験の要約 15
2. 個々の試験の要約と結果 16
2.1. 単回漸増投与及び反復漸増投与試験 16
2.1.1. D6190C00001 試験 16
2.1.2. INS1007-101 試験 20
2.2. マスバランス及び代謝プロファイリング試験（INS1007-103 試験） 22
2.3. QT/QTc 評価試験（INS1007-104 試験） 24
2.4. 特別な集団における試験 27
2.4.1. INS1007-102 試験 27
2.4.2. INS1007-105 試験 28
2.5. 薬物相互作用試験 30
2.5.1. D6190C00003 試験及び INS1007-109 試験（ブレンソカチブに対する CYP3A 及び Pgp 阻害の影響） 30
2.5.2. INS1007-106 試験（ブレンソカチブに対する CYP3A4 誘導及び胃内 pH 上昇の影響） 33
2.6. NCFBE 患者を対象とした試験 34
2.6.1. INS1007-201 試験 34
2.6.2. INS1007-301 試験 37
2.7. CF 患者を対象とした試験 41
2.7.1. INS1007-211 試験 41
2.8. モデリングシミュレーション試験の要約 46
2.8.1. 報告書 ICPD 00566-1 46
2.8.2. 報告書 ICPD 00694-1 49
2.8.3. 報告書 ICPD 00664-1 60
2.8.4. 報告書 ICPD 00750-1 60
2.8.5. 報告書 IMD/1/B 60
2.9. チオシアン酸塩評価試験の要約 62
2.9.1. VV-NC-000801 試験 63
2.9.2. VV-NC-000802 試験 64
2.9.3. VV-NC-000803 試験 65
2.9.4. VV-NC-000892 試験 65
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 66
3.1. ベースラインの人口統計学的特性の要約 66
3.2. 薬物動態特性の要約 68
3.2.1. 吸収 68
3.2.2. 分布 72

3.2.3. 代謝 73
3.2.4. 排泄 73
3.2.5. 民族別の薬物動態 75
3.2.6. 特別な集団における薬物動態 76
3.2.7. 薬物に対する食事の影響 77
3.2.8. 薬物相互作用 77
3.3. 薬力学的特性の要約 78
3.3.1. 作用機序 78
3.3.2. 薬力学的バイオマーカー 79
3.3.3. QT/QTc 延長に対する影響 80
3.4. 用量選択及び用量調節の根拠 80
3.4.1. NCFBE 患者における臨床的安全性及び有効性、並びに関連する曝露-反応関係の概要 80
3.4.2. ブレンソカチブの全身曝露量に影響を及ぼす可能性のある因子 81
3.4.2.1. 内因性要因 81
3.4.2.2. 外因性要因 82
3.4.3. 第 II 相試験で選択された用量の設定根拠 83
3.4.4. ピボタル第 III 相試験で選択された用量の設定根拠 83
3.4.5. 12 歳以上の NCFBE 患者に対する治療の推奨用量 83
3.4.6. 日本人 NCFBE 患者に対する治療の推奨用量 84
4. 結論 85
5. 特別な試験 87
6. 付録 88

表目次

表 1: 臨床試験及び臨床薬理試験の一覧 13
表 2: 単回投与後のブレンソカチブの PK パラメータの平均値（CV%）（D6190C00001 試験、パート 1a） 17
表 3: 健康被験者における反復 QD 投与後のブレンソカチブの血漿中 PK パラメータの要約（D6190C00001 試験、パート 2） 18
表 4: 日本人及び白人被験者にブレンソカチブを単回投与又は反復 QD 投与したときの PK パラメータの平均値（CV%）（INS1007-101 試験、パート A） 21
表 5: 血漿中ブレンソカチブ並びに血漿中及び全血中総放射能の PK パラメータの要約、薬物動態解析対象集団（INS1007-103 試験） 22
表 6: 男性被験者に［^{14}C］標識ブレンソカチブ（40 mg）を単回経口投与したときのプール血漿検体中のブレンソカチブ及びその代謝物の PK パラメータ（INS1007-103 試験） 24
表 7: 単回経口投与後のブレンソカチブの PK パラメータの平均値（CV%）（INS1007-104 試験） 25
表 8: 軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者並びに腎機能が正常な被験者にブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与したときのブレンソカチブの PK パラメータ（INS1007-102 試験） 28
表 9: 腎機能障害を有する被験者と腎機能が正常な被験者におけるブレンソカチブ曝露量の比較（INS1007-102 試験） 28
表 10: ブレンソカチブの血漿中及び尿中 PK パラメータの平均値（CV%）（INS1007-105 試験） 29
表 11: ブレンソカチブの総曝露量及び非結合型曝露量の統計解析（INS1007-105 試験） .30
表 12: 健康被験者にブレンソカチブを単剤又は CYP3A 及び Pgp 阻害剤と併用して単回経口投与したときのブレンソカチブの PK パラメータの平均値（CV%）（D6190C00003 試験及び INS1007-109 試験） 32
表 13: ブレンソカチブ曝露量に対する CYP3A4 阻害剤の影響の統計解析（D6190C00003 試験及び INS1007-109 試験） 32
表 14: 定常状態でのリファンピシン又はエソメプラゾールの併用下又は非併用下で健康被験者にブレンソカチブ 25 mg を単回投与したときのブレンソカチブの PK パラメータ（INS1007-106 試験） 33
表 15: ブレンソカチブ単剤の単回投与後、又はリファンピシン若しくはエソメプラゾールの定常状態での曝露下での PK パラメータの統計解析（INS1007-106 試験） 34
表 16: ブレンソカチブの PK パラメータの要約（PK サブスタディ、INS1007-201 試験） 35
表 17: Week 4、12 及び 24 時点でのブレンソカチブのトラフ濃度（INS1007-201 試験） ..35
表 18: Week 4 時点での喀痰中 NSP 活性低下率の要約（INS1007-201 試験） 36
表 19: 成人被験者（サブスタディ及び主試験）並びに青少年被験者にブレンソカチブ 10 mg 又は 25 mg を 1 日 1 回 52 週間投与した後のブレンソカチブ血漿中濃度の平均値（CV%）（ng/mL） 37
表 20: 喀痰中及び血中 NSP 活性の低下率の要約（INS1007-301 試験） 41
表 21: CF を有する被験者における CFTR 修飾薬の併用下又は非併用下でのブレンソカチブの単回及び反復 QD 投与後の PK パラメータ（INS1007-211 試験） 43
表 22: CF を有する被験者に対してブレンソカチブ又はプラセボを QD で 28 日間投与したときの血中 NSP 活性の低下率（Day 29 のデータ）（INS1007-211 試験） 44

表 23: NCFBE を有する被験者に対してブレンソカチブを QD 投与したときの CART 解析による AUC_{τ} 閾値別のベースライン後の喀痰中 NE の BLQ 到達率 47
表 24: 最終 PPK モデルから得られた INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験のブレンソカチブの定常状態での PK パラメータ（幾何平均値［CV%］） 51
表 25: 多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いたブレンソカチブの定常状態での曝露量と呼吸器疾患増悪パラメータの関係 52
表 26: 呼吸器疾患増悪が発生しない確率及び最初の呼吸器疾患増悪までの期間のシミュレーションの要約 58
表 27: ブレンソカチブ 65 mg の QD 投与との併用下又は非併用下でのミダゾラム 5 mg 経口投与後の C_{max} 及び AUC のシミュレーション 62
表 28: ブレンソカチブ 65 mg の QD 投与との併用下又は非併用下でのメトホルミン 500 mg 経口投与後の C_{max} 及び AUC のシミュレーション 62
表 29: ブレンソカチブを単回及び反復 QD 投与したときの被験者のチオシアン酸塩の血漿中濃度 63
表 30: 臨床試験の被験者のベースライン時における人口統計学的特性の要約 67
表 31: 健康被験者、NCFBE 及び CF を有する被験者に対してブレンソカチブを反復 QD 投与したときの定常状態における全身曝露量の平均値 69
表 32: ノンコンパートメント解析に基づく AUC_{τ} の蓄積率（$RAUC_{\tau}$）及び C_{max} の蓄積率（RC_{max}）の平均値（CV%） 70
表 33: ブレンソカチブを単回及び反復 QD 投与したときの C_{max} 及び AUC の個体間変動（CV%） 71
表 34: 臨床試験の被験者における平均分布容積の要約 72
表 35: 臨床試験から得られた CL/F 及び $t_{½}$ の平均値 75
表 36: NCFBE を有する日本人及び非日本人の被験者における絶食条件下及び食事条件下でブレンソカチブを投与したときの定常状態での PK パラメータの幾何平均値（%CV） - 母集団 PK モデルで算出 76
表 37: 第 II 相及び第 III 相臨床試験におけるブレンソカチブ QD 投与後の血中及び喀痰中の NSP 活性の低下率（中央値）の要約 79
表 38: ヒト生体試料を用いた非臨床試験の要約 89

図目次

図 1: ブレンソカチブを異なる用量で投与した場合の正規化した NE 活性の平均値（ベースラインに対する活性の割合）、PD 解析対象集団（D6190C00001 試験、パート 2）..... 19
図 2: 白人及び日本人の健康被験者に単回投与又は反復 QD 経口投与したときのブレンソカチブの血漿中濃度の平均値（+SD）（7 ～ 9 例／群）（INS1007-101 試験、パート A）..... 21
図 3: 推定されるヒトでのブレンソカチブの主な代謝経路..... 23
図 4: ブレンソカチブの血漿中濃度及び推定 ΔΔQTcF（INS1007-104 試験、パート 2）..... 26
図 5: ブレンソカチブ 40 mg 及び 120 mg 投与時の C_{max} において予測される ΔΔQTcF（INS1007-104 試験、パート 2）..... 27
図 6: NCFBE を有する被験者における喀痰中 NE、CatG 及び PR3 のベースラインからの経時的な平均変化量（±SE）（INS1007-201 試験）..... 36
図 7: NCFBE を有する被験者における喀痰中の活性型 NE、CatG 及び PR3 濃度のベースラインからの経時的変化量の平均値（±SE）（INS1007-301 試験）..... 39
図 8: NCFBE を有する被験者における血中の活性型 NE、CatG 及び PR3 濃度のベースラインからの経時的変化量の平均値（±SE）（INS1007-301 試験）..... 39
図 9: CF を有する被験者における単回投与（Day 1）及び反復 QD 投与（Day 28）後のブレンソカチブの血漿中濃度の平均値（+SD）（INS1007-211 試験）..... 42
図 10: NSP 低下率（%inh）と用量又は定常状態での曝露との間の PK-PD の関連性（左パネル：EC_{max} 対用量／PK、右パネル：Day 29 の%inh 対用量／PK）（INS1007-211 試験）..... 45
図 11: NCFBE を有する被験者に対してブレンソカチブ又はプラセボを QD で経口投与したときの呼吸器疾患増悪発生までの時間（喀痰中 NE の BLQ への到達率で層別化）（全被験者）..... 48
図 12: 仮想上の NCFBE 患者にブレンソカチブを投与したときの喀痰中 NE の BLQ への到達率及び呼吸器疾患増悪の発生率..... 49
図 13: 最終併合母集団 PK モデルの概略図..... 50
図 14: 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（±SE）..... 53
図 15: 単変量ロジスティック回帰モデルを用いた過角化の発現率と定常状態での AUC_{τ} の関係..... 54
図 16: ブレンソカチブの全身曝露量に対する PK 共変量の影響（25 mg でシミュレーションした AUC_{τ}、1000 例）..... 56
図 17: ブレンソカチブの全身曝露量に対する PK 共変量の影響（25 mg でシミュレーションした C_{max}、1000 例）..... 57
図 18: 仮想上の成人 NCFBE 患者集団における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量のシミュレーション（最小二乗平均［± SE］）..... 59
図 19: 仮想上の成人及び青少年 NCFBE 患者集団における定常状態での AUC_{τ} のシミュレーション..... 59
図 20: 成人及び青少年 NCFBE 患者集団の過角化の予測される発現率..... 60
図 21: ブレンソカチブ 25 mg 又はプラセボを QD で 24 週間投与したときの NCFBE を有する被験者におけるチオシアン酸塩の平均（±SD）血漿中濃度プロファイル..... 64
図 22: 健康被験者に 5 ～ 120 mg を単回経口投与したときのブレンソカチブの C_{max} 及び AUC_{∞} の用量線形性..... 68

図 23: 健康被験者、NCFBE 及び CF を有する被験者に対してブレンソカチブ 10、25 及び 40 mg を反復 QD 投与したときの定常状態における C_{max}、AUC_{τ} 及び C_{min} の用量線形性..... 69

用語及び略語一覧

用語及び略語	説明
ADAM	Advanced Dissolution, Absorption, and Metabolism, 高度溶解・吸収・代謝
AE	adverse event, 有害事象
AESI	adverse event of special interest、特に注目すべき有害事象
ANC	absolute neutrophil count, 好中球絶対数
AUC	area under the concentration-time curve, 濃度-曲線下面積
AUC_{0-8}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 8 hours, 0時間から投与後8時間までの血漿中濃度-曲線下面積
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve for QD dosing; see also AUC_{τ}, QD投与時の血漿中濃度-曲線下面積（AUC_{τ}も参照のこと）
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_{last}	area under the plasma concentration-curve from time zero to the time of last quantifiable analyte concentration, 0時間から最終測定可能濃度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 dosing interval (τ); for QD dosing $AUC_{\tau} = AUC_{0-24}$ and AUC_{24}, QD投与時の定常状態における投与間の血漿中濃度-曲線下面積（AUC_{0-24}又はAUC_{24}に同じ）
AUC/D	dose-normalized AUC (AUC divided by dose), 投与量で正規化したAUC（投与量で除算したAUC）
BA	bioavailability, バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence, 生物学的同等性
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein, 乳癌耐性蛋白
BLQ	below the limit of quantification, 定量下限未満
BMI	body mass index, 体格指数
Caco-2	cancer coli-2 cell line, ヒト結腸癌由来細胞
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
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, 嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子
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_{cr}	creatinine clearance, クレアチニンクリアランス
CL_R	renal clearance, 腎クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration, 最高血漿中濃度

用語及び略語	説明
C_{max}/D	dose-normalized C_{max} (C_{max}/dose), 投与量で正規化したC_{max}（投与量で除算したC_{max}）
C_{min}	minimum plasma concentration, 最低血漿中濃度
C_{trough}	plasma concentration of drug immediately before the next dose is administered, 次の投与直前の血漿中濃度
CV%	coefficient of variation, 変動係数
CYP	cytochrome P450, チトクロームP450
CYP1A2	cytochrome P450 1A2, チトクロームP450 1A2
CYP2A6	cytochrome P450 2A6, チトクロームP450 2A6
CYP2B6	cytochrome P450 2B6, チトクロームP450 2B6
CYP2C19	cytochrome P450 2C19, チトクロームP450 2C19
CYP2C8	cytochrome P450 2C8, チトクロームP450 2C8
CYP2C9	cytochrome P450 2C9, チトクロームP450 2C9
CYP2D6	cytochrome P450 2D6, チトクロームP450 2D6
CYP2E1	cytochrome P450 2E1, チトクロームP450 2E1
CYP3A4	cytochrome P450 3A4, チトクロームP450 3A4
CYP3A5	cytochrome P450 3A5, チトクロームP450 3A5
Δ	change from baseline, ベースラインからの変化
ΔΔ	placebo-corrected change from baseline, プラセボで補正したベースラインからの変化
DDI	drug-drug interaction, 薬物相互作用
DPP1	dipeptidyl peptidase 1, ジペプチジルペプチダーゼ1
ε	epsilon
ECG	electrocardiogram, 心電図
EC_{max}	observed maximum effect concentrations, 最大効果を示す濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate, 推算糸球体濾過量
E_{max}	maximum effect, 最大効果
E-R	exposure-response, 曝露-反応
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second
f_{unb}	fraction unbound plasma, 非結合型分率
GM	geometric mean, 幾何平均
GMR	geometric mean ratio, 幾何平均比
GRAS	generally recognized as safe, 一般に安全とみなされている
HI	hepatic impairment, 肝機能障害
IC_{50}	concentration of drug producing 50% inhibition, 50%阻害濃度

用語及び略語	説明
ICPD	Institute for Clinical Pharmacodynamics
$IndC_{50}$	inducer concentration that causes half-maximal induction, 最大誘導能の50%に達する誘導剤の濃度
Ind_{max}	maximal fold induction, 最大誘導能
K_a	absorption rate constant (first-order), 吸収速度定数（一次）
LC–MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry, 液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LS	least squares, 最小二乗
MAD	multiple ascending dose, 反復漸増投与
MATE	multidrug and toxin extrusion, 多剤排出輸送体
MATE1	multidrug and toxin extrusion 1, 多剤排出輸送体1
MATE2-K	multidrug and toxin extrusion 2-K, 多剤排出輸送体2K
MDCKII	Madin-Darby canine kidney strain II, Madin-Darby イヌ腎細胞II
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
NLME	nonlinear mixed effects, 非線形混合効果
nmol/L	nanomoles per liter
NOAEL	no observed adverse effect level, 無毒性量
NONMEM	nonlinear mixed effects model program, 非線形混合効果モデルプログラム
NR	not reported
NSP	neutrophil serine protease, 好中球セリンプロテアーゼ
OAT1	organic anion transporter 1, 有機アニオントランスポーター1
OAT3	organic anion transporter 3, 有機アニオントランスポーター3
OATP1B1	organic anion transporting polypeptide 1B1, 有機アニオン輸送ポリペプチド1B1
OATP1B3	organic anion transporting polypeptide 1B3, 有機アニオン輸送ポリペプチド1B3
OCT1	organic cation transporter 1, 有機カチオントランスポーター1
OCT2	organic cation transporter 2, 有機カチオントランスポーター2
PBPK	physiological based pharmacokinetics, 生理学的薬物速度論
pc-VPC	prediction corrected visual predictive check, 予測値で補正された視覚的事後予測性能評価
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

用語及び略語	説明
PPK	population pharmacokinetic(s) , 母集団薬物動態
PR3	proteinase 3, プロテイナーゼ3
QD	once daily, 1日1回
Q/F	distributional clearance (L/h/70 kg), 分布クリアランス（L/h/70 kg）
QT	QT interval, QT間隔
QTcF	QT interval corrected by heart rate using Fridericia's cube root formula, Fridericia式で補正したQT間隔
RAUC	accumulation ratio for AUC (AUC at steady-state vs Day 1AUC), AUCの蓄積率（定常状態のAUC 対 Day 1のAUC）
RC_{max}	accumulation ratio for C_{max} (C_{max} at steady-state vs Day 1 C_{max}) , C_{max}の蓄積率（定常状態のC_{max} 対 Day 1のC_{max}）
RI	renal impairment, 腎機能障害
SAD	single ascending dose, 単回漸増投与
SD	standard deviation, 標準偏差
SE	standard error, 標準誤差
SEM	standard error of the mean, 平均値の標準誤差
SIR	sampling importance resampling
$t_{½}$	elimination half-life, 消失半減期
T_{max}	time to reach maximum concentration, 最高血漿中濃度到達時間
V_c/F	volume of the central compartment after oral administration, 経口投与後の中心コンパートメントの分布容積
V_p/F	volume of the peripheral compartment after oral administration, 経口投与後の末梢コンパートメントの分布容積
vs	versus, 対
V_{ss}/F	steady-state volume of distribution after oral administration, 経口投与後の定常状態の分布容積
V_d/F	apparent volume of distribution at terminal phase after oral administration, 経口投与後の終末相の見かけの分布容積

1. 背景及び概要

ブレンソカチブ（「INS1007」、「AZD7986」及び「AZ13661057」のコード名で開発）は、成人及び青少年（12 歳以上）の非嚢胞性線維症性気管支拡張症（NCFBE）患者に対する治療薬として開発された。

本モジュールでは、完了した臨床試験、モデリングシミュレーション試験、及びチオシアン酸塩評価試験、並びにヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験から得られた臨床薬理データを要約する。

1.1. 背景及び作用機序

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好中球セリンプロテアーゼ（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、好中球エラスターゼ（NE）、カテプシン G（CatG）及びプロテイナーゼ 3（PR3）などの NSP の活性を低下させる。

1.2. ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要

ヒト生体試料を用いた非臨床試験の要約を表 38 に示す。

In vitro データから、ブレンソカチブは競合的かつ可逆的にヒト DPP1 に結合することが示された。ブレンソカチブは *in vitro* でヒト DPP1 を強力に阻害する。単離されたヒト DPP1 及び DPP1 を発現することが知られている不死化細胞株における 50%阻害濃度（IC_{50}）は、それぞれ 4.47 nM 及び 4.26 nM であった。遺伝子組換えヒト DPP1 及び白血球溶解液から精製した DPP1 の IC_{50} 値はそれぞれ 17.1 nM 及び 18.3 nM であった。7 日間の分化期に骨髄由来の好中球前駆細胞をブレンソカチブとインキュベートしたところ、細胞溶解液中の NSP 活性が濃度依存的に低下し、IC_{50} の平均値は NE、PR3 及び CatG でそれぞれ 61.6 nM、208.9 nM 及び 114.8 nM であったことから、予想された薬力学（PD）反応が認められた。DPP1 活性の阻害の程度は、NSP 活性の低下と相関していた。ブレンソカチブ（10 µM）のオフターゲット作用の評価から、検討した 186 種類の標的すべての結合親和性（1.6 µM 以上）が、ブレンソカチブのヒト DPP1 に対する結合親和性と比べて 94 分の 1 以下であることが示されたことから、ブレンソカチブの DPP1 への結合は選択性が高いことが示された。これらの試験の詳細は Module 2.6.2 に示す。

ブレンソカチブはヒト結腸癌由来細胞（Caco-2）及び Madin-Darby イヌ腎細胞 II（MDCKII）の単層膜で高い透過性を示し、P 糖蛋白（Pgp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であったため、その経口吸収は排出トランスポーターの影響を受ける可能性がある。*In vitro* では、ヒト血漿中の非結合型ブレンソカチブの平均割合は 12.8%（結合型は 87.2%）であった。ブレンソカチブは、ヒト肝細胞及びヒト腸ミクロソームにおいて代謝的に安定していた。ブレンソカチブは主にチトクローム P450（CYP）3A4 及び 3A5（97%）を介して代謝される。ヒト肝細胞のデータから、ブレンソカチブは弱い CYP3A 誘導剤であるが、CYP1A2、2B6、2C8、2C9 又は 2C19 は誘導しないことが示された。また、IC_{50} が 30 µM 超の CYP2B6、2D6 及び 3A4/5 の弱い阻害剤である

が、CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19 又は 2E1 の阻害剤ではないことが示された。さらに、CYP 酵素の時間依存的な阻害は認められなかった。ブレンソカチブは BCRP（IC_{50} = 39.2 µM）、多剤排出輸送体（MATE）1（IC_{50} = 11.5 µM）及び MATE2K（IC_{50} = 15.3 µM）の弱い阻害剤であるが、Pgp を含む他のトランスポーターに対する影響はほとんどないか、全くなかった。ブレンソカチブは、溶質輸送体トランスポーター［例：有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2K］の基質ではなかった。*In vitro* データに基づくと、ブレンソカチブは、臨床用量では薬物相互作用を起こす可能性は低いと予測される。これらの試験の詳細は Module 2.6.4 に示す。

1.3. 臨床薬理試験の概要

表 1 に、本モジュールに含まれている完了した臨床試験及び臨床薬理試験を示す。

表 1: 臨床試験及び臨床薬理試験の一覧

Study ID [a]	Title	Report Location
Study D6190C00001	A Phase 1, Randomised, Single-Blind, Placebo-Controlled, 2-Part Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Food Effect of Single and Multiple Oral Doses of AZD7986 in Healthy Volunteers	Module 5.3.3.1
Study D6190C00003	An Open-Label, Non-Randomised, Fixed Sequence Study Assessing the Pharmacokinetics of AZD7986 When Administered Alone and With Multiple Doses of Verapamil and Itraconazole or Diltiazem in Healthy Subjects	Module 5.3.3.4
Study INS1007-101	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single and Multiple Doses and the Open-Label Food Effect of a Single Dose of INS1007 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects	Module 5.3.3.1
Study INS1007-102	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Parallel-Group Study of Brensocatib Following a Single Oral Administration in Subjects With or Without Renal Impairment	Module 5.3.3.3
Study INS1007-103	A Phase 1, Open-Label Study of the Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]-Brensocatib Following a Single Oral Administration in Healthy Male Subjects	Module 5.3.3.1
Study INS1007-104	A Two-Part, Phase I, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled Crossover Study to Investigate the Effects of Brensocatib on QT Interval in Healthy Subjects	Module 5.3.3.1
Study INS1007-105	An Open-Label, Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of a Single Dose of Brensocatib in Subjects with Normal Hepatic Function and Subjects with Hepatic Impairment	Module 5.3.3.3

Study ID [a]	Title	Report Location
Study INS1007-106	A Phase 1, Open label, Fixed Sequence Study to Assess the Pharmacokinetics of Brensocatib when Administered Alone and With Multiple Doses of Rifampin (CYP3A Inducer) or Esomeprazole (Proton Pump Inhibitor) in Healthy Subjects	Module 5.3.3.4
Study INS1007-109	A Phase 1, Open-label, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of Clarithromycin, a Strong CYP3A4 Inhibitor, on Brensocatib Pharmacokinetics in Healthy Subjects	Module 5.3.3.4
Study INS1007-110	A Phase 1, Open Label, Randomized, Two Period Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of Brensocatib Pediatric Oral Solution to Oral Tablets Following Single Oral Doses in Healthy Subjects	Module 5.3.1.2
Study INS1007-201	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-Center Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability, and Pharmacokinetics of INS1007 Administered Once Daily For 24 Weeks in Subjects with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis – The Willow Study	Module 5.3.5.1
Study INS1007-211	A Phase 2a, Single-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Brensocatib Tablets in Adults with Cystic Fibrosis	Module 5.3.4.2
Study INS1007-301	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Brensocatib Administered Once Daily for 52 Weeks in Subjects with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis – The ASPEN Study	Module 5.3.5.1
Report ICPD 00566-1	Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analyses for INS1007 in the Treatment of Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis	Module 5.3.3.5
Report ICPD 00664-1	Population Pharmacokinetic Comparison of Brensocatib Pharmacokinetics after Administration of Tablet and Oral Solution Formulations in Healthy Volunteers	Module 5.3.3.5
Report ICPD 00750-1	Population Pharmacokinetic Analyses to Estimate Relative Bioavailability/Bioequivalence of Phase 2 and Phase 3 Tablet Formulations of Brensocatib	Module 5.3.3.5
Report ICPD 00694-1	Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses for Brensocatib in the Treatment of Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis	Module 5.3.3.5
Report IMD/1/B	Development of a PBPK Model for Brensocatib with the Simcyp Population-Based Simulator and Subsequent Evaluation of Liability as a Perpetrator and Victim of CYP- and Transporter-Mediated DDIs	Module 5.3.3.5
Study VV-NC-000801	Pharmacokinetic Evaluation for the Plasma Concentrations of Thiocyanate in Subjects with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis Following Once-Daily Administration of Brensocatib	Module 5.3.5.4

Study ID [a]	Title	Report Location
Study VV-NC-000802	Pharmacokinetic Evaluation for the Plasma Concentrations of Thiocyanate in Subjects with Renal Impairment Following a Single Oral Administration of 25 mg Brensocatib	Module 5.3.5.4
Study VV-NC-000803	Pharmacokinetic Evaluation for the Plasma Concentrations of Thiocyanate in Healthy Subjects Following a Single Oral Administration of 120 mg Brensocatib	Module 5.3.5.4
Study VV-NC-000892	Pharmacokinetic Evaluation for the Plasma Concentrations of Thiocyanate in Subjects with Hepatic Impairment Following a Single-Oral Administration of 25 mg Brensocatib	Module 5.3.5.4

[a] Study INS1007-107 was conducted to assess the palatability of oral solution formulations under development for potential pediatric studies. No PK or PD assessments were performed in this study.

1.4. ヒト生体試料を用いた非臨床試験の要約

作用機序に関する *in vitro* 試験に関連した詳細情報は、Module 2.6.2 に記載されている。*In vitro* 薬物代謝試験及び薬物相互作用（DDI）評価試験に関する詳細は、Module 2.6.4 に記載されている。

2. 個々の試験の要約と結果

本項に記載する臨床薬理データは、1.3 項に概説する 12 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。生物学的分析法及び生物薬剤学に関連するデータを Module 2.7.1 に示す。有効性及び安全性に関する試験結果を、それぞれ Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 に示す。

異なる製剤組成によるブレンソカチブの全身曝露、相対バイオアベイラビリティ（BA）評価及び食事の影響などの生物薬剤学に関連するデータを Module 2.7.1 に要約する。臨床試験で使用したブレンソカチブの製剤の要約を Module 2.7.1 [表 2]に示す。INS1007-110 試験の要約は Module 2.7.1 [2.10 項]に示す。

本項に示す個々の臨床試験の薬物動態（PK）パラメータの平均値はすべて、特に明記しない限り、算術平均値及び算術変動係数（CV%）である。PK パラメータの試験横断的比較を容易にするため、nmol/L 及び h*nmol/L の単位は、0.4205 の係数を用いて ng/mL 及び ng*h/mL に変換した。

異なるマトリックス（血漿、全血及び喀痰など）中の活性型 NSP 濃度を、様々な生物学的分析法を用いて測定した（Module 2.7.1 [1.3.3 項]）。使用した方法にかかわらず、活性型 NSP の濃度データは NSP 活性と表記する。NSP 活性の試験横断的比較を容易にするため、報告された値の代わりに低下率という用語を使用した［すなわち、阻害率（低下率＝阻害率）又は変化率（低下率＝–変化率）］。

2.1. 単回漸増投与及び反復漸増投与試験

2.1.1. D6190C00001 試験

D6190C00001 試験は、無作為化、単施設、単盲検、プラセボ対照、2 パート、第 I 相試験であった。パート 1 では、健康被験者に対してブレンソカチブ 5 mg、15 mg、35 mg、50 mg 又は 65 mg を絶食条件下｛パート 1a［単回漸増投与（SAD）］｝及び 35 mg を食事条件下［パート 1b（SAD）］に単回経口投与した。パート 2［反復漸増投与（MAD）］では、被験者にブレンソカチブ 10 mg、25 mg 又は 40 mg を 1 日 1 回（QD）投与で最長 28 日間投与した。ブレンソカチブは経口液剤として投与した。

パート 1a では、30 例にブレンソカチブ 5 mg、15 mg、35 mg、50 mg 又は 65 mg（各用量 6 例）を投与し、15 例にプラセボを投与した。パート 1a の 35 mg コホート（プラセボ 3 例及び実薬 5 例）の被験者はパート 1b に参加した。パート 1b を除き、全用量群において絶食条件下で投与した。パート 1b では、被験者は 7 日以上のウォッシュアウト期間後、高脂肪の朝食の摂取開始後 30 分かつ、食事終了後 5 分以内にブレンソカチブ 35 mg 又はプラセボを単回経口投与した。パート 1a 及び 1b では、血漿検体及び尿検体をそれぞれ 96 時間及び 48 時間にわたり採取した。

パート 2 では、24 例にブレンソカチブ 10 mg を 21 日間（6 例）、25 mg を 28 日間（8 例）又は 40 mg を 28 日間（10 例）QD 投与し、12 例にプラセボを QD 投与した。Day 1（0 ～ 24 時間）及

び投与最終日（0 ～ 96 時間）に一連の血漿検体を採取し、Day 1、18、19 及び 20 に投与前 PK 検体を採取した。Day 1（24 時間）及び最終投与後 48 時間にわたり尿検体を採取した。NE 活性及び好中球絶対数（ANC）評価用の血液検体は、投与期間中及び最終投与後 7 日間（10 mg）又は 24 日間（25 mg 及び 40 mg）、特定の来院時に採取した。

単回投与後の PK（パート 1a）

単回投与時の PK は、吸収が速やかであり、消失速度は中程度であり、被験者間変動は軽度から中程度で曝露は用量依存的であった（表 2）。C_{max} 及び AUC（AUC_{last} 及び AUC_{∞}）の上昇の程度は、5 ～ 15 mg［投与量で正規化した最高血漿中濃度（C_{max}/D）：約 4.3 ～ 5.7 及び投与量で正規化した濃度-曲線下面積（AUC/D）：約 76.0 ～ 117］の方がそれより高い用量（C_{max}/D：約 8.0 ～ 8.8 及び AUC/D：約 141 ～ 163）よりもわずかに低かった。

未変化体として尿中に排泄された用量の割合は、全用量群で中程度であり、投与後 48 時間までに 11.1% ～ 19.9%が排泄された。15 ～ 65 mg では、腎クリアランス（CL_R）は経口投与後の総クリアランス（CL/F）の概ね約 20%であった。

用量線形性評価では、C_{max} 及び 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}）はいずれも用量と線形的に相関することが示された（相関係数 r^2 は C_{max} では 0.959、AUC_{∞}では 0.958）。

表 2: 単回投与後のブレンソカチブの PK パラメータの平均値（CV%）（D6190C00001 試験、パート 1a）

PK Parameter (unit)	**5 mg (n = 6)**	**15 mg (n = 6)**	**35 mg (n = 6)**	**50 mg (n = 6)**	**65 mg (n = 6)**
C_{max} (ng/mL)[a]	23 (36.9)	86 (16.6)	289 (27.6)	438 (11.75)	585 (24.6)
T_{max}[b] (h)	0.5 (0.5, 1.0)	0.75 (0.53, 2.0)	0.75 (0.53, 1.5)	0.64 (0.52, 0.75)	0.75 (0.52, 2.0)
AUC_{last} (ng*h/mL)[a]	381 (38.1)	1627 (9.3)	5298 (17.9)	7069 (22)	9806 (22.6)
AUC_{∞} (ng*h/mL)[a]	413 (36.7)	1760 (10.6)	5647 (18.8)	7582 (23.6)	10592 (22.0)
$t_{½}$ (h)	20 (17.1)	25.9 (17.2)	23.8 (14)	24.5 (23.8)	25.5 (28.4)
CL/F (L/h)	14.2 (53.2)	8.6 (10.8)	6.4 (20.0)	6.9 (25.6)	6.4 (20.7)
V_d/F (L)	385 (33.7)	319 (14.7)	216 (13.7)	237 (16.7)	231 (29.2)
fe, $_{0\text{-}48h}$ (%)	11.1 (26.4)	13.5 (22.8)	19.9 (13)	16.5 (23)	18 (36.7)
CL_R, $_{0\text{-}48h}$ (L/h)	1.73 (21.2)	1.54 (18.8)	1.62 (13)	1.43 (10.9)	1.48 (35.1)

Source: Study D6190C00001 [Table 14.2.4] and [Table 14.2.13]
[a] The originally reported units of nmol/L and h*nmol/L were converted to ng/mL and h*ng/mL by a factor of 0.4205.
[b] T_{max} is presented as median (min, max).
Note: Arithmetic CV% was determined by reported arithmetic SD/arithmetic mean *100%.
Note: Brensocatib was known as AZD7986 for Study D6190C00001.

食事の影響（パート 1a 及び 1b）

食事の影響評価のデータ及び結論を Module 2.7.1 [2.1 項]に示す。

1 日 1 回投与後の PK（パート 2）

反復 QD 投与後のブレンソカチブの PK は単回投与後と同様であり、吸収は速やかで、消失速度は中程度であり、曝露は用量依存的であった。定常状態では、QD 投与時の定常状態における投与間の AUC（AUC_{τ}）及び C_{max} に約 1.5 ～ 2 倍の蓄積が認められた。

定常状態で尿中に排泄されたブレンソカチブの未変化体の割合は、1 日 17% ～ 26%であった。腎クリアランスは 1.5 ～ 1.6 L/h の範囲であり、単回投与後と同程度であった。

単回投与後及び 28 日間の QD 投与後、CL/F、経口投与後の終末相の見かけの分布容積（V_d/F）、消失半減期（$t_{½}$）及び CL_R は同程度であり、消失は時間に対して不変であった（表 3）。

表 3:　健康被験者における反復 QD 投与後のブレンソカチブの血漿中 PK パラメータの要約（D6190C00001 試験、パート 2）

Day	PK Parameter[a]	Statistics[b]	10 mg (n = 6)	25 mg (n = 8 [Day 1], n = 7 [Day 28])	40 mg (n = 10)
Day 1	C_{max} (ng/mL)	Mean (CV%)	59.1 (18.1)	149.9 (18.7)	299.4 (36.3)
	T_{max} (h)	Median (min, max)	1.5 (0.52, 1.53)	0.75 (0.53, 2.0)	0.75 (0.52, 1.5)
	AUC_{24} (ng*h/mL)	Mean (CV%)	545 (20.7)	1385 (15.6)	2815 (29.2)
Day 21 (10 mg) or Day 28 (25 and 40 mg)	C_{max} (ng/mL)	Mean (CV%)	106 (23.8)	254 (14.8)	550 (33.9)
	T_{max} (h)	Median (min, max)	1.5 (0.75, 1.5)	0.75 (0.52, 2.0)	1.12 (0.53, 1.5)
	AUC_{last} (ng*h/mL)	Mean (CV%)	2365 (46.6)	6421 (39.4)	13788 (45.3)
	AUC_{τ} (ng*h/mL)	Mean (CV%)	1252 (35.6)	3257 (28.4)	7085 (39.3)
	AUC_{∞} (ng*h/mL)	Mean (CV%)	2605 (50.1)	7569 (43.1)	15752 (48.1)
	C_{min} (ng/mL)	Mean (CV%)	32.5 (42.7)	84.2 (37.1)	181 (40.7)
	$t_{½}$ (h)	Mean (CV%)	25.9 (21.3)	33.8 (30.5)	30.0 (18.3)
	CL/F (L/h)	Mean (CV%)	8.79 (31.6)	8.17 (24.8)	6.58 (43.6)
	V_d/F (L)	Mean (CV%)	312 (18.3)	393 (41.5)	270 (29.4)
	$RAUC_{\tau}$	Mean (CV%)	2.26 (20.2)	2.33 (20.7)	2.48 (18.3)
	RC_{max}	Mean (CV%)	1.80 (17.1)	1.67 (12.0)	1.88 (21.3)
	fe_{24h} (%)	Mean (CV%)	16.8 (35.0)	20.1 (39.0)	26.3 (32.3)
	CL_{R48h}	Mean (CV%)	1.51 (29.0)	1.62 (31.4)	1.53 (22.4)

Source: Study D6190C00001 [Table 14.2.6.1], [Table 14.2.6.2], [Table 14.2.15.1], and [Table 14.2.15.2]
[a] The ng/mL or ng*h/mL were converted from the original units of nmol/L and h*nmol/L by a factor of 0.4205.
[b] Arithmetic %CV was calculated by arithmetic SD/arithmetic mean *100%.
Note: Brensocatib was known as AZD7986 for Study D6190C00001.

本試験の PK データから、ブレンソカチブの PK は線形であり、時間に対して不変であることが示された。全身曝露量の被験者間変動は低～中程度であり、定常状態での蓄積は約 1.5 ～ 2 倍

であった。食事摂取はブレンソカチブの経口吸収速度に軽微な影響を及ぼしたが、大きな影響は及ぼさなかった。

薬力学（パート 2）

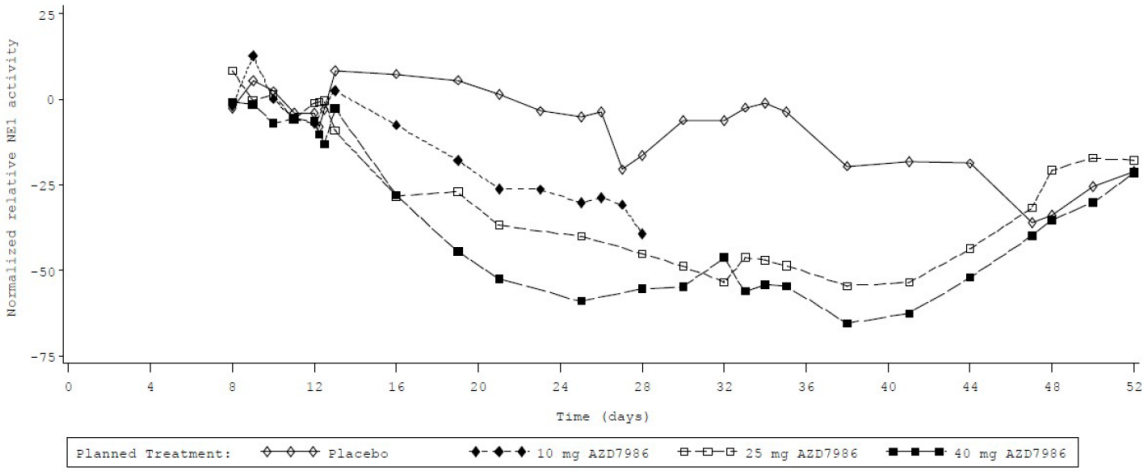
血液中の NE 活性について、酵素活性測定法を用いて *ex vivo* でのザイモサン刺激後の NE 活性を測定した。NE 活性は ANC により正規化した。経時的な NE 活性の平均値を図 1 に示す。

ブレンソカチブは NE 活性を約 13 日後から用量依存的かつ時間依存的に低下させた。Day 16 に、全用量群で NE 活性の低下が顕著に認められ、最終投与から 7 ～ 10 日後に最大の低下が認められ、10 mg、25 mg 及び 40 mg の用量では NE 活性がそれぞれ 39%、54%及び 65%低下した（D6190C00001 試験の CSR [Table 14.2.20]）。NE 活性は、ブレンソカチブの最終投与日から約 3 週間後に投与前の値に戻った。一方、プラセボ投与群の被験者の NE 活性は、同じ期間内ではそれほど変化しなかった。

ANC の平均値は、全用量群で基準値の範囲内で変動した（最低値：2.315×10^9/L、最高値：3.707×10^9/L）。いずれのブレンソカチブ投与群でも一定の傾向は認められなかった。

DPP1 による NE 活性化は 2 ～ 3 週間の好中球成熟過程の早期に起こり、既に活性化され顆粒に貯留された NSP に DPP1 は影響を及ぼさないことから、NE 活性低下が認められるまでに時間がかかること及び回復が緩徐であることが予想された（Summers et al., 2010）。

図 1:　ブレンソカチブを異なる用量で投与した場合の正規化した NE 活性の平均値（ベースラインに対する活性の割合）、PD 解析対象集団（D6190C00001 試験、パート 2）



Source: Study D6190C00001 [Figure 14.2.3.13]
Note: Brensocatib was known as AZD7986 in Study D6190C00001.

要約すると、QD で反復投与後、ブレンソカチブの曝露は用量依存的に増加し、t½は約 30 時間、蓄積係数は 2 倍であった。NE 活性の用量依存的及び時間依存的な低下と併せて、本試験の PK 及び PD の結果から、QD での投与が妥当と考えられた。

2.1.2. INS1007-101 試験

INS1007-101 試験は、日本人及び白人の健康な男性及び女性被験者を対象にブレンソカチブの安全性、忍容性、PK、PD 及び食事の影響を評価する 2 パート、二重盲検、プラセボ対照、第 I 相試験であった。本試験には計 82 例を組み入れた。

単回投与及び反復投与を行うパート A では、ブレンソカチブ 10 mg（日本人 8 例、白人 8 例）、25 mg（日本人 9 例、白人 8 例）、40 mg（日本人 8 例、白人 8 例）又はプラセボ（日本人 7 例、白人 6 例）を、Day 1 に単回投与し、その後 Day 4 ～ 30 に QD 投与した。白人被験者 30 例全例及び日本人被験者 32 例中 28 例がパート A を完了した。初回投与及び最終投与は投与前と投与後 72 時間まで、Day 14 は投与前のみ血漿 PK 検体を採取した。QD 投与期では、Day 33 までの特定の日に、血中 NSP 評価用検体（投与前）を採取した。バイオアッセイの技術的問題により、NSP データは入手できなかった。

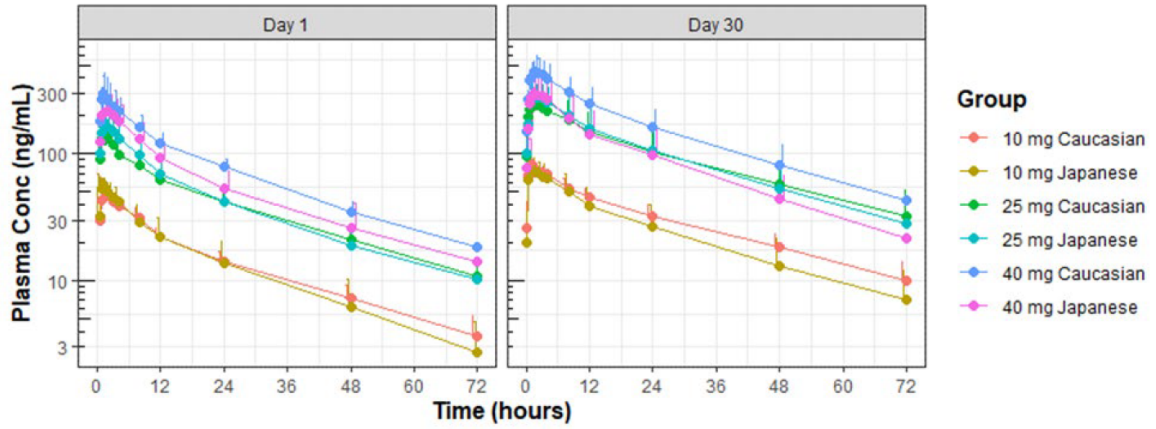
食事の影響を評価するパート B では、20 例（白人 10 例、日本人 10 例）を組み入れ、19 例（白人 10 例、日本人 9 例）が試験を完了した。食事の影響に関するデータを Module 2.7.1 [2.3 項]に示す。

単回及び反復 QD 投与後の PK

日本人及び白人被験者において、ブレンソカチブは単回投与後及び定常状態で速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 1.5 時間以内であった（図 2 及び表 4）。C_{max} 及び AUC は、白人及び日本人の両被験者で用量にほぼ比例した。定常状態での C_{max} 及び AUC_{τ} の蓄積は概ね 1.5 ～ 2 倍であった。$t_{½}$ は単回投与後及び定常状態で同様であり、初回投与後は 19 ～ 26 時間、最終投与後は 22 ～ 29 時間の範囲で、消失は時間に対し不変であった。定常状態の CL/F 及び V_d/F は両被験者のすべての投与群で同様であり、PK は線形であった。

日本人被験者の 10 mg 群及び 25 mg 群での Day 1 及び Day 30 における C_{max} 及び AUC の値は、白人被験者と同程度であった。40 mg 群では、日本人被験者の C_{max} 及び AUC は白人被験者よりも低く、全体として、C_{max} 及び AUC は白人被験者よりも日本人被験者でそれぞれ 19%及び 26%低かった。

図 2: 白人及び日本人の健康被験者に単回投与又は反復 QD 経口投与したときのブレンソカチブの血漿中濃度の平均値（+SD）（7 ～ 9 例／群）（INS1007-101 試験、パート A）



Source: Study INS1007-101 [Table 14.2.1.1] and [Table 14.2.1.2]
Note: Brensocatib was known as INS1007 for Study INS1007-101.

表 4: 日本人及び白人被験者にブレンソカチブを単回投与又は反復 QD 投与したときの PK パラメータの平均値（CV%）（INS1007-101 試験、パート A）

Day	Parameter	Japanese Participants			Caucasian Participants		
		10 mg	25 mg	40 mg	10 mg	25 mg	40 mg
Day 1	n	8	9	8	8	8	8
	C_{max} (ng/mL)	64.5 (16.8)	209 (31.0)	245 (30.1)	55.9 (26.5)	161 (38.3)	328 (38.6)
	T_{max} (h)	1.0 (0.75, 2.0)	1.5 (0.75, 8.0)	1.5 (0.8, 3.0)	1.0 (1.0, 2.0)	1.4 (0.5, 3.0)	1.3 (0.5, 7.8)
	AUC_{∞} (ng*h/mL)	1030 (46.8)	3390 (35.5)	4590 (45.0)	1140 (19.6)	3210 (17.6)	5930 (12.9)
	$t_{½}$ (h)	18.8 (20.6)	21.7 (19.7)	23.2 (26.7)	25.7 (34.3)	24.5 (16)	22.1 (26.3)
Day 30	n	8	8	7	8	8	8
	C_{max} (ng/mL)	80.5 (22.8)	301 (34.1)	334 (30.9)	89.5 (17.8)	265 (30.2)	467 (29.5)
	T_{max} (h)	1.3 (0.5, 2.0)	1.8 (0.8, 3.0)	1.0 (0.8, 4.0)	1.0 (0.8, 3.0)	1.0 (0.8, 1.5)	1.5 (0.8, 3.0)
	AUC_{τ} (ng*h/mL)	1050 (36.1)	4170 (39.7)	4010 (44.8)	1190 (14.3)	3870 (38.7)	6470 (30.8)
	AUC_{∞} (ng*h/mL)	1990 (49.6)	7890 (49.3)	7110 (48.9)	2540 (25.5)	8160 (45.5)	12200 (35.9)
	C_{min} (ng/mL)	19.6 (43.2)	98.8 (52)	77.5 (68.5)	26.3 (20.8)	93.9 (58.7)	149 (42.3)
	$t_{½}$ (h)	22.5 (21.7)	23.3 (12.1)	21.9 (14.3)	28.1 (21.7)	28.7 (36.1)	23.6 (27)
	CL/F (L/h)	10.8 (39.4)	6.89 (39.6)	11.4 (34.9)	8.62 (17)	7.63 (45.9)	6.80 (34.6)
	V_d/F (L)	329 (22.2)	223 (27.5)	355 (31.7)	349 (26.2)	315 (67.3)	228 (39.7)
	$RAUC_{\tau}$	1.67 (14.0)	2.10 (14.5)	1.60 (19.1)	1.94 (13.1)	2.19 (26.6)	1.95 (32.9)
	RC_{max}	1.27 (24.0)	1.51 (20.2)	1.51 (23.9)	1.65 (14.4)	1.75 (30.7)	1.64 (50.5)

Source: Study INS1007-101 [Table 14.2.2.1] and [Table 14.2.2.2]

Note: Brensocatib was known as INS1007 for Study INS1007-101.
Note: All data are arithmetic mean and arithmetic CV%, except for T_{max} presented as median (min, max).

本試験の PK データは、ヒト初回投与試験（D6190C00001 試験）のデータと類似していた。日本人及び白人の健康被験者間で臨床的に意義のある PK の差は認められなかった。

2.2. マスバランス及び代謝プロファイリング試験（INS1007-103 試験）

INS1007-103 試験は、健康男性被験者を対象に［^{14}C］標識ブレンソカチブを単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を評価する非盲検、第 I 相試験であった。7 例に［^{14}C］標識ブレンソカチブ 40 mg（約 100 µCi）を単回経口投与した。全血、血漿、尿及び糞の検体は、13 日間にわたり特定の時点又は間隔で採取した。代謝プロファイリングは併合した検体のデータに基づく一方、PK パラメータ及びマスバランスは個々のデータに基づいて決定した。

血漿中及び全血中の総放射能濃度の平均値は同程度であり、消失相は緩徐（$t_{½}$は約 7 日）であり、0 時間から最終測定可能濃度時間までの AUC（AUC_{last}）に基づくと全血／血漿比は 0.72 であった（INS1007-103 試験の CSR [Figure 3]及び表 5）。親化合物の PK パラメータは予測どおりであり、CL/F、V_d/F 及び CL_R の平均値（CV%）はそれぞれ 8.24 L/h（25.6）、323 L（17.4）及び 1.53 L/h（18.3）であった。親化合物の尿中排泄量の平均値（CV%）は 8.16 mg（25.2）であり、投与量の 19.3%（24.9）を占めた。

表 5: 血漿中ブレンソカチブ並びに血漿中及び全血中総放射能の PK パラメータの要約、薬物動態解析対象集団（INS1007-103 試験）

PK Parameter	Unchanged Brensocatib	Total Radioactivity	
	Plasma	Plasma	Whole Blood
AUC_{last} (h*ng/mL)[a]	5410 (29.3)	41900 (20.2)	30100 (23.7)
AUC_{∞} (h*ng/mL)[a]	5460 (29.4)	NC	NC
C_{max} (ng/mL)[a]	259 (27.3)	384 (29.0)	238 (29.5)
T_{max} (h)	1.00 (0.500-1.00)	2.00 (1.00-6.03)	1.00 (1.00-6.03)
$t_{½}$ (h)	28.6 (26.9)	164 (19.7)	177 (16.5)

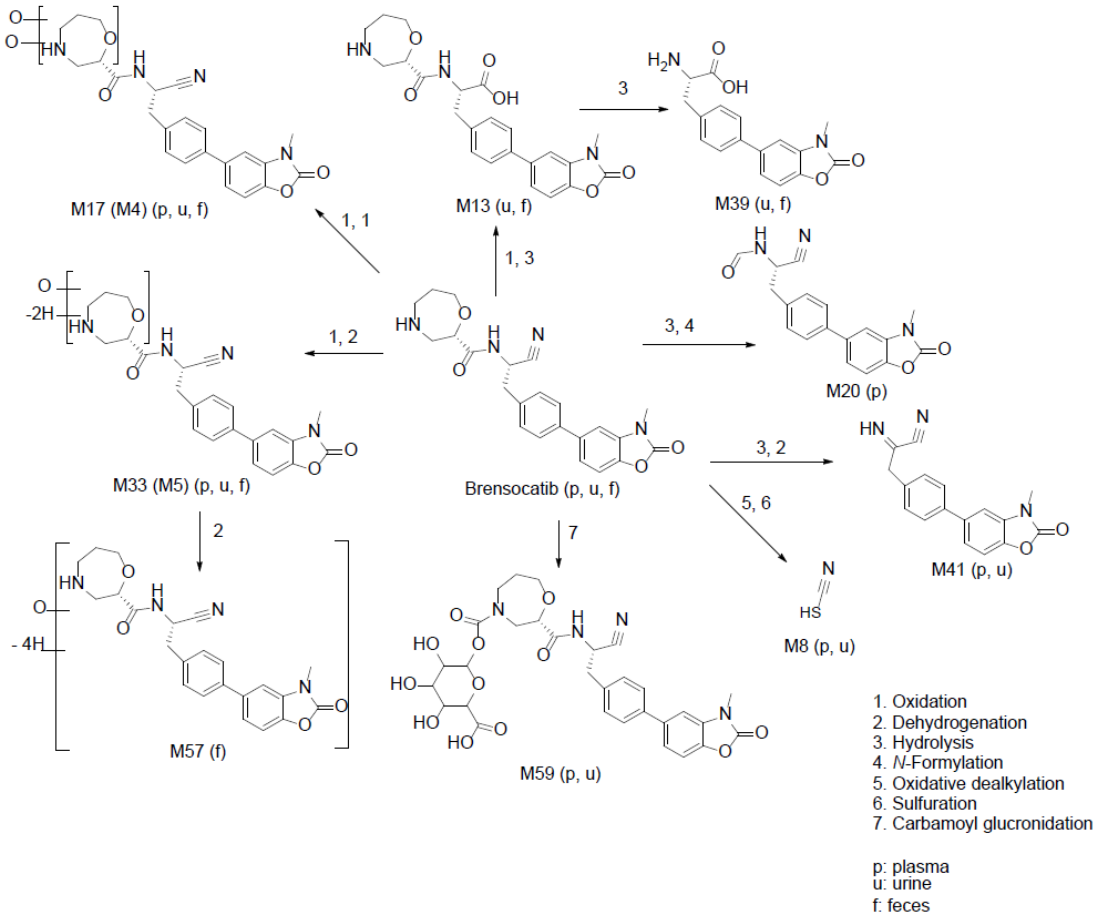
Source: Study INS1007-103 [Table 14.2.1.2]
[a] Units for total radioactivity AUCs and Cmax are (h*ng-eq/mL) and (ng-eq/mL), respectively.
Note: Mean (CV%) presented; for T_{max}, median (min-max) presented.

投与後 13 日間に尿中及び糞中に回収された放射能の平均回収率は、それぞれ投与量の 54.2%（範囲：51.6% ～ 59.3%）及び 28.3%（範囲：23.3% ～ 34.5%）、合計 82.5%（範囲：80.0% ～ 86.3%）であった。放射能の多く（56.7%）は最初の 72 時間以内に排泄された。

ブレンソカチブは、主に酸化、加水分解、酸化的脱アルキル化、硫化及びカルバモイルグルクロン酸抱合を介して中程度に代謝された。血漿、尿及び糞中に計 27 種類の定量可能な代謝物が検出され、そのうち 9 種類の化学構造が同定された（図 3）。血漿中では、M8（チオシアン酸塩）、M41 [des(oxazepane carbaldehyde)-dehydro-brensocatib]、M20 (desoxazepane-*N*-formyl-brensocatib-)、M59 (brensocatib carbamoyl glucuronide)、M33 (oxy-dehydro-brensocatib) 及び M17

(dioxy-brensocatib-) を含む 6 種類の代謝物が検出された。このうち、M8 が唯一検出された主要な代謝物であり（AUC_{last} に基づくと血漿中の総放射能の 51%）、その他の代謝物はすべてわずかであった（それぞれ総 AUC_{last} の 0.5%未満）。ブレンソカチブの未変化体は総 AUC_{last} の 16.2%を占めた。プール検体から得られた M8 及び親化合物の PK パラメータを表 6 に示す。尿中では、ブレンソカチブ未変化体が主な成分（投与量の 22.8%）であり、M8 を含むいくつかの代謝物もわずかに含まれていた。尿中の代謝物は投与量の 10%未満又はごくわずかであった。糞中で最も多かった代謝物は M17（3.75%）であり、次にブレンソカチブ未変化体（2.41%）であった。糞中のブレンソカチブ未変化体の量及び消化管での代謝が無視できると仮定すると、投与された［^{14}C］標識ブレンソカチブの経口吸収率は 95%超と推定された。また、M8 は蓄尿中からも検出され、投与量の 1.62%であった。糞便中から M8 は検出されなかった。

図 3:　　推定されるヒトでのブレンソカチブの主な代謝経路



Source: Study INS1007-103 [Figure 4]

表 6: 男性被験者に［^{14}C］標識ブレンソカチブ（40 mg）を単回経口投与したときのプール血漿検体中のブレンソカチブ及びその代謝物の PK パラメータ（INS1007-103 試験）

Component	C_{max} (ng-eq/g)	T_{max} (h)	AUC_{last} (ng-eq*h/g)	AUC_{∞} (ng-eq*h/g)	$t_{½}$ (h)
Brensocatib	246	0.5	6781	7174	17.7
M8	107	24	21384	NR [a]	NR [b]
M41	40.1	4	209	NC	NC
M20	19.2	8	90.4	NC	NC
M59	10.8	8	70.1	NC	NC
M33 (M5)	7.07	1	3.54	NC	NC
M17 (M4)	7.04	0.5	1.76	NC	NC
Total radioactivity	369	2	41957	NR[a]	201

Source: Study INS1007-103 [Table 9]
[a] AUC% extrapolated >30%.
[b] r^2-adjusted value <0.7.
Note: Proposed chemical names of the metabolites: M8 = thiocyanate, M41 = des(oxazepane carbaldehyde)-dehydro-brensocatib, M20 = desoxazepane-N-formyl-brensocatib, M59 = brensocatib carbamoyl glucuronide, M33 (M5) = oxy-dehydro-brensocatib, M17 (M4) = dioxy-brensocatib.

NCFBE 患者、腎機能障害（RI）を有する被験者（以下、RI 被験者）又は肝機能障害（HI）を有する被験者（以下、HI 被験者）、及び健康被験者における M8（チオシアン酸塩）の曝露量については、2.9 項で詳述する。

要約すると、ブレンソカチブは健康被験者において中程度に代謝され、1 つの主要な循環代謝物（M8 又はチオシアン酸塩）が認められた。ブレンソカチブ及びその代謝物は主に尿中に排泄され、糞中への排泄量は少なかった。

2.3. QT/QTc 評価試験（INS1007-104 試験）

INS1007-104 試験は、健康な男性及び女性被験者を対象とした 2 パート、無作為化、二重盲検、第 I 相試験であった。パート 1 では本試験のパート 2 で使用するブレンソカチブの用量（治療用量よりも高用量）を決定し、パート 2 ではブレンソカチブの単回経口投与が QT/QTc の延長に及ぼす影響を評価した。本試験には 48 例を組み入れた。

パート 1 は 80 mg 及び 120 mg の 2 コホートで構成され、各コホートで 6 例に実薬、2 例にプラセボを投与した。全被験者が、一晩の絶食後に投与を受けた。PK 検体（血漿）を投与後 72 時間にわたり採取した。忍容性データに基づき、パート 2 では高用量として 120 mg を選択した。

パート 2 は 4 つの投与群（投与 A はブレンソカチブ 40 mg、投与 B はブレンソカチブ 120 mg、投与 C はプラセボ、投与 D はモキシフロキサシン 400 mg）で構成され、各投与群は固定された投与順序（ABCD、BDAC、CADB 又は DCBA）で、各投与間に 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。各投与は一晩の絶食後に実施した。パート 2 には計 32 例を組み入れ、2 例が本試験を中止した。PK 検体は、次の投与の投与前及び投与後 72 時間にわたり採取した。40 mg

群において、被験者 30 例中 4 例が測定可能な投与前のブレンソカチブ濃度が各 C_{max} の 5%超であった。したがって、これらの被験者は要約統計量の記述から除外した。

パート 2 では、投与前（～60 分）から投与 36 時間後まで、その後 48 時間及び 72 時間後にホルター（又は Mortara Surveyor）心電図（ECG）装置を用いて、連続 12 誘導デジタル ECG データを収集した。心拍数、ベースライン値及びプラセボで補正した QT 間隔（ΔΔQTc）データを測定し、ΔΔQTcF 及び時間を適合させた濃度データを用いて濃度-QTc 関係を評価した。

薬物動態

パート 1 及びパート 2 のブレンソカチブの平均 PK 濃度プロファイル及び PK パラメータを INS1007-104 試験の CSR [Figure 14.2.1.1a] 及び [Figure 14.2.1.1b]、並びに表 7 に示す。パート 1 及びパート 2 の PK データから、ブレンソカチブ 40 ～ 120 mg 投与時の全身曝露は用量依存的であり、用量で正規化した C_{max} 及び AUC_{∞}（C_{max}/D 及び AUC_{∞}/D）に基づいた場合でもほぼ用量に比例することが示された。$t_{½}$、CL/F 及び V_d/F などのパラメータも 2 つの用量間で同程度であり、120 mg の用量では経口吸収又は消失が飽和しないことが示唆された。パート 1 とパート 2 の間で、120 mg 投与時の PK データは同程度であった。全体として、PK パラメータの被験者間変動は低～中程度であった。

表 7: 単回経口投与後のブレンソカチブの PK パラメータの平均値（CV%）（INS1007-104 試験）

Parameter (Unit)	Part 1		Part 2	
	80 mg (n = 6)	120 mg (n = 6)	40 mg (n = 26)	120 mg (n = 32)
C_{max} (ng/mL)	702 (41.3)	1130 (28.1)	238 (31.3)	887 (36.0)
T_{max} (h) [a]	1.0 (1.0, 2.53)	1.28 (0.50, 3.0)	1.25 (0.50, 4.0)	1.28 (0.50, 3.0)
AUC_{last} (ng*h/mL)	11900 (36.6)	15500 (15.9)	4440 (32.9)	15600 (38.1)
AUC_{∞} (ng*h/mL)	14000 (39.8)	17500 (22.5)	4840 (34.9)	17400 (40.0)
$t_{½}$ (h)	26.2 (20.1)	23.6 (32.7)	24.3 (31.8)	25.2 (34.4)
CL/F (L/h)	7.02 (56.7)	7.15 (23.1)	9.31 (35.5)	8.11 (41.2)
V_d/F (L)	243 (35.6)	231 (14.4)	301 (23.8)	267 (28.8)
C_{max}/D (ng/mL/mg)	8.78 (41.3)	9.38 (28.1)	5.95 (31.3)	7.39 (36.0)
AUC_{∞}/D (ng*h/mL/mg)	175 (39.8)	146 (22.5)	121 (34.9)	145 (40.0)

Source: Study INS1007-104 [Table 14.2.1.2a] and [Table 14.2.1.2b]
[a] T_{max} is presented as median (min, max).

モキシフロキサシン 400 mg 投与後の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の平均値（CV%）は、それぞれ 1740 ng/mL（23.0）、28,100 ng*h/mL（22.6）及び 29,800 ng*h/mL（22.4）であった。本試験におけるモキシフロキサシンの AUC の平均値は、モキシフロキサシンの添付文書（Prescribing

Information for AVELOX）から得られたデータに基づく予測範囲内であり、モキシフロキサシン単回経口投与後の健康被験者における AUC の平均値は 36,100 ng*h/mL であった。

時点別 QTc 解析

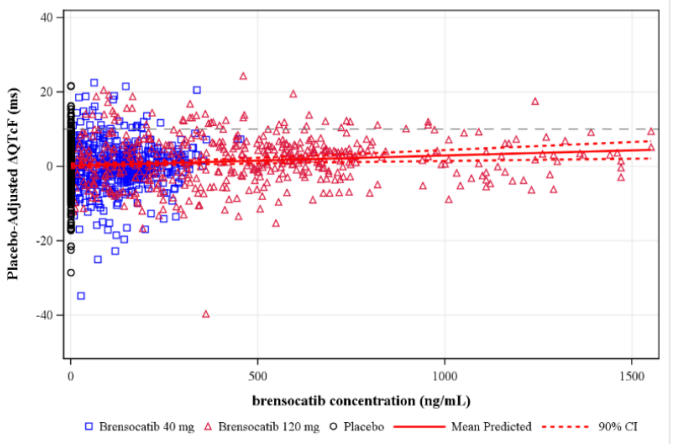
時点別解析では、ブレンソカチブの最小二乗（LS）平均 ΔQTcF は投与後の時点全体でプラセボのパターンに近い変動を辿った。ブレンソカチブの LS 平均 ΔΔQTcF は、40 mg 群の投与後 4 時間での–1.5 ms［90%信頼区間（CI）：–4.02 ～ 1.11］から 120 mg 群の投与後 36 時間での 3.6 ms（90% CI：–0.47 ～ 7.57）と変動幅があったが、用量依存性は示されなかった。

モキシフロキサシンの LS 平均 ΔΔQTcF の片側 95% CI の下限はすべて、事前に規定した 3 時点（投与 1、2 及び 4 時間後）で 5 ms を上回り、3 つの検定すべてが Hochberg 法に基づき、全体の有意水準が 0.05 で有意であったことから、時点別解析におけるアッセイ感度が示された。

濃度-QTc 関係

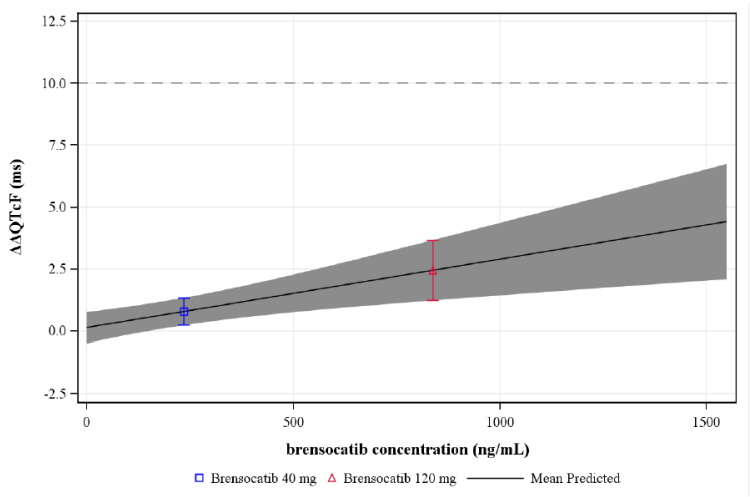
観察された濃度範囲（1550 ng/mL 以下）にわたって、ΔΔQTcF の推定値はほぼ 0 付近に分布し、上限値に近づくにつれわずかに上昇傾向を示した（図 4）。緩やかだが統計学的に有意な勾配（0.0028 ms/ng/mL、p 値：0.0075）が検出され、切片は 0.13 ms であった（p 値：0.7250）。線形関係に基づくと、ブレンソカチブの高用量（120 mg）及び治療用量（40 mg）投与時の C_{max} の幾何平均（GM）における ΔΔQTcF の予測される影響の両側 90% CI の上限は、いずれも 10 ms 未満であった（図 5）。濃度-QTc 解析に基づくと、約 1550 ng/mL までのブレンソカチブの血漿中濃度の全観察範囲内で、ΔΔQTcF が 10 ms を超えるような影響はないと考えられた。

図 4:　　ブレンソカチブの血漿中濃度及び推定 ΔΔQTcF（INS1007-104 試験、パート 2）



Source: Study INS1007-104 Clario Cardiac Safety Report [Figure 14.2.9.1]

図 5:　　ブレンソカチブ 40 mg 及び 120 mg 投与時の C_{max} において予測される ΔΔQTcF（INS1007-104 試験、パート 2）



Source: Study INS1007-104 Clario Cardiac Safety Report [Figure 14.2.11.1]

時点別及び曝露効果モデルによる QTcF 評価データに基づくと、観察された血漿中濃度範囲内でブレンソカチブは心臓関連パラメータに臨床的に意義のある変化又は QTc 延長をもたらさず、これらの結果は QT 試験陰性であった。その他の心臓関連の安全性データの詳細は、Module 2.7.4 [3.1 項]及び[5.2 項]に示す。

2.4.　特別な集団における試験

軽度、中等度及び重度の RI 被験者（INS1007-102 試験）並びに軽度、中等度及び重度の HI 被験者（INS1007-105 試験）を対象にブレンソカチブの PK を評価した。

2.4.1.　INS1007-102 試験

INS1007-102 試験は、軽度、中等度及び重度の RI 被験者を対象にブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与したときのブレンソカチブの PK、安全性及び忍容性を評価する第 I 相、非盲検、並行群間比較試験であった。性別、年齢及び体格指数（BMI）を適合させた腎機能が正常な被験者を対照とした。

計 28 例が本試験を完了し、内訳は軽度 RI 被験者［推算糸球体濾過量（eGFR）が 60 ～ 90 mL/min/1.73 m^2 未満］が 6 例、中等度 RI 被験者（eGFR が 30 ～ 60 mL/min/1.73 m^2 未満）が 6 例、重度 RI 被験者（eGFR が 15 ～ 30 mL/min/1.73 m^2 未満）が 6 例並びに腎機能が正常な被験者 10 例であった（10 例が軽度コホートに適合、6 例が中等度コホートに適合、6 例が重度コホートに適合）。全被験者に対して Day 1 に絶食条件下でブレンソカチブを単回経口投与した。投与前から Day 14 まで一連の血液検体を採取した。

ブレンソカチブは速やかに吸収され、その後中程度の速度で消失した（INS1007-102 試験の CSR [Figure 14.2.1]）。腎機能が正常な被験者と比較して、全身曝露量は軽度 RI 被験者で同程度、中等度 RI 被験者でわずかに高かったが、重度 RI 被験者ではわずかに低く、腎機能に関する明らかな傾向は認められなかった（表 8）。$t_{½}$、CL/F 及び V_d/F は全群で同程度であった。幾何平

均比（GMR）を用いた統計学的評価では、ブレンソカチブの C_{max} は全群で同程度であることが示された（表 9）。AUC_{∞} は腎機能が正常な被験者と軽度 RI 被験者間で非常に類似していたが、AUC は中等度 RI 被験者で 27%高く、重度 RI 被験者で 28%低かった。回帰分析では、eGFR と PK パラメータ（例：C_{max}、AUC、CL/F、V_d/F）との間に相関は認められなかった（p 値 ≧ 0.239）。

表 8: 軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者並びに腎機能が正常な被験者にブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与したときのブレンソカチブの PK パラメータ（INS1007-102 試験）

Parameter (Unit)	Mild (N = 6)	Moderate (N = 6)	Severe (N = 6)	Healthy (N = 10)
C_{max} (ng/mL)	183 (43.7)	187 (26.7)	141 (20.3)	168 (24.6)
T_{max} (h)	1.00 (0.50-2.00)	1.00 (1.00-2.00)	1.00 (0.50-3.00)	1.00 (1.00-3.00)
AUC_{last} (ng*h/mL)	3590 (31.8)	4450 (31.0)	2750 (35.9)	3480 (20.7)
AUC_{∞} (ng*h/mL)	3610 (31.7)	4490 (31.2)	2780 (35.7)	3510 (20.6)
$t_{½}$ (h)	37.0 (15.3)	42.8 (21.7)	36.3 (22.9)	39.1 (17.8)
CL/F (L/h)	7.72 (39.9)	6.09 (33.0)	9.97 (33.8)	7.43 (22.6)
V_d/F (L)	397 (29.8)	359 (21.2)	492 (17.0)	411 (19.9)

Source: Study INS1007-102 [Table 14.2.2]
Note: For T_{max} median (minimum, maximum) values are presented, and for all other parameters arithmetic mean (arithmetic CV) results are presented.

表 9: 腎機能障害を有する被験者と腎機能が正常な被験者におけるブレンソカチブ曝露量の比較（INS1007-102 試験）

Parameter	Cohort	GLSM		GMR (90% CI)
		Participants With Renal Impairment (n)	Healthy Participants (n)	
AUC_{∞} (ng*h/mL)	Mild	3434 (6)	3438 (10)	0.999 (0.776, 1.285)
	Moderate	4297 (6)	3376 (6)	1.273 (0.935, 1.731)
	Severe	2637 (6)	3641 (6)	0.724 (0.543, 0.966)
C_{max} (ng/mL)	Mild	169 (6)	163 (10)	1.033 (0.755, 1.415)
	Moderate	183 (6)	167 (6)	1.096 (0.806, 1.490)
	Severe	139 (6)	167 (6)	0.831 (0.685, 1.008)

Source: Study INS1007-102 [Table 14.2.3]

本試験で得られたブレンソカチブの曝露及び消失データに基づき、軽度、中等度又は重度の RI 被験者に対する用量調節は不要と結論付けられた。

2.4.2. INS1007-105 試験

INS1007-105 試験では、軽度（Child-Pugh スコア 5 ～ 6、6 例）、中等度（Child-Pugh スコア 7 ～ 9、6 例）及び重度（Child-Pugh スコア 10 ～ 12、6 例）の HI 被験者を対象にブレンソカチブ

25 mg を単回経口投与後のブレンソカチブの PK 及び安全性を評価した。性別、年齢及び BMI を適合させた肝機能が正常な被験者を対照とした。

PK の結果は 27 例から得られた。各被験者に対して一晩の絶食後にブレンソカチブ 25 mg を投与した。各被験者から血漿及び尿検体を 10 日間（216 時間）にわたり特定の時点で採取した。平衡透析法を用いて、投与後 4 時間及び 24 時間時点での血漿中のブレンソカチブの非結合型分率（f_{unb}）を測定した。個々の被験者から得た f_{unb} の平均値を用いて、非結合型 PK パラメータを測定した。

ブレンソカチブは HI 被験者で速やかに吸収され、T_{max} は肝機能が正常な被験者と同程度であった（INS1007-105 試験の CSR [Figure 14.2.1.1] 及び表 10）。軽度及び中等度の HI 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、肝機能が正常な被験者における全身曝露量と同程度（20%以下の差）であったが、重度の HI 被験者ではわずかに低かった（AUC_{∞} 及び C_{max} はそれぞれ 19%及び 26%低かった）。$t_{½}$、CL/F、V_d/F 及び CL_R はコホート間で概ね同程度であり、特異的な傾向は認められなかったことから、肝機能障害の有無によるブレンソカチブの消失における意味のある変化はないことが示唆された。すべての PK パラメータにおいて低～中程度の被験者間変動がみられた。

投与 4 時間後及び 24 時間後の f_{unb} は一貫しており、ベースライン時の血清アルブミン値と強く相関していることが認められた（f_{unb}：42.8 ～ 6.06*アルブミン、p 値＜0.0001）。このことから、ブレンソカチブは血漿中のアルブミンとほとんど結合していることが示唆され、f_{unb} が重度の HI 被験者（26.9%）では中等度（19.7%）及び軽度（16.9%）の HI 被験者並びに肝機能が正常な被験者（17.8%）よりもわずかに高かったことと一致していた。なお、全コホートの非結合型薬物曝露量は同程度であった（表 11）。

表 10: ブレンソカチブの血漿中及び尿中 PK パラメータの平均値（CV%）（INS1007-105 試験）

Parameter	Mild (N = 6)	Moderate (N = 6)	Severe (N = 6)	Healthy (N = 9)
C_{max} (ng/mL)	133 (21.6)	113 (37.0)	90.7 (51.5)	122 (40.7)
T_{max} (h)	2.0 (1.5-3.0)	1.25 (1.0-6.0)	1.25 (0.50-24)	1.0 (1.0-3.0)
AUC_{last} (h*ng/mL)	3210 (12.4)	2510 (10.9)	2050 (38.3)	2930 (48.1)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	3370 (16.2)	2570 (10.4)	2120 (38.2)	2980 (47.7)
$t_{½}$ (h)	31.4 (24.5)	27.9 (14.5)	28.5 (24.3)	30.3 (26.6)
CL/F (L/h)	7.58 (16.5)	9.83 (10.2)	13.3 (37.7)	10.7 (58.5)
V_d/F (L)	353 (40.3)	396 (18.3)	515 (25.1)	413 (30.6)
f_{unb} (%)	16.9 (5.7)	19.7 (12.6)	26.9 (35.2)	17.8 (17.2)
$f_{e0\text{-}216h}$ (%)	18.0 (37.1) [a]	19.1 (45.8) [b]	12.5 (7.7) [a]	16.4 (36.6)
CL_R (L/h)	1.34 (39.4)	1.84 (41.3) [b]	1.72 (27.2)	1.66 (48.0)

Source: Study INS1007-105 [Table 14.2.1.3]
[a] n = 5.

[b] One participant's urine sample weight was missing between 0 and 6 hours, Ae not calculated, and PK parameter underestimated; excluded from summary statistics.
Note: All PK parameters are arithmetic mean and arithmetic CV% except for Tmax as median (min, max).
Note: Mild = Child-Pugh 5 to 6, moderate = Child-Pugh 7 to 9, severe = Child-Pugh 10 to 12.

表 11: ブレンソカチブの総曝露量及び非結合型曝露量の統計解析（INS1007-105 試験）

Parameter	Cohort	Total Drug Exposure			Unbound Drug Exposure		
		GLSM		GMR (90% CI)	GLSM		GMR (90% CI)
		HI (n)	HV (n)		HI (n)	HV (n)	
AUC_{∞} (ng*h/mL)	Mild	3330 (6)	2780 (6)	1.20 (0.732, 1.96)	564 (6)	487 (6)	1.16 (0.793, 1.69)
	Moderate	2560 (6)	2480 (6)	1.03 (0.692, 1.54)	500 (6)	437 (6)	1.14 (0.847, 1.55)
	Severe	1990 (6)	2460 (6)	0.810 (0.500, 1.31)	511 (6)	435 (6)	1.18 (0.723, 1.91)
C_{max} (ng/mL)	Mild	131 (6)	117 (6)	1.12 (0.771, 1.63)	22.1 (6)	20.4 (6)	1.08 (0.803, 1.46)
	Moderate	106 (6)	111 (6)	0.960 (0.670, 1.38)	20.8 (6)	19.5 (6)	1.07 (0.767, 1.48)
	Severe	77.8 (6)	105 (6)	0.741 (0.437, 1.26)	20.0 (6)	18.6 (6)	1.08 (0.710, 1.63)

Source: Study INS1007-105 [Table 14.2.1.6]
Note: Mild = Child-Pugh 5 to 6, moderate = Child-Pugh 7 to 9, severe = Child-Pugh 10 to 12.

ブレンソカチブの PK パラメータとベースラインの Child-Pugh 総スコアとの間に統計学的に有意な関係は認められなかった（p 値＞0.05）。

要約すると、様々な程度の HI 被験者において、ブレンソカチブの曝露及び消失は統計学的に有意に変化しなかった。したがって、軽度、中等度又は重度の HI 被験者（Child-Pugh 分類スコアが 12 以下）に対する用量調節は不要と結論付けられた。

2.5. 薬物相互作用試験

D6190C00003 試験（CYP3A 及び Pgp 阻害）、INS1007-109 試験（CYP3A 及び Pgp 阻害）及び INS1007-106 試験（CYP3A 及び Pgp 誘導）を含む 3 本の第 I 相試験で、ブレンソカチブの PK に対する CYP3A 及び Pgp モジュレーターの影響を評価した。また、INS1007-106 試験では、ブレンソカチブの経口吸収に対する胃内 pH 上昇の影響も評価した。

2.5.1. D6190C00003 試験及び INS1007-109 試験（ブレンソカチブに対する CYP3A 及び Pgp 阻害の影響）

D6190C00003 試験は、健康男性被験者を対象に強力な CYP3A 及び Pgp 阻害剤と併用投与したときのブレンソカチブの PK を評価する、非盲検、固定順序、第 I 相試験であった。本試験には男性被験者 15 例を組み入れた。本試験は 3 つの期間で構成され、投与期間 1 と投与期間 2 の間に 7 日間以上のウォッシュアウト期間、投与期間 2 と投与期間 3 の間に 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。投与期間 1 では、被験者にブレンソカチブ 25 mg を単回投与した。投与期間 2 では、ベラパミル（240 mg）を Day 1 ～ 10 に QD 投与し、ブレンソカチブを Day 5 に単回投与（25 mg）した。投与期間 3 では、イトラコナゾール（200 mg、10 mg/mL）を Day 1 に 2 回投与、その後 Day 2 ～ 11 に QD 投与、Day 6 にブレンソカチブ 25 mg を単回投与した。血漿検体は、ブレンソカチブの各投与後 144 時間にわたり採取した。ブレンソカチブ、ベラパミル、イト

ラコナゾール及びイトラコナゾール代謝物（水酸化イトラコナゾール）の血漿中濃度は、検証済みの個々のアッセイを用いて解析した。

INS1007-109 試験は、健康被験者を対象として、ブレンソカチブを単回投与したときの PK に対するクラリスロマイシン併用投与の影響を検討する単施設、非盲検、固定順序、第 I 相試験であった。各被験者に対して Day 1 及び Day 13 にブレンソカチブ 25 mg を単回投与し、Day 8 ～ 19 にクラリスロマイシン 500 mg を 1 日 2 回投与した。計 22 例を本試験に組み入れ、本試験を完了した。イトラコナゾール製剤の賦形剤であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが特定の薬剤の経口吸収に影響を及ぼす可能性があり（Durk et al., 2020）、したがって D6190C00003 試験のイトラコナゾールの薬物相互作用のデータは交絡している可能性があることから、本試験の目的は強力な CYP3A 阻害剤によるブレンソカチブの PK への影響を確認することであった。ブレンソカチブの各投与後 7 日間にわたり、全被験者から血漿 PK 検体を採取した。濃度はブレンソカチブについてのみ解析した。

ベラパミルの定常状態での曝露下では、特に 48 時間以内において、ブレンソカチブの血漿中濃度はブレンソカチブを単剤投与したときより高かった（D6190C00003 試験の CSR [Figure 14.2.1.1]）。C_{max} 及び AUC はそれぞれ 53%及び 32%上昇したが、$t_{½}$はわずかに短縮した（表 12 及び表 13）。

イトラコナゾールの定常状態での曝露下では、ブレンソカチブの最高血漿中濃度は低かったが、終末相での血漿中濃度はブレンソカチブ単剤投与時と比較してわずかに高かった（D6190C00003 試験の CSR [Figure 14.2.1.1]）。C_{max} は 39%低下し、AUC は変化せず、$t_{½}$はわずかに延長した（表 12 及び表 13）。

ベラパミル、イトラコナゾール及び水酸化イトラコナゾールの定常状態での C_{max} 値（GM）は、それぞれ 163、1758 及び 1505 ng/mL であり、AUC_{τ} 値（GM）は、それぞれ 2178、18,090 及び 31,390 ng*h/mL であった（D6190C00003 試験の CSR [Table 14.2.2.2]、[Table 14.2.2.3]及び [Table 14.2.2.4]）。これらのデータから、相互作用薬への全身曝露が DDI 試験の検証に十分であることが示された（Lemma et al., 2006; Martin et al., 2011; Swaisland et al., 2009; Swaisland et al., 2005）。

クラリスロマイシンの存在下では、ブレンソカチブの血漿中濃度はブレンソカチブ単剤と比較して上昇した（INS1007-109 試験の CSR [Figure 14.2.1.1.1]）。C_{max} 及び AUC_{∞}はそれぞれ 68%及び 55%上昇し（表 12 及び表 13）、$t_{½}$は 4 時間（約 16%）延長した。

ブレンソカチブを単剤投与したときの PK パラメータは、2 試験間で同程度であった。PK パラメータの被験者間変動は概ね低～中程度であった。

結論として、強力な、又は中程度の CYP3A 及び Pgp 阻害剤との併用投与により、ブレンソカチブの全身曝露量が増加（2 倍未満）した。

表 12: 健康被験者にブレンソカチブを単剤又は CYP3A 及び Pgp 阻害剤と併用して単回経口投与したときのブレンソカチブの PK パラメータの平均値（CV%）（D6190C00003 試験及び INS1007-109 試験）

PK Parameter	D6190C00003 (N = 15) [a]			INS1007-109 (N = 22) [a]	
	Brensocatib	+Verapamil	+Itraconazole	Brensocatib	+Clarithromycin
C_{max} (ng/mL)	167 (23.9)	257 (27.4)	105 (34.3)	136 (44.6)	213 (23.9)
T_{max} (h)	0.75 (0.48, 3.0)	1.5 (0.73, 1.52)	1.5 (0.75, 2.0)	1.5 (0.50-6.0)	1.0 (0.50-3.0)
AUC_{last} (ng*h/mL)	2960 (33.8)	3940 (34.6)	3240 (28.3)	2660 (48.0)	3920 (35.5)
AUC_{∞} (ng*h/mL)	3030 (34.0)	4000 (34.6)	3360 (28.9)	2720 (48.5)	4010 (36.6)
$t_{½}$ (h)	23.4 (24.5)	20.4 (23.6)	27.9 (19.4)	25.0 (29.1)	29.0 (17.6)
CL/F (L/h)	9.81 (53.7)	7.36 (51.2)	8.31 (41.6)	11.4 (47.4)	6.93 (31.3)
V_d/F (L)	297 (28.1)	195 (21.4)	318 (28)	370 (31.9)	280 (25.8)

Source: Study D6190C00003 [Table 14.2.2.1] and Study INS1007-109 [Table 14.2.1.2]
[a] The arithmetic CV% was calculated from arithmetic mean and arithmetic SD (CV% = SD/mean *100). The original units for C_{max} and AUC (nmol/L or h*nmol/L) were converted to ng/mL and ng*h/mL by a factor of 0.4205.
Note: Brensocatib was known as AZD7986 for Study D6190C00003.
Note: All PK parameters are expressed as arithmetic mean and arithmetic CV% except for T_{max} (median [min, max]).

表 13: ブレンソカチブ曝露量に対する CYP3A4 阻害剤の影響の統計解析（D6190C00003 試験及び INS1007-109 試験）

Study	Treatment	Parameter	Geometric LS Mean		GMR (90%CI)
			Brensocatib Alone	+ Inhibitor	
D6190C00003	Verapamil	C_{max} (ng/mL)	162	249	1.53 (1.36, 1.73)
		AUC_{last} (ng*h/mL)	2750	3680	1.34 (1.23, 1.45)
		AUC_{∞} (ng*h/mL)	2820	3720	1.32 (1.22, 1.44)
D6190C00003	Itraconazole	C_{max} (ng/mL)	162	98.0	0.607 (0.538, 0.683)
		AUC_{last} (ng*h/mL)	2750	3100	1.12 (1.03, 1.22)
		AUC_{∞} (ng*h/mL)	2820	3200	1.14 (1.05, 1.23)
INS1007-109	Clarithromycin	C_{max} (ng/mL)	124	207	1.68 (1.50, 1.87)
		AUC_{last} (ng*h/mL)	2390	3720	1.56 (1.46, 1.67)
		AUC_{∞} (ng*h/mL)	2440	3800	1.55 (1.45, 1.66)

Source: Study D6190C00003 [Table 14.2.3] and Study INS1007-109 [Table 14.2.1.3]
Note: Brensocatib was known as AZD7986 for Study D6190C00003.

2.5.2. INS1007-106 試験（ブレンソカチブに対する CYP3A4 誘導及び胃内 pH 上昇の影響）

INS1007-106 試験は、健康被験者を対象にブレンソカチブを単独投与したとき、及びリファンピシン（CYP3A 誘導剤）又はエソメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）の反復投与を併用したときの PK を評価する非盲検、固定順序、第 I 相試験であった。本試験は 2 つのパートで構成され、パート 1（16 例）では、CYP3A 及び Pgp に対する最大誘導作用を得るために、Day 1 及び Day 17 にブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与し、Day 8 ～ 23 にリファンピシン 600 mg を QD 投与した。パート 2（16 例）では、消化管で定常状態での pH 上昇作用を得るために、Day 1 及び Day 12 にブレンソカチブ 25 mg を単回投与し、Day 8 ～ 12 にエソメプラゾール 40 mg を QD 投与した。ブレンソカチブの各投与後 168 時間にわたり、血漿 PK 検体を採取した。

ブレンソカチブ 25 mg 投与後の血漿中濃度プロファイル及び PK パラメータは、パート 1 とパート 2 で同程度であった（INS1007-106 試験の CSR [Figure 14.2.1.1.1a]及び[Figure 14.2.1.1.1b]並びに表 14）。

リファンピシンの定常状態での曝露下では、ブレンソカチブの濃度はわずかに低かった。C_{max} 及び AUC_{∞}はそれぞれ 15%及び 33%低下した（表 15）。さらに、$t_{½}$は 26%短縮した。これらのデータから、CYP3A の誘導がブレンソカチブの経口吸収に及ぼす影響はごくわずかであるが、薬剤の体内動態に顕著な影響を及ぼすことが示された。pH に対する最大の作用を示す時点でエソメプラゾールとブレンソカチブを併用投与したところ、T_{max} は 1.25 時間遅延したが、胃内 pH が上昇した状態では C_{max} 及び AUC は影響を受けなかった（GMR は約 1 であった）。被験者間変動は、すべての投与群及びコホートで低～中程度であった。

表 14: 定常状態でのリファンピシン又はエソメプラゾールの併用下又は非併用下で健康被験者にブレンソカチブ 25 mg を単回投与したときのブレンソカチブの PK パラメータ（INS1007-106 試験）

PK Parameter	Statistics	Part 1 (N = 16)		Part 2 (N = 16)	
		Brensocatib (n = 16)	Brensocatib +Rifampin (n = 14)	Brensocatib (n = 16)	Brensocatib +Esomeprazole (n = 16)
C_{max} (ng/mL)	Mean (CV%)	164 (39.2)	141 (36.9)	160 (26.6)	152 (22.2)
T_{max} (h)	Median (min, max)	1.5 (0.58-6.0)	1.5 (0.62-3.9)	1.3 (0.50-4.0)	2.5 (0.50-4.0)
AUC_{last} (ng*h/mL)	Mean (CV%)	3350 (35.0)	2390 (39.6)	3170 (32.4)	3360 (37.8)
AUC_{∞} (ng*h/mL)	Mean (CV%)	3430 (34.0)	2430 (39.0)	3230 (32.6)	3450 (38.8)
$t_{½}$ (h)	Mean (CV%)	27.2 (13.0)	20.5 (23.2)	25.3 (28.3)	26.8 (31.8)
CL/F(L/h)	Mean (CV%)	8.24 (39.0)	13.3 (67.2)	8.74 (39.7)	8.42 (41.8)
V_d/F(L)	Mean (CV%)	314 (30.5)	343 (33.6)	296 (27.6)	297 (29.1)

Source: Study INS1007-106 [Table 14.2.1.2a] and [Table 14.2.1.2b]

表 15: ブレンソカチブ単剤の単回投与後、又はリファンピシン若しくはエソメプラゾールの定常状態での曝露下での PK パラメータの統計解析（INS1007-106 試験）

Parameter	Part 1			Part 2		
	GLSM		GMR (90% CI)	GLSM		GMR (90% CI)
	Brensocatib Alone (n = 16)	+ Rifampin (n = 14)		Brensocatib Alone (n = 16)	+ Esomeprazole (n = 16)	
AUClast (ng*h/mL)	3150	2110	0.671 (0.606, 0.743)	2990	3140	1.05 (1.01, 1.08)
AUC_{∞} (ng*h/mL)	3240	2170	0.670 (0.606, 0.741)	3050	3210	1.05 (1.01, 1.09)
Cmax (ng/mL)	154	130	0.846 (0.763, 0.938)	154	148	0.959 (0.868, 1.06)

Source: Study INS1007-106 [Table 14.2.1.3a] and [Table 14.2.1.3b]

結論として、ブレンソカチブの全身曝露及び消失は CYP3A 及び Pgp の誘導の影響を受けたが、変化の程度は比較的低かった。ブレンソカチブの経口吸収及び全身曝露量は、胃内 pH の上昇によって変化しなかった。

2.6. NCFBE 患者を対象とした試験

2.6.1. INS1007-201 試験

INS1007-201 試験は、NCFBE 患者を対象にブレンソカチブを 24 週間 QD 投与する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、第 II 相試験であった。計 256 例を 24 週間のブレンソカチブ 10 mg を QD 投与する群（10 mg 群、82 例）及び 25 mg を QD 投与する群（25 mg 群、87 例）又はプラセボ群（87 例）に無作為化し、安全性、PK 及び PD を評価する 4 週間の追跡調査期間を設けた。年齢、体重及び BMI の平均値はそれぞれ 64.1 歳、71.3 kg 及び 25.9 kg/m^2 であり、68%が女性であった。

実薬投与を受けた被験者 20 例（10 mg 群の 8 例、25 mg 群の 12 例）の部分集団は PK サブスタディに参加し、Day 1 及び Week 4（Day 29）の投与前、並びに投与後 1、2、3、4、6 及び 8 時間に PK 検体を採取した。Week 4、12 及び 24 に残りの被験者から投与前の PK 検体を採取した。NSP（NE、PR3 及び CatG）活性評価用の投与前の血液検体及び喀痰検体を Day 1、15、29、85、169 及び 197（試験終了時来院）に採取した。確立された生物学的分析法の技術的な問題により、血中の NE 及び PR3 データは探索的アッセイを用いて得られたが、血中の CatG のデータは得られなかった。

薬物動態

ブレンソカチブは速やかに吸収され、投与から約 1 時間後に最高濃度に達した（表 16）。反復投与後の C_{max} 及び AUC は用量依存的であり、ほぼ用量に比例した。定常状態での C_{max} 及び AUC の薬物の蓄積は、10 mg で 2.5 ～ 4.6 倍、25 mg で 2.2 ～ 3 倍であった。トラフ濃度は PK サブスタディと主試験間で同程度であった（表 17）。Week 4、12 及び 24 の平均トラフ濃度はほぼ

用量に比例し、10 mg では 58.4 ～ 66.0 ng/mL（CV%：38.6 ～ 64.0）、25 mg では 132 ～ 191 ng/mL（CV%：45.7 ～ 85.2）の範囲であった。被験者間変動は概ね中程度であったが、Day 1 の C_{max} 及び 0 時間から投与後 8 時間までの AUC（AUC_{0-8}）は比較的高い変動を示した。NCFBE を有する被験者における定常状態での PK パラメータ［例：C_{max}、AUC_{τ}、$t_{½}$、CL/F 及び経口投与後の定常状態の分布容積（V_{ss}/F）］を、母集団薬物動態（PPK）モデルにより推定した（2.8.1 項）。

表 16:　ブレンソカチブの PK パラメータの要約（PK サブスタディ、INS1007-201 試験）

PK Parameter	Summary Statistics	Brensocatib 10 mg		Brensocatib 25 mg	
		Day 1 (n = 8)	Day 29 (n = 8)	Day 1 (n = 12)	Day 29 (n = 12)
T_{max} (h)	Median (min, max)	0.55 (0.0, 2.0)	2.9 (1.0, 8.0)	1.0 (0.0, 6.0)	1.1 (0.0, 4.0)
C_{max} (ng/mL)	Mean (CV%)	21.2 (110)	80.1 (32.8)	96.6 (79.9)	219 (62.2)
AUC_{0-8} (h*ng/mL)	Mean (CV%)	114 (114)	530 (32.4)	429 (87.1)	1298 (62.5)
AUC_{last} (h*ng/mL)	Mean (CV%)	227 (30.3)	569 (34.5)	687 (27.4)	1513 (52.3)

Source: Study INS1007-201 [Table 14.2.2.2]
Note: Brensocatib was known as INS1007 for Study INS1007-201.

表 17:　Week 4、12 及び 24 時点でのブレンソカチブのトラフ濃度（INS1007-201 試験）

Subpopulation	Study Visit	Brensocatib 10 mg		Brensocatib 25 mg	
		n	Mean (CV%) (ng/mL)	n	Mean (CV%) (ng/mL)
PK substudy	Week 4	8	58.44 (38.6)	15	132.3 (78.0)
	Week 12	6	62.95 (52.5)	13	143.3 (71.4)
	Week 24	10	60.33 (62.0)	12	139.1 (85.2)
Main study	Week 4	49	64.91 (43.0)	53	182.1 (52.2)
	Week 12	50	65.96 (49.1)	55	191.1 (45.7)
	Week 24	56	63.77 (64.0)	54	166.9 (62.9)

Source: Study INS1007-201 [Table 14.2.2.1]
Note: Brensocatib was known as INS1007 for Study INS1007-201.

薬力学

喀痰中の NSP 活性（NE、CatG 及び PR3 を含む）はばらつきが大きかったものの、ブレンソカチブ投与群では一貫した低下が認められた（図 6）。10 mg 群及び 25 mg 群での低下は Week 2 に生じ、Week 4 又は Week 12 に最も低下し、その後 Week 28 に回復した。プラセボ群では NSP の顕著な減少は認められなかった。Week 4 時点での喀痰中 NE のベースラインからの平均低下率は、プラセボ群、10 mg 群及び 25 mg 群でそれぞれ –44.9%、83.9%及び 87.3%であった（表 18）。喀痰のデータはばらつきが大きかったが、プラセボのデータと比較した Week 4 時点での NE 減少の程度は統計学的に有意であった（p 値＜0.001）（INS1007-201 試験の CSR [Table 14.2.3.3.3]）。探索的解析では、NE 及び PR3 の血中濃度の平均値（それぞれ INS1007-201

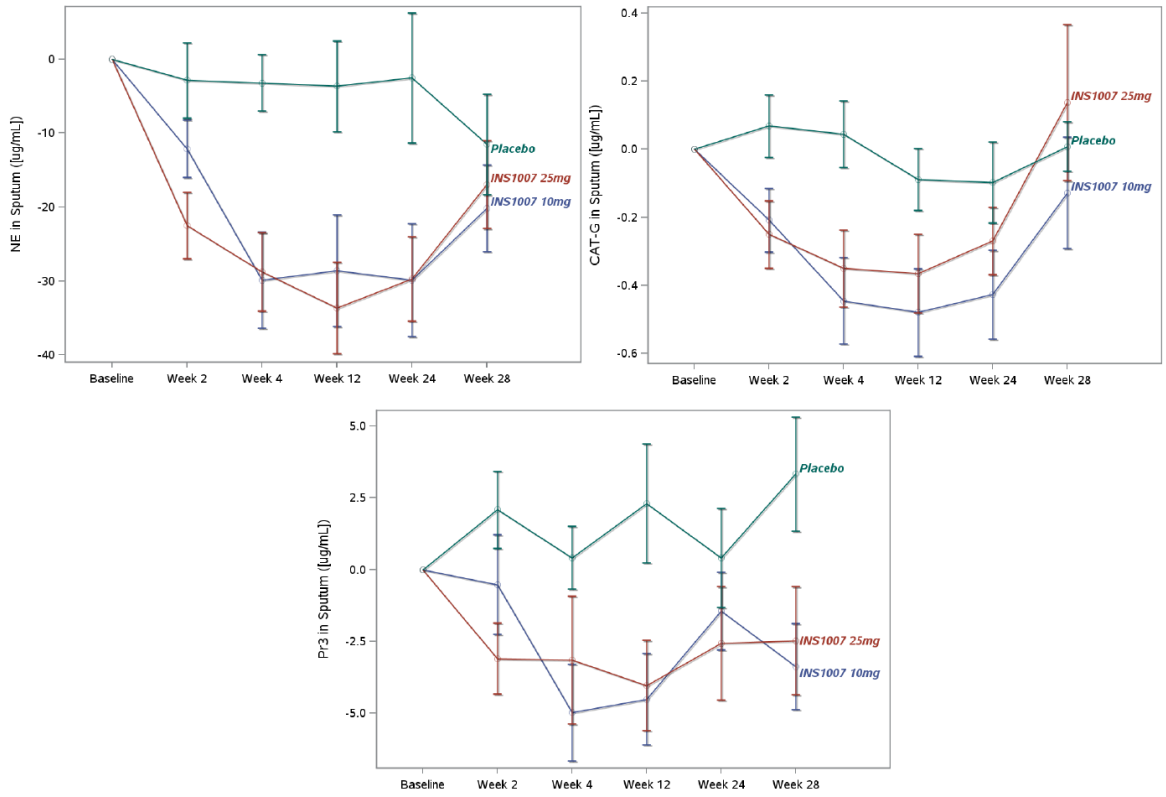
試験の CSR [Figure 14.2.3.3.3.1b]及び[Figure 14.2.3.3.3.1e]）は、喀痰中 NSP データと同様の傾向を示した。

表 18:　Week 4 時点での喀痰中 NSP 活性低下率の要約（INS1007-201 試験）

Matrix	Statistics	NE (% Reduction)			CatG (% Reduction)			PR3 (% Reduction)		
		Placebo	10 mg	25 mg	Placebo	10 mg	25 mg	Placebo	10 mg	25 mg
Sputum	n	60	56	57	38	37	39	73	71	73
	Mean (CV%)	-44.9 (743)	83.9 (33.0)	87.3 (48.3)	-60.9 (459)	86.2 (28.3)	91.8 (25.2)	-40.9 (323)	-16.7 (1170)	16.6 (655)
	Median	71.5	98.9	98.5	34.7	98.2	98.6	6.70	28.2	63.7

Source: Study INS1007-201 [Table 14.2.3.3.1z], [Table 14.2.3.3.1.1b], and [Table 14.2.3.3.1.1d]
Note: The reported values of % change from baseline were converted to % reduction (%reduction = -%change from baseline).
Note: The CV% was derived by SD/absolute values of % change from baseline × 100%.

図 6:　NCFBE を有する被験者における喀痰中 NE、CatG 及び PR3 のベースラインからの経時的な平均変化量（±SE）（INS1007-201 試験）



Source: Study INS1007-201 [Figure 14.2.3.3.3b], [Figure 14.2.3.3.3d], and [Figure 14.2.3.3.3e]

要約すると、NCFBE を有する被験者におけるブレンソカチブの曝露量は、10 mg 及び 25 mg を投与したとき、定常状態において用量依存的であった。PD の結果から、喀痰中 NSP の用量依存的な低下が示され、予想されたブレンソカチブの作用機序が裏付けられた。PK、PD、有効性及び安全性データから、第 III 相試験において両用量の QD 投与を行うことの根拠が得られた。

2.6.2. INS1007-301 試験

INS1007-301 試験は、成人及び青少年の NCFBE 患者を対象にブレンソカチブの有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較、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。計 1767 例の被験者を無作為化し、ブレンソカチブ 10 mg（10 mg 群、595 例）若しくは 25 mg（25 mg 群、593 例）又はプラセボ（プラセボ群、579 例）を 52 週間 QD 投与し、4 週間の回復期間を設けた。被験者のうち 41 例は青少年（12 歳以上 18 歳未満）であった。

PK/PD サブスタディの成人 126 例（10 mg 群の 62 例、25 mg 群の 64 例）及び主試験の成人 402 例（10 mg 群の 194 例、25 mg 群の 208 例）並びに青少年 30 例（10 mg 群の 14 例、25 mg 群の 16 例）から PK データが得られた。

成人被験者 328 例（10 mg 群の 105 例、25 mg 群の 108 例、プラセボ群の 115 例）並びに青少年被験者 28 例（10 mg 群の 12 例、25 mg 群の 9 例、プラセボ群の 7 例）から喀痰中 NSP のデータが得られた。成人被験者 36 例（10 mg 群の 15 例、25 mg 群の 12 例、プラセボ群の 9 例）から血中 NSP データが得られた。治験実施計画書に従い、青少年被験者からは血中 NSP 評価用検体を採取しなかった。

薬物動態

ブレンソカチブは速やかに吸収され、投与から約 2 時間後に最高濃度に達した（表 19）。成人被験者の PK の結果は、サブスタディと主試験間で同程度であった。成人被験者のトラフ（投与前）濃度は 10 mg 群で 45.2 ～ 57.5 ng/mL、25 mg 群で 119 ～ 157 ng/mL の範囲であった。青少年被験者では、トラフ濃度は 10 mg 群で 37.3 ～ 44.1 ng/mL、25 mg 群で 84.4 ～ 158 ng/mL の範囲であった。青少年被験者の投与後濃度の平均値（10 mg 群で 98.8 ng/mL 及び 25 mg 群で 272 ng/mL）は、サブスタディの成人被験者よりも約 34% ～ 36%高かった（10 mg で 72.8 ng/mL 及び 25 mg で 203 ng/mL）。投与後 2 時間の濃度データに基づくと、ブレンソカチブ曝露量の定常状態での蓄積は約 2 倍であった。

濃度データの平均値に基づくと、ブレンソカチブの全身曝露は用量依存的であり、中程度の被験者間変動及び定常状態で約 2 倍の蓄積が認められた。本試験の PK データは INS1007-201 試験のデータと同程度であり、NCFBE に対するブレンソカチブ QD 投与は妥当と考えられた。

表 19: 成人被験者（サブスタディ及び主試験）並びに青少年被験者にブレンソカチブ 10 mg 又は 25 mg を 1 日 1 回 52 週間投与した後のブレンソカチブ血漿中濃度の平均値（CV%）（ng/mL）

Time of Collection	Adolescent		Adult (PK Substudy)		Adult (Main Study)	
	10 mg (N = 15)	25 mg (N = 16)	10 mg (N = 64)	25 mg (N = 64)	10 mg (N = 235)	25 mg (N = 248)
Day 1, 0.5 h	63.2 (51.7)	109 (139)	34.5 (97.9)	85.1 (104)	ND	ND
Day 1, 2 h	68.3 (32.5)	203 (50.7)	44.5 (55.0)	120 (56.2)	40.5 (69.1)	135 (51.4)

Time of Collection	Adolescent		Adult (PK Substudy)		Adult (Main Study)	
	10 mg (N = 15)	25 mg (N = 16)	10 mg (N = 64)	25 mg (N = 64)	10 mg (N = 235)	25 mg (N = 248)
Day 1, 4 to 8 h	56.1 (24.1)	196 (52.4)	38.1 (52.9)	109 (46.9)	ND	ND
Week 4 Predose	44.1 (64.2)	127 (90.4)	57.5 (53.4)	131 (60.2)	52.6 (68.7)	157 (70.8)
Week 4, 2 h	135 (52.8)	433 (44.3)	100 (44.1)	287 (38.4)	101 (32.8)	294 (35.1)
Week 16 Predose	40.6 (51.6)	158 (95.7)	50.2 (58.1)	138 (64.5)	45.2 (55.0)	132 (69.0)
Week 28 Predose	43.7 (57.2)	133 (96.3)	50.3 (54.7)	125 (59.8)	49.3 (63.9)	143 (64.6)
Week 28, 0.5 h	123 (49.1)	322 (93.8)	89.8 (46.0)	236 (53.3)	ND	ND
Week 28, 2 h	119 (30.5)	337 (77.7)	95.3 (35.3)	272 (46.0)	91.8 (45.3)	324 (40.1)
Week 28, 4 to 8 h	115 (27.7)	310 (48.0)	86.3 (40.7)	246 (43.7)	ND	ND
Week 40 Predose	37.3 (52.5)	84.4 (102)	51.8 (54.4)	119 (51.3)	45.7 (54.2)	137 (63.4)
Week 40, 2 h	110 (43.9)	263 (77.6)	93.7 (32.1)	271 (45.0)	107 (45.0)	303 (40.7)
Week 52 Predose	43.0 (64.8)	104 (57.8)	49.9 (72.2)	132 (56.5)	45.8 (61.7)	135 (60.3)

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.9-1b], [Table 16.2.9-1c], and [Table 16.2.9-1d]

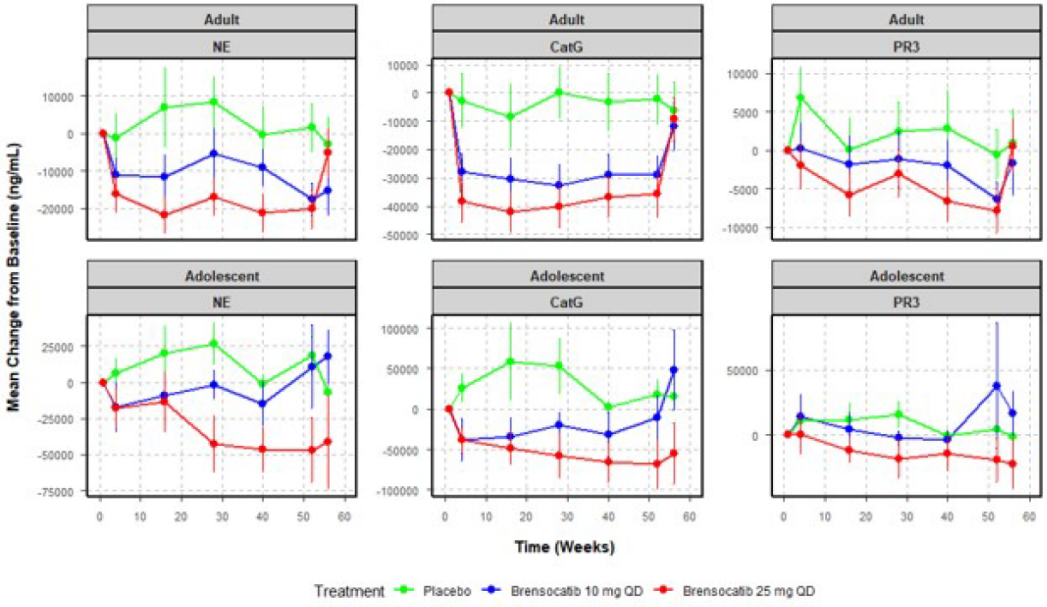
薬力学

52 週間の投与期間におけるベースラインからの平均変化量に基づき、ブレンソカチブにより喀痰中（図 7）及び血中（図 8）の両方において概ね用量依存的に NSP 活性が低下した。喀痰中の NSP 活性の低下は、3 つの投与群で早ければ Week 4 に認められ、投与期間中は抑制されたままであり、その後は Week 56 に概ねベースライン値近くに回復した。3 つの投与群のうち、25 mg 群は 10 mg 群及びプラセボ群と比較して最も大きな低下を示した。CatG は NE 及び PR3 よりもブレンソカチブ投与に対する感受性が高いと考えられた。成人被験者と比較して、青少年被験者では同様の低下プロファイルが示されたが、最も大きな低下はより遅い時点（Week 4 よりも後の時点）で達成されたと考えられた。

血中の NE、CatG 及び PR3 の酵素活性は、喀痰中で認められた活性と同様の傾向を示した。10 mg 及び 25 mg での最初の低下は、概ね Week 4 で達成され、投与期間中はプラトーを維持し、その後 Week 56（治験実施計画書に従い、治験薬の投与中止から 4 週間後）にベースライン値まで回復した。NE 及び CatG の活性の低下は PR3 よりも顕著であった。

対照的に、プラセボ群の NSP 活性は喀痰中及び血中のいずれにおいてもほとんど変化しなかった。

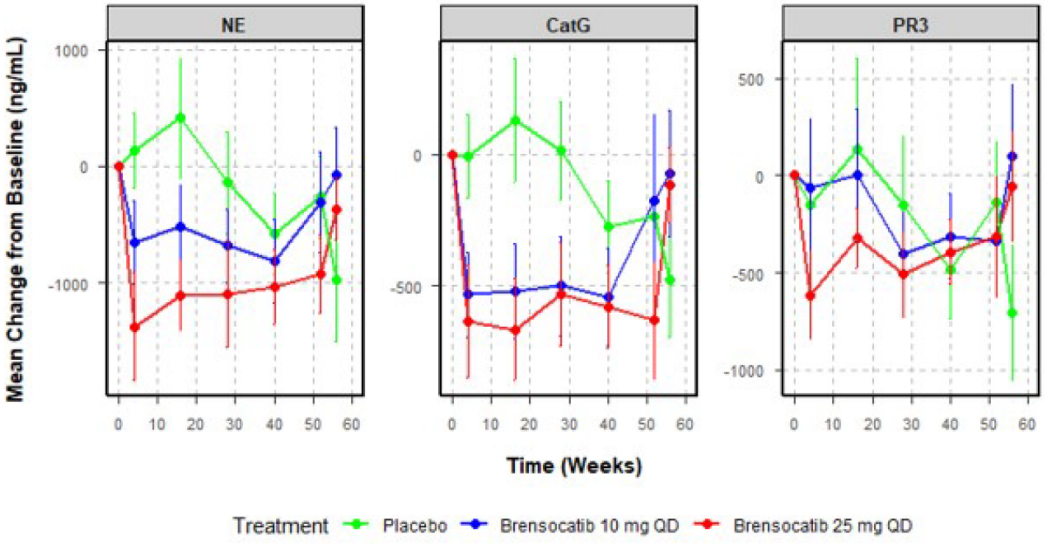
図 7: NCFBE を有する被験者における喀痰中の活性型 NE、CatG 及び PR3 濃度のベースラインからの経時的変化量の平均値（±SE）（INS1007-301 試験）



		Baseline	Wk 4	Wk 16	Wk 28	Wk 40	Wk 52	Wk 56
Adult (n)	Placebo	115	102	102	104	100	83	77
	10 mg	105	96	97	92	88	81	69
	25 mg	108	96	98	95	87	85	67
Adolescent (n)	Placebo	7	7	6	7	4	3	3
	10 mg	12	10	11	11	9	5	5
	25 mg	9	9	8	6	6	5	4

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.10.1-1a] and [Table 16.2.10.1-1b]

図 8: NCFBE を有する被験者における血中の活性型 NE、CatG 及び PR3 濃度のベースラインからの経時的変化量の平均値（±SE）（INS1007-301 試験）



		Baseline	Wk 4	Wk 16	Wk 28	Wk 40	Wk 52	Wk 56
Adult (n)	Placebo	9	9	7	8	8	8	8
	10 mg	15	15	15	15	15	12	14
	25 mg	12	12	12	9	10	7	9

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.10.2-1]

喀痰中及び血中の NE、CatG 及び PR3 活性の低下率は、Week 4 ～ 52 の平均値及び中央値に基づき、最大低下率又は平均低下率のいずれかにより、用量依存的な反応をさらに裏付けた（表 20）。NSP データのばらつきが大きく偏っていることから、変化率の中央値がデータの推定に最も適した統計量であると考えられた。

表 20:　喀痰中及び血中 NSP 活性の低下率の要約（INS1007-301 試験）

Population (Matrix)	Statistics	NE (% Reduction)			CatG (% Reduction)			PR3 (% Reduction)		
		10 mg	25 mg	Placebo	10 mg	25 mg	Placebo	10 mg	25 mg	Placebo
Adult (sputum)	n	105	108	115	105	108	115	105	108	115
	Max	62.0	66.7	54.5	68.4	74.8	58.6	75.6	79.8	68.1
	Avg Mean (wk 4-52)	-19.2	8.03	-48.1	20.0	21.0	-105	-301	-36.5	-181
	Avg Median (wk 4-52)	29.3	35.9	0.915	36.0	58.0	0	23.6	46.9	0
Adolescent (sputum)	n	12	9	7	12	9	7	12	9	7
	Max	56.1	75.7	48.2	65.5	79.5	-5.82	70.2	88.1	64.8
	Avg Mean (wk 4-52)	-88.5	41.8	-52.5	-66.2	59.8	-159	-423	24.1	-123
	Avg Median (wk 4-52)	8.92	59.3	-32.4	0	77.4	-12.2	-5.10	75.6	-43.3
Adult (blood)	n	15	12	9	15	12	9	15	12	9
	Max	77.7	81.5	56.1	85.2	80.9	58.3	76.7	62.7	58.5
	Avg Mean (wk 4-52)	28.5	34.9	-85.8	46.6	55.2	-21.5	23.5	20.2	-27.8
	Avg Median (wk 4-52)	34.2	42.1	-1.01	71.9	81.7	1.48	29.0	18.0	1.01

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.10.1-1a], [Table 16.2.10.1-1b], [Table 16.2.10.2-1], [Table 16.2.10.1-3a], [Table 16.2.10.1-3b], and [Table 16.2.10.2-2]
Note: The reported values of % change from baseline were converted to % reduction (%reduction = -%change from baseline).
Note: A negative value indicates an increase in NSP activity.
Note: n represents the number of participants at baseline.

全体として、ブレンソカチブは血中及び喀痰中の NE、CatG 及び PR3 の活性を概ね用量依存的に低下させ、25 mg では 10 mg よりも NSP 活性（特に NE 及び CatG）の低下に対してより顕著な効果を示した。PD バイオマーカーのデータは、予想されたブレンソカチブの作用機序を裏付けるものであった。

2.7.　CF 患者を対象とした試験

2.7.1.　INS1007-211 試験

INS1007-211 試験は、嚢胞性線維症（CF）患者を対象にブレンソカチブ 10 mg、25 mg 及び 40 mg を QD 投与したときの PK、PD 及び安全性を評価する無作為化、単盲検、プラセボ対照、並行群間、反復投与、第 II 相試験であった。本試験の PK に関する主要目的は、CF を有する被験者におけるブレンソカチブの PK と健康被験者及び NCFBE を有する被験者における PK との差を検討することであった。本試験には計 29 例の CF 患者を組み入れた。24 例にブレンソカチブ 10 mg（10 mg 群、8 例）、25 mg（25 mg 群、8 例）又は 40 mg（40 mg 群、8 例）を QD 投与し、5 例にプラセボを投与した。このうち、実薬投与を受けた 17 例には嚢胞性線維症膜貫通コンダク

タンス制御因子（CFTR）修飾薬を併用投与したが、実薬投与を受けた他の 7 例には CFTR 修飾薬は併用投与しなかった。

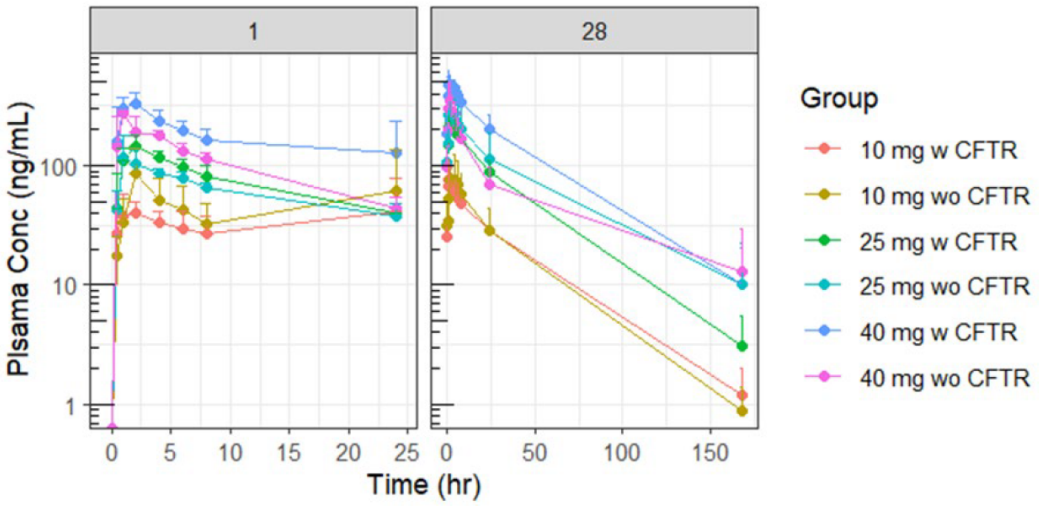
Day 1（投与前及び投与後 0.5 ～ 24 時間）、Day 14（投与前及び投与後 2 時間）及び Day 28（投与前及び投与後 0.5 ～ 168 時間）に血漿 PK 検体を採取した。スクリーニングから Day 35 までの各来院時に、血中及び喀痰中 NSP 評価用検体を投与前に採取した。血中及び喀痰中の NE、CatG 及び PR3 の活性を測定した。喀痰検体の採取が困難であったため、喀痰中 NSP のデータが得られたのは各群 1 ～ 5 例と限定的であった。ブレンソカチブ曝露と血中 NSP 活性の間の PK-PD 関係を探索した。

薬物動態

CF を有する被験者では、ブレンソカチブは速やかに吸収され、投与後 2 時間以内に最高濃度に達した。血漿中濃度プロファイル及び PK パラメータは、CFTR 修飾薬の併用の有無にかかわらず同程度であり、Day 1 の C_{max} 及び AUC の GMR は 1.08 ～ 1.21 であった（図 9 及び INS1007-211 試験の CSR [Table 16.2.9-5]）。CFTR 修飾薬投与の有無にかかわらず、PK パラメータ（表 21）から、C_{max} 及び AUC は Day 1 及び Day 28 のいずれにおいても用量依存的であり、被験者間変動は低～中程度であり、定常状態での蓄積は 1.5 ～ 2 倍であることが示された。$t_{½}$、CL/F 及び V_d/F は概ね用量に依存しなかった。

本試験の PK データから、CF を有する被験者におけるブレンソカチブの吸収及び消失は、CFTR 修飾薬の併用による影響を受けないことが示された。CF を有する被験者の PK データも、健康被験者及び NCFBE を有する被験者の PK データと同程度であった。

図 9:　CF を有する被験者における単回投与（Day 1）及び反復 QD 投与（Day 28）後のブレンソカチブの血漿中濃度の平均値（+SD）（INS1007-211 試験）



Source: Study INS1007-211 [Table 16.2.9-1]
w CFTR = with CFTR modulator, wo CFTR = without CFTR modulator.

表 21: CF を有する被験者における CFTR 修飾薬の併用下又は非併用下でのブレンソカチブの単回及び反復 QD 投与後の PK パラメータ（INS1007-211 試験）

Day	Parameter (Unit)	Statistics	10 mg (N = 8)	25 mg (N = 8)	40 mg (N = 8)
Day 1	C_{max} (ng/mL)	Mean (CV%)	67.3 (45.4)	140 (24.1)	342 (17.5)
	T_{max} (h)	Median (min, max)	2.0 (1.0, 24.8)	1.5 (1.0, 4.1)	1.5 (0.6, 24.9)
	AUC_{last} (ng*h/mL)	Mean (CV%)	879 (53.1)	1630 (21.8)	3690 (33.0)
Day 28	C_{max} (ng/mL)	Mean (CV%)	90.1 (31.0)	249 (40.2) [a]	490 (30.0)
	T_{max} (h)	Median (min, max)	1.9 (0.5, 4.0)	2.0 (1.0, 4.0) [a]	2.0 (1.0, 4.0)
	AUC_{τ} (ng*h/mL)	Mean (CV%)	1100 (35.2)	3800 (33.3) [a]	6320 (35.1) [a]
	AUC_{∞} (ng*h/mL)	Mean (CV%)	2430 (46.9)	9300 (52.3) [a]	16200 (48.8) [a]
	C_{trough} (ng/mL)	Mean (CV%)	27.2 (66.1)	104 (43.6)	162 (41.8)
	$t_{½}$ (h)	Mean (CV%)	30.0 (16.5)	33.1 (22.2) [a]	38.5 (45.0) [a]
	CL/F (L/h)	Mean (CV%)	9.91 (28.6)	7.17 (30.1) [a]	7.20 (42.8) [a]
	V_d/F (L)	Mean (CV%)	423 (27.1)	332 (28.6) [a]	398 (66.0) [a]
	RC_{max}	Mean (CV%)	1.42 (22.6)	1.72 (38.9) [a]	1.43 (25.5)
	RAUC	Mean (CV%)	1.38 (32.2)	2.26 (29.2) [a]	1.81 (37.4) [a]

Source: Study INS1007-211 [Table 16.2.9-2]
[a] n = 7 on Day 28 PK.

薬力学

PD の探索的解析は、喀痰中及び血中のいずれにおいてもばらつきが大きかった。喀痰の PD データが得られた被験者数が少ないため、解釈にはさらなる限界がある。データにはばらつきがあるものの、NE、CatG 及び PR3 の経時的な減少は用量依存的及び曝露量依存的な傾向を示し、ブレンソカチブの作用機序を裏付けるものであった。

血中 NSP データに基づくと、ベースラインからの最大変化率は主にブレンソカチブ投与終了時（Day 28 及び 29）に到達した。ばらつきは大きかったものの、Day 29 のデータ（表 22）から、NE、CatG 及び PR3 活性の低下は用量依存的であることが示された。血中 NSP については、CatG が最も感受性が高く、次いで NE、PR3 が高かった。喀痰中 NE 活性（INS1007-211 試験の Erratum [Table 16.2.10-1]）は、血中 NE 活性と同様の傾向を示したが、CatG 及び PR3 活性は一貫した傾向を示さなかった。これはデータが限られているためと考えられた。

表 22: CF を有する被験者に対してブレンソカチブ又はプラセボを QD で 28 日間投与したときの血中 NSP 活性の低下率（Day 29 のデータ）（INS1007-211 試験）

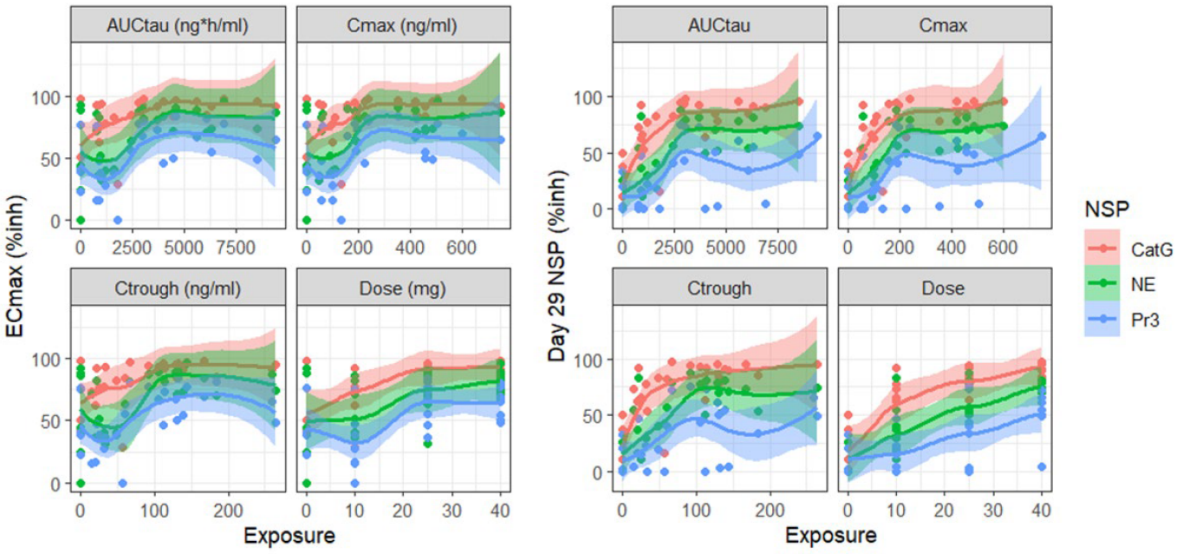
Matrix	Dose	NE (% Reduction)			CatG (% Reduction)			PR3 (% Reduction)		
		n	Mean (CV%)	Median	n	Mean (CV%)	Median	n	Mean (CV%)	Median
Blood	10 mg	6	16.6 (429)	35.3	6	67.9 (39.7)	75.1	6	-33.7 (405)	17.3
	25 mg	7	65.4 (24.7)	56.4	7	84.0 (12.9)	84.9	7	32.6 (124)	40.8
	40 mg	7	75.2 (5.7)	74.0	7	92.1 (4.78)	91.3	7	51.0 (43.5)	55.0
	Placebo	5	-19.6 (291)	-14.7	5	-25.8 (410)	11.3	5	-25.5 (332)	2.52

Source: Study INS1007-211 Erratum [Table 16.2.10-1]
Note: Reported value of %inh = % reduction; CV% is not reported when n <3; Reported “0” values when baseline and postdose samples were below the limit of quantification (<3 ng/mL).

PK-PD の関連性

Loess プロットに基づくと、血中 NSP 活性の低下率（阻害率）は、最大効果を示す濃度（EC_{max}）及び Day 29 のいずれにおいても、ブレンソカチブ曝露量及び用量とシグモイド曲線状に相関していた（図 10）。この評価では、Day 29 の負の阻害率を 0 に置換した。AUC_{τ}は約 2500 ng*h/mL、C_{max}は約 250 ng/mL、次の投与直前の血漿中濃度（C_{trough}）は約 100 ng/mL、及び約 25 mg QD 投与で、活性低下はプラトーに達したと考えられた。10 mg の曝露量では NSP 活性を中程度に阻害したが、25 mg 及び 40 mg の曝露量ではほぼ最大効果（E_{max}）であった。さらに、Loess プロファイル及び 95% CI（網掛け部分）から、CatG に対する阻害作用が最も大きく、次いで NE、PR3 であることが示された。全体として、データにばらつきがあるものの、NE、CatG 及び PR3 の経時的な阻害はブレンソカチブで観察された阻害作用における用量依存的及び曝露量依存的な傾向を示し、ブレンソカチブ 25 mg 及び 40 mg では 10 mg よりも高い NSP 阻害作用が認められた。

図 10:　NSP 低下率（%inh）と用量又は定常状態での曝露との間の PK-PD の関連性（左パネル：EC_{max}対用量／PK、右パネル：Day 29 の%inh 対用量／PK）（INS1007-211 試験）



Source: Study INS1007-211 [Figure 19]

2.8. モデリングシミュレーション試験の要約

モデリングシミュレーション解析の詳細は、Module 5.3.3.5 の各報告書に記載する。

2.8.1. 報告書 ICPD 00566-1

報告書 ICPD 00566-1 に記載された試験の目的は、ブレンソカチブの体内動態を特徴付ける PPK モデルを構築し、INS1007-201 試験に組み入れられた被験者を対象にブレンソカチブの有効性及び安全性における PK-PD の関連性を探索し、第 III 相試験の用量設定を裏付けることであった。

INS1007-101 試験及び INS1007-201 試験で収集した PK データを用いて、ブレンソカチブの PPK モデルを構築した。データセットには、INS1007-101 試験の 69 例（1865 個の検体）及び INS1007-201 試験の 158 例（PK サブスタディの 20 例から得られた 238 個の検体及び一般の PK 解析対象集団の 138 例から得られた 325 個の検体）が含まれた。INS1007-201 試験の PD データ［喀痰中の NE、呼吸器疾患増悪（PEx）、特に注目すべき有害事象（AESI）など］を用いて PK/PD の関連性を探索した。PD 解析対象集団から計 241 例のデータが PK/PD 解析に利用でき、その内訳はブレンソカチブの投与を受けた 157 例（10 mg の QD 投与を受けた 75 例、25 mg の QD 投与を受けた 82 例）及びプラセボの投与を受けた 84 例であった。

PPK 解析は、η-ε の相関を考慮した条件付一次近似法を実施する非線形混合効果モデル（NONMEM）ソフトウェアを用いて実施した。曝露-反応（E-R）解析では、PEx を二分法（Week 24 前の PEx 発現の有無）及び time-to-event モデル（PEx 発生までの時間）を用いて評価した。喀痰中 NE を連続変数（例：絶対値又は経時的変化量及びベースラインからの最大変化量）及び二分変数［定量下限未満（BLQ）値の達成］として評価した。安全性の転帰変数は、歯周病、過角化、及び「その他」の感染（PEx に関連した感染症ではない）の発現を含む AESI について、試験期間を通して収集した有害事象（AE）データに限定した。E-R 関係は、PEx、喀痰中 NE 及び AESI を従属変数、並びに薬剤の曝露量（定常状態で予測される AUC_{τ}）を独立変数として、グラフ評価及び統計解析［決定木（CART）アルゴリズム、非線形混合効果（NLME）モデル、回帰法など］を用いて適宜評価した。特定された PK/PD 関係に基づき、INS1007-301 試験の用量設定を裏付けるため、PE 及び NE 活性の BLQ への低下について臨床アウトカムをシミュレーションした。

母集団 PK モデル

実測値を最もよく表したブレンソカチブの最終 PPK モデルは、2 つの分布コンパートメント及び線形クリアランスで構成された。ブレンソカチブの吸収は、食後及び空腹時の一次吸収速度定数（Ka）値がそれぞれ異なる一連の 6 つの輸送コンパートメントを介した一次プロセスで表された。PPK パラメータは、許容可能な被験者間変動（η：1.16% ～ 8.97%）及び残差変動（比率 2.01%及び付加 6.72 ng/mL）で十分に推定され（SEM：0.577%以下）、シュリンケージは少なかった（報告書 ICPD 00566-1 [Table 6]）。最終モデルのパフォーマンスは、適合度（例：予測した個々の濃度及び PPK の濃度並びにそれぞれの重み付け残差）並びに視覚的事後予測性能評価を用いて評価した（報告書 ICPD 00566-1 [Figure 7]及び[Figure 8]）。共変量解析により、統計学的

に有意な 2 つの共変量が明らかになった［経口投与後の中心コンパートメントの分布容積（V_c/F）における被験者の年齢（検出力 0.396 ± SEM 13%）及び CL/F における被験者の腎機能（検出力 0.276 ± SEM 12%）］（報告書 ICPD 00566-1 [Table 6]）。統計学的に有意ではあるが、これらの共変量は臨床的に意味のあるものではなく、高齢の NCFBE 患者又は中等度の RI 患者に対する用量調節を裏付けるものではなかった。人種は有意な PK 共変量として特定されなかった。

INS1007-101 試験及び INS1007-201 試験における定常状態でのベイズの PK パラメータは、PPK モデルにより生成された最終的な個々の濃度プロファイルから算出した（報告書 ICPD 00566-1 [Table 7]及び[Table 8]）。INS1007-101 試験の予測パラメータは、ノンコンパートメント解析で特定したパラメータと同様であった（2.1.2 項）。INS1007-201 試験で予測された個々のパラメータから、NCFBE を有する被験者における $t_{½}$は健康被験者よりもわずかに長く（39 時間）、AUC_{τ}及び最低血漿中濃度（C_{min}）はわずかに高いと考えられた。

有効性に関する曝露量／反応関係

報告書 ICPD 00566-1 [Figure 14]のカプラン・マイヤープロットに示すとおり、PEx の発生率は、プラセボの投与を受けた被験者と比較して、ブレンソカチブの投与を受けた被験者において明らかに低かった。しかし、AUC_{τ}の四分位数と PEx（発生率、発生までの時間）との間に明らかな関連性は認められなかった。

NE データのばらつきにより、NE データを連続変数として扱うと、AUC_{τ}と NE 活性低下の関係は認められなかった。しかし、NE 活性が BLQ 値まで低下したかどうかについて NE データを二値変数として扱うと、CART 解析により AUC の閾値の影響が検出された（表 23）。AUC_{τ}が高い被験者（1150 ng*h/mL 以上）では喀痰中 NE が BLQ へ到達する割合が高かったが、AUCτ が低い被験者（1150 ng*h/mL 未満）では喀痰中 NE が BLQ へ到達する割合が低かったことから、AUC の閾値の影響及び AUC を喀痰中の NE 活性に対する抑制効果の予測因子として使用できることが示唆された。

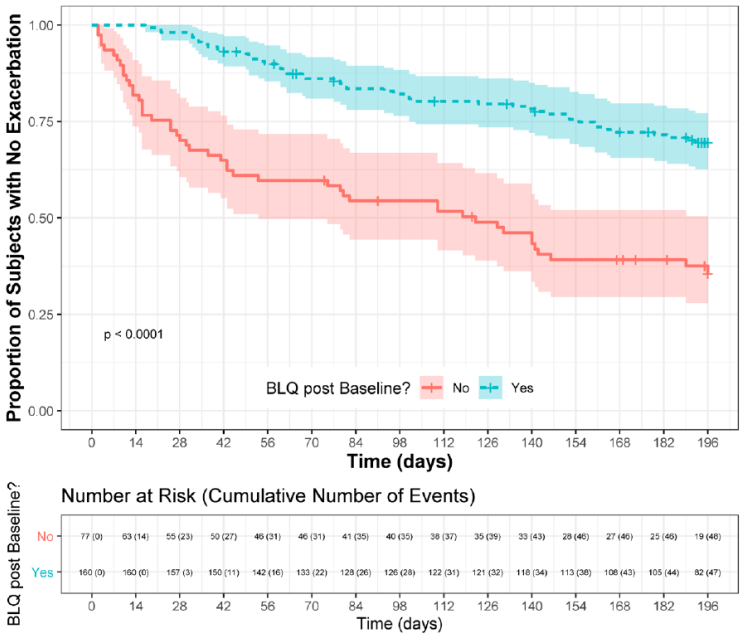
喀痰中 NE が BLQ へ到達することは PEx の減少と関連しており（図 11）、喀痰中 NE が BLQ に到達した被験者の PEx 発生率は投与群にかかわらず低かった。

表 23:　NCFBE を有する被験者に対してブレンソカチブを QD 投与したときの CART 解析による AUC_{τ}閾値別のベースライン後の喀痰中 NE の BLQ 到達率

$AUC_{0\text{-}24}$ Range in ng*h/mL	**Incidence of Sputum NE BLQ Postbaseline**
<1150	4/8 (50.0%)
1150-3810	64/88 (72.7%)
>3810	51/59 (86.4%)

Source: Report ICPD 00566-1 [Table 13]

図 11:　NCFBE を有する被験者に対してブレンソカチブ又はプラセボを QD で経口投与したときの呼吸器疾患増悪発生までの時間（喀痰中 NE の BLQ への到達率で層別化）（全被験者）



Source: Report ICPD 00566-1 [Figure 18]

安全性に関する曝露量／反応関係

歯周病、過角化及び PEx に関連しない感染の発現率は低く、E-R 評価の感度に影響を及ぼす可能性があった。バイオリンプロット（報告書 ICPD 00566-1 [Figure 22]）に基づくと、AESI の発現率はブレンソカチブの AUC_{τ} の範囲全体で一貫した傾向を示さなかった。Week 8 の歯周病の発現率に認められたわずかな傾向は、ロジスティック回帰を用いてさらに評価されたが、ブレンソカチブの曝露量との明らかな関連性は認められなかった（報告書 ICPD 00566-1 [Figure 23]）。ブレンソカチブの AUC の四分位数で層別化すると、AESI に顕著な傾向は認められなかった。PK-安全性解析の結果から、AESI の発現はブレンソカチブの曝露量と関連がないことが示された。

モデルに基づいたシミュレーション

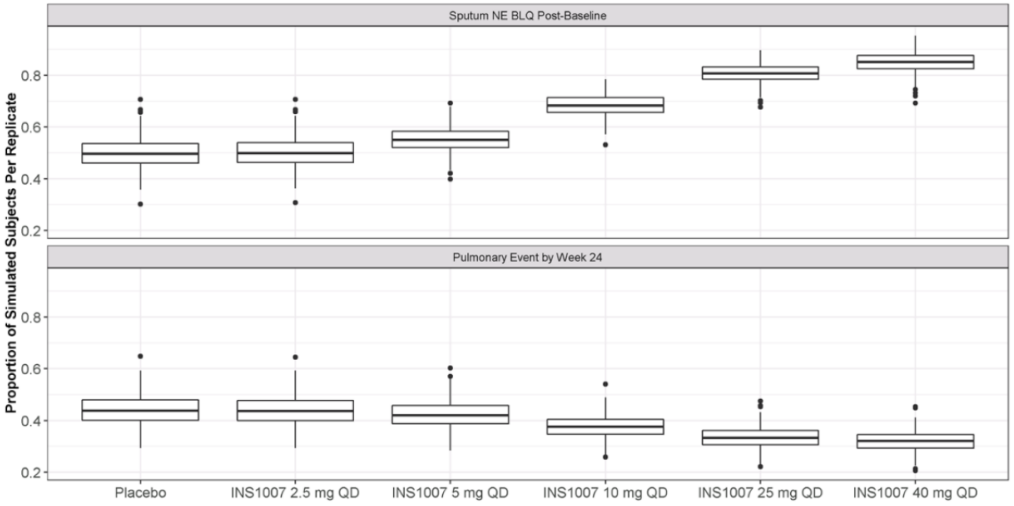
1000 例の仮想上の NCFBE 患者集団におけるブレンソカチブの PK プロファイルを、INS1007-201 試験の対象集団（255 例）の体重及びクレアチニンクリアランス（CLcr）を再サンプリングし、最終 PPK モデルを用いてシミュレーションした。

シミュレーションデータから、5 mg 以下の用量において、NCFBE 患者のほとんど（78%）におけるブレンソカチブの定常状態の AUC_{τ} は、目標とする最低 AUC 閾値である 1150 ng*h/mL 未満であることが示された（報告書 ICPD 00566-1 [Table 16]）。10 mg 以上の用量では、ほとんどの患者（77%超）で望ましい AUC_{τ} 値に到達した。2.5 mg 及び 5 mg での喀痰中 NE の BLQ 及び PEx の予測される臨床アウトカムはプラセボと類似していると予測されるが、10 mg 以上では臨床アウトカムがより良好であると予測され、ブレンソカチブ 25 mg 及び 40 mg ではプラセボとの

明確な差が予想された（図 12）。25 mg では、患者のほとんどが目標とする最低 AUC 閾値に達し、40 mg では 25 mg の用量と比較してさらにわずかな変化が認められた。

喀痰中 NE の BLQ 及び PEx に関する臨床アウトカムの予測可能性、並びに安全性に関する E-R 関係がないことに基づき、ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg を第 III 相試験（INS1007-301 試験）の用量として選択した。

図 12:　仮想上の NCFBE 患者にブレンソカチブを投与したときの喀痰中 NE の BLQ への到達率及び呼吸器疾患増悪の発生率



Source: Report ICPD 00566-1 [Figure 26]

2.8.2.　報告書 ICPD 00694-1

報告書 ICPD 00694-1 に記載された試験の目的は、ブレンソカチブの体内動態を特徴付ける PPK モデルを構築し、NCFBE 患者を対象にブレンソカチブの有効性及び安全性における E-R 関係を探索することであった。E-R 関係に基づき、成人及び青少年 NCFBE 患者の治療に対する臨床至適用量は、モデルに基づいたシミュレーションにより特定することとした。

D6190C00001、D6190C00003、INS1007-101、INS1007-102、INS1007-104、INS1007-105、INS1007-106、INS1007-109、INS1007-201、INS1007-211 及び INS1007-301 試験から得られた 11643 件の評価可能な PK 濃度記録を有する計 1098 例の被験者を PPK モデリングに使用した。PPK 解析対象集団には、第 I 相試験の 291 例、INS1007-211 試験の 24 例、INS1007-201 試験の 157 例、INS 1007-301 試験の 626 例が含まれた。

E-R 解析には、INS1007-201 試験（実薬群 157 例及びプラセボ群 85 例）並びに INS1007-301 試験（実薬群 626 例及びプラセボ群 563 例）の計 1431 例の NCFBE を有する被験者（実薬群 783 例及びプラセボ群 648 例）のデータが利用可能であった。

ブレンソカチブの定常状態での曝露量と主要な臨床的有効性の評価項目［PEx の年間発生率、最初の PEx 発生までの期間、気管支拡張薬投与後の 1 秒量（FEV_1）のベースラインからの変化量］及び AESI（過角化、歯周病及び肺炎）との関連性を評価した。投与期間及び 2 試験の定義

の違いにより、3 つの有効性評価項目及び過角化に関する E-R 評価は第 III 相試験のデータに焦点を置いたが、歯周病及び肺炎の E-R 評価には 2 試験の併合データを使用した。

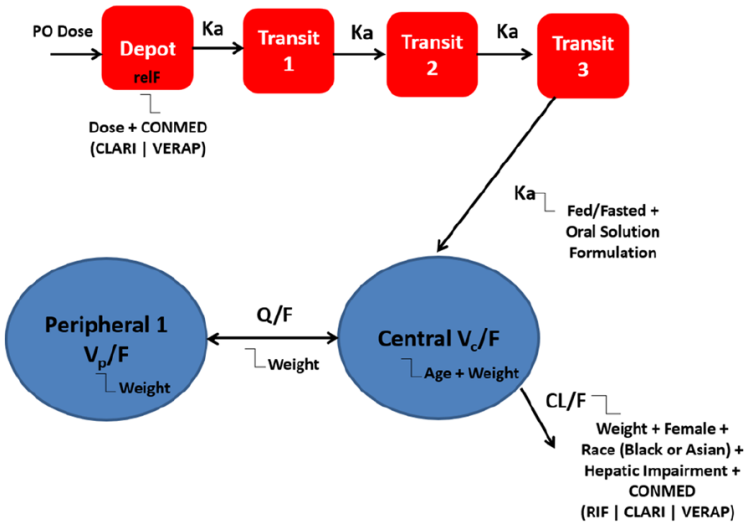
母集団 PK モデル

報告書 ICPD 00750-1 に記載されている PPK モデルを、INS1007-103 試験を除き、第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験から得られた利用可能なすべての PK データを用いて改良した。ブレンソカチブの PK は、一次吸収に先行する一連の 3 つの輸送コンパートメントと 2 つの全身コンパートメントからなるモデルで最もよく説明できることが明らかになった。残差変動は、試験の開発相によって区別された付加及び比例誤差モデルで最もよく説明された。

変数増加法及び変数減少法を用いた共変量評価により、K_a、CL/F、V_c/F、分布クリアランス（Q/F）、経口投与後の末梢コンパートメントの分布容積（V_p/F）及び相対的バイオアベイラビリティ（relF）に関連するいくつかの有意な PK 共変量が特定された。INS1007-301 試験で併用薬として使用したその他の CYP3A 及び Pgp の阻害剤及び誘導剤（ほとんどが低～中程度）について、ブレンソカチブの PK をさらに評価したところ、ブレンソカチブの曝露量との明らかな関連性は認められなかった（報告書 ICPD 00694-1 [Figure 22]、[Figure 23]及び[Figure 24]）。また、腎機能（CLcr など）及び対象集団（NCFBE、CF 又は健康被験者）は、統計学的に有意な PK 共変量ではなかった。

最終 PPK モデルの概略図を図 13 に示し、モデルのパラメータを報告書 ICPD 00694-1 [Table 8] に示す。このモデルは、適合度プロット、予測値で補正された視覚的事後予測性能評価（pc-VPC）プロット及び sampling importance resampling（SIR）を用いて評価した。これらの評価結果（報告書 ICPD 00694-1 [Figure 26]、[Figure 27]、[Figure 28]及び[Figure 29]）から、最終的なパラメータの推定値の精度は十分であり、本モデルがデータに堅牢に適合していることが示された。

図 13:　　最終併合母集団 PK モデルの概略図



Source: Report ICPD 00694-1 [Figure 25]
CLARI = clarithromycin, CONMED = concomitant medication, RIF = rifampin, VERAP = verapamil.

最終 PPK モデルに基づく PK パラメータを説明する方程式を以下の方程式に示す。

$$K_a\ (1/h)=\left(7.61^{\text{Fasting}}+5.8^{\text{Fed}}\right)\cdot(1.809)^{\text{Oral Solution Formulation}}$$

$$CL/F\ (L/h) = 3.25 \cdot (Weight/70)^{0.75} \cdot (1.383)^{RIF} \cdot (0.9221)^{CLARI} \cdot (1.212)^{VERAP} \cdot (0.9043)^{Female} \cdot (1.492)^{Black} \cdot (1.229)^{Asian} \cdot (1.187)^{HI}$$

$$V_C/F\ (L) = 78.8 \cdot (Weight/70)^{1.0} \cdot (Age/49)^{0.314}$$

$$Q/F\ (L/h) = 5.97 \cdot (Weight/70)^{0.75}$$

$$V_p/F\ (L) = 50.4 \cdot (Weight/70)^{1.0}$$

$$relF\ (fraction) = \left(0.29 + \frac{0.346 \cdot DOSEMG^{1.54}}{21.6^{1.54}+DOSEMG^{1.54}}\right) \cdot (1.388)^{CLARI} \cdot (1.657)^{VERAP}$$

CLARI = clarithromycin, DOSEMG = dose in mg, HI = Child-Pugh classification number, RIF = rifampin, VERAP = verapamil.

最終モデルを用いて、INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験の被験者におけるブレンソカチブの PK パラメータの事後推定値を予測し、表 24 に示した。NCFBE を有する成人被験者の PK パラメータは、INS1007-201 試験と INS1007-301 試験間で同程度であった。予測される曝露量は成人被験者よりも青少年被験者で高かった。しかし、曝露量の分布は成人被験者及び青少年被験者の年齢群間でほぼ重複していた（報告書 ICPD 00694-1 [Figure 32]）。

表 24: 最終 PPK モデルから得られた INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験のブレンソカチブの定常状態での PK パラメータ（幾何平均値［CV%］）

Parameter	INS1007-201		INS1007-301 (Adult)		INS1007-301 (Adolescent)	
	10 mg (n = 75)	25 mg (n = 82)	10 mg (n = 288)	25 mg (n = 307)	10 mg (n = 15)	25 mg (n = 16)
AUC_τ (ng*h/mL)	1460 (32.4)	4170 (35.9)	1360 (40.9)	4060 (38.9)	1620 (39.6)	5650 (50.9)
C_{max} (ng/mL)	85.3 (26.7)	254 (26.3)	85.4 (32.5)	259 (31.2)	123 (31.2)	419 (36.7)
T_{max} (h)	1.29 (14.0)	1.29 (14.3)	1.19 (20.9)	1.20 (20.6)	0.994 (26.5)	1.39 (57.6)
C_{min} (ng/mL)	45.7 (39.9)	125 (49.5)	40.0 (50.9)	119 (48.1)	42.9 (52.5)	148 (68.6)
CL/F (L/h)	2.58 (29.0)	2.88 (34.1)	2.81 (33.7)	3.02 (31.9)	2.36 (38.2)	2.07 (43.6)
V_{ss}/F (L)	138 (23.0)	138 (22.8)	126 (23.3)	131 (22.4)	83.6 (26.3)	71.3 (19.9)
$t_{½}$ (h)	39.6 (26.6)	35.7 (33.0)	33.7 (29.1)	32.6 (27.4)	27.8 (26.8)	26.9 (37.3)

Source: Report ICPD 00694-1 [Table 14] and [Table 15]

ブレンソカチブの曝露パラメータ（C_{max}、AUC_τ 及び C_{min}）に対する体重、年齢、人種又は出生国、食事及び性別の影響を評価した。検定と各参照群間の曝露データはほぼ重複しており、意味のある差は認められなかった（報告書 ICPD 00694-1 [Figure 32]、[Figure 33]、[Figure 34]、[Figure 35]及び[Figure 36]）。

有効性に関する曝露-反応関係

有効性の E-R 評価では、定常状態での AUC_τ をブレンソカチブ曝露量測定値として選択した。これは、AUCτ が C_{min} 及び C_{max} と強く相関していたためである（報告書 ICPD 00694-1 [Figure 32]）。

AUC_τ を連続変数として扱うと、AUC_τ と PEx の転帰（PEx の年間発生率及び最初の PEx までの時間）との関連性は統計学的に有意ではなかった。AUC_τ 値を二値変数（閾値未満又は閾値を上回る）として扱った場合、負の二項モデルを用いて AUC の閾値の影響が特定され、各有効性評価項目に統計学的有意差が認められた。PEx の年間発生率及び最初の PEx までの時間については、プラセボに無作為化された被験者を含めるか否かにかかわらず、AUC_τ が 1100 ng*h/mL 超の被験者で統計学的に有意な改善が認められた（表 25）。さらに、臨床解析用に事前に定義された層別因子［例：ベースライン時の喀痰培養における緑膿菌陽性／陰性、過去 12 箇月間の PEx 回数が 3 回以上］及び多変量解析により有意であることが判明したその他の共変量を含む多変量モデルでは、E-R 関係は依然として有意であった（報告書 ICPD 00694-1 [Table 25]及び [Table 27]）。青少年被験者と成人被験者の間で、PEx に関する評価項目の E-R 関係に統計学的な差は認められなかった（報告書 ICPD 00694-1 [Table 25]及び[Table 27]）。

気管支拡張薬投与後の FEV_1 については、AUC_τ を連続変数として扱うと、緩やかだが統計学的に有意な勾配が認められた（報告書 ICPD 00694-1 [Figure 45]）。再帰分割法を用いてさらに解析を実施したところ、AUC_τ の閾値（1531 ng*h/mL）と気管支拡張薬投与後の FEV_1 との間に明確な関連性が認められた（図 14）。定常状態での AUC_τ が 1531 ng*h/mL 超の場合、Week 52 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にわずかな変動が認められたが、AUC_τ が 1531 ng*h/mL 未満の被験者ではプラセボ群と同程度の肺機能低下の進行が認められた。さらに、多変量モデルを用いた解析では、AUC_τ が 1531 ng*h/mL 未満の被験者とプラセボ群の被験者間の Week 52 での FEV_1 のベースラインからの変化量の p 値は 0.866 であったのに対し、AUC_τ が 1531 ng*h/mL 超の被験者ではプラセボと比較して統計学的有意差が認められた（p 値：0.002）。

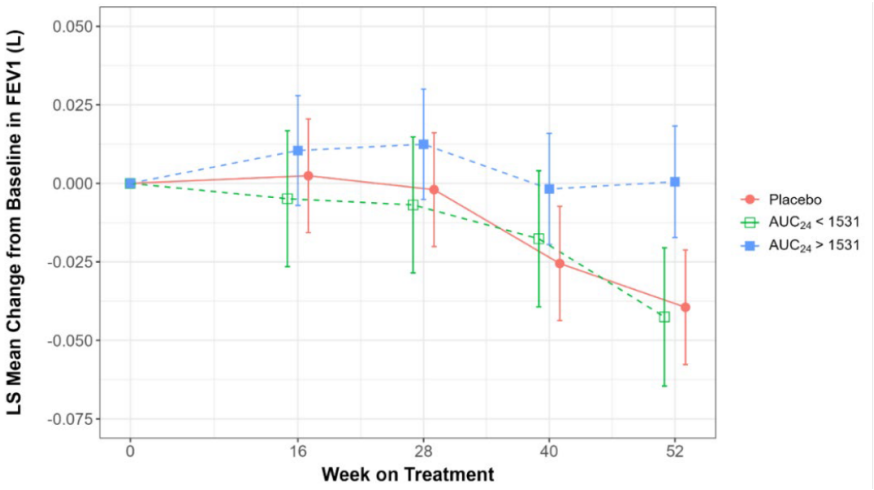
表 25: 多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いたブレンソカチブの定常状態での曝露量と呼吸器疾患増悪パラメータの関係

Efficacy	Term	Estimate (SE)	Rate or Hazard Ratio (95% CI) [a]	P Value
Annualized rate of pulmonary exacerbation	Intercept	-0.108 (0.261)	0.898 (0.538 - 1.50)	0.679
	AUC_τ <1100 [b]	0.107 (0.123)	1.11 (0.874 - 1.42)	0.384
	AUC_τ >1100 [b]	-0.155 (0.0790)	0.857 (0.734 - 1.00)	0.050
	Inhaled corticosteroid use at baseline	0.279 (0.0811)	1.32 (1.13 - 1.55)	<0.001
Time to first pulmonary exacerbation	AUC_τ <1100 [b]	0.200 (0.142)	1.22 (0.924 - 1.61)	0.16
	AUC_τ >1100 [b]	-0.211 (0.0834)	0.810 (0.688 - 0.954)	0.011
	Inhaled corticosteroid use at baseline	0.226 (0.0846)	1.25 (1.06 - 1.48)	0.008

Efficacy	Term	Estimate (SE)	Rate or Hazard Ratio (95% CI) [a]	P Value
	Race: American Indian or Alaska Native [c]	-1.36 (0.582)	0.257 (0.0823 - 0.805)	0.020

Source: Report ICPD 00694-1 [Table 25] and [Table 27]
[a] Rate ratio for annualized PE rate and hazard ratio for time to first PE.
[b] Reference to is placebo.
[c] Reference region is to Europe.

図 14: 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（±SE）



Source: Report ICPD 00694-1 [Figure 50]

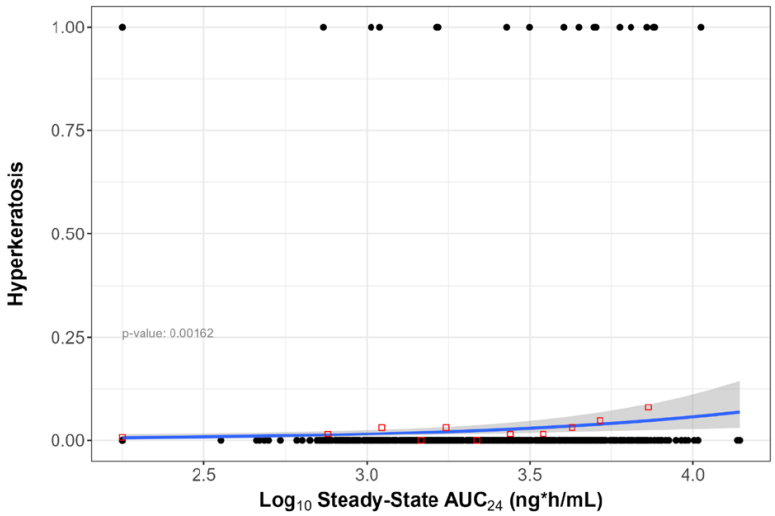
定常状態での AUC_{τ} が 1100 ng*h/mL 未満であった被験者の数は、10 mg 群で 303 例中 93 例（30.7%）であり、25 mg 群では認められなかった（0%）（報告書 ICPD 00694-1 [Table 23]）。定常状態での AUC_{τ} が 1531 ng*h/mL 未満であった被験者の数は、10 mg 群で 301 例中 167 例（55.5%）、25 mg 群で 312 例中 2 例（0.64%）であった（報告書 ICPD 00694-1 [Section 4.2.2.3]）。

有効性の E-R 解析から、ブレンソカチブ 25 mg の QD 投与によって、NCFBE を有する被験者の転帰改善に関連する AUC_{τ} 閾値に到達する可能性が高いことが示された。

安全性に関する曝露-反応関係

AUC_{τ} と歯周病又は肺炎の関係は、連続変数又は四分位数としての AUC_{τ} のいずれでも特定されなかった（報告書 ICPD 00694-1 [Figure 51]及び[Table 29]）。しかし、過角化の発現率（すべて軽度及び中等度、INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2.2.7.1]）は、緩やかだが統計学的に有意で、曝露量依存的な勾配を示した（図 15）。モデルに基づくと、予測される最高 AUC_{τ} が 13883 ng*h/mL の場合、軽度から中等度の過角化の予想される発現率は 6.84%である。

図 15: 単変量ロジスティック回帰モデルを用いた過角化の発現率と定常状態での AUC_{τ} の関係



Source: Report ICPD 00694-1 [Figure 52]
Note: Solid circles at top and bottom of plot represent the individual observations with associated occurrence of AESI (0 = No, 1 = Yes). Blue line and gray shaded region are the mean (± 1 standard error) from the fit of a logistic regression model to the data. Red, open squares are the incidence of in bins of approximately equal size (all placebo participants binned together).

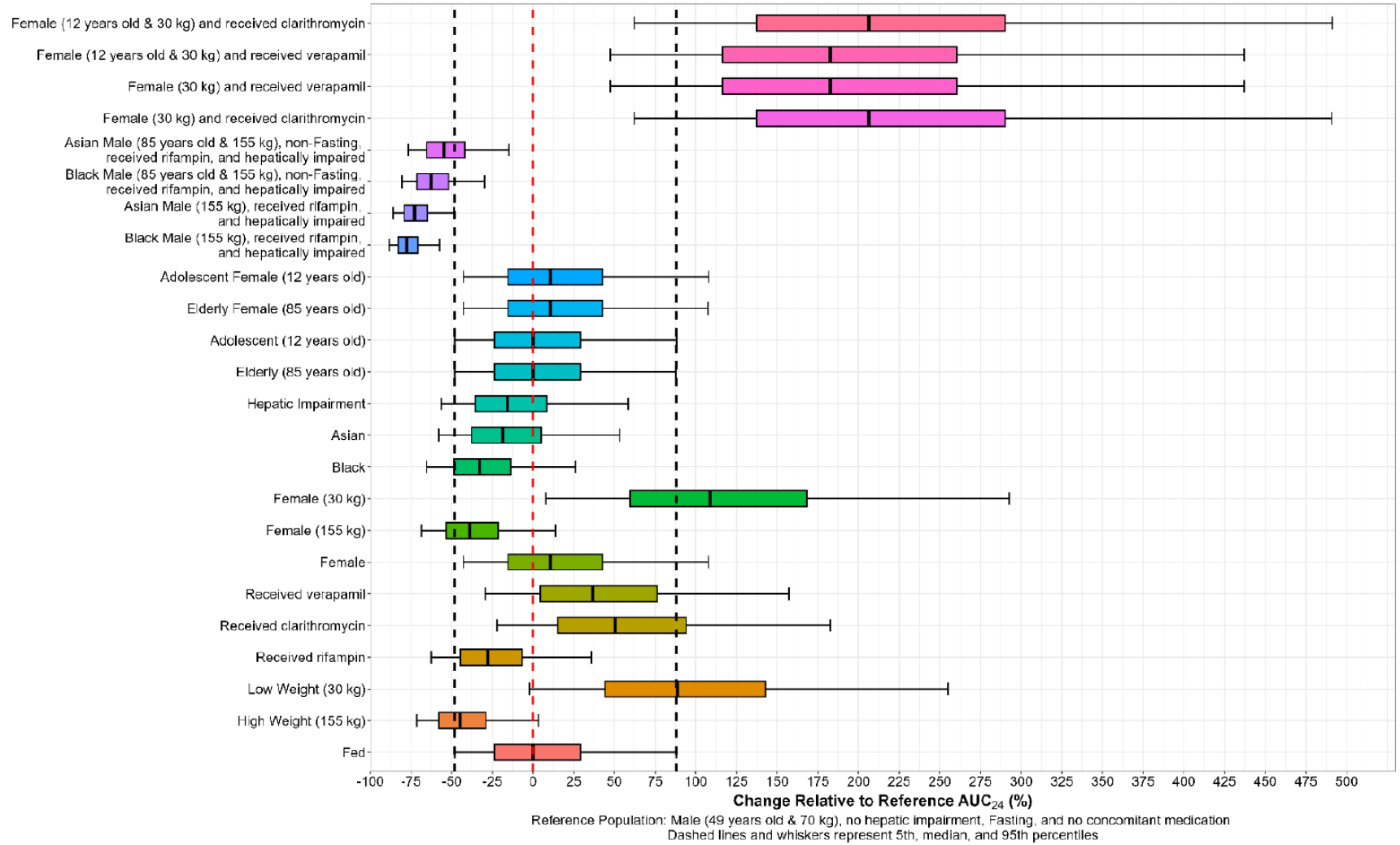
モデルに基づいたシミュレーション

統計学的に有意な PK 共変量の潜在的な臨床的関連性は、様々な部分集団（各部分集団あたり 1000 例の患者を仮想）で予測されるブレンソカチブの曝露量をシミュレーションすることにより評価した。モデルにより生成された対照患者（健康な非ヒスパニック系の白人で、体重 70 kg の 49 歳の男性、絶食条件下でブレンソカチブを単剤投与）と比較した定常状態での AUC_{τ}（AUC_{24}）及び C_{max} の推定値のシミュレーション結果を図 16 及び図 17 に示す。各部分集団について、C_{max} 及び AUC の差は、複数の共変量（例：クラリスロマイシン又はベラパミルの投与を受けた 12 歳で体重 30 kg の女児）がある場合を除き、概ね 2 倍以内（–100% ～ 100%）であった。12 歳で体重 30 kg の女児におけるブレンソカチブの定常状態での AUC_{τ} 及び C_{max} の予測 GM（CV%）は、ブレンソカチブ 25 mg とベラパミルとの併用投与でそれぞれ 10630 ng*h/mL（39.2%）及び 1003 ng/mL（29.8%）、クラリスロマイシンとの併用投与でそれぞれ 11700 ng*h/mL（39.2%）及び 954 ng/mL（30.2%）であった。これらの値は、対照患者の値（AUC_{τ}：3723 ng*h/mL 及び C_{max}：246 ng/mL）より約 3 倍高い。

全身曝露量が高い患者（例：強力な CYP3A 又は Pgp 阻害剤の投与を受けている 12 歳で体重 30 kg の女児）について、用量調節は不要である。これは、ブレンソカチブの全体的な安全性プロファイル、NCFBE を有する被験者で認められた軽度から中等度の過角化の発現率が低いためである。このモデルから、軽度から中等度の過角化の発現率は INS1007-301 試験で臨床的に観察されたデータと同様であると予測された（10 mg 群及び 25 mg 群で認められた過角化の発現率はそれぞれ 1.4%及び 3.0%であった）（Module 2.7.4 [1.3.2.1 項]）。また、CF を有する被験者では 40 mg の 28 日間の QD 投与後に過角化は認められなかった。非臨床データに基づくと、9 箇月間

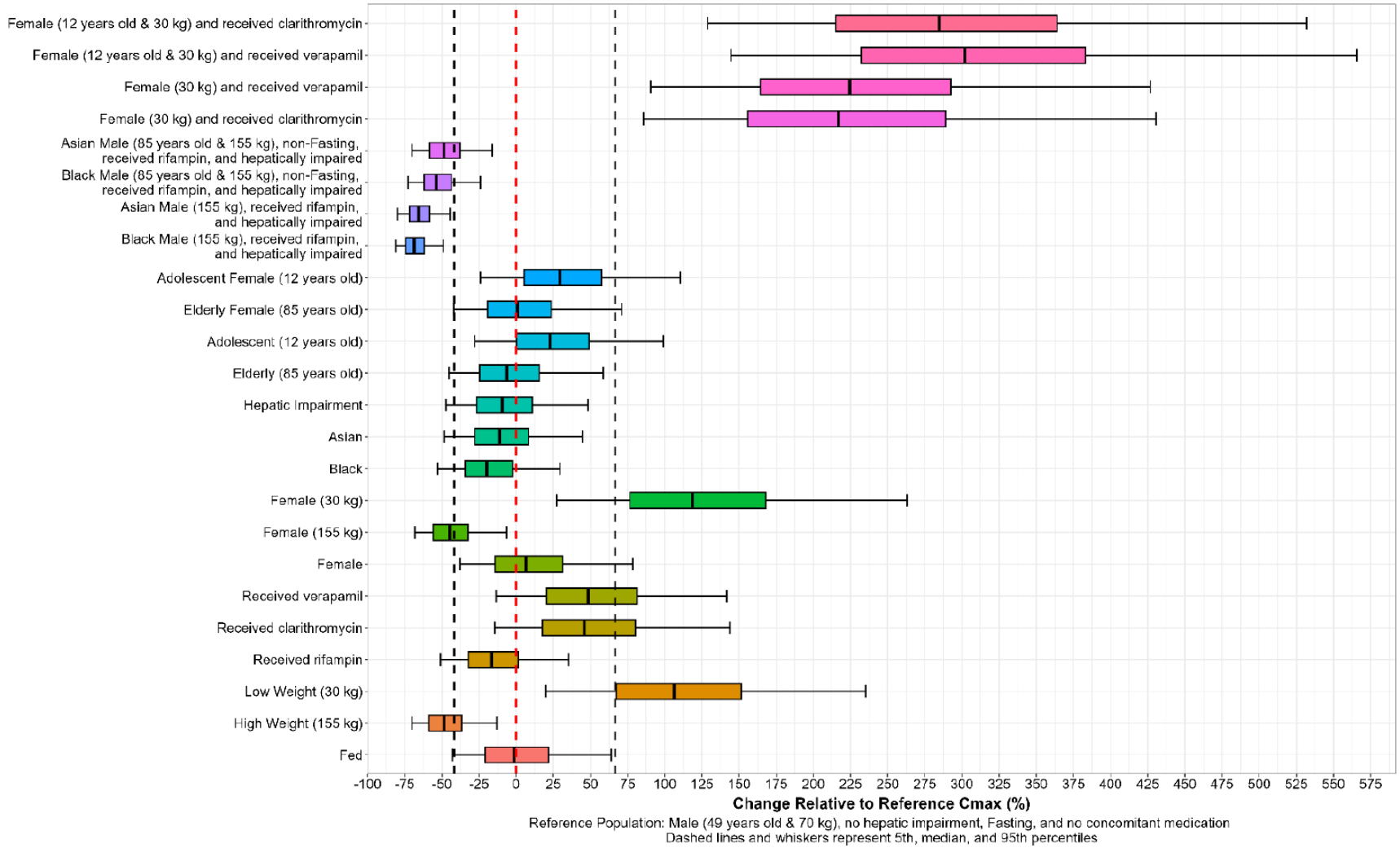
の毒性試験（試験番号 505523）から得られたイヌにおける無毒性量（NOAEL）での AUC_{τ} 及び C_{max} を用いた安全域は 2 倍であり、定常状態での AUC_{τ} は 21600 ng*h/mL、8 mg/kg/日での C_{max} は 1800 ng/mL であった。

図 16:　　ブレンソカチブの全身曝露量に対する PK 共変量の影響（25 mg でシミュレーションした AUC_T、1000 例）



Source: Report ICPD 00694-1 [Figure 37]

図 17:　　ブレンソカチブの全身曝露量に対する PK 共変量の影響（25 mg でシミュレーションした C_{max}、1000 例）



Source: Report ICPD 00694-1 [Figure 38]

最終 PPK モデル及び確立された E-R 関係を用いて、ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg の QD 投与を受ける仮想上の患者について、PEx の年間発生率、最初の PEx までの時間、FEV_1 のベースラインからの変化量及び過角化などの潜在的な臨床アウトカムをシミュレーションした。さらに、過角化の発現率に関する青少年患者と成人患者の潜在的な差を評価した。

仮想上の NCFBE 患者集団におけるモデルシミュレーションによる定常状態での AUC_τは、中央値を基にした PPK 解析の値よりもわずかに低かった（10 mg で 11%、25 mg で 4%）。これはおそらく PPK モデルの一般化によるものである。

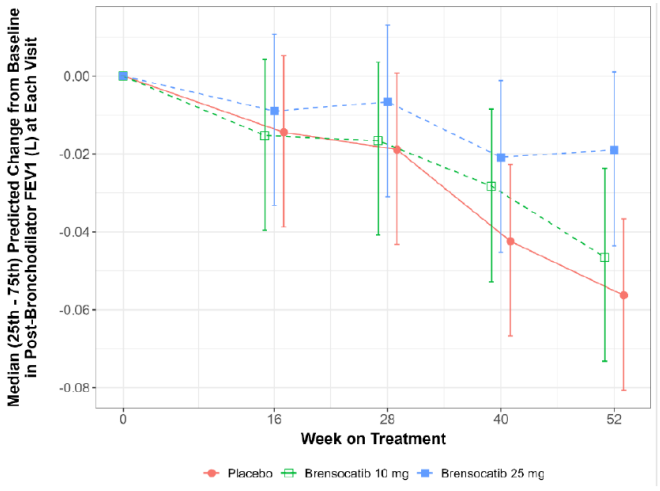
PEx の年間発生率の予測 GM（CV%）は、10 mg、25 mg 及びプラセボ群でそれぞれ 1.22（33.8）、1.09（31.2）及び 1.30（31.1）であった（報告書 ICPD 00694-1 [Table 32]）。年間発生率の分布は大きく重複するが、ブレンソカチブ 25 mg を投与した患者では明らかに発生率が低い傾向がみられた。シミュレーションデータから、PEx が発生しない確率及び最初の PEx までの時間（表 26）に関して、10 mg 及びプラセボと比較して、25 mg が有効であることが示された。シミュレーションでは、25 mg の QD 投与では、10 mg 及びプラセボと比較して気管支拡張薬投与後の FEV_1 の低下の程度がかなり低いことが示された（図 18）。

表 26: 呼吸器疾患増悪が発生しない確率及び最初の呼吸器疾患増悪までの期間のシミュレーションの要約

Treatment Group	Probability of Being Free of Pulmonary Exacerbations		Time to First Pulmonary Exacerbation (Weeks)[a]
	Through 6 Months	Through 1 Year	
Placebo	0.597 (0.404 - 0.707)	0.417 (0.215 - 0.555)	37 (29 - 50)
Brensocatib 10 mg	0.598 (0.360 - 0.755)	0.418 (0.177 - 0.621)	37 (27 - >52)
Brensocatib 25 mg	0.658 (0.480 - 0.755)	0.492 (0.288 - 0.621)	51 (38 - >52)

Source: Report ICPD 00694-1 [Table 33]
[a] These summary statistics represent the median (5th to 95th) of the median values for each hypothetical patient.

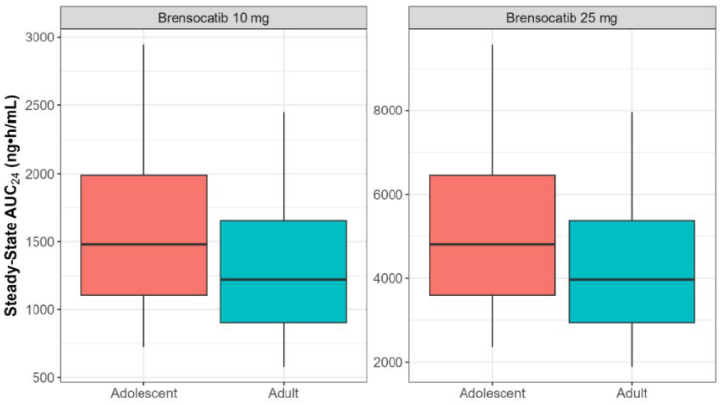
図 18: 仮想上の成人 NCFBE 患者集団における気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの経時的変化量のシミュレーション（最小二乗平均［± SE］）



Source: Report ICPD 00694-1 [Figure 57]

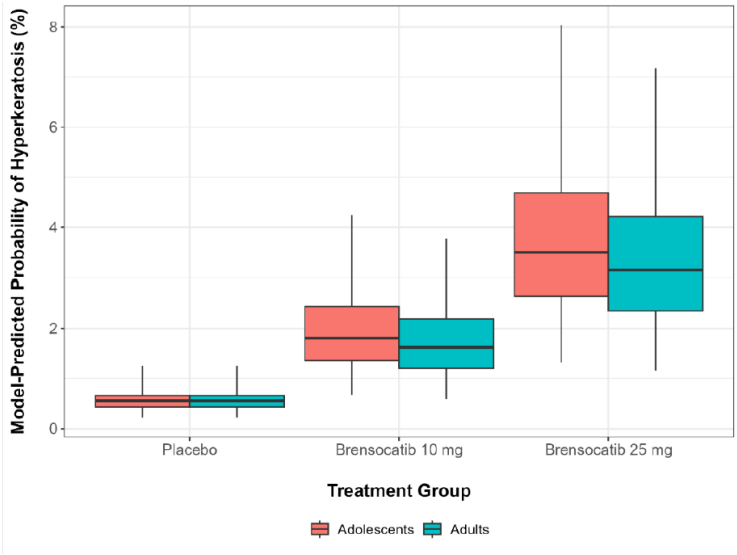
仮想上の青少年患者（3360 例）の PK 濃度プロファイル及び定常状態での AUC_τ をシミュレーションした（図 19）。青少年患者の AUC_τ の GM 値は、10 mg（1480 ng*h/mL）及び 25 mg（4810 ng*h/mL）であり、成人患者［10 mg（1220 ng*h/mL）及び 25 mg（3950 ng*h/mL）］よりもわずかに高かった。このモデルから、2 つの年齢層における過角化の確率は同程度であると予測された（図 20）。過角化の予測される発現率の幾何平均値は、25 mg では成人患者 3.01%、青少年患者 3.36%であり、10 mg（成人：1.55%、青少年：1.73%）及びプラセボ（成人：0.520%、青少年：0.520%）と比較してわずかに高かった（差は約 1.5%）。このモデルから、軽度から中等度の過角化の発現率は、INS1007-301 試験で臨床的に観察されたデータ（10 mg 群で 1.4%、25 mg 群で 3.0%）と同程度であった。（Module 2.7.4 [1.3.2.1 項]）。

図 19: 仮想上の成人及び青少年 NCFBE 患者集団における定常状態での AUC_T のシミュレーション



Source: Report ICPD 00694-1 [Figure 61]

図 20:　成人及び青少年 NCFBE 患者集団の過角化の予測される発現率



Source: Report ICPD 00694-1 [Figure 62]

結論として、PPK 解析により複数の有意な PK 共変量が特定された。しかし、ブレンソカチブの全身曝露量に対する関連の程度は臨床的に意味のあるものではなく、用量調節の必要はないと考えられた。E-R 解析により、PEx の年間発生率、最初の PEx までの時間、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などの臨床アウトカムにおいて AUC の閾値の影響が観察された。定常状態での AUC_τ と軽度から中等度の過角化との間に E-R 関係が認められたが、発現率は低く、成人患者集団と青少年患者集団で同程度（約 3%）と予測された。

E-R 関係及びモデルに基づいたシミュレーションにより、ブレンソカチブ 10 mg の QD 投与と比較して、軽度から中等度の過角化のリスクの軽微な上昇を伴うものの、予測された有効性の改善に基づき、ブレンソカチブ 25 mg の QD 投与が至適用量として選択された。

2.8.3.　報告書 ICPD 00664-1

経口液剤と第 II 相試験用錠剤の相対 BA 及び生物学的同等性（BE）を PPK モデリングを用いて評価した（報告書 ICPD 00664-1）。結果及び結論は Module 2.7.1 [2.11 項]に要約する。

2.8.4.　報告書 ICPD 00750-1

PPK モデリングを用いて、第 II 相試験用と第 III 相試験用の錠剤間の相対 BA 及び BE を評価した（報告書 ICPD 00750-1）。結果及び結論は、Module 2.7.1 [2.12 項]に記載する。

2.8.5.　報告書 IMD/1/B

報告書 IMD/1/B に記載された試験の目的は、生理学的薬物速度論（PBPK）モデリングを用いて、CYP3A 及び Pgp 修飾薬とブレンソカチブ（被相互作用薬）の DDI の可能性並びにブレンソカチブ（相互作用薬）の、CYP3A4 の誘導剤及び MATE の阻害剤としての DDI の可能性を評価することであった。

PBPK モデルは、D6190C00001 試験の *in vitro* での生理化学、代謝、透過性（報告書 IMD/1/B [Table 5]）及び *in vivo* での単回投与時の PK データに基づいて構築された。腸管の Pgp の寄与及び CYP3A による代謝の割合（fm_{CYP3A}）は *in vitro* での代謝データから得られ、D6190C00003 試験の相互作用データを用いてさらに最適化した。最終 PBPK モデルに基づき、ブレンソカチブの被相互作用薬又は相互作用薬としての薬物相互作用について可能性が予測された。さらに、ブレンソカチブの経口吸収に対する用量依存性及び胃内 pH の影響を評価した。

PBPK モデリング

構築した PBPK モデルは、3 つの構成要素、すなわちブレンソカチブの分解、溶解、沈殿、透過、腸管壁を介した透過及び消化管内での代謝、阻害及び誘導による酵素動態の変化、並びに健康被験者における体内動態を説明する高度溶解・吸収・代謝（ADAM）モデルで構成された。単回及び QD 投与後の臨床 PK プロファイルのシミュレーションにより、最終モデルの予測可能性を検討した。DDI の影響に関するモデルの予測可能性は、D6190C00003 試験のシミュレーション及び観察されたベラパミルのデータの同等性により検証した。

健康被験者に対して 10 ～ 65 mg を単回及び反復経口投与したときのブレンソカチブのシミュレーションによる PK プロファイル、AUC_{∞}及び C_{max} は、実測値と合理的に一致していた（D6190C00001 試験と比較して、すべて 1.5 倍以内、ほとんどが 1.25 倍以内）。イトラコナゾール及びベラパミルをブレンソカチブの単回投与と併用したときの AUC_{∞}及び C_{max} の GMR は、D6190C00003 試験の測定値と一致していた（AUC_{∞}比は 1.25 倍以内）。

DDI の予測

PBPK モデルを用いて、健康被験者にブレンソカチブ 25 mg を単回投与したときのリファンピシン（強力な CYP3A 及び Pgp 誘導剤）及びエファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）との相互作用の可能性を予測した。ブレンソカチブをリファンピシン 600 mg の QD 投与と併用した場合、ブレンソカチブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 10%及び 40%低下すると予測された（報告書 IMD/1/B [Table 14]）。AUC 及び C_{max} の低下における Pgp の寄与率は約 10%と予測された（報告書 IMD/1/B [Table 15]）。ブレンソカチブをエファビレンツ 600 mg の QD 投与と併用した場合、ブレンソカチブの AUC は低下（25%未満）するが、C_{max} は変化しなかった（報告書 IMD/1/B [Table 16]）。

PBPK モデルを用いて、CYP3A 活性の誘導又は MATE トランスポーターの阻害に対するブレンソカチブの DDI の影響も予測した。高感度の CYP3A4 のプローブ基質（ミダゾラム 5 mg）をブレンソカチブ 65 mg の QD 投与と併用したところ、ミダゾラムの予測される C_{max} 及び AUC はあまり変化しなかった（表 27）。MATE の基質（メトホルミン 500 mg）をブレンソカチブ 65 mg の QD 投与と併用したところ、メトホルミンの予測される C_{max} 及び AUC に影響はなかった（表 28）。すべてのシミュレーションは定常状態で実施した。

In vitro での CYP3A 誘導データ［最大誘導能（Ind_{max}）：1.75 倍、最大誘導能の 50%に達する誘導剤の濃度（$IndC_{50}$）：3.1 μM］並びに MATE1 及び MATE-2K トランスポーターの IC_{50}（それ

ぞれ 5.75 及び 7.65 μM）を予測に適用した。最大 CYP3A 誘導を 10 倍、最大 MATE 阻害を 5 倍と仮定した感度分析では、ミダゾラムの曝露量は減少（約 30%）し、メトホルミンの曝露量は増加（5%未満）する可能性が高かった。これらのデータから、ブレンソカチブの 65 mg 以下の投与では、CYP3A 及び MATE トランスポーターの高感度基質と臨床的に意義のある DDI を起こす可能性は低いことが示された。モデルにより予測されたブレンソカチブの AUC に対するリファンピシンの影響は、INS1007-106 試験で認められた影響と同程度であった。

表 27:　ブレンソカチブ 65 mg の QD 投与との併用下又は非併用下でのミダゾラム 5 mg 経口投与後の C_{max} 及び AUC のシミュレーション

	Midazolam		Midazolam + Brensocatib		GMR	
	AUC_∞ (nM*h)	**C_{max} (nM)**	**AUC_∞ (nM*h)**	**C_{max} (nM)**	**AUC_∞**	**C_{max}**
Geometric mean	170	59.4	161	56.8	0.949	0.956
90% CI – lower	150	53.0	142	50.6	0.942	0.950
90% CI – upper	193	66.6	183	63.7	0.955	0.962

Source: Report IMD/1/B [Table 18]

表 28:　ブレンソカチブ 65 mg の QD 投与との併用下又は非併用下でのメトホルミン 500 mg 経口投与後の C_{max} 及び AUC のシミュレーション

	Metformin		Metformin + Brensocatib		GMR	
	AUC_∞ (nM*h)	**C_{max} (nM)**	**$AUC\infty$ (nM*h)**	**C_{max} (nM)**	**AUC_∞**	**C_{max}**
Geometric mean	49782	7072	50002	7089	1.00	1.00

Source: Report IMD/1/B [Table 19]

ブレンソカチブの経口吸収に対する胃内 pH の影響

胃内 pH 上昇の影響に関するモデリング評価は Module 2.7.1 [2.13 項]に示す。

2.9.　チオシアン酸塩評価試験の要約

マスバランス及び代謝プロファイリング試験（INS1007-103 試験）では、［^{14}C］標識ブレンソカチブ 40 mg（100 μCi）の単回経口投与後に、健康被験者で主要な循環代謝物である M8（チオシアン酸塩）が検出された。チオシアン酸塩は内因性かつ一般に安全とみなされている（GRAS）化合物であり（GRAS Notification Sodium Thiocyanate, 2017）、血清中チオシアン酸塩の基準値の範囲は 3 ～ 15 μg/mL である（Prescribing Information for Sodium Nitroprusside）。NCFBE 患者、RI 又 HI 被験者及び健康被験者を対象に、ブレンソカチブ投与がチオシアン酸塩の全身曝露量に及ぼす影響を評価し、結果を本項に要約する。

VV-NC-000801 試験、VV-NC-000802 試験、VV-NC-000803 試験及び VV-NC-000892 試験では、それぞれ INS1007-201 試験、INS1007-102 試験、INS1007-104 試験パート 1 及び INS1007-105 試験から選択された臨床 PK 評価用検体を使用した。

チオシアン酸塩の血漿中濃度は、0.2 ～ 20 µg/mL の定量範囲で LC-MS/MS 法を用いて測定した。

INS1007-201 試験の 25 mg 群及びプラセボ群から得られた利用可能なすべての検体（0、2，8 時間、28 週間）、INS1007-102 試験及び INS1007-105 試験の全被験者から得られた投与前及び投与後の検体（0、3、8、12、24、48、72、144 及び 216 時間）、INS1007-104 試験のパート 1 コホート 2 から得られた投与前及び投与後の検体（0、3、6、12、16、24、36、48 及び 72 時間）を含む、106 例から得られた計 778 件の血漿中 PK 評価用検体を解析した。

チオシアン酸塩の曝露に対するブレンソカチブ投与の臨床的意義は、濃度のベースラインからの変化量に基づいて評価した。

要約すると、4 本の臨床試験から得られたチオシアン酸塩のデータは一貫しており、NCFBE 患者、RI 及び HI 被験者、並びに健康被験者において、ブレンソカチブ 25 mg の反復 QD 投与又は 120 mg までの単回投与はチオシアン酸塩の曝露量に影響を及ぼさないことが示された（表 29）。測定されたチオシアン酸塩の濃度はすべて基準値の範囲内であり、主に内因性であった。

表 29: ブレンソカチブを単回及び反復 QD 投与したときの被験者のチオシアン酸塩の血漿中濃度

Population	Dose (Regimen)	Number of Participants	Number of Samples	Statistical Descriptive	Measured Concentration (µg/mL)	Change from Baseline- (µg/mL)
RI and healthy [a] (INS1007-102)	25 mg (Single Dose)	28	252	Mean (min, max)	2.36-2.93 (0.274,7.99)	-0.261–0.0169 (-2.19, 1.61)
Healthy (INS1007-104, Part 1)	120 mg (Single Dose)	6	54	Mean (min, max)	1.83 (0.72, 3.43)	-0.157 (-1.75, 0.238)
	Placebo (Single Dose)	2	18	Mean (min, max)	3.83 (2.65, 5.42)	-0.320 (-1.41, 0.487)
HI and healthy [a] (INS1007-105)	25 mg (Single Dose)	27	239	Mean (min, max)	0.836-1.35 (BLQ, 5.83)	-0.102-0.0429 (-1.48, 1.16)
NCFBE (INS1007-201)	25 mg (QD)	26	125	Mean (min, max)	2.00 (0.39, 6.52)	-0.67 (-5.4, 2.1)
	Placebo (QD)	17	90	Mean (min, max)	1.89 (0.19, 7.90)	0.17 (-1.9, 5.3)

Source: Study VV-NC-000802 [Table 1], Study VV-NC-000803 [Table 1], Study VV-NC-000892 [Table 1], and Study VV-NC-000801 [Table 1]

[a] Presented mean data are group means from organ impairment cohorts (mild, moderate, severe) and healthy control.

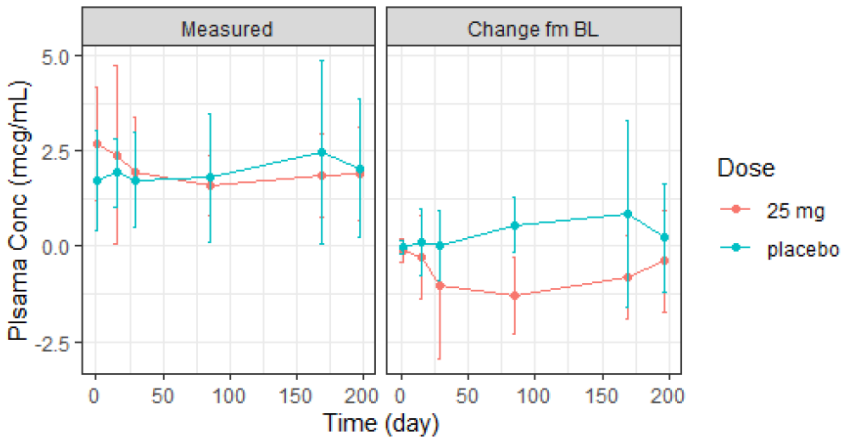
2.9.1. VV-NC-000801 試験

VV-NC-000801 試験（INS1007-201 試験）では、ブレンソカチブ 25 mg 又はプラセボを QD 投与したとき、NCFBE を有する被験者のチオシアン酸塩の血漿中濃度は 24 週間の投与期間を通してほぼ一貫していた（図 21）。血漿中のチオシアン酸塩の平均濃度は、ブレンソカチブ 25 mg

群とプラセボ群で同程度であった（表 29）。ブレンソカチブ群及びプラセボ群におけるチオシアン酸塩の最高血漿中濃度は、それぞれ 6.52 µg/mL 及び 7.90 µg/mL であり、いずれも基準値の上限（15 µg/mL）を上回らなかった。チオシアン酸塩の血漿中濃度が 5 µg/mL 超であった被験者は 5 例であり、その内訳はブレンソカチブ群の 2 例（ベースライン値はそれぞれ 4.57 µg/mL 及び 6.22 µg/mL、投与後の最高濃度は 6.52 µg/mL 及び 6.39 µg/mL）並びにプラセボ群の 3 例（5.6 ～ 7.9 µg/mL）であった。チオシアン酸塩の血清中濃度は食事及び喫煙の影響を受けることが知られている（GRAS Notification Sodium Thiocyanate, 2017）。

ベースライン値で補正した濃度は、プラセボ群においてブレンソカチブ群よりも概して高く、時間依存的な上昇は認められなかった。この結果から、ブレンソカチブの長期投与は NCFBE を有する被験者のチオシアン酸塩の曝露量に顕著な影響を及ぼさず、観察された濃度は主に内因性のチオシアン酸塩であることが示された。

図 21:　ブレンソカチブ 25 mg 又はプラセボを QD で 24 週間投与したときの NCFBE を有する被験者におけるチオシアン酸塩の平均（±SD）血漿中濃度プロファイル



Source: Study VV-NC-000801 [Figure 1]
fm BL = from baseline.

2.9.2.　VV-NC-000802 試験

VV-NC-000802 試験（INS1007-102 試験）では、軽度、中等度及び重度の RI 被験者並びに健康被験者に対してブレンソカチブ 25 mg を単回投与したときのチオシアン酸塩の血漿中濃度は 7.99 µg/mL 以下であった（VV-NC-000802 試験の報告書 [Figure 1]）。チオシアン酸塩の血漿中濃度は経時的に一貫しており、コホート間で同程度であり、各コホート及び各時点の血漿中濃度の平均値は 2.36 ～ 2.93 µg/mL（範囲：0.274 ～ 7.99 µg/mL）であった（表 29）。ベースライン値で補正した全コホートの濃度は 0 前後で変動した（–0.261 ～ 0.0169 µg/mL）。チオシアン酸塩の濃度に時間依存的な変化がなく、濃度のベースラインからの変化量はほぼ 0 であったことから、観察されたチオシアン酸塩の血漿中濃度がブレンソカチブ投与の影響を受けていないことが示された。

2.9.3. VV-NC-000803 試験

VV-NC-000803 試験（INS1007-104 試験、パート 1）では、ブレンソカチブ 120 mg 又はプラセボの単回経口投与後、健康被験者におけるチオシアン酸塩の平均血漿中濃度は 1.83 ～ 3.83 µg/mL（範囲：0.72 ～ 5.42 µg/mL）であり、すべての被験者及び時点で基準値の範囲内であった（VV-NC-000803 試験の報告書 [Figure 1]及び表 29）。プラセボ群のチオシアン酸塩の濃度は、ブレンソカチブ群の濃度よりも概して高かった。ベースライン値で補正した濃度データから、投与後のチオシアン酸塩の濃度はベースラインの濃度と同程度で、群間でも同程度であり、ブレンソカチブ 120 mg の単回投与はチオシアン酸塩の血漿中濃度に顕著な影響を及ぼさなかった。

2.9.4. VV-NC-000892 試験

VV-NC-000892 試験（INS1007-105 試験）では、ブレンソカチブ 25 mg の単回経口投与後、軽度（Child-Pugh スコア 5 ～ 6）、中等度（Child-Pugh スコア 7 ～ 9）及び重度（Child-Pugh スコア 10 ～ 12）の HI 被験者、並びに健康被験者におけるチオシアン酸塩の平均血漿中濃度は 0.836 ～ 1.35 µg/mL（範囲：BLQ ～ 5.83 µg/mL）であり（表 29）、経時的に認められた傾向又は肝機能に関連する一貫した傾向は認められなかった（VV-NC-000892 試験の報告書 [Figure 1]）。チオシアン酸塩の濃度のベースラインからの変化量はわずかであり、ほぼ 0 であった。この結果から、ブレンソカチブ 25 mg は、肝機能が正常な被験者又は HI 被験者におけるチオシアン酸塩の全身曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

12 本の完了した臨床試験の主な PK 結果を 2 項に要約する。

3.1. ベースラインの人口統計学的特性の要約

ベースラインの人口統計学的データ（表 30）より、平均年齢が 66.7 歳であった INS1007-102 試験、56.8 歳であった INS1007-105 試験、64.1 歳であった INS1007-201 試験及び 60.2 歳であった INS1007-301 試験を除き、被験者の平均年齢は 29.2 ～ 44.0 歳の範囲であった。非日本人集団では、体重は 68.5 ～ 87.9 kg の範囲で一貫しており、日本人集団［INS1007-101 試験のパート A 及びパート B でそれぞれ 62.4 kg 及び 63.4 kg、並びに INS1007-301 試験のブレンソカチブ 10 mg 群、25 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 55.5 kg、56.1 kg、及び 54.3 kg］よりも高かった。平均 BMI は、マスバランス試験（約 28 kg/m^2）及び RI／HI 試験（約 29 kg/m^2）並びに日本人被験者（約 23 kg/m^2）を除き、試験全体で概ね一貫していた（約 25 ～ 26 kg/m^2）。第 I 相試験及び INS1007-211 試験では、男性と女性の被験者数が同数であった INS1007-102 試験を除き、ほとんどの被験者は男性であったが、INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験の多くの被験者は女性であった。被験者の多くが白人であり、各試験において他の人種又は民族の被験者は少なかった。

表 30: 臨床試験の被験者のベースライン時における人口統計学的特性の要約

Study	Total Participants (n)	Age (Years) [a]	Weight (kg) [a]	BMI (kg/m^2) [a]	Sex (n of Male)	Race and Ethnicity (n)
D6190C00001	Part 1: 30, Part 2: 24	29.2 (7.1), 34.8 (8.1)	76.4 (9.2), 80.1 (10.6)	24.2 (2.4), 25.4 (2.8)	30, 24	Parts 1 & 2: W: 42 (3 HSP), BLK: 5, AS: 4, Other: 3
D6190C00003	15	33 (12)	81.9 (11.2)	25.7 (2.4)	15	W: 7 (0 HSP), BLK: 3, AS: 3, Other: 2
INS1007-101, Caucasian	Part A: 30, Part B: 10	39.2 (7.7), 36.6 (9.6)	73.1 (10.2), 73.9 (10.5)	25.7 (2.5), 25.2 (3.6)	15, 7	W: 30 (15 HSP), W: 10 (3 HSP)
INS1007-101, Japanese	Part A: 32, Part B: 10	35.6 (7.0), 35.0 (10.4)	62.4 (9.8), 63.4 (11.3)	22.9 (2.7), 22.8 (2.9)	15, 6	JAN: 32, 10
INS1007-102	28	66.7 (8.7)	83.2 (9.8)	28.8 (3.4)	14	W: 21 (7 HSP), BLK: 7
INS1007-103	7	41.3 (8.0)	87.4 (14.3)	27.6 (3.4)	7	W: 4 (0 HSP), BLK: 2, Other: 1
INS1007-104	Part 1: 16, Part 2: 32	43.4 (14.2), 39.6 (12.8)	75.9 (12.7), 77.9 (10.5)	25.0 (3.2), 25.8 (3.2)	11, 21	Parts 1 & 2: W: 29 (7 HSP), BLK: 18, AS: 1
INS1007-105	27	56.8 (9.7)	87.9 (18.5)	29.3 (4.5)	20	W: 23 (14 HSP), BLK: 3, Other: 1
INS1007-106	Part 1: 16, Part 2: 16	37.2 (10.1), 41.6 (10.5)	75.9 (11.6), 74.5 (11.2)	25.1 (3.0), 25.8 (2.4)	12, 10	Parts 1 & 2: W: 15 (10 HSP), BLK:13, Other: 4
INS1007-109	22	44.0 (12.1)	80.5 (10.5)	26.3 (2.2)	20	W: 10 (3 HSP), BLK: 9, AS: 1, Other: 2
INS1007-110	Solution and tablet: 24	40.3 (13.0)	74.6 (11.8)	25.6 (2.5)	12	W: 18 (9 HSP), BLK: 4, AS: 2
INS1007-201	256	64.1 (12.3)	71.3 (17.5)	25.9 (5.5)	82	W: 225 (6 HSP), BLK: 4, AS: 23, Other: 4
INS1007-211	29	37.9 (14.6)	72.5 (16.0)	25.3 (4.7)	18	W: 26 (4 HSP), BLK: 1, AS: 1, Not reported: 1
INS1007-301	1721	60.2 (15.7)	68.5 (16.0)	25.3 (5.17)	614	W: 1266 (511 HSP), BLK: 10, AS: 191 (87 JAN), Other or not reported: 254

Source: Study D6190C00001 [Table 14.1.2.1], [Table 14.1.3.1], [Table 14.1.2.3], and [Table 14.1.3.3], Study D6190C00003 [Table 14.1.2] and [Table 14.1.3], Study INS1007-101 [Table 14.1.3.1] and [Table 14.1.3.2], Study INS1007-102 [Table 14.1.2], Study INS1007-103 [Table 14.1.2], Study INS1007-104 [Table 14.1.2a] and [Table 14.1.2b], Study INS1007-105 [Table 14.1.2], Study INS1007-106 [Table 14.1.2a] and [Table 14.1.2b], Study INS1007-109 [Table 14.1.2], INS1007-110 [Table 14.1.2], Study INS1007-201 [Table 14.1.3.1.1], Study INS1007-211 [Table 16.2.4.1-2], and Study INS1007-301 [Table 16.2.4.1-1a], and [Table 16.2.4.1-1h]

[a] Mean (SD) presented for age, weight and BMI.

Note: Data for Study D6190C00001 based on all participants, data for Studies D6190C00003, INS1007-101, INS1007-102, INS1007-103, INS1007-104, INS1007-105, INS1007-106, INS1007-109, and INS1007-211 based on the safety analysis set or safety population, and data from Studies INS1007-201 and INS1007-301 based on the ITT analysis set or ITT population.

AS = Asian, BLK = Black or African American, HSP = Hispanic or Latino, JAN = Japanese, Other = American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, multiple races, or unidentified, W = White.

3.2. 薬物動態特性の要約

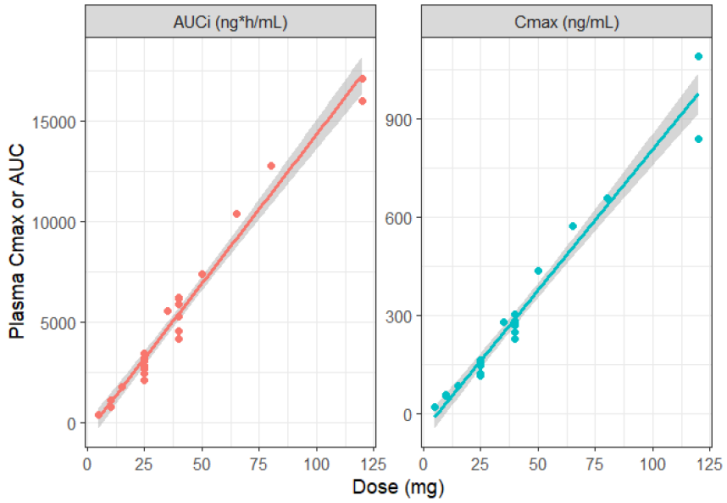
健康被験者を対象に 5 ～ 120 mg を単回経口投与後又は 10 ～ 40 mg を QD で最長 28 日間反復投与後のブレンソカチブの PK を評価した。NCFBE を有する被験者に 10 mg 及び 25 mg を QD で 24 ～ 52 週間投与した場合、並びに CF を有する被験者に 10 mg、25 mg 及び 40 mg を QD で 4 週間投与した場合のブレンソカチブの PK も評価した。

3.2.1. 吸収

C_{max} 及び AUC_{∞} の用量線形性

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（図 22）。C_{max}/D 及び AUC_{∞}/D は、それぞれ 4.26 ～ 9.08 ng/mL/mg 及び 74.8 ～ 160 ng*h/mL/mg であった（Module 2.7.1 [表 16]）。25 mg 以下の用量では、C_{max}/D 及び AUC_{∞}/D はそれぞれ 5.66 ng/mL/mg 及び 108 ng*h/mL/mg であり、高用量の 40 mg（それぞれ 7.45 ng/mL/mg 及び 141 ng*h/mL）よりもわずかに低かった。被験者間変動、ブレンソカチブの吸収における Pgp の関与、及びトランスポーターの飽和状態により、低用量における C_{max}/D 及び AUC_{∞}/D の低下が説明できる。

図 22: 健康被験者に 5 ～ 120 mg を単回経口投与したときのブレンソカチブの C_{max} 及び AUC_{∞} の用量線形性



Source: Module 2.7.1 [Table 16]
Note: Symbols denote group means from individual studies (dots) linear regression model (lines) and its 90% confidence intervals (shaded areas); correlation coefficient (R^2) = 0.965 for C_{max} and 0.973 for AUC_{∞}.

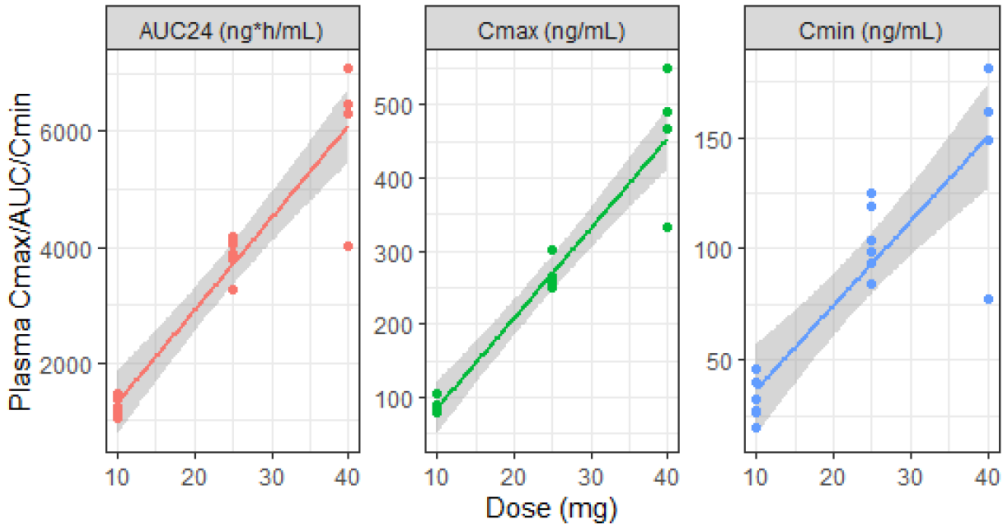
D6190C00001、INS1007-101、INS1007-201、INS1007-211 及び INS1007-301 試験を含む 5 試験で、QD での反復投与時の PK を評価した。これらの試験全体の T_{max} の中央値（0.75 ～ 2.9 時間）は、単回投与後（0.5 ～ 2.0 時間）と同程度であった。定常状態での C_{max}、AUC_{τ} 及び C_{min} は、各用量レベルにおいて試験間で概ね同程度であった（表 31）。10 ～ 40 mg では、C_{max} 及び AUC_{τ} は用量線形性を示したが、C_{min} のデータには大きなばらつきがあった（図 23）。

表 31: 健康被験者、NCFBE 及び CF を有する被験者に対してブレンソカチブを反復 QD 投与したときの定常状態における全身曝露量の平均値

Study Number (Population)	**Brensocatib Dose**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{τ} (ng*h/mL)**	**C_{min}/C_{trough} (ng/mL)**
D6190C00001 (Healthy)	10 (n = 6), 25 (n = 7), 40 mg (n = 10)	106, 254, 550	1252, 3257, 7085	32.5, 84.2, 181
INS1007-101 (Healthy)	Caucasian: 10, 25, 40 mg (n = 8/dose)	89.5, 265, 467	1185, 3873, 6466	26.3, 93.9, 149
	Japanese: 10 (n = 8), 25 (n = 8), 40 mg (n = 7)	80.5, 301, 334	1051, 4166, 4008	19.6, 98.8, 77.5
INS1007-201 [a] (NCFBE)	10 (n = 75), 25 mg (n = 82)	85.3, 254	1460, 4170	C_{min}: 45.7, 125 C_{trough}: 58.4-66.0, 132-191
INS1007-211 (CF)	10 (n = 8), 25 (n = 7), 40 mg (n = 8)	90.1, 249, 490	1100, 3800, 6320 [b]	27.2, 104 [c], 162
INS1007-301 [a] (NCFBE, adult)	10 (n = 288), 25 mg (n = 307)	85.4, 259	1360, 4060	C_{min}: 40.0, 119 C_{trough}: 45.2-57.5, 119-157

Source: Study INS1007-101 [Table 14.2.2.2] and Section 2 表 3, 表 4, 表 17, 表 19, 表 21, and 表 24
[a] C_{max}, AUC, and C_{min} were derived from population PK analyses.
[b] n = 7.
[c] n = 8.

図 23: 健康被験者、NCFBE 及び CF を有する被験者に対してブレンソカチブ 10、25 及び 40 mg を反復 QD 投与したときの定常状態における C_{max}、AUC_{τ} 及び C_{min} の用量線形性



Source: Section 3 表 31
Note: Symbols denote group means from individual studies (dots) linear regression model (lines) and its 90% confidence intervals (shaded areas); correlation coefficient (R^2) = 0.889 for AUC_{24} (AUC_{τ}), 0.917 for C_{max}, and 0.779 for C_{min}.

要約すると、定常状態でのブレンソカチブの曝露は用量依存的であり、健康被験者、NCFBE及びCFを有する被験者において同程度であった。これは、疾患の状態がブレンソカチブの曝露量の被験者間変動に対するPK共変量ではないというPPKモデリングの結果と一致していた。

定常状態での薬剤の蓄積

健康被験者及びCFを有する被験者に10～40 mgを投与したときの定常状態での薬剤の蓄積は、C_{max}では平均約1.5倍（範囲：1.27～1.88）、AUC_{τ}では平均約2倍（範囲：1.38～2.48）であった（表32）。NCFBEを有する被験者では、INS1007-201試験のPKサブスタディの被験者から得られたC_{max}及びAUC_{0-8}の平均値に基づくと、特に10 mgで蓄積率が高い。INS1007-301試験では、Day 1のパラメータが利用できなかったため、C_{max}及びAUCの蓄積は測定しなかった。しかし、$t_{½}$の類似性に基づき、ブレンソカチブの全身曝露の蓄積率は、D6190C00001、INS1007-101、INS1007-201及びINS1007-211試験で認められた蓄積率と同程度であると考えられた。

表32:　ノンコンパートメント解析に基づくAUC_{τ}の蓄積率（$RAUC_{\tau}$）及びC_{max}の蓄積率（RC_{max}）の平均値（CV%）

Study	PK Parameter	10 mg	25 mg	40 mg
D6190C00001	$RAUC_{\tau}$ (n = 6 to 10/dose)	2.26 (20.2)	2.33 (20.7)	2.48 (18.3)
	RC_{max} (n = 6 to 10/dose)	1.80 (17.1)	1.67 (12.0)	1.88 (21.3)
INS1007-101, Caucasian	$RAUC_{\tau}$ (n = 8/dose)	1.94 (13.1)	2.19 (26.6)	1.95 (32.9)
	RC_{max} (n = 8/dose)	1.65 (14.4)	1.75 (30.7)	1.64 (50.5)
INS1007-101, Japanese	$RAUC_{\tau}$ (n = 7 to 8/dose)	1.67 (14.0)	2.10 (14.5)	1.60 (19.1)
	RC_{max} (n = 7 to 8/dose)	1.27 (24.0)	1.51 (20.2)	1.51 (23.9)
INS1007-201 [a]	$RAUC_{0-8}$ (n = 8 and 12 at 10 and 25 mg)	4.65	3.03	NA
	RC_{max} (n = 8 and 12 at 10 and 25 mg)	3.78	2.27	NA
INS1007-211	$RAUC_{\tau}$ (n = 7 to 8/dose)	1.38 (32.2)	2.26 (29.2)	1.81 (37.4)
	RC_{max} (n = 7 to 8/dose)	1.42 (22.6)	1.72 (38.9)	1.43 (25.5)

Source: Section 2 表 3, 表 4, 表 16, and 表 21
[a] Estimated based on the mean values in 表 16.

C_{max}及びAUCの被験者間変動

ブレンソカチブの曝露量の被験者間変動（表33）は低～中程度であり、すべての試験に組み入れられた被験者で概ね50%未満（範囲：10.4～51.5%）であった。NCFBEを有する被験者では、PPKモデルにより予測した定常状態でのC_{max}及びAUC_{τ}に基づく被験者間変動は26.3～50.9%であった（報告書ICPD 00694-1）。INS1007-201試験におけるDay 1のC_{max}で高いCV%がみられたのは、検体採取許容期間が広いことに起因する可能性があった。

表 33: ブレンソカチブを単回及び反復 QD 投与したときの C_{max} 及び AUC の個体間変動（CV%）

Study	Dose (mg) (n)	Single Dose		Steady-State	
		C_{max} (%)	AUC_{∞} (%)	C_{max} (%)	AUC_{τ} (%)
D6190C00001, Part 1	5, 15, 35, 50, 65 (6/dose)	36.9, 16.6, 27.6, 11.8, 24.6	36.7, 10.6, 18.8, 23.6, 22.0	NA	NA
D6190C00001, Part 2	Day 1: 10 (6), 25 (8), and 40 (10) and Day 21: 10 (6) or Day 28: 25 (7), 40 (10)	18.1, 18.7, 36.3	NA	23.8, 14.8, 33.9	35.6, 28.4, 39.3
D6190C00003	25 (15, brensocatib alone)	23.9	34.0	NA	NA
INS1007-101, Caucasian	Part A: 10, 25, 40 (8/dose)	26.5, 38.3, 38.6	19.6, 17.6, 12.9	17.8, 30.2, 29.5	14.3, 38.7, 30.8
INS1007-101, Japanese	Part A: 10 (8), 25 (9 on Day 1 and 8 on Day 30), 40 (8 on Day 1 and 7 on Day 30)	16.8, 31.0, 30.1	46.8, 35.5, 45.0	22.8, 34.1, 30.9	36.1, 39.7, 44.8
INS1007-102	25 in mild, moderate, and severe RI (6/group) and healthy control (10)	43.7, 26.7, 20.3, 24.6	31.7, 31.2, 35.7, 20.6	NA	NA
INS1007-104	Part 1: 80 (6), 120 (6) Part 2: 40 (26), 120 (32)	Part 1: 41.3, 28.1 Part 2: 31.3, 36.0	Part 1: 39.8, 22.5 Part 2: 34.9, 40.0	NA	NA
INS1007-105	25 in mild, moderate, and severe HI (6/group) and healthy control (9)	21.6, 37.0, 51.5, 40.7	16.2, 10.4, 38.2, 47.7	NA	NA
INS1007-106	25 (16, 16 for Part 1 and Part 2, brensocatib alone)	39.2, 26.6	34.0, 32.6	NA	NA
INS1007-109	25 (22, brensocatib alone)	44.6	48.5	NA	NA
INS1007-110	25 (24, for solution and tablet)	27.8, 31.4	35.4, 36.7	NA	NA
INS1007-201 [a]	Day 1: 10 (8), 25 (12); QD: 10 (75), 25 (82)	110, 79.9	NA	26.7, 26.3	32.4, 35.9
INS1007-211	Day 1: 10, 25 and 40 (8/dose); Day 28: 10 (8), 25 (7) and 40 (8)	45.4, 24.1, 17.5	NA	31.0, 40.2, 30.0	35.2, 33.3, 35.1 [b]
INS1007-301, adult [a]	QD: 10 (288), 25 (307)	NA	NA	32.5, 31.2	40.9, 38.9
INS1007-301, adolescent [a]	QD: 10 (15), 25 (16)	NA	NA	31.2, 36.7	39.6, 50.9

Source: Section 2 表 2, 表 3, 表 4, 表 7, 表 8, 表 10, 表 12, 表 14, 表 16, 表 21, 表 24 and INS1007-110 [Table 14.2.1.2]

[a] Population PK model predicted (ICPD 00694-1).

[b] n = 7.

3.2.2. 分布

In vitro でのデータから、ブレンソカチブはヒト血漿蛋白と中程度に結合し（結合率は87.2%）、ヒト肝細胞でのインキュベーション後の血漿蛋白への共有結合は無視できることが示された。

INS1007-105 試験では、軽度（Child-Pugh スコア 5 ～ 6）、中等度（Child-Pugh スコア 7 ～ 9）及び重度（Child-Pugh スコア 10 ～ 12）の HI 被験者におけるブレンソカチブの f_{unb} はそれぞれ 16.9%、19.7%及び 26.9%であったのに対し、健康被験者では 17.8%（すなわち、結合率は82.2%）であった。f_{unb} は被験者の血清中アルブミン濃度との相関が強いことから、ブレンソカチブは主にアルブミンに結合することが示唆された。

INS1007-103 試験の総放射能データに基づくと、［^{14}C］標識ブレンソカチブの全血／血漿比は 0.716 であり、血球への結合は有意でないことが示唆された。

健康被験者では、V_d/F の平均値は 216 ～ 413 L の範囲であり、NCFBE 及び CF を有する被験者の値と同程度であった（表 34）。重度の RI 又は HI 被験者では、V_d/F が高かった。V_d/F 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。

表 34: 臨床試験の被験者における平均分布容積の要約

Study	**Dose (mg) (n)**	**Single Dose V_d/F (L)**	**Steady-State V_d/F (L)**
D6190C00001	Single dose (Part 1): 5, 15, 35, 50, 65 (6/dose) QD (Part 2): 10 (6), 25 (8), 40 (10)	385, 319, 216, 237, 231	312, 393 [a], 270
D6190C00003	25 (15, brensocatib alone)	297	NA
INS1007-101, Caucasian	Part A: 10, 25, 40 (8/dose)	ND	349, 315, 228
INS1007-101, Japanese	Part A: 10 (8), 25 (9 on Day 1 and 8 on Day 30), 40 (8 on Day 1 and 7 on Day 30)	ND	329, 223, 355
INS1007-102	25 in mild, moderate, and severe RI (6/group) and healthy control (10)	397, 359, 492, 411	NA
INS1007-104	Part 1: 80 (6), 120 (6) Part 2: 40 (26), 120 (32)	Part 1: 243, 231; Part 2: 301, 267	NA
INS1007-105	25 in mild, moderate, and severe HI (6/group) and healthy control (9)	353, 396, 515, 413	NA
INS1007-106	25 (16 and 16 for Part 1 and Part 2, brensocatib alone)	314, 296	NA
INS1007-109	25 (22, brensocatib alone)	370	NA
INS1007-110	25 (24, solution and tablet)	357, 372	NA
INS1007-201 [b]	QD: 10 (75), 25 (82)	NA	138, 138
INS1007-211	Day 1: 10, 25 and 40 (8/dose); Day 28 10 (8), 25 (7) and 40(8)	NA	423, 332, 398 [a]
INS1007-301, adult [b]	QD: 10 (288), 25 (307)	NA	126, 131
INS1007-301,	QD: 10 (15), 25 (16)	NA	83.6, 71.3

Study	Dose (mg) (n)	Single Dose V_d/F (L)	Steady-State V_d/F (L)
adolescent [b]			

Source: Section 2 表 2, 表 3, 表 4, 表 7, 表 8, 表 10, 表 12, 表 14, 表 21, 表 24 and INS1007-110 [Table 14.2.1.2]
[a] n = 7.
[b] Population PK model predicted (ICPD 00694-1).

3.2.3. 代謝

ヒト肝細胞ではブレンソカチブは安定しており、数種類の代謝物が少量（総放射能の 1%未満）検出された。ブレンソカチブは主に CYP3A4/5（97%）により代謝され、程度は低いが CYP2C8（2%）及び CYP2D6（1%）によっても代謝された。

健康被験者（INS1007-103 試験）では、ブレンソカチブは主に酸化、加水分解、酸化的脱アルキル化、硫化及びカルバモイルグルクロン酸抱合を介して中程度に代謝された。血漿、尿及び糞中の 27 種類の定量可能な代謝物のうち、尿及び糞中の代謝物はいずれも主な代謝物とはみなされなかった（それぞれ用量の 10%未満）。代謝物のうち 6 種類が血漿中で検出された。その内訳は微量代謝物 5 種類（それぞれ総 AUC の 0.5%未満）及び主な代謝物である M8（チオシアン酸塩、非内因性化合物）1 種類で、C_{max} は 107 ng-eq/g、AUC は 21384 ng-eq*h/g（総 AUC の 51%）、推定 $t_{½}$は 7 ～ 8 日であった。

INS1007-102 試験（RI 被験者及び健康被験者に 25 mg を投与）、INS1007-104 試験（健康被験者に 120 mg 又はプラセボを投与）、INS1007-105 試験（HI 被験者及び健康被験者に 25 mg を投与）及び INS1007-201 試験（NCFBE を有する被験者に 25 mg 又はプラセボを投与）から選択された PK 評価用検体を用いて、ブレンソカチブがチオシアン酸塩の曝露量に及ぼす影響を評価した。その結果、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、ブレンソカチブは内因性のチオシアン酸塩の濃度に影響を及ぼさないことが示された。

3.2.4. 排泄

健康被験者ではブレンソカチブは中程度の速度で消失した。健康被験者における単回投与後のブレンソカチブの CL/F の平均値は、5 mg（14.2 L/h）を除き、概して 11 L/h 未満（範囲：6.4 ～ 10.7 L/h）であった（表 35）。INS1007-102 試験の健康被験者（39.1 時間）を除き、健康被験者における単回投与後の $t_{½}$は約 20 ～ 30 時間（範囲：18.8 ～ 30.3 時間）であった。健康被験者における定常状態での CL/F 及び $t_{½}$は単回投与後と同程度であり、ブレンソカチブの消失は時間に対して不変であることが示され、PPK 解析の結果により裏付けられた。NCFBE を有する被験者では、健康被験者と比較して CL/F が低く $t_{½}$が長かったが、CF を有する被験者の CL/F 及び $t_{½}$は健康被験者と概ね同程度であった。

尿中排泄は、D6190C00001 試験、INS1007-103 試験及び INS1007-105 試験の 3 試験で評価した。ブレンソカチブの 5 ～ 65 mg の単回投与後、投与量の 11% ～ 20%が未変化体として尿中に排泄された。QD での反復投与（10 ～ 40 mg）では、尿中排泄は 24 時間以内に 20.1% ～ 26.3%、48 時間以内に 31.4% ～ 38.0%であった。単回投与後の腎クリアランスは 1.43 ～ 1.73 L/h であり、定常状態では 1.51 ～ 1.62 L/h であり、CL/F の約 20%であった。

放射線標識した 40 mg の投与後、総放射能の 54.2%が尿中に排泄され、総放射能の 28.3%が糞中に排泄された。尿中及び糞中に排泄されたブレンソカチブの未変化体は、それぞれ投与量の 22.8%及び 2.41%であった。親化合物の尿中排泄データは、D6190C00001 試験と INS1007-103 試験間で一致していた。

表 35:　臨床試験から得られた CL/F 及び t½の平均値

Study	Dose (mg) (n)	Single Dose		Steady-State	
		CL/F (L/h)	t½ (h)	CL/F (L/h)	t½ (h)
D6190C00001	Single dose (Part 1): 5, 15, 35, 50, 65 (6/dose) QD (Part 2): 10 (6), 25 (8 on Day 1, 7 on Day 28), 40 (10)	14.2, 8.6, 6.4, 6.9, 6.4	20.0, 25.9, 23.8, 24.5, 25.5	8.79, 8.17, 6.58	25.9, 33.8, 30.0
D6190C00003	25 (15, brensocatib alone)	9.81	23.4	NA	NA
INS1007-101, Caucasian	Part A: 10, 25, 40 (8/dose)	ND	25.7, 24.5, 22.1	8.62, 7.63, 6.80	28.1, 28.7, 23.6
INS1007-101, Japanese	Part A: 10 (8), 25 (9 on Day 1 and 8 on Day 30), 40 (8 on Day 1 and 7 on Day 30)	ND	18.8, 21.7, 23.2	10.8, 6.89, 11.4	22.5, 23.3, 21.9
INS1007-102	25 in mild, moderate, and severe RI (6/group) and healthy control (10)	7.72, 6.09, 9.97, 7.43	37.0, 42.8, 36.3, 39.1	NA	NA
INS1007-104	Part 1: 80 (6), 120 (6) Part 2: 40 (26), 120 (32)	Part 1: 7.02, 7.15 Part 2: 9.31, 8.11	Part 1: 26.2, 23.6 Part 2: 24.3, 25.2	NA	NA
INS1007-105	25 in mild, moderate, and severe HI (6/group) and healthy control (9)	7.58, 9.83, 13.3, 10.7	31.4, 27.9, 28.5, 30.3	NA	NA
INS1007-106	25 (16 and 16 for Part 1 and Part 2, brensocatib alone)	8.24, 8.74	27.2, 25.3	NA	NA
INS1007-109	25 (22, brensocatib alone)	11.4	25.0	NA	NA
INS1007-110	25 (24, solution and tablet)	9.15, 9.46	29.7, 29.8	NA	NA
INS1007-201 [a]	QD: 10 (75), 25 (82)	NA	NA	2.58, 2.88	39.6, 35.7
INS1007-211	Day 1: 10, 25 and 40 (8/dose); Day 28: 10 (8), 25 (7) and 40 (7)	NA	NA	9.91, 7.17, 7.20	30.0, 33.1, 38.5
INS1007-301, adult [a]	QD: 10 (288), 25 (307)	NA	NA	2.81, 3.02	33.7, 32.6
INS1007-301, adolescent [a]	QD: 10 (15), 25 (16)	NA	NA	2.36, 2.07	27.8, 26.9

Source: Section 2 表 2, 表 3, 表 4, 表 7, 表 8, 表 10, 表 12, 表 14, 表 21, 表 24 and INS1007-110 [Table 14.2.1.2]
[a] Population PK model predicted (ICPD 00694-1).

3.2.5.　民族別の薬物動態

INS1007-101 試験のパート A では、日本人被験者と白人被験者間でブレンソカチブ 10 mg、25 mg 又は 40 mg を単回投与及び QD で 28 日間投与したときの PK の変動を評価した。パート B では、白人及び日本人の被験者を対象に、ブレンソカチブ 40 mg を単回投与したときの食事の影響を評価した。

Day 1 及び Day 30 のパート A の併合データに基づく統計解析から、ブレンソカチブの C_{max} 及び AUC は白人被験者と比較して、日本人被験者において概して低いことが示された（定常状態での C_{max} 及び AUC の差は 19%及び 26%）。定常状態での $t_{½}$は、日本人被験者では 21.9 ～ 23.3 時間、白人被験者では 23.6 ～ 28.7 時間であった。パート B では、C_{max}、AUC_{∞}及び $t_{½}$は日本人被験者と白人被験者で同程度であった。

PPK モデリングを用い、INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験の PK 濃度データに基づき、NCFBE を有する日本人（45 例）及び非日本人（738 例）の被験者における定常状態での PK パラメータを算出した（表 36）。非日本人被験者と比較して、日本人被験者の AUC、C_{max} 及び C_{min} は 25 mg では 27% ～ 30%高かったが、10 mg では同程度であった。T_{max} 及び $t_{½}$は両被験者間で同程度であった。

表 36: NCFBE を有する日本人及び非日本人の被験者における絶食条件下及び食事条件下でブレンソカチブを投与したときの定常状態での PK パラメータの幾何平均値（%CV） - 母集団 PK モデルで算出

	Non-Japanese Participants		Japanese Participants	
Parameter	**10 mg (n = 355)**	**25 mg (n = 383)**	**10 mg (n = 23)**	**25 mg (n = 22)**
AUC_{τ} (ng*h/mL)	1380 (39.0)	4080 (38.9)	1440 (46.0)	5250 (38.7)
C_{max} (ng/mL)	86.2 (31.8)	259 (31.6)	93.7 (35.8)	330 (29.7)
T_{max} (h)	1.20 (21.2)	1.22 (23.0)	1.19 (3.55)	1.19 (3.89)
C_{min} (ng/mL)	41.2 (48.7)	119 (49.2)	40.8 (56.8)	155 (47.9)
V_{ss}/F (L)	128 (25.2)	130 (25.5)	108 (15.2)	108 (17.8)
CL/F (L/h)	2.74 (33.1)	2.98 (33.4)	2.71 (35.7)	2.50 (33.5)
$t_{½}$ (h)	34.9 (29.4)	33.0 (29.7)	30.0 (27.5)	32.4 (24.1)

Source: Report ICPD 00694-1 [Table 16]

全体として、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、ブレンソカチブの曝露量における人種差は臨床的に意味のあるものではなく、NCFBE を有する日本人、アジア人及び黒人患者に対するブレンソカチブの用量調節は不要であると考えられた。

3.2.6. 特別な集団における薬物動態

肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者

INS1007-102 試験では軽度、中等度及び重度の RI 被験者（eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2以上）、INS1007-105 試験では軽度、中等度及び重度の HI 被験者（Child-Pugh スコア 5 ～ 12）を対象に、ブレンソカチブの PK を評価した。

様々な程度の RI 又は HI 被験者におけるブレンソカチブの曝露量は、腎機能又は肝機能が正常な被験者と比較してわずかに異なり（30%未満）、この変化は腎機能（eGFR）又は肝機能（Child-Pugh スコア）の程度とは関連していなかった。試験結果に基づくと、軽度、中等度及び

重度の RI（eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 以上）又は軽度、中等度及び重度の HI（Child-Pugh スコア 12 以下）を有する患者では、用量調節は不要である。

青少年被験者

PPK モデルから得られたベイズの事後パラメータ（表 24）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。青少年被験者における定常状態での C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値は、10 mg で 123 ng/mL 及び 1620 ng*h/mL、25 mg で 419 ng/mL 及び 5650 ng*h/mL であったのに対し、成人被験者では 10 mg で 85.4 ng/mL 及び 1360 ng*h/mL、25 mg で 259 ng/mL 及び 4060 ng*h/mL であった。しかし、$t_{½}$ は青少年被験者と成人被験者で同程度であった（それぞれ 26.9 ～ 27.8 時間及び 32.6 ～ 33.7 時間）。

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 は概ね同様であったことから、青少年患者に対する用量調節は不要である。

高齢者

INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験では、NCFBE を有する被験者の 50%が 65 歳以上（INS1007-201 試験では 150 例、INS1007-301 試験では 839 例）、15.6%が 75 歳以上（INS1007-201 試験では 48 例、INS1007-301 試験では 260 例）であった。

PPK モデルに基づいたシミュレーションデータでは、85 歳の患者の定常状態での C_{max} 及び AUC_{τ} は、一般的な成人患者集団の値と同様であると予測された。したがって、高齢患者に対する用量調節は不要である。

3.2.7. 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は、D6190C00001 試験ではブレンソカチブ 35 mg（液剤）で、INS1007-101 試験パート B ではブレンソカチブ 40 mg（錠剤）で検討された。これらの 2 試験の結果の比較については、Module 2.7.1 [2.1 項]及び[2.3 項]にそれぞれ要約する。

3.2.8. 薬物相互作用

In vitro データから、ブレンソカチブは CYP3A、Pgp 及び BCRP の基質であることが示された。ブレンソカチブは CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19 及び 2E1 の阻害剤ではなく、CYP2B6、2D6 及び 3A4/5 の弱い阻害剤である（IC_{50}：30 µM 超）。ブレンソカチブは CYP1A2、2B6、2C8、2C9 又は 2C19 の誘導剤ではなく、弱い CYP3A 誘導剤である。ブレンソカチブは Pgp、OAT1、OCT2 の阻害剤ではなく、BCRP（IC_{50}：39.2 µM）、OAT3（IC_{50}：100 µM 超）、OATP1B3（IC_{50}：100 µM 超）、MATE1（IC_{50}：11.5 µM）及び MATE2K（IC_{50}：15.3 µM）の弱い阻害剤である（試験番号：Insmed-01 [VV-NC-000669]、報告書番号：ADME-AZS-Wave3-140529、報告書番号：ADME-AZS-Wave3-140613、試験番号：ADME-AZS-Wave3-140531、報告書番号：ADME-AZS-Wave3-140530、報告書番号：Pgp inhib_12Sep13_AZ13661057、試験番号：

BJAA-0002-DV-PB、報告書番号：BE000458-17_AZ13661057、報告書番号：BE000685-13_AZ13661057、報告書番号：16AZTrP1S1、及び試験番号：8492164）。

被相互作用薬又は相互作用薬としてのブレンソカチブの DDI の可能性は、PBPK モデリング法を用いて予測した。強力な CYP3A 及び Pgp 誘導剤（リファンピシン 600 mg を QD 投与）の存在下では、ブレンソカチブの AUC は約 40%低下する可能性が高いが、C_{max} は比較的変化しなかった。ブレンソカチブ 65 mg を QD 投与した場合、CYP3A（ミダゾラム）及び MATE（メトホルミン）の感受性基質の全身曝露量が影響を受ける可能性は低い。また、このモデルでは、胃内 pH の上昇がブレンソカチブの経口吸収に影響を及ぼす可能性は低いと予測された。

中程度及び強力な CYP3A 及び Pgp 阻害剤を用いた DDI の臨床試験（D6190C00003 試験及び INS1007-109 試験）では、ブレンソカチブの AUC 及び C_{max} はベラパミル（240 mg QD 投与）でそれぞれ 32%及び 53%、クラリスロマイシン（500 mg 1 日 2 回投与）でそれぞれ 55%及び 68%上昇した。

$t_{½}$は両試験でわずかに変化がみられ、ベラパミルでは 3 時間短縮し、クラリスロマイシンでは 4 時間延長した。INS1007-106 試験では、ブレンソカチブ（25 mg）とリファンピシン（強力な CYP3 及び Pgp 誘導剤、600 mg QD 投与）の併用投与により、ブレンソカチブの C_{max} 及び AUC_{∞} がそれぞれ 15%及び 33%低下した。$t_{½}$は 26%短縮した。また、エソメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤、40 mg QD 投与）と併用投与したところ、胃内 pH が上昇した状態ではブレンソカチブの C_{max} 及び AUC に影響は認められなかった。

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が確認された。さらに、PPK 解析から、INS1007-301 試験で併用した CYP3A 及び Pgp の弱～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。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 PPK から予測される DDI の影響は、第 I 相試験の実測値と同程度であった。

結論として、胃内 pH の上昇はブレンソカチブの経口吸収に影響しない。強力な CYP3A 及び Pgp の阻害剤又は誘導剤との併用により、ブレンソカチブの PK が変化する可能性がある。しかし、ブレンソカチブの全身曝露量変化への影響の程度は比較的低く、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臨床的に重要なものではないと考えられた。

3.3. 薬力学的特性の要約

3.3.1. 作用機序

ブレンソカチブは、選択的競合的可逆的経口 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。

3.3.2. 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）並びに INS1007-301 試験（血液及び喀痰）では、NSP（NE、CatG 及び PR3）の活性をブレンソカチブの QD 投与後に評価した。NSP データのばらつきにかかわらず、血中及び喀痰中の NSP 活性に用量依存的及び曝露量依存的な低下が認められた。

健康被験者（D6190C00001 試験）では、ブレンソカチブの最終投与から 7 ～ 10 日後に最大の低下が認められ、NE 活性は 10 mg、25 mg 及び 40 mg の用量でそれぞれ 39%、54%及び 65%低下したのに対し、プラセボでは 21%低下した。NE 活性は、ブレンソカチブの最終投与から約 3 週間後に投与前の値に戻った。

NCFBE を有する被験者（52 週間）及び CF を有する被験者（4 週間）にブレンソカチブを QD 投与したところ、概ね約 4 週間で NSP 活性の最大の低下が認められ、投与終了まで比較的一定に維持され、追跡調査来院時（最終投与から 4 週間後）では回復していた。第 II 相試験及び第 III 相試験から得られた低下率の中央値のデータを表 37 に要約する。平均値及び CV%データは表 18 及び表 22 に示す。

表 37: 第 II 相及び第 III 相臨床試験におけるブレンソカチブ QD 投与後の血中及び喀痰中の NSP 活性の低下率（中央値）の要約

Study	Matrix	Dose	NE (n)	CatG (n)	PR3 (n)
INS1007-201 [a]	Sputum	0 (placebo), 10, 25 mg	71.5 (60), 98.9 (56), 98.5 (57)	34.7 (38), 98.2 (37), 98.6 (39)	6.70 (73), 28.2 (71), 63.7 (73)
INS1007-211 [b]	Blood	0 (placebo), 10, 25, 40 mg	-14.7 (5), 35.3 (6), 56.4 (7), 74.0 (7)	11.3 (5), 75.1 (6), 84.9 (7), 91.3 (7)	2.52 (5), 17.3 (6), 40.8 (7), 55.0 (7)
INS1007-301 [c]	Sputum	0 (placebo), 10, 25 mg	Adult: 0.9 (115), 29.3 (105), 35.9 (108) Adolescent: -32.4 (7), 8.92 (12), 59.3 (9)	Adult: 0 (115), 36.0 (105), 58.0 (108) Adolescent: -12.2 (7), 0 (12), 77.4 (9)	Adult: 0 (115), 23.6 (105), 46.9 (108) Adolescent: -43.3 (7), -5.1 (12), 75.6 (9)
	Blood	0 (placebo), 10, 25 mg	Adult: -1.01 (9), 34.2 (15), 42.1 (12)	Adult: 1.5 (9), 71.9 (15), 81.7 (12)	Adult: 1.01 (9), 29.0 (15), 18.0 (12)

Source: Section 2 表 18, 表 22 and 表 20

[a] Study treatment was administered QD for 24 weeks. Sputum samples were collected at every visit except for Visit 5 (Week 8), Visit 7 (Week 16), and Visit 8 (Week 20). Data presented for Week 4.

[b] Study treatment was administered for 28 days. Blood NSP samples (predose) were collected at each clinical visit from Screening to Day 35. Data presented for Day 29.

[c] Study treatment was administered QD for 52 weeks. Average of median % reduction from Weeks 4 to 52.

10 mg 及び 25 mg を健康被験者（D6190C00001 試験）、NCFBE（INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験）並びに CF を有する被験者（INS1007-211 試験）に投与したとき、血中又は喀痰中の NE 活性の低下率の中央値は概ね同程度であった。試験横断的データには異なる解析方法及び異なる症例数が含まれるが、NSP 活性の低下率は集団間で同様の傾向を示した。

全体として、様々な試験で血中及び喀痰中のいずれにおいても、ブレンソカチブにより NSP 活性が用量依存的に低下した。NSP のデータからブレンソカチブの作用機序が裏付けられ、NCFBE にブレンソカチブを使用するという作業仮説に対するエビデンスが得られた。

3.3.3. 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、40 mg 及び 120 mg の単回投与後に健康被験者で評価した（INS1007-104 試験）。

本試験で用いた治療用量よりも高用量（120 mg）は、NCFBE 患者を対象とした試験（INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験）で用いた最高用量（25 mg）より約 5 倍高く、QT 試験の C_{max}（1550 ng/mL）は、NCFBE を有する成人被験者に 25 mg を投与したときの C_{max}（254 ～ 259 ng/mL、表 24）の平均値の約 6 倍である。最高用量及び C_{max}（1550 ng/mL）では、ブレンソカチブは臨床的に意味のある QTc 延長を引き起こさなかった。したがって、この試験の結果は QT 試験陰性となった。

3.4. 用量選択及び用量調節の根拠

3.4.1. NCFBE 患者における臨床的安全性及び有効性、並びに関連する曝露-反応関係の概要

有効性及び安全性データの詳細は、それぞれ Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 に要約する。

有効性

ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg を QD 投与したところ、PEx の年間発生率の低下及び最初の PEx までの時間の延長において、統計学的に有意で、同程度かつ臨床的に意味のある改善が示された。25 mg では、Week 52 における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を指標として測定したところ、肺機能低下に関してプラセボと比較して統計学的に有意な減少が認められた（Module 2.7.3 [4 項]）。治療ベネフィットは成人及び青少年被験者のいずれでも一貫していた。

E-R 解析により、定常状態での AUC_τ の閾値と、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 などの臨床的有効性アウトカムとの関連性が示された。NCFBE を有する被験者では、定常状態での AUC_τ が 1100 ng*h/mL 未満の被験者と比較して、AUC_τ が 1100 ng*h/mL 超の場合に PEx の年間発生率及び最初の PEx までの時間に統計学的に有意な改善が認められた。定常状態での AUC_τ が 1531 ng*h/mL 超の被験者では Week 52 における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の変動はわずかであったが、AUC_τ が 1531 ng*h/mL 未満の被験者ではプラセボ群と同程度の急速な肺機能低下が認められた。INS1007-301 試験の PPK モデルから予測された PK パラメータに基づくと、NCFBE を有する被験者にブレンソカチブ 10 mg を投与したとき、30.7%で AUC_τ が 1100 ng*h/mL 未満、55.5%で 1531 ng*h/mL 未満であったが、25 mg では被験者のほぼ 100%で AUC_τ が 1531 ng*h/mL 超であった。青少年被験者における E-R 関係は成人被験者と同程度であった。E-R 解析の結果から、臨床的有効性の所

見の差についてさらに根拠が得られ、10 mg と比較して 25 mg においてよりも優れた臨床的有効性が得られる可能性が高いことが示された。

安全性

ブレンソカチブの忍容性は、120 mg までの単回投与及び 40 mg QD までの反復投与で概ね良好であった。NCFBE を有する被験者に 10 mg 及び 25 mg を QD 投与したとき、各分類で報告された AESI の全体的な発現率は、いずれの投与群でも低かった。ほとんどの AESI は軽度又は中等度であり、INS1007-301 試験の過角化（投与中止に至ることはまれであった）を除き、何らかの傾向は認められなかった。ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg の投与は、NCFBE を有する被験者において良好な安全性プロファイルを示した（Module 2.7.4 [9 項]）。

ブレンソカチブの全身曝露量（定常状態での AUC_{τ}）と歯周病又は肺炎との関連性は、E-R 解析では検出されなかった。しかし、軽度及び中等度の過角化では AUC 依存的な傾向が検出されたものの、その傾きは緩やかであった。シミュレーションデータに基づくと、25 mg での過角化の予測される発現率は成人患者で 3.01%、青少年患者で 3.36%であり、10 mg 群（成人：1.55%、青少年：1.73%）及びプラセボ群（成人：0.520%、青少年：0.520%）と比較してわずかに高かった（約 1.5%の差）。全体として、10 mg 及び 25 mg のいずれにおいても過角化の潜在的リスクは低い。

3.4.2. ブレンソカチブの全身曝露量に影響を及ぼす可能性のある因子

詳細な PPK 解析により、ブレンソカチブの曝露の被験者間変動の要因となる内因性及び外因性因子が複数特定された（報告書 ICPD 00694-1）。これらには体重、年齢、食事、性別、人種又は出生国、肝機能、強力な CYP3A 及び Pgp 阻害剤又は誘導剤の併用などがあったが、いずれもブレンソカチブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。さらに、ブレンソカチブの PK は疾患の状態（健康被験者、NCFBE 又は CF）や腎機能の影響を受けなかった。

PPK 解析及び関連する第 I 相試験に結果に基づくと、共変量の大きさは NCFBE 患者集団において臨床的に意味のあるものではなかった。

3.4.2.1. 内因性要因

PPK 共変量解析に基づくと、フォレストプロット（図 16 及び図 17）に示すとおり、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った。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、分布は他の群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。

INS1007-301 試験では、PPK モデルから得られた青少年被験者に 25 mg を投与したときのブレンソカチブの C_{max} 及び AUC_{τ} は、それぞれ 419 ng/mL 及び 5650 ng*h/mL であり、成人被験者の値（C_{max} 及び AUC はそれぞれ 259 ng/mL 及び 4060 ng*h/mL）と重複していた。

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。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、INS1007-301 試験の 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（表 36）。

INS1007-105 試験では、健康被験者と比較して、重度の HI 被験者におけるブレンソカチブの C_{max} 及び AUC はわずかに低かった。

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（RI 又は HI）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の関連はなかった。したがって、用量調節を必要とする内因性因子は特定されなかった。

3.4.2.2. 外因性要因

食事は K_a の有意な共変量として特定されたが、C_{max} 及び AUC に有意な影響はなく、臨床試験の食事の影響に関するデータと一致していた。

PPK 解析に基づくと、ベラパミル及びクラリスロマイシンはブレンソカチブの経口 BA に影響を及ぼすだけでなく、CL/F も変化させるが、リファンピシンは CL/F のみに影響を及ぼした。モデルから予測した強力な CYP3A 及び Pgp の阻害剤又は誘導剤の影響は軽度から中程度であり、臨床所見と一致していた。

INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験で被験者が使用した軽度及び中程度の CYP3A 及び Pgp の阻害剤又は誘導剤は、ブレンソカチブの PK に影響を及ぼさなかった。

12 歳、体重 30 kg の女性被験者がベラパミル及びクラリスロマイシンなどの強力な Pgp 及び CYP3A 阻害剤を服用する、などの極端な条件では、AUC_{τ} 及び C_{max} の GM が 2 ～ 3 倍上昇する可能性がある（25 mg を投与した場合、AUC_{τ}：10630 ～ 11700 ng*h/mL、C_{max}：954 ～ 1003 ng/mL）。しかしながら、ブレンソカチブの全体的な安全性プロファイル、NCFBE 被験者集団で認められた軽度から中等度の過角化の発現率が低いこと、及び 9 箇月間の毒性試験（試験番号：505523）のイヌにおける NOAEL での AUC_{τ} 及び C_{max} に基づく安全域が 2 倍であること（8 mg/kg/日で AUC_{τ}：21,600 ng*h/mL、C_{max}：1800 ng/mL）を考慮すると、これは安全性上の重大な懸念ではないと考えられた。

INS1007-106 試験に基づくと、ブレンソカチブの吸収はエソメプラゾールなどの制酸剤の影響を受けなかった。

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（経口液剤、第 II 相試験用錠剤又は第 III 相試験用錠剤）の影響を受けないことが示された（Module 2.7.1 [3.2.3 項]及び[3.2.4 項]）。ブレンソカチブの C_{max} 及び AUC は、軽度及び中等度の CYP3A 及び Pgp の阻害剤又は誘導剤の影響を受けなかった（2.8.2 項）。CYP3A 及び Pgp の強力な阻害剤又は誘導剤との併用はブレンソカチブの PK を変化させる可能性があるが、変化の程度は臨床的に意味があるとは考えられず、したがって用量調節は不要である。

3.4.3. 第 II 相試験で選択された用量の設定根拠

第 II 相試験の開始前に、健康被験者を対象とした第 I 相、SAD 及び 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。NCFBE 患者集団を対象とした第 II 相試験でさらなる評価を行うために提案されたブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg の QD 投与では、十分な定常状態での曝露をもたらすことが臨床 PK 及び PD データから示された。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。

血漿中の NE 活性及び安全性プロファイルに基づき、第 II 相試験（INS1007-201 試験）で検討する用量として 10 mg 及び 25 mg QD を選択した。

3.4.4. ピボタル第 III 相試験で選択された用量の設定根拠

第 III 相試験（INS1007-301 試験）では、第 II 相試験の有効性及び安全性の結果に基づいて、モデリングシミュレーションにより 10 mg 及び 25 mg QD を選択した。この試験では、ブレンソカチブのいずれの用量でも、24 週間投与後に最初の PEx までの時間の延長及び PEx 発生率の低下が認められた。いずれの用量でも許容可能な安全性プロファイルを示した。第 II 相試験のデータを用いたモデリングシミュレーションから、喀痰中 NE の BLQ までの減少と PEx の減少は関連しており、このような現象は曝露量依存的であることが示された。また、ブレンソカチブの曝露量と AESI（歯周病、感染及び過角化）との間に関連性は認められなかった。モデルに基づいたシミュレーションでは、10 mg 未満は至適な治療用量より低用量である可能性が高く、25 mg 超の用量ではさらなる有効性が得られる可能性は低いことが示された。青少年患者における用量については、モデルに基づいたシミュレーションにより 10 mg 及び 25 mg が選択された。

3.4.5. 12 歳以上の NCFBE 患者に対する治療の推奨用量

全体として、ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg の QD 投与により、PEx の年間発生率の低下及び最初の PEx までの時間の延長において、統計学的に有意で、同程度かつ臨床的に意味のある改善が示された。25 mg では、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を指標にしたところ、プラセボと比較して、肺機能低下の統計学的に有意な減少が認められた。さらに、25 mg では生活の質に名目上の有意な改善も認められた。いずれの用量においても良好な安全性プロファイルを示した。E-R 解析の結果は、NCFBE 患者を対象とした臨床試験で認められた有効性及び安全性データと一致していた。10 mg と比較して、25 mg は有効性に関連する目標曝露量を達成できる可能性が高く、かつ軽度から中等度の過角化のリスクが低いことから、優れた臨床的ベネフィットをもたらす。

青少年被験者におけるブレンソカチブの有効性及び安全性プロファイルは、成人被験者と一致していた。PPK 解析及び E-R 解析で示されたように、年齢は PK 又は E-R 関係のいずれにも臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

したがって、臨床的有効性、安全性、PK 及び PD の全体的なデータから、食事摂取の有無にかかわらず、12 歳以上の NCFBE 者の治療に対するブレンソカチブの推奨される用法用量として、25 mg の QD 投与が至適用量として選択された。

3.4.6. 日本人 NCFBE 患者に対する治療の推奨用量

INS1007-101 試験では、10mg 群及び 25 mg 群の日本人被験者の Day 1 及び Day 30 における C_{max} 及び AUC の値は、白人被験者と同程度であった（2.1.2 項）。PPK モデリングを用い、INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験の PK 濃度データに基づいて算出した日本人被験者の AUC、C_{max} 及び C_{min} は、非日本人被験者と比較して 10 mg では同程度であったが、25 mg ではわずかに高かった（3.2.5 項）。25 mg ではブレンソカチブの曝露量がわずかに高くなるものの、日本人被験者において軽度から中等度の過角化症のリスクが高くなることは予測されていない。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。

4. 結論

- ブレンソカチブは、選択的競合的可逆的経口 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。
- 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。
- ブレンソカチブの全身曝露は低～中程度の被験者間変動を示し、反復 QD 投与後の定常状態で中程度に蓄積する。PK プロファイルは単回投与と反復 QD 投与間とで一致している。
- 放射線標識されたブレンソカチブの投与後、ブレンソカチブは 1 つの主要な代謝物であるチオシアン酸塩に中程度に代謝された。臨床データから、ブレンソカチブの投与はチオシアン酸塩の全身曝露量に影響を及ぼさないことが示された。さらに、チオシアン酸塩の曝露量は、特定の治験薬と関連がある有害事象とは関連していなかった。
- ブレンソカチブは主に未変化体（約 20%）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 PK は、軽度、中等度又は重度の RI 又は HI の存在下で有意に変化しない。したがって、RI（eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 以上）又は HI（Child-Pugh スコア 12 以下）を有する患者では用量調節は不要である。
- ブレンソカチブの経口吸収は、食事摂取又はプロトンポンプ阻害剤併用の有無にかかわらず同程度である。したがって、食事摂取の有無にかかわらず投与でき、制酸剤と併用可能である。
- ブレンソカチブの PK の変動は体重、年齢、性別及び人種又は出生国によって影響を受ける可能性があるが、PPK モデルに基づくと、これらの因子はいずれも臨床的に意味のある影響をもたらさず、用量調節も不要である。
- ブレンソカチブの曝露量は青少年被験者でわずかに高かったが、E-R 関係は成人被験者で認められたものと同様であった。したがって、青少年患者における用量調節は不要である。
- 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。
- 強力な CYP3A 又は Pgp 阻害剤又は誘導剤との併用投与は、ブレンソカチブの吸収及び排出に影響を及ぼす可能性があるが、ブレンソカチブの安全性及び有効性プロファイルから、この影響は臨床的に重要でないと考えられる。したがって、強力な

CYP3A 又は Pgp 阻害剤又は誘導剤との併用時にブレンソカチブの用量調節は必要ない。

- E-R 解析により、ブレンソカチブの定常状態での AUC_{τ} の閾値と、PEx の減少や 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を指標として測定した及び肺機能低下の減少などの重要な臨床アウトカムとの明確な関連性が明らかになった。これらの解析から得られたデータから、特定の AUC 閾値への到達は、臨床反応の改善の可能性が高まることと関連しているというエビデンスが得られている。ブレンソカチブの 25 mg での投与によって、10 mg よりも優れた有効性アウトカムが得られる AUC 閾値に到達する可能性が高い。
- 歯周病又は肺炎の発症について、E-R 関係は検出されなかった。過角化（軽度及び中等度）はブレンソカチブの曝露量と有意に関連していた。しかし、ブレンソカチブ 25 mg では軽度又は中等度の過角化の予測される発現率は低く、これはブレンソカチブ 10 mg で認められた発現率より約 1.5%高い程度であった。
- E-R 解析で特定されたブレンソカチブの臨床的有効性及び安全性プロファイル並びに AUC 閾値の影響に基づき、12 歳以上の NCFBE 患者の治療に対するブレンソカチブの推奨された用法用量は 25 mg の QD 投与であった。

5. 特別な試験

ブレンソカチブに関する特別な試験は実施していない。

6. 付録

表 38:　　ヒト生体試料を用いた非臨床試験の要約

Study ID	Objective	Materials/Methods	Results
BS000003-27	Mode of action of brensocatib on DPP1.	The effect of varying substrate (Gly-Arg-AMC) concentrations on the ability of brensocatib to cause inhibition of DPP1 human enzyme in vitro, was assessed using a biochemical FLInt assay. The ability of brensocatib to bind to, and dissociate from, immobilized DPP1 was determined using an SPR-based assay.	Brensocatib inhibition of DPP1 human enzyme cleavage of substrate Gly-Arg-AMC was proportional to the substrate concentration after 30 minutes of incubation. An increase in substrate concentration caused a corresponding reduction in brensocatib potency. The SPR experiments showed that brensocatib bound to DPP1 with a pKd of 8.6 and a dissociation half-life in the range of 30 seconds. The SPR sensorgram showed that brensocatib completely dissociated from the sensor surface as the response level after compound injections were equal to response levels prior to compound injections. The protein surface retained over 90% of its activity even after being subjected to repeated injections of brensocatib over several hours, showing that brensocatib has no irreversible effect on the activity of DPP1.
BS000449-19	Inhibition of DPP1.	Isolated recombinant DPP1 enzyme; DPP1-expressing human monocytic cell line U937.	In the biochemical isolated DPP1 enzyme assay, complete inhibition (mean E_{max} 101 ± 0.3%, mean ± SEM, n = 10) of enzyme activity was obtained, with a mean IC_{50} value of 4.47 nM. The U937 cell assay yielded a similar potency with IC_{50} value of 4.26 nM.
BS001015-29	Cross-species inhibition of DPP1.	Recombinant DPP1 enzyme from rat, dog, and human.	Brensocatib DPP1 potencies across species: IC_{50} values of 21.4, 17.8, and 8.9 nM for rat, dog, and human, respectively.

Study ID	Objective	Materials/Methods	Results
RES-0296	Potency of brensocatib against DPP1 and the downstream effects on NSP activity (NE, PR3, and CatG).	In vitro assays of either human, mouse, rat, or dog DPP1 enzyme that was either from a recombinant source or extracted from a cell lysate. Kinetic DPP1 assays were based on cleavage of the fluorometric substrate H-Gly-Arg-AMC.	Brensocatib was shown to be a nanomolar inhibitor of DPP1 enzyme regardless of the enzyme source. The IC50 of brensocatib against recombinant human DPP1 enzyme was 17.1 ± 1.6 nM (mean ± SD, n = 3). This was very similar to the IC_{50} of brensocatib against human DPP1 enzyme from a lysate of HL-60 cells, which was 18.3 ± 3.0 nM (n = 6). The IC_{50} values of brensocatib against DPP1 from nonhuman species were 24.1 ± 1.3 nM (n = 6) for mouse, 51.1 ± 8.1 nM (n = 3) for rat, and 38.1 ± 2.6 nM (n = 3) for dog. Brensocatib evaluated at concentrations up to 100 µM in assays of human NE, PR3, or CatG enzyme showed essentially no inhibition of these enzymes, demonstrating excellent specificity of brensocatib for DPP1 versus the NSPs that are activated by DPP1. These results demonstrate that brensocatib inhibits not only the human DPP1 enzyme, but also the DPP1 enzymes from mouse, rat, and dog with comparable potencies. Additionally, brensocatib does not appear to directly inhibit the enzyme activity of the 3 major NSPs, NE, PR3, and CatG.
BS000831-13	Direct effects of brensocatib on DPP1 activity and the downstream NSP activity (NE, PR3, and CatG).	Primary human CD34+ bone marrow-derived neutrophil progenitor cells differentiated in vitro for 7 days.	Brensocatib produced concentration-dependent inhibition of DPP1 activity in differentiated human neutrophils, with a pIC_{50} value of 6.85 ± 0.45 (mean ± SD, n = 4). Brensocatib produced complete, concentration-dependent reductions of NE, PR3, and CatG activities with mean pIC_{50} values of 7.21 ± 0.14, 6.68 ± 0.11, and 6.94 ± 0.18, respectively (mean ± SD), and the IC_{50} values of 62, 209, and 115 nM, respectively.

Study ID	Objective	Materials/Methods	Results
BS000449-18	Effect of DPP1 inhibition by brensocatib on the ability of differentiated human neutrophil lysates to cleave elastin.	Human bone marrow-derived CD34+ neutrophil progenitor cells were expanded and then differentiated for 7 days in the presence of brensocatib (38 pM to 10 µM) or DMSO vehicle. Cells were then lysed before being frozen ready for the elastin cleavage assay. The SRU Biosystems BIND Reader platform used surface plasmon resonance technology to measure changes in mass of elastin which was coated onto biosensor microplate wells.	Neutrophil cell lysates treated with brensocatib showed a concentration-dependent decrease in the ability to cleave immobilized elastin. The data from each of the 3 sets of cell lysates studied yielded a pIC_{50} value of 5.75 ± 1.11 (mean ± SD, n = 3). The mean fitted maximal inhibition was 108 ± 121% of control (mean ± SD, n = 3).
ER20191540	Cell permeability.	Caco-2 cell monolayers with brensocatib 5 µM, the apparent permeability from apical side to basolateral side ($P_{app, ab}$) or from basolateral to apical sides ($P_{app, ba}$) were determined.	The average $P_{app, ab}$ was 7.14×10^{-6} cm/s; ER of 3.35.
BJAA-0002-DV-PB	Caco-2 permeability.	Brensocatib (10 µM) permeability in Caco-2 monolayers were evaluated, with or without the presence of Pgp inhibitors (verapamil and itraconazole).	Alone: $P_{app, ab}$: 9.03×10^{-6} cm/s; ER of 3.86. With verapamil (25 µM), $P_{app, ab}$: was 13.7×10^{-6} cm/s with an ER of 1.78. With itraconazole (10 µM), $P_{app, ab}$ was 12.9×10^{-6} cm/s with an ER of 2.38.
ADME-AZS-Wave4-130621	Protein binding in human plasma.	Human plasma/equilibrium dialysis method at concentrations of 0.1, 1, 10, and 100 µM.	Brensocatib was 87.2% bound to human plasma proteins.
BE000901_12	Covalent binding to human hepatic proteins.	^{14}C-brensocatib binding at 10 µM was assessed following incubation with cryopreserved human hepatocytes at 37°C for 4 hours.	The fraction (%) of ^{14}C-brensocatib covalently bound to human hepatic protein: 1.88 ± 0.52 (mean ± SD).

Study ID	Objective	Materials/Methods	Results
BE000083-57	Metabolism in human hepatocytes.	^{14}C-brensocatib (40 µM) incubated in human hepatocytes at 37°C for 240 minutes/ samples were analyzed using liquid chromatography combined with RAM for quantification of ^{14}C-brensocatib and its metabolites, and MS for their structural identification.	Brensocatib was stable in human hepatocytes with 100% remaining as unchanged form after 240 minutes of incubation. Four metabolites were detected with MS in human hepatocytes: M1 (Δm/z +16), M2 (Δm/z –14), M4 (Δm/z +32) and M7 (Δm/z -40), compared to 5 metabolites in rat and dog hepatocytes (M1, M2, M4, M5 [Δm/z +14], and M7). With RAM, none of the metabolites were detected. The highest amount of metabolites was M1 in rat hepatocyte (1.9% of radioactivity). The metabolic pathways of brensocatib involved oxidations and N-demethylation.
BJAA-0003-DV-HB	Metabolic stability human intestine microsomes.	Brensocatib (4 µM) was incubated for 2 hours.	Fraction of brensocatib remained unchanged at the end of incubation: 100% in human intestine microsomes.
ADME-AZS-Wave3-140531	Phenotyping of CYP isoenzymes involved in brensocatib metabolism.	Brensocatib was incubated with bactosomes (*Escherichia coli* expressed with heterologous human CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, and 3A5) at 2 µmol/L for 25 minutes.	Among the CYPs evaluated, 4 CYP isoenzymes were involved in brensocatib metabolism: CYP2C8, 2D6, 3A4, and 3A5 were responsible for 1.88%, 0.95%, 38.9%, and 58.3% of the in vitro metabolism, respectively.
ADME-AZS-Wave3-140529; ADME-AZS-Wave3-140613	Evaluate brensocatib inhibition of CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 3A4/5.	Brensocatib at a concentration range of 0.1 to 30 µM was incubated for 5 to 10 minutes with human liver microsomes in the presence of CYP substrates under investigation.	Brensocatib mildly inhibited CYP2B6, 2D6, and 3A4/5 with IC_{50} >30 µM. Brensocatib had no inhibitory effect on CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19, or 2E1.
ADME-AZS-Wave3-140530	Evaluate brensocatib time-dependent inhibition of CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4/5.	Preincubation of brensocatib at 10 and 50 µM with human liver microsomes in the presence and absence of NADPH, followed by a 10-fold dilution and coincubation in the presence of the CYP enzyme marker substrates and NADPH.	There was no time-dependent inhibition observed for brensocatib at 10 or 50 µM for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4/5.

Study ID	Objective	Materials/Methods	Results
PR13028/PR13074/PR13101	Evaluate brensocatib induction of CYP1A2, 2B6, and 3A4.	Brensocatib at 0.0002 to 30 µM was incubated with HepaRG® cells transfected with human CYP1A2, 2B6, and 3A4 for 24 hours. The impact on the mRNA changes of the CYPs were measured in comparison to the positive controls.	Brensocatib increased the mRNA levels (n = 3) for CYP1A2 by 0- to 2.41fold (0% to 1.52% of positive control), for CYP2B6 by 0 to 2.11fold (0% to 44.6% of positive control) and for CYP3A4 by 2.1 to 3.4fold (4.98% to 16.8% of positive control). These results indicate that brensocatib is a weak inducer for the CYPs.
8492164	Evaluate brensocatib induction of CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, and 3A4/5.	Evaluation was performed in hepatocyte cultures from 3 donors. Cells were treated with test article daily for 3 days every 24 ± 2 hours, for a total of 72 ± 2 hours of exposure. For determination of gene expression, brensocatib was assessed at 2.2, 7, 22, 70, 220, 700, and 2200 ng/mL; for CYP enzyme activity, brensocatib was assessed at 22, 220, and 2200 ng/mL.	Under the conditions of this study, brensocatib was not an inducer of CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, or 2C19 (eg, no concentration-dependent increases ≥2-fold). Although fold induction was >20% of the positive control at 1 or more brensocatib concentrations for at least 1 donor for CYP2C8, 2C9, and CYP2C19, concentration-dependent induction was not observed. Brensocatib was identified as an inducer of CYP3A4 gene expression and CYP3A4/5 enzyme activity under the conditions of this study. The calculated RIS (0.116) and R_3 (0.512) values in Donor 1 for CYP3A4 suggest that brensocatib is a weak CYP3A4 inducer.
BE000458-17_AZ13661057; PgpInhib_12Sep13_AZ13661057; 16AZTrP1S1; BE000685-13_AZ13661057	Evaluate brensocatib inhibition of BCRP, Pgp and solute carrier transporters.	Caco-2-ABCG2 and MDCKII-MDR1 cell monolayers; vector transfected HEK293 cells.	In Caco-2-ABCG2 and MDCKII-MDR1 cell monolayers, brensocatib showed weak inhibition of BCRP-mediated transport (IC_{50} = 39.2 µM), but did not inhibit Pgp mediated transport. In vector transfected HEK293 cells, brensocatib did not show any inhibitory effect on OAT1 and OCT2, but showed weak inhibition on OAT3 (IC_{50} >100 µM), OATP1B3 (IC_{50} >100 µM), MATE1 (IC_{50} = 11.5 µM) and MATE2K (IC_{50} = 15.3 µM). In HEK293-OATP1B1 cells, brensocatib mildly inhibited OATP1B1 mediated transport with an IC_{50} of 49 µM.

Study ID	Objective	Materials/Methods	Results
Insmed-01 (VV-NC-000669)	Determine if brensocatib is a substrate of efflux transporters BCRP or MDR1, or solute carrier transporters MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, and OCT2.	Bidirectional transport of brensocatib was determined through control, MDCKII-BCRP and Abcb1KO-MDCKII-MDR1 cell monolayers. Uptake experiments were performed using MDCKII or HEK293 cells stably expressing the respective uptake transporters.	Brensocatib is a substrate of the human BCRP transporter as the P_{app} values in the B-A direction were higher than in the A-B direction in transporter expressing cells, the highest net ER was 20.65 at 1 µM concentration. In addition, transport was decreased in the presence of a BCRP inhibitor. Brensocatib is likely a substrate of the human MDR1 transporter as the P_{app} values in the B-A direction were higher than in the A-B direction in transporter expressing cells, the highest net ER was 22.91 at 100 µM concentration. Accumulation of brensocatib was similar in all the transporter expressing and control cells (transporter specific fold accumulations were <2), indicating no active accumulation of brensocatib, under the conditions tested and that brensocatib is not an in vitro substrate of MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, or OCT2 (SLC) transporters.