ブレンソカチブ水和物（INS1007）

第 2 部（モジュール 2）
2.7.3 臨床的有効性の概要

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. 背景及び概観 9
1.1. 背景 9
1.1.1. 気管支拡張症の概略 9
1.1.2. 小児における気管支拡張症の概略 10
1.1.3. 日本人患者における気管支拡張症の概略 11
1.1.4. ブレンソカチブ開発の根拠 12
1.2. ブレンソカチブ臨床開発の概要 13
1.2.1. 臨床開発プログラムの背景 13
1.3. 試験デザインの主要な要素 18
1.3.1. 無作為化及び盲検化 18
1.3.2. 対象患者集団 19
1.3.3. 有効性の評価 21
1.3.3.1. 有効性の定義及びパラメータの比較 21
1.3.4. データの解析と提示方法 23
1.3.4.1. 有効性の評価項目の解析 23
2. 個々の試験結果の要約 29
2.1. INS1007-301（ASPEN）試験 29
2.1.1. 有効性の要約 29
2.2. INS1007-201（WILLOW）試験 34
2.2.1. 有効性の要約 35
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 38
3.1. 治験患者集団 38
3.1.1. 治験患者集団の適格性基準 38
3.1.2. 治験患者集団の内訳の要約 38
3.1.3. 治験患者集団の人口統計学的特性及びその他の特性の要約 43
3.1.3.1. ベースラインの病歴及び疾患特性 46
3.1.3.2. 治験薬の曝露状況と遵守状況 49
3.2. 両試験を通しての有効性の結果の比較 51
3.2.1. PEx の年間発生率 52
3.2.2. 最初の PEx までの時間 55
3.2.3. 気管支拡張薬投与後 FEV_1 の変化 59
3.2.4. 重度の PEx の年間発生率 63
3.2.5. QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアの変化 65
3.3. サブグループ間の結果の比較 69
3.3.1. 青少年被験者 69
3.3.2. 最終データベースロックに基づく青少年被験者の有効性の要約（INS1007-301 試験 CSR 補遺） 70
3.3.3. 日本人被験者 71
3.3.3.1. 日本人サブグループにおける有効性の要約 72
3.3.3.2. 主要評価項目：PEx の年間発生率 73

3.3.3.3. 副次評価項目：最初の PEx までの時間 75
3.3.3.4. 副次評価項目：無増悪に関するレスポンダーステータス 76
3.3.3.5. 副次評価項目：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 77
3.3.3.6. 副次評価項目：重度の PEx の年間発生率 78
3.3.3.7. 副次評価項目：QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量 .. 79
3.3.4. 他のサブグループ 80
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 82
5. 効果の持続及び／又は耐薬性 84
6. 有効性の全般的な結論 85
7. 添付資料 89

表目次

表 1: NCFBE に対するブレンソカチブの有効性を評価した臨床試験 16
表 2: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：無作為化と盲検化 18
表 3: 主な選択基準と除外基準の要約 19
表 4: 有効性の主要評価項目及び副次評価項目の概要 21
表 5: INS1007-301 試験：有効性の主な結果 30
表 6: INS1007-301 試験：主要評価項目に関する主要解析及び補足解析の主な結果 32
表 7: INS1007-301 試験：52 週間の投与期間にわたる無増悪ステータス – On-Study estimand（ITT 解析対象集団） 33
表 8: INS1007-201 試験：有効性の主な結果 35
表 9: INS1007-201 試験：最初の PEx までの時間の Cox 比例ハザード解析（ITT 解析対象集団） 36
表 10: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：解析対象集団の要約 40
表 11: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：被験者の内訳の要約 41
表 12: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：人口統計学的特性の要約 44
表 13: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：病歴及び疾患特性の要約 47
表 14: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：治験薬への曝露状況の要約（安全性解析対象集団） 50
表 15: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：PEx の年間発生率（ITT 解析対象集団） 53
表 16: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：最初の PEx までの時間（ITT 解析対象集団） 56
表 17: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化量（INS1007-301 試験）又はスクリーニングからの変化量（INS1007-201 試験の事後解析）の統計解析（ITT 解析対象集団） 60
表 18: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：重度の PEx の年間発生率（ITT 解析対象集団） 64
表 19: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：成人被験者における QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量の統計解析（ITT 解析対象集団） 67
表 20: INS1007-301 試験：青少年被験者集団における主要評価項目と副次評価項目の主な結果 70
表 21: INS1007-301 試験：青少年被験者集団の主要データベース及び最終データベースロックに基づく有効性の結果 71
表 22: INS1007-301 試験：主な有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果（全体集団及び日本人サブグループ） 72
表 23: INS1007-301 試験：PEx の年間発生率（日本人サブグループ） 74
表 24: INS1007-301 試験：最初の PEx までの時間（日本人サブグループ） 75
表 25: INS1007-301 試験：52 週間の投与期間にわたるレスポンダーステータス（日本人サブグループ） 76
表 26: INS1007-301 試験：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（日本人サブグループ） 77
表 27: INS1007-301 試験：重度の PEx の年間発生率（日本人サブグループ） 78
表 28: INS1007-301 試験：QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量（日本人サブグループ） 79

表 29: INS1007-301 試験：日本人サブグループにおける被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 89
表 30: INS1007-201 試験：24 週間の投与期間における気管支拡張薬投与後の FEV_1 のスクリーニングからの変化量の共分散分析（ITT 解析対象集団）（事後解析の Table 14.2.1.2.2.a） 96
表 31: INS1007-201 試験：24 週間の投与期間における QOL-B 呼吸器症状スコアのベースラインからの変化量についてのベースラインの値で調整した反復測定混合効果モデル（ITT 解析対象集団） 98

図目次

図 1: INS1007-301 試験：Week 52 までの PEx の平均累積回数（ITT 解析対象集団）.....54
図 2: INS1007-301 試験：最初の PEx までの時間（ITT 解析対象集団）.....57
図 3: INS1007-201 試験：最初の PEx までの時間のカプラン・マイヤープロット（ITT 解析対象集団）.....58
図 4: INS1007-301 試験：気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（± SE）の試験中の推移（ITT 解析対象集団）.....61
図 5: INS1007-201 試験：気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）の最小二乗平均値（± SE）の変化の 24 週間の投与期間中の推移（ITT 解析対象集団）.....62
図 6: INS1007-301 試験：QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（± SE）の試験中の推移（ITT 解析対象集団）.....68
図 7: INS1007-301 試験：Week 52 までの PEx の累積平均数（日本人サブグループ）.....74
図 8: INS1007-301 試験：最初の PEx までの時間（日本人サブグループ）.....76
図 9: INS1007-301 試験：気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（± SE）の試験中の推移（日本人サブグループ）.....78
図 10: INS1007-301 試験：QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（±SE）の試験中の推移（日本人サブグループ）.....80
図 11: INS1007-301 試験：呼吸器疾患増悪の年間発生率のフォレスト・プロットでのブレンソカチブ 10 mg QD 投与とプラセボ投与の比較－On-Study estimand（ITT 解析対象集団）.....100
図 12: INS1007-301 試験：呼吸器疾患増悪の年間発生率のフォレスト・プロットでのブレンソカチブ 25 mg QD 投与とプラセボ投与の比較－On-Study estimand（ITT 解析対象集団）.....103
図 13: INS-1007-201 試験：24 週間の投与期間における PEx 発生率のフォレスト・プロットでのブレンソカチブ 10 mg QD 投与とプラセボ投与の比較（ITT 解析対象集団）.....106
図 14: INS1007-201 試験：24 週間の投与期間における PEx 発生率のフォレスト・プロットでのブレンソカチブ 25 mg QD 投与とプラセボ投与の比較（ITT 解析対象集団）.....107
図 15: INS1007-301 試験：最初の PEx までの時間のフォレスト・プロットでのブレンソカチブ 10 mg 投与とプラセボ投与の比較.....108

用語及び略語一覧

略語	説明
AE	adverse event, 有害事象
ANCOVA	analysis of covariance, 共分散分析
AUC	area under the concentration-time curve, 濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	area under the plasma concentration-time curve during a dosage interval (τ) at steady-state, 定常状態における投与間（τ）の血漿中濃度-曲線下面積
BLQ	below the limit of quantification, 定量下限未満
BSI	Bronchiectasis Severity Index, 気管支拡張症重症度指数
CatG	cathepsin-G, カテプシン G
CI	confidence interval, 信頼区間
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, 慢性閉塞性肺疾患
CSR	clinical study report, 治験総括報告書
CT	computed tomography, コンピュータ断層撮影
DPP1	dipeptidyl peptidase 1, ジペプチジルペプチダーゼ 1
EOS	end of study, 治験終了
EMA	European Medicines Agency, 欧州医薬品庁
E-R	exposure-response, 曝露-反応
FDA	Food and Drug Administration, 米国医薬品局
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second, 1 秒量
FF	fluticasone furoate, フルチカゾンフランカルボン酸エステル
GCP	good clinical practice, 医薬品の臨床試験の実施に関する基準
HRCT	high-resolution computerized tomography, 高分解能コンピュータ断層撮影
ITT	intent-to-treat
LS	least squares, 最小二乗
MAR	missing at random, ランダムな欠測
MCT	meaningful change threshold, 意味のある変化の閾値
MNAR	missing not at random, ランダムでない欠測
NCFBE	non-cystic fibrosis bronchiectasis, 非嚢胞性線維症性気管支拡張症
NE	neutrophil elastase, 好中球エラスターゼ
NSP	neutrophil serine protease, 好中球セリンプロテアーゼ
PCD	primary ciliary dyskinesia, 線毛機能不全症候群
PD	pharmacodynamic(s), 薬力学
PEx	pulmonary exacerbation, 呼吸器疾患増悪
PK	pharmacokinetic(s), 薬物動態
$ppFEV_1$	percent predicted forced expiratory volume in 1 second, %予測 1 秒量

略語	説明
PR3	proteinase-3, プロテイナーゼ 3
QD	once daily, 1 日 1 回
QOL	quality of life, 生活の質
QOL-B	Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis, QOL に関する質問票-気管支拡張症
SAE	serious adverse event, 重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan, 統計解析計画書
SE	standard error, 標準誤差
UMEC	umeclidinium bromide, ウメクリジニウム臭化物
VI	vilanterol trifenatate, ビランテロールトリフェニル酢酸塩

1. 背景及び概観

このモジュールでは、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のブレンソカチブの有効性を裏付ける臨床試験のデータを要約する。NCFBE に対するブレンソカチブの有効性のエビデンスは、ピボタル第 III 相 INS1007-301 試験及び補助的な第 II 相 INS1007-201 試験に基づいている（表 1）。有効性評価に用いた試験について、試験デザイン及び特徴の概要を 1.3 項、各試験の統計解析及び方法を 1.3.4 項に記載する。規制当局［米国医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）］との協議に基づいて、有効性データは併合せず、2 項で個別に各試験について記載し、3 項に並べて示す。

1.1. 背景

1.1.1. 気管支拡張症の概略

気管支拡張症は、気管支の異常かつ不可逆的な拡張と定義され、咳嗽、喀痰産生、気道感染及び繰り返す増悪などの特徴を示す（Polverino et al., 2017）。繰り返す増悪は、全身性及び気道の炎症の亢進と関連しており（Chalmers et al., 2017）、肺機能の悪化や疾患の進行につながる可能性がある（Kapur et al., 2009; Chalmers et al., 2018; Araújo et al., 2018; Brill et al., 2015）。

気管支拡張症が増悪すると、衰弱性の症状が増加し、生活の質の低下、うつ状態、不安、及び死亡率の上昇など、健康上のアウトカムが悪化する（Brill et al., 2015; Chalmers et al., 2014b; Olveira et al., 2013）。増悪は、気管支拡張症の病的状態や医療費の主要な促進因子である（Diel et al., 2019）。気管支拡張症患者では、平均して年間 1.4 ～ 3.9 回の頻度で呼吸器疾患増悪（PEx）が発生する（Chalmers et al., 2014b; Goeminne et al., 2014）。増悪が頻繁に繰り返されると肺機能が低下し、疾患が進行する可能性がある（Araujo et al., 2018; Brill et al., 2015; Chalmers et al., 2018; Kapur et al., 2018）。増悪の再発は全身及び気道での好中球による炎症の悪化と関連している（Chalmers et al., 2017; Finch et al., 2019）。気管支拡張症の病因としての「vicious vortex」理論には本疾患の病態生理に関する種々の側面が反映されており、気道の内皮及び粘膜毛様体の機能不全による粘液の滞留、病原性細菌による慢性気道感染、慢性気道炎症、並びにこれに伴う構造的損傷といったものがある。これらの病理学的プロセスはそれぞれが他の 3 つのプロセスを次々と引き起こして疾患活動性を持続させていることから、この状態は vicious vortex という用語で表されている。喘息や慢性閉塞性肺疾患（COPD）と同様に、気管支拡張症でも増悪と呼ばれる臨床的悪化エピソードが繰り返されて重症化し、死亡に至る（Flume et al., 2018, Keir and Chalmers, 2021, Oriano et al., 2021）。そのため、増悪の頻度を低下させることが、気管支拡張症のいかなる治療においても極めて重要な治療目標である。

気管支拡張症の炎症は普通の状態でも悪化しており、増悪時にはさらに悪化する。気管支拡張症患者 120 例を登録した試験では、臨床的安定期間と増悪期間のいずれも無治療下において喀痰サンプルが採取された。興味深いことに、増悪中に採取された喀痰では、炎症マーカーの中でも特に好中球エラスターゼ（NE）及びプロテイナーゼ 3（PR3）の濃度が上昇していた（Gao et al., 2024）。これらの所見は、喀痰中の NE 濃度上昇が 3 年間の増悪頻度の高さ及び 1 秒量（FEV_1）低下の大きさと関連することを示した以前の試験とも一致していた。同様に、喀痰中の NE 濃度

も増悪時に上昇していた（Chalmers et al., 2017）。このように好中球セリンプロテアーゼ（NSP）が気管支拡張症の炎症に深く関与していることが示唆された。

PR3、NE 及びカテプシン G（CatG）などの NSP は好中球細胞外に分泌され、活性型として好中球表面に結合し、サイトカインやケモカインなどを活性型に変換するか、蛋白質を切断、分解することで、種々のケモカイン、サイトカイン、成長因子及び細胞表面受容体を制御する（Korkmaz et al., 2010）。気道中の好中球が活性化されると、気管支拡張症の疾患プロセスを促進すると考えられている NE などの NSP が放出される（Chalmers and Chotirmall, 2018）。気管支拡張症などの疾患では、好中球の破壊力が適切に機能せず、組織の維持に必要なプロテアーゼ活性と抗プロテアーゼ活性のバランスが崩れ、組織破壊が生じる可能性がある（Tetley, 1993; Umeki et al., 1988）。

気管支拡張症は、ほとんどの患者で長年の症状の後に診断されることが多いため、病因を特定することは困難であると考えられる。特に、特発性の気管支拡張症と感染後の気管支拡張症の鑑別は問題となる。多くの患者に共通する特徴は、感染に対する局所又は全身の宿主防御機能の障害である。広範な検査を行っても原因が見つからないことが多く、多くは特発性又は感染後の気管支拡張症と診断される。気管支拡張症の病因の特定が困難である要因として、特定の検査、例えば線毛運動の機能検査や広範な免疫検査が利用できないこと、並びに診断、特定の集団での試験、及び CT 検査で使用された定義に対する標準的なアプローチの不足が挙げられる。European Multicentre Bronchiectasis Research Collaboration（EMBARC）レジストリは、欧州及びイスラエルで気管支拡張症の成人患者を連続して登録する進行中のコホート研究であり、本コホートに参加する患者は、気管支拡張症（嚢胞性線維症によるものを除く）の一次診断を受けていなければならなかったものであったが、最近、患者の疾患特性に関するデータが公表された（Chalmers et al., 2023）。欧州 27 ヵ国及びイスラエルの成人患者計 16963 例が解析に含まれ、6466 例（38.1%）では原因が特定されず、特発性の疾患に分類された。最も多く特定された原因は感染後疾患（3600 例、21.2%）であった。COPD は被験者の 8.1%で特定され、喘息は 6.9%であった。その他の特定された病因は、頻度の高い順に、結核（4.9%）、免疫不全症（4.1%）、線毛機能不全症候群（PCD）（3.0%）、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（2.8%）、関節リウマチ（2.7%）及びその他の結合組織疾患（2.1%）であった。

気管支拡張症に関する現在の海外の治療ガイドラインには、気道クリアランス、気道の薬物療法（主に気管支拡張薬）、呼吸リハビリテーション、及び抗生物質の長期使用などが挙げられている（Polverino et al., 2017）。特定の状況で使用される可能性のある他の治療法としては、限局性疾患を有する一部の患者を対象とした外科的切除、及び分類不能型免疫不全症患者及び X 連鎖無ガンマグロブリン血症患者を対象とした免疫グロブリン補充療法などがある（Hill et al., 2019）。

1.1.2. 小児における気管支拡張症の概略

小児と成人集団では疾患の原因となる病因が異なるが、いくつかの共通点も確認されている。特発性疾患の割合は両年齢群で同程度であり、成人で 38.1%、小児で 37%であった。両群とも感染症が原因として特定されているが、感染症の要因は年齢及び地理的地域によって異なる。成人

とは対照的に、小児では免疫不全症、誤嚥及び PCD の有病率が高い（Chalmers et al., 2023; Brower et al., 2014）。成人及び青少年患者における気管支拡張症の病因には多少の違いがあるが、両年齢群とも気道に気管支拡張症が確立された後の気管支拡張症の病態生理は共通している。特に、好中球性炎症の存在は共通しており、前述のとおり、その存在が両年齢群における気管支拡張症の病因において中心的役割を果たす NSP の放出につながる（Ali et al., 2022; Chalmers et al., 2017）。

気管支拡張症の診断基準は、成人及び青少年患者のいずれにおいても胸部高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）の画像上の特徴に基づいている。胸部単純 X 線画像は感度が低いため、胸部 HRCT が診断のゴールドスタンダードである（Goyal et al., 2016）。

気管支拡張症を有する成人並びに小児及び青少年に対する現在の治療ガイドラインには、定期的な気道クリアランス法、急性呼吸器疾患増悪を呈する患者に対する抗生物質の全身投与、及び増悪を再発する患者に対する抗生物質の長期投与が含まれる（Chang et al., 2021; Polverino et al., 2017）。

1.1.3. 日本人患者における気管支拡張症の概略

日本人患者と非日本人患者の気管支拡張症の病因の違いに関して、日本の病因学的状況はいくつかの明らかな特徴を示している。すなわち、副鼻腔気管支症候群の有病率が高く、一部の報告では気管支拡張症の症例の最大 25%を占めており、非結核性抗酸菌症の有病率も高く、最大 18%と報告されている（Kadowaki et al., 2015）。日本における喀痰培養の検出菌は、日本以外の地域と同様に、緑膿菌が最も多く（24%）、次いで非結核性抗酸菌（19%）であると報告されている（Kadowaki et al., 2015）。

現在日本においては、気管支拡張症の治療ガイドラインはなく、気管支拡張症に対する承認された薬物治療も存在しない。教科書等の成書では気管支拡張症の治療について海外ガイドラインを参照しており、気管支拡張症の治療目標は急性増悪の回数減少、生活の質（QOL）の改善、症状の軽減、呼吸機能の改善、入院及び死亡の減少であり、気道クリアランス法が治療の中心となり、適切な薬物療法と非薬物療法を組み合わせて対応することが重要とされている（長谷川、2022）。国内の薬物療法に関しては、喀痰調整薬を投与されることが多く、薬物治療のベースとなる重要な薬剤であるが（長谷川、2022）、そのエビデンスは不十分である（日本呼吸器学会、2025）。抗生物質は慢性安定期での急性増悪予防、急性増悪期での増悪の治療・症状改善を目的として投与するが（長谷川、2022）、抗生物質の吸入薬については国内では海外と異なり使用可能な薬剤が限られており普及していない（丸毛、2024）。特に慢性湿性咳嗽や急性増悪を繰り返す症状の多い症例に対しては、慢性の細菌感染症の治療及び気道炎症の改善を目的としてマクロライド長期投与、すなわちエリスロマイシン（適応外）及びアジスロマイシン（適応外）、又はクラリスロマイシン［適応外だが 2011 年に「好中球性炎症性気道疾患」に対して保険償還が認められた（保医発 0928 第 1 号、平成 23 年 9 月 28 日）］の長期投与が考慮される（日本呼吸器学会、2025）。マクロライドは抗菌作用以外に、免疫調節作用及び抗炎症作用を有するため、びまん性汎細気管支炎や気管支拡張症などの慢性炎症性気道疾患に使用されている（長谷川、2022）。日本呼吸器学会が編集する「咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2025」によると、無作為

化比較試験 10 本を用いたシステマティックレビューでは、マクロライド少量長期療法は入院を必要とするような気管支拡張症の増悪頻度は低下させないものの、増悪頻度を低下させ、QOL を改善し、薬剤中止を要する有害事象（AE）を増加させなかったことから、気管支拡張症の患者に対してマクロライド少量長期療法を強く推奨する［エビデンスの確実性：A（高い）］と判断されている（日本呼吸器学会、2025）。一方、下痢を中心とする消化器症状を増加させること、耐性菌の出現も懸念されることから、増悪歴の無い気管支拡張症に対する投与は慎重になるべきとされている（日本呼吸器学会、2025）。さらに、欧州呼吸器学会のガイドラインでは、マクロライド長期投与の潜在的なリスクとして QTc 延長を考慮する必要があると指摘されている（Polverino et al., 2017）。なお、気管支拡張薬は喀痰調整薬やマクロライドで排痰困難を訴える場合や高粘稠痰を訴える症例、増悪を繰り返す症例に対して投与される事が多いと考えられるが、欧州呼吸器学会のガイドラインでもルーチン使用は推奨されていない（長谷川、2022）。本邦では、吸入ステロイド及びステロイドの内服は COPD、喘息及びアレルギー性気管支肺アスペルギルス症以外の呼吸器疾患に対しては推奨されておらず、中枢性鎮咳薬は湿性咳嗽に対しては痰の排出を妨げ、感染症や気道閉塞を悪化させる可能性があるため、一般的に禁忌とされている（長谷川、2022）。

本邦の小児の気管支拡張症患者数は非常に少なく、小児慢性特定疾患治療研究事業によると近年の登録数は約 80 件程度である（小児慢性特定疾病情報センターホームページ）。そのため、特に小児の気管支拡張症に関して根拠となる情報は限られる。小児の気管支拡張症の主な病因には PCD（Kartagener 症候群を含む）、免疫異常、嚢胞性線維症のような先天性疾患と、中葉症候群、気管支異物の長期嵌入、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、閉塞性細気管支炎、Swyer-James 症候群のような後天性疾患が含まれる（小児慢性特定疾病情報センターホームページ）。このうち嚢胞性線維症については海外と比べ特に国内では特に患者数が少なく、嚢胞性線維症性気管支拡張症の患者数はごくわずかである。

小児と成人集団では、病因に関して差異があるものの、病態生理、診断、治療法並びに治療目的については概ね成人患者と同様であると考えられ、国内外で大きな差異は無いと思われる。

1.1.4. ブレンソカチブ開発の根拠

ブレンソカチブは、選択的競合的可逆的経口ジペプチジルペプチダーゼ 1（DPP1）阻害薬である。DPP1 は骨髄における好中球の成熟中に炎症性 NSP を活性化する。活性化された NSP は、気管支拡張症を含む多くの好中球性の炎症性疾患の病態に関与している。ブレンソカチブは NE、CatG 及び PR3 などの NSP の活性を低下させる。気管支拡張症患者において、ブレンソカチブによる DPP1 阻害を介して NSP 濃度が低下すると、PEx の発生率が下がり、最初の PEx までの時間が有意に延長される（Chalmers et al., 2020）。

気管支拡張症は治療が困難であり、現在、本邦において本疾患に対する承認された薬物治療法はなく、臨床的管理のための治療選択肢は限られている。感染に焦点をあてた臨床試験では、主要評価項目を達成しなかったか、一貫した結果が得られていない（Aksamit et al., 2018; De Soyza et al., 2018; Haworth et al., 2019）。さらに、気管支拡張症の中心的な病因である好中球性の炎症は、既存の治療に対して抵抗性であることが多い（Choi et al., 2023a）。気管支拡張症の病因に関

しては好中球と NSP が重要であること（Chalmers et al., 2016）、臨床試験の結果を踏まえると、ブレンソカチブは有望な NCFBE の治療薬であると考えられる。成人と小児の気管支拡張症の病態生理は類似しており、両集団で NE 値の上昇がみられるなど好中球性の炎症が認められることから、NCFBE に対するブレンソカチブの潜在的な有効性に関する薬理学的根拠は成人及び小児に適合する（Chalmers et al., 2017; Nikolic et al., 2014）。

1.2. ブレンソカチブ臨床開発の概要

「INS1007」はインスメッド米国本社の社内コードで、このコードで非臨床、第 I 相、第 II 相及び第 III 相臨床試験が行われている。「AZ13661057」及び「AZD7986」は AstraZeneca で使用されたコードで、このコードで非臨床及び第 I 相試験が行われている。世界保健機関は INS1007 に推奨される国際一般名として「brensocatib」を承認している。本邦における医薬品一般的名称は「ブレンソカチブ水和物」である。

これまでに行われたブレンソカチブの臨床開発プログラムには、完了した 13 本の臨床試験［第 I 相試験 10 試験、第 II 相試験 2 試験、及び第 III 相試験 1 試験］が含まれている。

臨床開発プログラムで行われた試験を Module 5.2 に詳述し、臨床薬理試験及び曝露-反応（E-R）解析データの解析は Module 2.7.2、安全性データは Module 2.7.4 に示す。NCFBE に対するブレンソカチブの有効性のエビデンスは、第 III 相試験（INS1007-301）、及び第 II 相試験（INS1007-201）に基づいており（表 1）、NCFBE を適応症とした本申請はこれらの試験に基づいている。

1.2.1. 臨床開発プログラムの背景

第 I 相試験では健康被験者を対象として単回漸増投与（5 ～ 65 mg）及び反復漸増投与試験［10 ～ 40 mg を 1 日 1 回（QD）］を行い、第 II 相試験の用量を決定した。臨床薬物動態（PK）データからブレンソカチブは QD 投与可能であることが示され、血中薬力学（PD）データから投与量を 25 mg 超にしても血中 NE の減少の程度はわずかにしか増えないことが示唆された。血中 NE 活性及び安全性プロファイルに基づき、第 II 相 INS1007-201 試験で評価する用量として 10 mg QD 及び 25 mg QD を選択した。

第 II 相 INS1007-201（WILLOW）試験は、成人の NCFBE 患者を対象としてブレンソカチブ（10 mg QD 又は 25 mg QD を 24 週間投与）の有効性、安全性と忍容性、及び PK 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、多施設共同試験であった。FDA との合意に基づき、主要評価項目は最初の PEx までの時間とした。本試験では計 256 例の被験者を無作為化した。本試験の結果から、最初の PEx までの時間の有意な延長（10 mg 群及び 25 mg 群）、PEx の年間発生率の低下（10 mg 群で有意な低下、25 mg 群で数値的な低下）、並びに良好な安全性プロファイルが示された。さらに、血中及び喀痰中の NE 活性は用量依存的に低下した。これらの結果から、NCFBE に対するブレンソカチブの開発を継続することが決定され、各規制当局（FDA、EMA 及び医薬品医療機器総合機構）との合意の上ピボタル第 III 相試験で評価する用量として 10 mg QD 及び 25 mg QD が選択された。

ピボタル第 III 相 INS1007-301（ASPEN）試験は、成人及び青少年の NCFBE 患者を対象としてブレンソカチブ（10 mg QD 又は 25 mg QD を 52 週間投与）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、国際共同試験であった。本試験は当初、成人患者約 1620 例、青少年患者（12 歳以上 18 歳未満）約 40 例の登録を予定しており、最終的な登録患者数はそれぞれ 1680 例と 41 例であった。

なお、青少年患者を対象集団に含めるにあたり、青少年患者の選択／除外基準は、以下に示す小児と成人の間で認められた疾患のばらつきに基づき成人のものとは異なる基準を設定した。

- NCFBE の青少年患者は通常、信頼性の高い下気道検体である痰を喀出できない（Goyal et al., 2016）。
- 小児 NCFBE に対する抗生物質の長期投与の有効性に関するデータはほとんどないものの、少数の試験で評価されている。Koh らはロキシスロマイシンの効果を検討し、投与した小児では気道反応性が低下するが、肺機能検査に有意な変化はないと結論付けた（Koh et al., 1997）。別の試験では、NCFBE の小児を対象に炎症、肺機能及び喀痰産生に対するクラリスロマイシンの効果を計 12 週間にわたり評価した。クラリスロマイシン投与群では、気管支肺胞洗浄液中の IL-8 濃度、好中球比及びマクロファージ比が有意に低下し、1 日あたりの喀痰産生量も減少した（Yalcin et al., 2006）。より最近の試験では、NCFBE を有するオーストラリア先住民、マオリ及び太平洋諸島の住民の小児患者 2013 例を対象に、アジスロマイシン（30 mg/kg 週 1 回）又はプラセボを 12 ～ 24 ヵ月間投与する群に無作為に割り付け、投与した。アジスロマイシンは PEx の発現率を 50%と有意に低下させたが、本試験の重要な課題の一つは増悪の発生頻度が低いことであった（Valery et al., 2013）。

これらの試験で示されたのは、これらの小児患者、特に抗生物質の長期投与を受けている患者における喀痰産生の困難さ及び増悪発生頻度の低さであった。これらの小児患者における気管支拡張症の特定の状況により、INS1007-301 試験の青少年患者における選択基準を変更した。

1. 成人患者はスクリーニング前 12 箇月間に PEx が 2 回以上生じている必要があったが、青少年患者はスクリーニング前 12 箇月間に PEx が 1 回以上生じていることを必要とした。
2. 青少年患者は、スクリーニング時に喀痰検体を喀出できなかった場合でも登録可能とした。

また、体重が 30 kg 未満の青少年患者を除外したが、この理由は、CDC の成長曲線において 12 歳の女児では体重 30 kg が 5 パーセンタイルに相当すると記載されていることに基づいている（CDC, 2000）。これを下回る体重は健康上のリスクと関連する可能性があるため、除外した。

青少年患者の予定症例数 40 例は、標準的な症例数の算出方法ではなく、この分野を専門とする複数の小児科医との協議、及び本試験の開発業務受託機関が実施した小児の治験経験を有する世界の多数の医療機関を対象とした調査に基づき、実施可能性の評価及びこの年齢群における NCFBE の有病率を考慮して設定した。この予定症例数は、青少年患者におけるブレンソカチブ

の安全性プロファイルを適切に説明し、有効性に関して一定の傾向を観察できる可能性があると考えられ、FDA 及び EMA により受け入れられた。

登録が困難な集団である青少年被験者に対してプラセボへの曝露を最小限に抑えることにより登録を促すため、青少年被験者の無作為化比率を 2：2：1 とした。被験者数が比較的少なかったため、青少年被験者についてはそれ以上の層別化は行わないこととした。

いずれの試験でも PEx の定義は同じものを使用した。さらに、INS1007-301 試験では、PEx の有無を盲検下で独立判定委員会が判定するプロセスを採用した。適格性基準と対象患者集団は、第 II 相 INS1007-201 試験と一致していた。規制当局との合意の上、第 III 相試験では 52 週間の投与期間における PEx の年間発生率を主要評価項目として選択した。症例数、試験期間及び試験デザインは、NCFBE の重篤性及び死亡率の高さ、並びに、現在この適応症に対して承認されている薬物療法がないという事実に鑑みて、本申請の裏付けとして適切と考えられた。INS1007-301 試験では、ブレンソカチブ 10 mg 群と 25 mg 群のいずれの群においても、PEx の年間発生率が有意に低下し、最初の PEx までの時間が延長し、無増悪のオッズが高まるとの結果が得られ、有効性、安全性及び PK と PD プロファイルが良好であることが確認された。さらに、25 mg 群では臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意な肺機能の低下の抑制及び呼吸器症状の改善を示した。

要約すると、NCFBE を対象とした臨床開発プログラムでは、成人及び青少年患者においてブレンソカチブによる PEx の発生率の低下、肺機能の低下の抑制、呼吸器症状の改善が示された。10 mg 群も 25 mg 群も臨床的に意義のあるベネフィットを示したが、臨床開発プログラムから得たエビデンス全体から、成人及び青少年（12 歳以上）の NCFBE 患者の治療としてブレンソカチブ 25 mg が至適用量として選択された。

表 1:　NCFBE に対するブレンソカチブの有効性を評価した臨床試験

Study ID **Description Study Status**	**Primary Objective(s)**	**Study Design and Type of Control**	**Test Product(s) Route Dosage Regimen**	**Population Number of Participants**	**Duration of Treatment**	**Primary Endpoint[a]**	**Secondary Efficacy Endpoints**
Phase 3 – Pivotal							
INS1007-301 A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the efficacy, safety, and tolerability of brensocatib in participants with NCFBE Enrollment completed Data through Week 52 for all adult participants 122 participants (adults and adolescents) are ongoing in the study Treatment is ongoing in 20 adolescent participants[b]	To evaluate the efficacy of brensocatib 10 and 25 mg QD over 52 weeks compared with placebo in participants with NCFBE.	Phase 3 Randomized, double-blind, placebo- controlled, parallel-group study	Oral administration (Tablets) Brensocatib: 10 mg QD × 52 wks 25 mg QD × 52 wks Matching Placebo: PBO QD × 52 wks	Total Number of Participants included in data analyses = 1721 (87 Japanese subjects) including: 1680[c] male and female participants with NCFBE, aged ≥18 to ≤85 y, randomized 1:1:1 to 3 treatment groups: Brensocatib: 10 mg (N = 566, 30 Japanese subjects) 25 mg (N = 559, 28 Japanese subjects) Matching Placebo: N = 555, 29 Japanese subjects 41 male and female adolescent participants with NCFBE, aged ≥12 to <18y, randomized 2:2:1 to 3 treatment groups: Brensocatib: 10 mg (N = 17)	52 weeks of treatment, 4 weeks of follow-up	Annualized rate of adjudicated PE over the 52-week treatment period	• Time to first PE • Responder status for exacerbation- free • Change in post-bronchodilator FEV_1 at Week 52 • Annualized rate of severe PEs • Change in QOL-B Respiratory Symptoms Doman Score at Week 52 (adult participants only)

Study ID Description Study Status	Primary Objective(s)	Study Design and Type of Control	Test Product(s) Route Dosage Regimen	Population Number of Participants	Duration of Treatment	Primary Endpoint[a]	Secondary Efficacy Endpoints
				25 mg (N = 16) Matching Placebo: N = 8			
Phase 2 – Supportive							
INS1007-201 A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to assess the efficacy, safety and tolerability, and PK of brensocatib in participants with NCFBE Completed	To evaluate the efficacy of brensocatib compared with placebo in participants with NCFBE over the 24-week treatment period.	Phase 2 Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, multinational study.	Oral administration (Tablets) Brensocatib: 10 mg QD × 24 wks 25 mg QD × 24 wks Matching Placebo: PBO QD x 24 wks	256 male and female participants with NCFBE, aged ≥18 to ≤85 y, randomized 1:1:1 to 3 treatment groups: Brensocatib: 10 mg (N = 82) 25 mg (N = 87) Matching Placebo: N = 87	24 weeks of treatment, 4 weeks of follow-up	Time to first PE over the 24-week treatment period	• Annualized rate of PE over the 24-week treatment period • Change in post-bronchodilator FEV_1 over the 24-week treatment period • Change in QOL-B • Respiratory Symptoms Domain Score over 24 weeks • Change from Baseline in concentration of active NE in sputum, as measured by the difference between the pretreatment and on-treatment concentrations

FEV_1=forced expiratory volume in 1 second, ID=identification, IMP=investigational medicinal product, N=number of participants, NCFBE=non-cystic fibrosis bronchiectasis, NE=neutrophil elastase, PBO=placebo, PE=pulmonary exacerbation, QD=once daily, QOL-B=Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis, wk(s)=week(s), y=year(s)

[a] Safety endpoints are presented in Module 2.7.4, PK/PD endpoints are presented in Module 2.7.2

[b] At the time of the initial NDA, all adult participants completed the 52-week treatment period. For the adolescent population only, 20 remained on-treatment, and 23 remained on-study at the time of data cutoff; any available data from the adolescents are provided in the initial marketing application, per the agreements with Health Authorities.

[c] Note that 1767 participants were randomized, however due to ongoing conflict in Ukraine, 44 adult participants randomized at Ukrainian study sites were excluded from data analyses in agreement with feedback from Health Authorities. In addition, 2 adult participants randomized at a single study site in the US were excluded from analyses due to significant GCP noncompliance (described in the CSR for Study INS1007-301).

1.3. 試験デザインの主要な要素

本項では、INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験のデザインの重要な要素を提示する。以下では 2 試験間の類似点及び相違点を記載し、試験デザイン全体はそれぞれの治験総括報告書（CSR）に記載する（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）。

1.3.1. 無作為化及び盲検化

両試験の無作為化及び盲検化の概要を表 2 に示す。

表 2: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：無作為化と盲検化

	Study INS1007-301	Study INS1007-201
Participants	Adults and adolescents	Adults
Method of Randomization	Interactive Web Response System	Interactive Web Response System
Treatment Period	52 weeks	24 weeks
Treatment	Brensocatib 10 or 25 mg QD or matching placebo	Brensocatib 10 or 25 mg QD or matching placebo
Blinding	Double-blind (participants, investigators, and study site personnel were blinded to study treatment)	Double-blind (participants, investigators, and study site personnel were blinded to study treatment)
Randomization Ratio	Adults: 1:1:1 Adolescents: 2:2:1	1:1:1 --
Location of Study	36 countries across 5 regions (South America, Eastern Europe, Western Countries, Asian Countries, and Oceania): Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Bulgaria, Canada, Chile, Colombia, Denmark, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Latvia, Malaysia, Mexico, Netherlands, New Zealand, Peru, Poland, Portugal, Serbia, Slovakia, South Korea, Spain, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine, United Kingdom, US	14 countries across 4 regions (Eastern Europe, Western Countries, Asian Countries, Oceania): Australia, Belgium, Bulgaria, Germany, Denmark, Spain, Great Britain, Italy, South Korea, The Netherlands, New Zealand, Poland, Singapore, US
Stratification Factors	Stratification factors were only applicable to adult participants randomized. Adult participants were stratified based on: • sputum positive or negative for *Pseudomonas aeruginosa* • number of prior PEs in the last 12 months (2, ≥3) • geographic region (North America, Europe, Japan, and Rest of World)	• screening sputum was culture-positive or negative for *Pseudomonas aeruginosa* • participant chronic use of macrolides (Yes, No) for prevention of pulmonary exacerbations

PE=pulmonary exacerbation, QD=once daily

1.3.2. 対象患者集団

適格性基準は INS1007-301 試験と INS1007-201 試験の間でほとんど差がなく、相違点は INS1007-301 試験では 12 ～ 17 歳の青少年被験者も登録した点のみである。主な診断基準は、病歴及びコンピュータ断層撮影（CT）スキャンに基づいて NCFBE の診断が確認されていることであった。両試験の主な適格性基準を以下に要約する（表 3）。

表 3: 主な選択基準と除外基準の要約

	Study INS1007-301	Study INS1007-201
Inclusion Criteria		
Diagnostic Criteria	Clinical history consistent with NCFBE (cough, chronic sputum production and/or recurrent respiratory infections) that is confirmed by chest CT demonstrating bronchiectasis affecting 1 or more lobes (confirmation may be based on prior chest CT). Note that for Study INS1007-301, CT scans were centrally read.	Clinical history consistent with NCFBE (cough, chronic sputum production and/or recurrent respiratory infections) that is confirmed by chest CT demonstrating bronchiectasis affecting 1 or more lobes (confirmation may be based on prior chest CT).
Age	≥18 years and ≤85 years and ≥12 to <18 years in countries and sites where local regulations, countries, and/or institutional policies allow for participants <18 years of age to participate.	≥18 years and ≤85 years No adolescents enrolled
FEV_1	Post-bronchodilator FEV_1 at the Screening Visit ≥30% of predicted normal value, calculated using National Health and Nutrition Examination Survey reference equations and must have an absolute value ≥750 mL.	-
Recent PEs	Adult participants: At least 2 documented PEs defined by need for antibiotic prescription by a physician for the signs and symptoms of respiratory infections in the past 12 months before Screening Adolescent participants are required to have at least 1 pulmonary exacerbation in the prior 12 months	Adult participants: At least 2 documented PEs defined by need for antibiotic prescription by a physician for the signs and symptoms of respiratory infections in the past 12 months before Screening No adolescents enrolled
Sputum	Current sputum producer with a history of chronic expectoration of at least 3 months in the past 12 months, and able to provide sputum sample during Screening (Visit 1). If a participant is unable to produce sputum spontaneously during Screening, the participant was considered a screen failure. The participant should not undergo a sputum induction procedure during Screening to meet inclusion criterion.	Current sputum producers with a history of chronic expectoration, and able to provide sputum sample during Screening. If a participant is unable to produce sputum spontaneously during Screening (Visit 1), the participant was considered a screen failure. The participant may not undergo a sputum induction procedure during Screening (Visit 1) to meet inclusion criterion.
	Adolescent participants are exempt from the requirement to provide a sputum sample if they are unable to do so and should not undergo a sputum induction procedure during Screening.	No adolescents enrolled
	Mucopurulent or purulent sputum color assessed at the Screening Visit by color chart developed by MP Murray (Murray et al., 2009).	Mucopurulent or purulent sputum color assessed at the Screening Visit by color chart developed by MP Murray (Murray et al., 2009).

	Study INS1007-301	Study INS1007-201
Exclusion Criteria		
Concomitant Disease or Infection	A primary diagnosis of COPD or asthma as judged by the Investigator.	Have a primary diagnosis of COPD or asthma as judged by the Investigator.
	Bronchiectasis due to CF.	Have bronchiectasis due to CF, hypogammaglobulinemia, common variable immunodeficiency, or α1-antitrypsin deficiency
	Suffering an exacerbation 4 weeks before Screening or during the Screening Period. • In this case, participants were considered a screen failure. Participants were eligible for rescreen only after recovery and 4 weeks after last dose of antibiotic treatment	Have any acute infections (including respiratory infections) that required antibiotic treatment within 4 weeks before Screening or within 12 weeks before Screening if the antibiotic prescription is a macrolide • If a participant suffers an exacerbation or infection requiring antibiotic treatment after the Screening Visit, but prior to randomization, the participant was considered a screen failure.
Current Treatment	Currently being treated for a nontuberculous mycobacterial lung infection, allergic bronchopulmonary aspergillosis, or tuberculosis	Currently being treated for a nontuberculous mycobacterial lung infection, allergic bronchopulmonary aspergillosis, or tuberculosis
	Participants receiving supplemental oxygen >12 hours per day.	-
Current Smoking Status	Current smokers as defined per CDC: an adult who has smoked 100 cigarettes in his or her lifetime and who currently smokes cigarettes	Current smokers as defined per CDC: an adult who has smoked 100 cigarettes in his or her lifetime and who currently smokes cigarettes
Prior And Concomitant Medications	• Use of any immunomodulatory agents within 4 weeks before the Screening Visit (including but not limited to: bortezomib, ixazomib, thalidomide, cyclophosphamide, mycophenolate, Janus kinase inhibitors, IFN-γ, and azathioprine) were prohibited during the study • Continuous use of high dose • non-steroidal anti-inflammatory drugs is prohibited during the study • Chronic treatment with systemic • steroids (irrespective of the indication) was prohibited • Live attenuated vaccines were • prohibited during the study • Use of investigational drugs within 3 months of the Screening Visit	• Use of any immunomodulatory agents (eg, bortezomib, ixazomib, and thalidomide) was prohibited during the study • Continuous use of high dose • non-steroidal anti-inflammatory drugs was prohibited during the study unless the use is considered necessary per Investigator discretion • Medications that may cause a palmoplantar keratoderma were prohibited during the study

CDC=Centers for Disease Control and Prevention, CF=cystic fibrosis, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, CT=computed tomography, FEV1=forced expiratory volume in 1 second, IFN-γ=interferon gamma, NCFBE=non-cystic fibrosis bronchiectasis

1.3.3. 有効性の評価

両試験の有効性の主要評価項目及び副次評価項目、並びに、行った統計解析の比較を本項の小項目として記載する。PK／PD の評価項目、解析方法及び結果を Module 2.7.1 及び Module 2.7.2 に、安全性の評価項目、解析方法及び結果を Module 2.7.4 に記載する。

全体として、試験デザインや評価項目は、INS1007-301 試験と INS1007-201 試験で類似していたが、投与期間については INS1007-301 試験で 52 週間、INS1007-201 試験で 24 週間であった。有効性の主要評価項目及び副次評価項目、並びに解析を表 4 で比較する。

主要評価項目は、INS1007-301 試験では PEx の年間発生率（INS1007-201 試験では副次評価項目）、INS1007-201 試験では 24 週間の投与期間中の最初の PEx までの時間（INS1007-301 試験では副次評価項目）であった。

本文書で示す有効性の結果は、特に記載のない限り、主に両試験の Intent-to-treat（ITT）解析対象集団に基づいている。

表 4: 有効性の主要評価項目及び副次評価項目の概要

Study INS1007-301 (52-week treatment period)	**Study INS1007-201 (24-week treatment period)**
Annualized rate of PEs (**Primary**)	Annualized rate of PEs (**Secondary**)
Time to first PE over 52 weeks (**Secondary**)	Time to first PE over 24 weeks (**Primary**)
Responder status for exacerbation-free over 52 weeks (**Secondary**)	-
Change from Baseline in post-bronchodilator FEV_1 at Week 52 (**Secondary**)	Change from Screening in post-bronchodilator $ppFEV_1$ over 24 weeks (**Secondary**)[a]
Annualized rate of severe PEs (**Secondary**)	Annualized rate of serious PEs based on protocol-defined SAE definition (**Exploratory**)
Change from Baseline in QOL-B Respiratory Symptoms Domain Score at Week 52 (adults only) (**Secondary**)	Change from Baseline in QOL-B Respiratory Symptoms Domain Score over 24 weeks (**Secondary**)[b]

[a] Note that for Study INS1007-201, a post-hoc analysis was performed to examine change from Screening in post-bronchodilator FEV1 at Week 24 for comparison with the secondary endpoint of Study INS1007-301 in Section 3.
[b] Note that for Study INS1007-201, a post-hoc analysis was performed to examine change from Baseline in QOL-B Respiratory Symptoms Domain Score over 24 weeks for comparison with the secondary endpoint of Study INS1007-301 in Section 3.

1.3.3.1. 有効性の定義及びパラメータの比較

呼吸器疾患増悪（PEx）

両試験における PEx は EMBARC（Hill et al., 2017）のガイダンスに従って次のように定義した：

以下の症状のうち 3 つ以上が 48 時間以上続き、医師により抗生物質が処方された：

- 咳嗽の増加
- 喀痰量の増加又は喀痰の粘稠度の変化

- 膿性痰の増加
- 息切れの増加及び／又は運動耐容能低下
- 疲労及び／又は倦怠感
- 喀血

INS1007-301 試験では、利益相反のない呼吸器専門医 3 名で構成される独立判定委員会がすべての PEx 事象を判定した。この委員会は、治験終了（EOS）までに報告されたすべての PEx 事象を評価し、治験実施計画書に記載された PEx の定義に一致しているか、治験実施計画書の定義には一致しないが臨床的に重要な増悪か、増悪とは判断されないかを判定することとした。また委員会は、PEx 事象を重度と非重度に分類し、各事象の開始日と終了日を判定する責任を持った。詳細は臨床評価項目判定委員会趣意書に記載する（INS1007-301 試験：Clinical Endpoint Committee Charter Appendix 16.1.9）。INS1007-201 試験では独立判定委員会による判定は行わなかった。

さらに、INS1007-301 試験では PEx 終了日から 14 日間以上空いている場合に次の PEx の開始とすると定義したが、INS1007-201 試験では 4 週間以上とした。

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

無増悪

INS1007-301 試験でのみ、無増悪に関するブレンソカチブの効果をレスポンダー解析を用いてプラセボと比較、評価した。

Week 52 以前に試験を中止したが PEx は生じていないと判定された被験者については、レスポンダーステータスは多重代入法で補完した。

FEV_1

肺機能に対するブレンソカチブの効果をプラセボと比較、評価するために、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（INS1007-301 試験）又は 24 週間の投与期間中のスクリーニング時点からの変化量（INS1007-201 試験）を評価した。気管支拡張薬投与後の FEV_1 は、American Thoracic Society 及び European Thoracic Society の基準（Miller et al., 2005）に従って肺活量を測定し、中央検査機関で確認した。その他の肺機能測定（努力肺活量、最大呼気速度、努力肺活量の 25% ～ 75%を呼出する間の努力呼気流量）を探索的評価項目として評価した。

重度の PEx

INS1007-301 試験では、重度の PEx は抗生物質の静脈内投与及び／又は入院が必要となった PEx と定義し、事象の判定プロセスを通じて重度であることが確認されなければならないとした。

INS1007-201 試験では、重度の PEx は具体的に定義されていなかったが、重篤な PEx については記載されており、治験実施計画書で定義された重篤な有害事象（SAE）に一致したものを重篤な PEx とした。

QOL に関する質問票-気管支拡張症（QOL-B）

QOL-B は NCFBE を有する成人患者の症状、機能及び健康関連 QOL を評価する自己入力式患者報告アウトカムである（Quittner et al., 2014; Quittner et al., 2015）。QOL-B には 8 つのドメイン（呼吸器症状、身体機能、役割機能、感情機能、社会機能、元気さ、健康認知及び治療負荷）に 37 項目の質問が盛り込まれている。Week 52 時点（INS1007-301 試験）又は 24 週間にわたる（INS1007-201 試験）QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量を副次評価項目とし、他のドメインスコアはすべて探索的評価項目とした。

1.3.4. データの解析と提示方法

INS1007-301 試験と INS1007-201 試験の統計解析方法について、以下に簡単に記載する。本モジュールにおける有効性の結果は、それぞれの統計解析計画書（SAP）に概要した統計解析方法に基づいている。

より包括的な解析の詳細は、各試験の SAP に示す（INS1007-301 試験の統計解析計画書、INS1007-201 試験の統計解析計画書）。

1.3.4.1. 有効性の評価項目の解析

1.3.4.1.1. PEx の年間発生率の解析

INS1007-301 試験

有効性の主要評価項目は、事象の判定プロセスを通じて確認された PEx の年間発生率であった。

PEx 終了日から 14 日間以上空いている場合に次の PEx の開始日とすると定義した。PEx 終了日から 14 日未満のうちに発生した PEx は新たな PEx ではなく前の PEx とみなし、最も高い重症度を割り当てた。無作為化から Week 52 までに治験実施計画書に記載された基準に一致していると判定された PEx を主要評価項目の解析の対象とした。

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

主要評価項目の感度分析 – Tipping Point

無作為に割り付けた治験薬を早期中止し、治験参加の継続もしなかった被験者がいた場合には、データを完全に確認することができないため、真の治療方針／ITT 解析を達成できない。

On-Study estimand では欠測データに対しては「ランダムな欠測」（MAR）が暗黙裡に仮定された。

MAR の仮定からの逸脱に対する主要解析の頑健性を Tipping-point 感度分析で評価した。実際に欠測データのメカニズムを特定することは本質的に困難なため、欠測データはすべてランダムでない欠測（MNAR）と想定し、Tipping-point penalty を適用した。

主要評価項目の感度分析 - Reference-Based-Multiple-Imputation

プラセボ群を参照群とした Jump-to-reference 感度分析を行った。最初の中間事象が発生した時点より前の評価日又は来院日のすべてのデータを含める。中間事象発生以降の評価日又は来院日のデータで、治療失敗（有効性欠如による無作為化された治療の早期中止、AE による治療中止、又は別の抗生物質の長期投与開始など）に関するデータは、欠測と判断して補完する。

多重代入法を使用して、ブレンソカチブの投与を受けた被験者及びプラセボの投与を受けた被験者について欠測のアウトカムを置き換える。

主要評価項目の補助的な解析

補助的な解析として、対数変換した試験への合計参加期間（最長 52 週間）をオフセット変数として主要解析を再度行った。この解析では PEx の持続期間は考慮しなかった。

主要評価項目の補助的な estimand は、On-Investigational Product（On-IP）estimand 及び On-treatment estimand であり、ITT 解析対象集団を使用して解析した。これらの estimand についても、主要解析に適用した負の二項回帰モデルと同じモデルを適用した。

INS1007-201 試験

INS1007-201 試験では、PEx の年間発生率を副次評価項目とした。

PEx 終了日から 4 週間以上空いている場合に次の PEx の開始とすると定義した。PEx 終了日から 4 週間未満のうちに発生した PEx は新たな PEx ではなく前の PEx とみなした。

調整後の年間発生率は、初回投与日から EOS までの間に発生した事象の総数を応答変数、治療、スクリーニング時の緑膿菌（陽性／陰性）、ベースライン時のマクロライド系抗生物質の長期使用、及び標準化した試験期間（対数スケール）をオフセット変数とした負の二項モデルを用いて導出した。この感度分析は INS1007-301 試験で行った分析と類似しており、その内容を 2.2 項及び 3.2.1 項に示す。

1.3.4.1.2. 最初の PEx までの時間の解析

INS1007-301 試験

52 週間の投与期間中の最初の PEx までの時間をカプラン・マイヤー法で算出し、1 回以上 PEx が発生した被験者の数、及び事象が生じなかった（打ち切った）被験者の数を要約した。共変量で調整した Cox 比例ハザード回帰モデルを使用し、投与群、スクリーニング来院時点の喀痰検体

の緑膿菌（陽性／陰性）、過去 12 箇月間の PEx 回数（3 回未満／3 回以上）、地理的地域（北米／欧州／日本／その他の地域）、及び年齢群（成人／青少年）を固定効果として、頑健サンドイッチ推定量でフィットさせた。

INS1007-201 試験

最初の PEx までの時間（日数）は、無作為化の日から最初の増悪が記録された日までとして算出した。治験実施計画書の定義に一致した PEx のみを解析に含め、ITT 解析対象集団についてカプラン・マイヤー曲線を用いて層別ログランク検定を行った。層別化は、スクリーニング時の喀痰培養の緑膿菌（陽性／陰性）及び PEx 予防としてのマクロライド系抗生物質の長期使用（有／無）に基づいて行った。

予め規定した解析の他に、カプラン・マイヤー解析で両側 p 値と 95% CI を適用した探索的解析を ad-hoc 解析として行った。

最初の PEx までの時間（INS1007-201 試験の主要評価項目）の感度分析

主要解析の頑健性を評価するために、Per Protocol 解析対象集団を使用して感度分析を行った。

別の感度分析では、層別 Cox 比例ハザードモデルを使用して無作為化層別因子が与える影響を評価した。モデルには、緑膿菌の保菌状況及びベースライン時の抗生物質の長期使用を層別因子とした投与群の項を含めた。

1.3.4.1.3. INS1007-301 試験：無増悪に関するレスポンダーステータスの解析

無増悪であることを確認するためのレスポンダーステータスは、INS1007-301 試験においてのみ副次評価項目として設定した。「レスポンダー」又は「ノンレスポンダー」は 52 週間中にわたり、判定を通じて確認された増悪事象に基づいて定義した。「レスポンダー」は 52 週間の試験を完了し、この間に治験実施計画書で定義された PEx が生じていないことが判定を通じて確認された被験者とし、「ノンレスポンダー」は、PEx が 1 件以上生じたことが確認された被験者とした。

Week 52 よりも前に試験を中止したが PEx が生じていないことが判定を通じて確認された被験者については、レスポンダーステータスは欠測とした。これらの被験者の事象発生時点は、試験中止後の期間において観察されたデータモデルに基づいて代入した。代入した事象発生時点が Week 52 以前であればノンレスポンダー、そうでない場合はレスポンダーと判断した。

Week 52 時点のレスポンダーステータスは、ロジスティック回帰モデルを使用して投与群間（ブレンソカチブ群とプラセボ群）で比較し、モデルには投与群、スクリーニング来院時の喀痰検体の緑膿菌（陽性／陰性）、過去 12 箇月間の PEx 回数（3 回未満／3 回以上）、地理的地域（北米／欧州／日本／その他の地域）、及び年齢群（成人／青少年）を含めた。

1.3.4.1.4. 気管支拡張薬投与後の FEV_1 変化量の解析

INS1007-301 試験

Week 52 時点での気管支拡張薬投与後の FEV_1 についてベースラインからの変化量を線形反復測定モデルで分析し、モデルにはカテゴリカル効果として、投与群、来院、投与と来院の交互作用、スクリーニング来院時の喀痰検体の緑膿菌（陽性／陰性）、過去 12 箇月間の PEx 回数（3 回未満／3 回以上）、地理的地域（北米／欧州／日本／その他の地域）及び年齢群（成人／青少年）、並びに連続変数の共変量としてベースライン時の FEV_1 を含めた。分散共分散構造は、頑健サンドイッチ分散推定を行う複合対称とした。

INS1007-201 試験

24 週間の治療期間にわたる気管支拡張薬投与後の%予測 1 秒量（$ppFEV_1$）のスクリーニングからの変化量について、共変量として緑膿菌の保菌状況（陽性／陰性）及びベースライン時のマクロライド系抗生物質の長期使用（有／無）を用い、ANCOVA 法を使用して治療群間で比較した。Week 12 時点での $ppFEV_1$ についてスクリーニングからの変化量を治療群間で比較し、これに基づいて仮説を設定した。

ブレンソカチブ 10 mg を投与したときと 25 mg を投与したときの FEV_1 に関する仮説検定は、主要評価項目でブレンソカチブ 10 mg と 25 mg がいずれもプラセボに対する優越性を示した場合のみ行った。優越性の仮説検定では片側 α を 0.05 とした。

INS1007-301 試験との比較では、Week 24 時点での FEV_1 のスクリーニングからの変化量について、共変量を事後解析した。この解析の結果は 3.2.3 項で並べて示す。

1.3.4.1.5. 重度の PEx の年間発生率の解析

INS1007-301 試験

重度の PEx の年間発生率は、1.3.4.1.1 項で主要評価項目について概要した解析アプローチを適用して算出した。治療群間の発生率の比について比較し、95%信頼区間（CI）を提示した。

INS1007-201 試験

INS1007-201 試験では重度の PEx は具体的に定義せず、重篤な PEx について記載した。PEx の年間発生率のサブグループ解析（10 mg 又は 25 mg とプラセボ）では、重篤な PEx について負の二項回帰を使用し、発生率の比と両側 90% CI を提示した。

1.3.4.1.6. QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアの変化量の解析

INS1007-301 試験

成人被験者のみを対象として、Week 52 時点での QOL-B 呼吸器症状ドメインスコア（項目 29 ～ 37）のベースラインからの変化量を、線形反復測定モデルを用いて解析した。モデルにはカテゴリカル効果として投与群、来院、投与と来院の交互作用、スクリーニング来院時の喀痰検体

の緑膿菌（陽性／陰性）、過去 12 箇月間の PEx 回数（3 回未満／3 回以上）、地理的地域（北米／欧州／日本／その他の地域）、連続変数の共変量としてベースライン時の値を含めた。分散共分散構造は、頑健サンドイッチ分散推定を行う複合対称とした。

QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのレスポンダー解析

INS1007-301 試験から得た盲検下データを使用して、QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアの患者内の意味のある変化の閾値（MCT）を推定した。推定値算出にはアンカーに基づく方法を適用し、Week 52 時点での重症度に関する患者による全般的印象（一次アンカー）及び変化に関する患者の全般的印象（二次アンカー）の評価を使用した。累積分布関数曲線及び確率密度関数曲線、並びに分布に基づく方法で補足した。MCT の算出方法及び結果は、別の心理測定報告書（RTI-HS、プロジェクト番号 0307201）に記載する。

患者内 MCT 解析で得たエビデンス全体に基づき、QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアは 11 ～ 14 ポイント改善した場合に意味があることが示唆された。3.2.5 項に、算出した MCT の範囲の下限（11）と上限（14）を使用したレスポンダー解析を示す。Week 52 時点で MCT に一致又は MCT を超えた被験者を「レスポンダー」、それ以外を「ノンレスポンダー」と定義し、52 週間の試験を完了していることを「レスポンダー」の要件とした。

INS1007-201 試験

24 週間の投与期間の QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアについて、制限付き最尤推定法に基づいた反復測定混合モデルを使用して、ベースラインからの変化量を解析した。モデルには、固定されたカテゴリカル効果として投与群、ベースライン時の緑膿菌の保菌状況（陽性／陰性）と抗生物質の長期使用、及び投与群と来院の交互作用を含めた。また、ランダム効果として被験者を含めた。

ブレンソカチブ 10 mg 又は 25 mg を投与したときの QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアに関する仮説検定は、主要評価項目の解析でブレンソカチブ 10 mg と 25 mg のいずれにおいてもプラセボに対する優越性を示した場合のみ行った。優越性の仮説検定では片側αを 0.05 とした。

INS1007-301 試験との比較のために、24 週間の投与期間の QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアについて、ベースライン値を共変量として含めて、ベースラインからの変化量について事後解析を実施した。この解析の結果は 3.2.5 項で並べて示す。

1.3.4.1.7. 多重性の制御

INS1007-301 試験

主要評価項目及び 5 つの副次評価項目についてブレンソカチブの両用量群とプラセボとを比較する際には、全体的な第一種の過誤確率の制御を特に考慮した。全体の第一種の過誤確率を制御するための多重性調整法として、enhanced mixture-based gatekeeping 法を用い、全体の両側 α を 0.05 として帰無仮説の多重検定を行った。効果の実質的なエビデンスを示すために、主要評価項目である PEx の年間発生率をブレンソカチブ 25 mg とプラセボ、及びブレンソカチブ 10 mg とプ

ラセボの間で比較する際に、両側 α を 0.01 とした調整後 p 値による比較も行った。INS1007-301 試験の多重比較及び多重性調整の詳細は SAP に示す（INS1007-301 試験の統計解析計画書 [Section 6.3]）。

INS1007-201 試験

有効性の解析ではいずれも、ブレンソカチブ 10 mg と 25 mg を別々にプラセボと比較した。実薬群間の仮説検定は行わなかった。すべての p 値は片側 p 値として提示した。

階層検定手順を採用した。帰無仮説では最初の PEx までの時間は治療と関連がないと仮定し、対立仮説では最初の増悪までの時間はブレンソカチブ 25 mg の投与と関連があると仮定した。仮説は片側 α を 0.1 として検定し、次に α をブレンソカチブ 25 mg の副次評価項目とブレンソカチブ 10 mg の主要解析の間で分割した。ブレンソカチブ 25 mg のプラセボに対する優越性が確立されなかった場合には、仮説検定はその時点で終了とした。

ブレンソカチブ 25 mg の副次評価項目は、プラセボに対する優越性について検定し、第一種の過誤確率は Holm-Bonferroni 法で片側 α を 0.05 として制御した。ブレンソカチブ 10 mg の主要解析でプラセボに対する優越性が示されなかった場合には、10 mg の副次評価項目の仮説検定は行わなかった。

INS1007-201 試験における多重比較及び多重性調整は、SAP に詳述する（INS1007-201 試験の統計解析計画書 [Section 8.1]）。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. INS1007-301（ASPEN）試験

試験の概要：INS1007-301 試験は、NCFBE 患者を対象として、ブレンソカチブを 52 週間投与したときの有効性、安全性と忍容性、PK 及び PD をプラセボと比較、評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、国際共同第 III 相試験であった。本試験では CT スキャンで NCFBE と診断された成人患者（18 ～ 85 歳）及び青少年患者（12 ～ 17 歳）を適格とした。成人被験者は、慢性的な喀出既往歴があり現在も喀痰が出ていること、スクリーニング来院時に喀痰検体が提出できることのほか、スクリーニング前の過去 12 箇月間に 2 回以上の PEx（PEx に関連する呼吸器症状治療のために抗生物質の処方が必要であった PEx と定義された）が生じていたことが記録されていなければならなかった。青少年被験者は、スクリーニング前の過去 12 箇月間に上記の定義による PEx が 1 回以上生じていなければならなかった。試験デザインの主な要素を 1.3 項、データ解析を 1.3.4 項に記載する。

本項及び 3 項で示すデータは、本試験に登録した成人集団と青少年集団を含んでおり、青少年集団のみのデータは 3.3.1 項で示す。

治験患者集団：合計 1767 例（ウクライナの 44 例及び治験実施施設における GCP 違反のため有効性の解析から除外した 2 例を除いた、成人被験者 1680 例と青少年被験者 41 例を解析に含めた）を成人被験者は 1：1：1 の割合、青少年被験者は 2：2：1 の割合で、3 つの投与群（ブレンソカチブ 10 mg 群、25 mg 群又はプラセボ群）に無作為化した。最後の成人被験者が 52 週間の投与期間を完了したデータカットオフ時点で、青少年被験者 20 例が 24 週間以上治療を継続しており、成人被験者 99 例と青少年被験者 3 例が投与後追跡調査期間を継続していた。ITT 解析対象集団に含まれた被験者の多くは白人（73.6%）で、女性（64.3%）であり、青少年被験者は ITT 解析対象集団の 2.4%であった。人口統計学的特性とベースラインの疾患特性は概ね投与群間でバランスがとれていた。治験患者集団は、ターゲットとする患者集団を代表すると考えられた。被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の概要を 3.1.3 項に示し、詳細は INS1007-301 試験の CSR [Section 10.4]に記載する。

INS1007-301 試験には合計 87 例の日本人の成人被験者が無作為化された。人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は全体集団と日本人サブグループで概ね同様であった（表 29）。

2.1.1. 有効性の要約

本モジュールで考察する INS1007-301 試験における有効性の主な結果を表 5 に要約する。日本人サブグループの主な結果は 3.3.3 項に記載する。

表 5: INS1007-301 試験：有効性の主な結果

Endpoint	Brensocatib 10 mg (N=583)	Brensocatib 25 mg (N=575)	Placebo (N=563)
Annualized Rate of PEs			
Number of participants with ≥1 exacerbation event, n (%)	292 (50.1%)	288 (50.1%)	324 (57.5%)
Rate of PEs per person-year (95% CI)	1.015 (0.910,1.132)	1.036 (0.927,1.157)	1.286 (1.158,1.428)
Rate Ratio (95% CI)	0.789 (0.680,0.916)	0.806 (0.694,0.936)	--
p-value	0.0019	0.0046	--
Adjusted p-value*	0.0038	0.0048	--
Time to First PE			
Number (%) of participants with any exacerbations	292 (50.1%)	288 (50.1%)	324 (57.5%)
Median Time to First PE (weeks)	49.000	50.714	36.714
Hazard Ratio (95% CI)	0.813 (0.695,0.952)	0.825 (0.703,0.968)	--
p-value	0.0100	0.0182	--
Adjusted p-value*	0.0200	0.0364	--
Responder Status for Exacerbation-free			
Responders, Average of 100 imputed datasets, n (%)	282.9 (48.5)	278.7 (48.5)	226.7 (40.3)
Odds Ratio (95% CI)	1.412 (1.105,1.806)	1.400 (1.095,1.792)	--
p-value	0.0059	0.0074	--
Adjusted p-value*	0.0200	0.00364	--
Change in FEV_1			
Number of participants in model	564	551	539
LS mean (SE) (L)	-0.050 (0.0093)	-0.024 (0.0099)	-0.062 (0.0094)
LS mean difference (SE) (L)	0.011 (0.0132)	0.038 (0.0136)	--
p-value	0.3841	0.0054	--
Adjusted p-value*	0.3841	0.0364	--
Annualized Rate of Severe PEs			
Total number of exacerbation events	86	80	109
Annualized rate (95% CI)	0.137 (0.103,0.182)	0.137 (0.105,0.179)	0.185 (0.142,0.242)
Rate ratio vs Placebo (95% CI)	0.742 (0.505,1.089)	0.740 (0.515,1.062)	--
p-value	0.1277	0.1025	--
Adjusted p-value*	0.3841	0.2050	--
Change in QOL-B Respiratory Symptoms Domain Score (adults only)			
Number of participants in model	487	495	486
LS mean (SE)	6.841 (0.7706)	8.575 (0.7556)	4.809 (0.7500)

Endpoint	Brensocatib 10 mg (N=583)	Brensocatib 25 mg (N=575)	Placebo (N=563)
LS mean difference (SE)	2.031 (1.0775)	3.766 (1.0642)	--
p-value	0.0594	0.0004	--
Adjusted p-value*	0.3841	0.2050	--

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.7.1-1], [Table 16.2.7.2-1a], [Table 16.2.7.2-2a], [Table 16.2.7.2-4a], [Table 16.2.7.2 3b], [Table 16.2.7.2-5c], [Table 16.2.7.1-5]
CI=confidence interval, FEV1=forced expiratory volume in 1 second, KM= Kaplan-Meier, L=liters, PE=pulmonary exacerbation, QOL-B=Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis, SE=standard error
* Adjusted p-values for multiplicity calculated using the enhanced mixture-based gatekeeping procedure. Family 1 was tested at two-sided alpha = 0.01 using Truncated Hochberg procedure with a truncation fraction of 0.9. Family 1 served as a gatekeeper for testing secondary endpoints sequentially in the order predefined in the statistical analysis plan. Family 2 to Family 6 were tested at two-sided alpha=0.05.

主要評価項目の結果：

プラセボと比較して 10 mg 群及び 25 mg 群では、PEx の年間発生率（独立判定委員会による判定）が有意に低下した（10 mg 群では 21.1%、25 mg 群では 19.4%低下した）。PEx の年間発生率（95% CI）は 10 mg 群で 1.015（0.910, 1.132）、25 mg 群で 1.036（0.927, 1.157）、プラセボ群で 1.286（1.158, 1.428）であり、ブレンソカチブ群とプラセボ群の発生率の比（95% CI）は、10 mg 群で 0.789（0.680, 0.916）（p 値：0.0019、調整後 p 値：0.0038）、25 mg 群で 0.806（0.694, 0.936）（p 値：0.0046、調整後 p 値：0.0048）であった。結果は 3.2.1 項に詳述する。

主要評価項目の感度分析及び補足解析

Tipping point 感度分析で、種々の MNAR の仮定の下で多重代入法を使用して治療効果を評価したところ、種々の tipping point penalty を適用しても（Δ 調整）治療効果は依然として有意であり（p 値<0.01）、主要解析の結果の頑健性が支持された。

治験薬投与に関連する中間事象後、プラセボ群を参照として使用して Jump-to-Reference 解析を行った。この感度分析でも治療効果は依然として有意であり（p 値<0.01）、主要解析の結果の頑健性がさらに支持された（INS1007-301 試験の CSR [Table 16.2.7.1-2c]）。

補足的な On-Treatment estimand、及び補足的な On-IP estimand を使用して、リスク期間を治験参加期間に置き換えて補足解析を行ったところ、主要解析から得た結果と一致した結果が得られ、ブレンソカチブ 10 mg 群と 25 mg 群のいずれも PEx の年間発生率はプラセボに比べて低値であった。

表 6:　　INS1007-301 試験：主要評価項目に関する主要解析及び補足解析の主な結果

Methods	Group	N	Rate Ratio vs Placebo (95% CI)
Primary Analysis	Brensocatib 10 mg	583	0.789 (0.680,0.916)
	Brensocatib 25 mg	575	0.806 (0.694,0.936)
Time at risk replaced by time on-study	Brensocatib 10 mg	583	0.800 (0.695, 0.921)
	Brensocatib 25 mg	575	0.813 (0.706, 0.936)
On-IP Estimand	Brensocatib 10 mg	583	0.782 (0.672, 0.910)
	Brensocatib 25 mg	575	0.809 (0.696, 0.940)
On-Treatment Estimand	Brensocatib 10 mg	583	0.781 (0.668, 0.914)
	Brensocatib 25 mg	575	0.817 (0.700, 0.954)

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.7.1-1], [Table 16.2.7.1-2b], [Table 16.2.7.1-3a], [Table 16.2.7.1-3b]
CI=confidence interval, ITT=intent-to-treat, PE=pulmonary exacerbation, IP=investigational product.

これらの解析の結果は INS1007-301 試験の CSR [Section 11.1]に詳述する。

副次評価項目の結果：

最初の PEx までの時間

プラセボと比較して 10 mg 群及び 25 mg 群では、最初の PEx までの時間を有意に延長した。最初の PEx までの時間の中央値（95% CI）は、10 mg 群で 49.0 週間（40.0, NE）、25 mg 群で 50.714 週間（35.571, NE）であったのに対し、プラセボ群では 36.714 週間（31.143, 41.429）であった。プラセボとの差は 10 mg 群と 25 mg 群のいずれにおいても統計学的に有意であり、ハザード比（95% CI）はそれぞれ 0.813（0.695, 0.952）（p 値：0.0100、調整後 p 値：0.0200）と 0.825（0.703, 0.968）（p 値：0.0182、調整後 p 値：0.0364）であった。Tipping point 感度分析により主要解析の結果の頑健性が確認され、名目 p 値は 0.05 未満であった。On-IP estimand を使用した補足解析の結果は主要解析と一致していた。

結果は 3.2.2 項に詳述する。

無増悪に関するレスポンダーステータス

プラセボと比較して 10 mg 群及び 25 mg 群では、52 週間の投与期間にわたり無増悪を達成する可能性が高かった。つまり、レスポンダーの割合が高かった（10 mg 群と 25 mg 群のいずれでも 48.5%、プラセボでは 40.3%）。プラセボと比較した際の群間差は統計学的に有意であり、オッズ比（95% CI）は 10 mg 群で 1.412（1.105, 1.806）（p 値：0.0059、調整後 p 値：0.0200）、25 mg 群で 1.400（1.095, 1.792）（p 値：0.0074、調整後 p 値：0.0364）であった（表 7）。Composite estimand を使用した補足解析の結果は主要解析の結果と一致していた。

表 7: INS1007-301 試験：52 週間の投与期間にわたる無増悪ステータス – On-Study estimand（ITT 解析対象集団）

	Brensocatib 10 mg QD (N=583)	Brensocatib 25 mg QD (N=575)	Placebo (N=563)
Responders, Average of 100 imputed datasets, n (%)	282.9 (48.5)	278.7 (48.5)	226.7 (40.3)
Non-Responders, Average of 100 imputed datasets, n (%)	300.1 (51.5)	296.3 (51.5)	336.3 (59.7)
At least one confirmed PE (pre-imputation)	292 (50.1)	288 (50.1)	324 (57.5)
Treatment comparison: Brensocatib vs Placebo			
Odds ratio	1.412	1.400	-
Odds ratio 95% Wald confidence interval	(1.105,1.806)	(1.095,1.792)	-
p-value	0.0059	0.0074	-

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.7.2-2a] and [Table 16.2.7.1-5]
ITT=intent-to-treat, PE=pulmonary exacerbation, QD=once daily
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator.
Participants are considered responders if they complete 52-weeks on-study and have no protocol-defined PEs based on independent adjudication process up to the 52 Week follow-up period, or are censored earlier than Week 52 and imputed with ≥365 days.
Analysis based on 100 logistic regression models, including treatment group, sputum sample being classified as positive or negative for Pseudomonas aeruginosa at Screening Visit, the number of PEs [<3 or ≥3] in the previous 12 months, stratification region (North America, Europe, Japan, and the Rest of the World), and age group (adult, adolescent) as effects. The parameter estimates are combined using Rubin's rules and then exponentiated to show the odds ratio.

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

気管支拡張薬投与後の FEV_1 で測定した肺機能は、各投与群で経時的に低下したが、低下の程度はプラセボ群と比較してブレンソカチブ群で少なかった。プラセボ群と比較して、10 mg 群では気管支拡張薬投与後の FEV_1 の低下が数値的に少なく、25 mg 群では気管支拡張薬投与後の FEV_1 で測定した肺機能の低下が統計学的に有意に少なかった。Week 52 時点でのベースラインからの変化量の最小二乗（LS）平均値［標準誤差（SE）］は、10 mg 群で–50（9.3）mL、25 mg 群で–24（9.9）mL、プラセボ群で–62（9.4）mL であった。プラセボ群と比較したベースラインからの変化量の LS 平均値の差（SE）は、10 mg 群で 11（13.2）mL（p 値：0.3841、調整後 p 値：0.3841）、25 mg 群で 38（13.6）mL（p 値：0.0054、調整後 p 値：0.0364）であった。25 mg 群について tipping point 感度分析を行ったところ、主要解析の結果の頑健性が確認され、名目 p 値は 0.05 未満であった。On-IP estimand を使用した補足解析の結果は主要解析の結果と一致していた。

結果は 3.2.3 項に詳述する。

重度の PEx の年間発生率

重度の PEx の年間発生率は、プラセボと比較して 10 mg 群と 25 mg 群において低かった。重度の PEx の年間発生率（95% CI）は 10 mg 群で 0.137（0.103, 0.182）、25 mg 群で 0.137（0.105, 0.179）、プラセボ群で 0.185（0.142, 0.242）であり、プラセボと比較した発生率の比（95% CI）は 10 mg 群で 0.742（0.505, 1.089）（名目 p 値：0.1277）、25 mg 群で 0.740（0.515, 1.062）（名

目 p 値：0.1025）であった。On-IP estimand を使用した補足解析の結果は主要解析と一致していた。

結果は 3.2.4 項に詳述する。

QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量

QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアは値が高いほど、呼吸器症状が少ないことを示す。したがって、ベースラインから正の変化は、患者報告による呼吸器症状の改善、負の変化は悪化を表す。Week 52 時点で、プラセボと比較して 10 mg 群では QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアが数値的に改善し、25 mg 群では名目上有意に改善した。Week 52 時点でのベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は、10 mg 群で 6.841（0.7706）、25 mg 群で 8.575（0.7556）、プラセボ群で 4.809（0.7500）であり、プラセボとの差は 10 mg 群で 2.031（1.0775）（名目 p 値：0.0594）、25 mg 群で 3.766（1.0642）（名目 p 値：0.0004）であった。On-IP estimand を使用した補足解析の結果は主要解析と一致していた。

さらにアンカー全体のトライアンギュレーションでは、QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアにおける 11 ～ 14 ポイントの変化は意味のある改善を示すことが示唆された。Week 52 時点で QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアが患者内 MCT である 14 ポイント以上変化した被験者（レスポンダー）の割合は、25 mg 群でプラセボ群よりも名目上有意に高かった（名目 p 値：0.0375）。

結果は 3.2.5 項に詳述する。

2.2. INS1007-201（WILLOW）試験

試験の概要：INS1007-201 試験は、NCFBE 患者を対象として、ブレンソカチブを 24 週間 QD で投与したときの有効性、安全性と忍容性、PK 及び PD をプラセボと比較、評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、国際共同試験であった。本試験では、胸部 CT スキャンにより NCFBE と診断され、慢性的な喀出既往歴があり現在も喀痰が出ており、スクリーニング来院時に喀痰検体が提出できる成人患者（18 ～ 85 歳）を適格とした。また、スクリーニング前の過去 12 箇月間に 2 回以上の PEx の発生（PEx に関連する呼吸器症状治療のために抗生物質の処方が必要であった PEx と定義された）の記録を必須とした。試験デザインの主な要素を 1.3 項、データ解析を 1.3.4 項に記載する。

治験患者集団：合計 256 例をブレンソカチブ 10 mg 群（82 例）、ブレンソカチブ 25 mg 群（87 例）及びプラセボ群（87 例）の投与群に無作為化し、うち合計 225 例（87.9%）（10 mg 群で 92.7%、25 mg 群で 86.2%、プラセボ群で 85.1%）が試験を完了した。ITT 解析対象集団の被験者の多くは白人（87.9%）で、女性（68%）であり、65 歳超（58.6%）であった。ベースラインの疾患特性は全般に投与群間でバランスがとれていたが、過去 12 箇月間に 3 回以上の PEx が生じた被験者の割合はプラセボ群（28.7%）及び 10 mg 群（28.0%）と比較して 25 mg 群（41.0%）においてより高かった。被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の概要を 3.1.3 項に示し、詳細は INS1007-201 試験の CSR [Section 10]に詳述する。

2.2.1. 有効性の要約

本モジュールで考察する INS1007-201 試験における有効性の主な結果を表 8 に要約する。

表 8: INS1007-201 試験：有効性の主な結果

	Study INS1007-201		
Endpoint	**Brensocatib 10 mg (N=82)**	**Brensocatib 25 mg (N=87)**	**Placebo (N=87)**
Time to First PE			
At least one exacerbation, n (%)	26 (31.7)	29 (33.3)	42 (48.3)
KM median (days)	NE	NE	189.0
Hazard Ratio (90% CI)[a]	0.578 (0.382,0.875)	0.615 (0.412,0.918)	--
p-value[b]	0.014	0.022	--
Annualized rate of PEs			
Number of participants with ≥1 exacerbation event	26 (31.7%)	29 (33.3%)	42 (48.3%)
Rate of PEs per person-year - adjusted (95% CI)	0.88 (0.61, 1.26)	1.03 (0.75, 1.42)	1.37 (1.02, 1.84)
Rate Ratio (95% CI)	0.639 (0.42, 0.98)	0.752 (0.50, 1.13)	--
p-value[c]	0.041	0.167	--
Change in $ppFEV_1$			
LS mean (SE)	-0.3 (0.88)	-0.3 (0.85)	-1.8 (0.87)
LS mean difference (SE)	1.5 (1.10)	1.5 (1.09)	--
p-value[b]	0.093	0.088	--
Change in QOL-B Respiratory Symptoms Domain Score			
LS mean (SE)	3.8 (0.78)	5.9 (0.76)	5.7 (0.77)
LS mean difference (SE)	-2.0 (1.01)	0.2 (1.01)	--
p-value[b]	0.974	0.434	--

Sources: Study INS1007-201 [Table 14.2.1.1.1.1], [Table 14.2.1.1.3.1], [Table 14.2.1.2.3.2b], [Table 14.2.1.2.2.2], [Table 14.2.1.2.1.1]
CI=confidence interval, KM= Kaplan-Meier, LS=least squares, NE=not estimable, PE=pulmonary exacerbation, $ppFEV_1$=percent predicted forced expiratory volume in 1 second, QOL-B=Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis, SE=standard error
[a] Stratified by *Pseudomonas aeruginosa* status and maintenance antibiotic use at baseline
[b] p-values are one-sided for superiority
[c] p-values are two-sided for superiority

主要評価項目の結果：

最初の PEx までの時間の中央値はプラセボ群で 189 日であったが、10 mg 群と 25 mg 群ではほとんど PEx がみられなかったため推定できなかった。層別ログランク検定で解析したところ、プラセボと比較した最初の PEx までの時間に関する優越性の片側 p 値は、10 mg 群で 0.014、25 mg 群で 0.022 であった。

結果は 3.2.2 項に詳述する。

主要評価項目の感度分析及び補足解析

INS1007-201 試験では複数の感度分析を行った。最初の感度分析では、per protocol 集団（重大な逸脱なく試験を完了した被験者）を主要解析と同じ方法で解析し、最初の PEx までの時間に関する 2 番目の感度分析では、層別 Cox 比例ハザードモデルを使用して無作為化層別因子が与える影響を評価した（表 9）。いずれの解析でも、プラセボと比較して、ブレンソカチブの PEx までの時間の延長における有効性は、概ね解析対象集団や統計解析方法の影響を受けないことが示された。

これらの解析から得た結果は INS1007-201 試験の CSR [Section 11.4.1.1]に詳述する。

表 9: INS1007-201 試験：最初の PEx までの時間の Cox 比例ハザード解析（ITT 解析対象集団）

	Brensocatib 10 mg vs Placebo	**Brensocatib 25 mg vs Placebo**
Brensocatib, n	82	87
Placebo, n	87	87
Stratified Hazard Ratio[a]	0.578	0.615
p-value	0.015	0.023
(90% CI)	(0.382,0.875)	(0.412,0.918)
(80% CI)	(0.419,0.798)	(0.451,0.840)

Source: Study INS1007-201 [Table 14.2.1.1.3.1]
CI=confidence interval, ITT=intent-to-treat, PE=pulmonary exacerbation p-values are one-sided for superiority
[a] Stratified by *Pseudomonas aeruginosa* status and maintenance antibiotic use at Baseline
Notes: Time to first exacerbation is defined as the time (days) from date of randomization to date of first documentation of exacerbation. The hazard ratio estimates were obtained from the Cox proportional hazard model.

副次評価項目の結果：

PEx の年間発生率

PEx の年間発生率は、プラセボ群と比較してブレンソカチブ投与群において低かった。プラセボ群と比較した群間差［相対リスク（95% CI）］は、10 mg 群では統計学的に有意であったが［0.64（0.42, 0.98）、両側 p 値：0.041］、25 mg 群では統計学的有意差には至らなかった［0.75（0.50, 1.13）、両側 p 値：0.167］。

結果は 3.2.1 項に詳述する。

気管支拡張薬投与後の $ppFEV_1$ のスクリーニングからの変化量

気管支拡張薬投与後の $ppFEV_1$ の平均値は全投与群で低下した。Week 24 における肺機能の低下はプラセボ群において数値的に大きく、LS 平均値（SE）は、プラセボで–1.8（0.87）、10 mg 群で–0.3（0.88）、25 mg 群で–0.3（0.85）であったが、統計学的有意差には至らなかった。

結果は 3.2.3 項に詳述する。

QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量

QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアについては、投与群間で統計学的有意差はなかった。QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）をプラセボ群と比較したとき、10 mg 群と 25 mg 群のいずれでも統計学的有意差はなく、10 mg 群で 3.8（0.78）、25 mg 群で 5.9（0.76）、プラセボ群で 5.7（0.77）であった。プラセボとの群間差は 10 mg 群で – 2.0（1.01）、25 mg 群で 0.2（1.01）であった。

結果は 3.2.5 項に詳述する。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では比較を容易にするために、INS1007-301 試験のデータと INS1007-201 試験のデータを並べて示す。INS1007-301 試験について提示した結果は、本試験で無作為化した成人被験者集団と青少年被験者集団を含んでおり、青少年被験者集団については 3.3.1 項で別に考察する。

3.1. 治験患者集団

3.1.1. 治験患者集団の適格性基準

両試験の主な適格性基準は 1.3.2 項に並べて一覧にした。適格性基準は、ブレンソカチブの対象患者集団を代表する適切な NCFBE 患者を組み入れるように選択した。両試験の被験者は、気管支拡張症の放射線学的エビデンスがあり、NCFBE の臨床表現型を示し（咳嗽、喀痰産生及び疲労）、過去 12 箇月間に 2 回以上の PEx が生じていなければならなかった。気管支拡張症の増悪は NCFBE の自然経過における主要で有害な事象であり、死亡率の上昇、肺機能の低下、疾病負荷の上昇のマーカーである（Polverino et al., 2017）。さらに、喀痰の色は Murray 喀痰カラーチャートで粘液膿性又は膿性でなければならなかった（Murray et al., 2009）。気管支拡張症患者で喀痰が明らかに緑色の場合は、好中球顆粒から放出される蛋白質であるミエロペルオキシダーゼの蓄積が原因である。このため、喀痰の色は好中球性の気道炎症の指標である（Chalmers et al., 2014a）。さらに、被験者は気管支拡張薬投与後の FEV_1 が 30%以上かつ絶対値が 750 mL 以上で臨床的に安定しており、全試験期間に参加できることが必要とされた。

他の除外基準は、被験者の安全性を確保することを目的とした標準的な併用禁止薬や病歴などに関する基準であった。

INS1007-301 試験では青少年被験者の参加を促すために、適格性基準をいくつか変更した。過去 12 箇月間に必要とされる PEx の回数は 1 回とし、青少年被験者が実薬群に登録される可能性を高めるために無作為化比率を 2：2：1 とし、喀痰検体は提出できなければ必須ではないとした。

3.1.2. 治験患者集団の内訳の要約

INS1007-301 試験と INS1007-201 試験の解析対象集団を表 10 に要約する。

各試験の 3 つの投与群に無作為化され、ITT 解析対象集団に含めた被験者の数は、INS1007-301 試験で 1721 例（うち日本人 87 例）、INS1007-201 試験で 256 例（うち日本人 0 例）の合計 1977 例であった。INS1007-301 試験では、無作為化され治験薬が 1 回以上投与されたが、すべての解析から除外された被験者は 46 例であった。なお、このうち 44 例は現在紛争が生じているウクライナの成人被験者であり、2 例（同一治験実施施設の被験者）は GCP 違反によるものであった。詳細は INS1007-301 試験の CSR に記載する。

両試験の被験者の内訳を表 11 に要約する。いずれの試験でも多くの被験者が試験及び治験薬投与を完了した（試験を完了した被験者は INS1007-301 試験で 80.2%、INS1007-201 試験で 87.9%、治験薬投与を完了した被験者はそれぞれ 86.7%と 82.4%であった）。試験を中止した被験者の割合は 3 つの投与群で 7.3% ～ 14.9%の範囲であり、全体として治験薬投与の早期中止率

及び試験の早期中止率は 3 つの投与群間で同程度であった。治験薬投与の中止理由で頻度が高かったものは、被験者の同意撤回（INS1007-301 試験で 5.2%、INS1007-201 試験で 7.4%）及び AE（それぞれ 4.1%と 7.0%）であり、試験の中止理由で多かったものも、被験者の同意撤回（いずれの試験でも 6.3%）及び AE（1.7%と 3.1%）であった。

有効性の欠如を理由として治験薬投与を中止した被験者は、INS1007-301 試験ではすべての投与群で 1.0%未満であり、INS1007-201 試験ではいなかった。INS1007-301 試験では、合計 14 例に致死的 AE が生じたが、致死的 AE が生じた被験者の数は、プラセボ群よりもブレンソカチブ 10 mg 群及び 25 mg 群において少なかった［それぞれ 3 例（0.5%）、4 例（0.7%）及び 7 例（1.2%）］。いずれの致死的 AE も治験薬との関連はないと判断された。INS1007-201 試験ではブレンソカチブ 25 mg 群で 1 例が呼吸不全のために死亡したが、本事象は治験薬とは関連がないと評価された。安全性データの詳細は Module 2.7.4 を参照のこと。

表 10:　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：解析対象集団の要約

		Study INS1007-301[a]				Study INS1007-201[b]			
Study Population		**Brensocatib 10 mg n (%)**	**Brensocatib 25 mg n (%)**	**Placebo n (%)**	**All Participants n (%)**	**Brensocatib 10 mg n (%)**	**Brensocatib 25 mg n (%)**	**Placebo n (%)**	**All Participants n (%)**
ITT Analysis Set		583 (98.0)	575 (97.0)	563 (97.2)	1721 (97.4)	82	87	87	256
Safety Analysis Set		582 (98.0)	574 (97.0)	563 (97.2)	1719 (97.3)	81 (98.8)	89 (102.3)	85 (97.7)	255 (99.6)
PK Analysis Set		314 (52.9)	328 (55.4)	-	-	75 (91.5)	83 (95.4)	76 (87.4)	234 (91.4)
PD Analysis Set	Blood	15 (2.5)	12 (2.0)	9 (1.6)	36 (2.0)	42 (51.2)	53 (61.0)	44 (50.6)	139 (54.3)
	Sputum	117 (19.7)	117 (19.8)	122 (21.1)	356 (20.1)	80 (97.6)	88 (101.1)	83 (95.4)	251 (98.0)

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.3-1], Study INS1007-201 [Tables 14.1.1], [Table 14.1.3.1.7], [Table 14.1.3.1.8]
ITT=intent-to-treat, PD=pharmacodynamic, PK=pharmacokinetic
[a] Percentages are calculated based on the number of randomized participants per treatment.
[b] Percentages are calculated based on randomized treatment for ITT Analysis Set, but are calculated based on actual treatment for Safety, PK, and PD analysis sets.

表 11:　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：被験者の内訳の要約

	Study INS1007-301				Study INS1007-201			
	Brensocatib 10 mg n (%)	**Brensocatib 25 mg n (%)**	**Placebo n (%)**	**All Participants n (%)**	**Brensocatib 10 mg n (%)**	**Brensocatib 25 mg n (%)**	**Placebo n (%)**	**All Participants n (%)**
Screened Participants[a]	--			2296 (100.0)	--			416 (100.0)
Screen Failed Participants[a]				529 (23.0)				160 (38.5)
Participants Randomized[a]	595 (25.9)	593 (25.8)	579 (25.2)	1767 (77.0)	82	87	87	256
Participants Randomized and Analyzed[a]	583 (25.4)	575 (25.0)	563 (24.5)	1721 (75.0)	82	87	87	256
Participants did not receive drug[b]	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.1)	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
Participants Completed the Study[b]	458 (78.6)	466 (81.0)	457 (81.2)	1381 (80.2)	76 (92.7)	75 (86.2)	74 (85.1)	225 (87.9)
Participants ongoing IP at primary database lock[c]	9 (1.5)	7 (1.2)	4 (0.7)	20 (1.2)	0	0	0	0
Participants ongoing study at primary database lock[d]	47 (8.1)	44 (7.7)	31 (5.5)	122 (7.1)	0	0	0	0
Participants Discontinued the Study[b]	78 (13.4)	65 (11.3)	75 (13.3)	218 (12.7)	6 (7.3)	12 (13.8)	13 (14.9)	31 (12.1)
Primary Reason for Early Study Discontinuation[b] *(see table footnotes for differences in calculation of percentages)*								
Adverse event	10 (1.7)	10 (1.7)	9 (1.6)	29 (1.7)	3 (3.7)	3 (3.4)	2 (2.3)	8 (3.1)
Death	2 (0.3)	4 (0.7)	8 (1.4)	14 (0.8)	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
Lost to follow-up	10 (1.7)	2 (0.3)	4 (0.7)	16 (0.9)	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
Physician decision	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.5)	7 (0.4)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.8)
Pregnancy	0	0	0	0	0	0	0	0
Protocol deviation	1 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.4)	6 (0.3)	0	0	0	0
Withdrawal by parent/guardian	0	0	0	0	--	--	--	--
Withdrawal by participant	40 (6.9)	32 (5.6)	37 (6.6)	109 (6.3)	2 (2.4)	4 (4.6)	10 (11.5)	16 (6.3)
Other	13 (2.2)	12 (2.1)	12 (2.1)	37 (2.1)	0	2 (2.3)	0	2 (0.8)
Participants Completed the Treatment	501 (85.9)	505 (87.8)	486 (86.3)	1492 (86.7)	71 (86.6)	73 (83.9)	67 (77.0)	211 (82.4)
Participants Discontinued the Treatment	72 (12.3)	62 (10.8)	73 (13.0)	207 (12.0)	11 (13.4)	14 (16.1)	20 (23.0)	45 (17.6)

	Study INS1007-301				Study INS1007-201			
	Brensocatib 10 mg n (%)	**Brensocatib 25 mg n (%)**	**Placebo n (%)**	**All Participants n (%)**	**Brensocatib 10 mg n (%)**	**Brensocatib 25 mg n (%)**	**Placebo n (%)**	**All Participants n (%)**
Primary Reason for Early Treatment Discontinuation[b]: *(see table footnotes for differences in calculation of percentages)*								
Adverse event	25 (4.3)	22 (3.8)	23 (4.1)	70 (4.1)	6 (7.3)	6 (6.9)	6 (6.9)	18 (7.0)
Death	1 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.5)	7 (0.4)	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
Lack of efficacy	1 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.9)	9 (0.5)	-	-	-	-
Lost to follow-up	8 (1.4)	0	4 (0.7)	12 (0.7)	0	0	0	0
Noncompliance with study drug	0	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.2)	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
Physician decision	4 (0.7)	3 (0.5)	3 (0.5)	10 (0.6)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (2.3)	4 (1.6)
Pregnancy	0	0	0	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
Randomized by mistake	0	0	0	0	--	--	--	--
Withdrawal by parent/guardian	0	0	0	0	--	--	--	--
Withdrawal by participant	32 (5.5)	27 (4.7)	31 (5.5)	90 (5.2)	2 (2.4)	6 (6.9)	11 (12.6)	19 (7.4)
Other	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.1-1a], Study INS1007-201 [Table 14.1.1]

[a] For Study INS1007-301, percentages were calculated based on the number of participants screened

[b] For Study INS1007-301, percentages were calculated based on the number of randomized and analyzed participants per treatment.

Note that for Study INS1007-201, percentages are based on the number of participants in the ITT Analysis Set per treatment as the denominator except for screen failed participants, where the percentage is based on the number of screened participants

3.1.3. 治験患者集団の人口統計学的特性及びその他の特性の要約

被験者の人口統計学的特性及びその他の特性は全般に両試験で同様であり（表 12）、NCFBE 患者集団を代表していた。

被験者の平均年齢は INS1007-301 試験で 60.2 歳、INS1007-201 試験で 64.1 歳（範囲はそれぞれ 12 ～ 85 歳と 22 ～ 84 歳）、女性の割合はそれぞれ 64.3%と 68%であり、白人の割合はそれぞれ 73.6%と 87.9%であった。両試験で無作為化された青少年被験者は 41 例、高齢被験者は 989 例（65 歳以上の被験者は 46.2% ～ 62.1%、75 歳以上は 14.2% ～ 24.4%、いずれも投与群ごと）であった。いずれの試験でも約被験者の 3 分の 1 に過去の喫煙歴があった。INS1007-201 試験のプラセボ群でアジア人被験者の割合が高く（プラセボ群で 14.9%、他の投与群では 5.7% ～ 6.1%）、INS1007-301 試験では INS1007-201 試験に比べてヒスパニックの被験者の割合が高かったが（INS1007-301 試験で 29.7%、INS1007-201 試験で 2.3%であった。これは、INS1007-301 試験は南米の治験実施施設が含まれていたが、INS1007-201 試験では南米は含まれなかったためである）、これらの点を除いては、人口統計学的特性は投与群間でバランスがとれていた。

表 12:　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：人口統計学的特性の要約

	Study INS1007-301				Study INS1007-201			
	Brensocatib 10 mg (N=583)	**Brensocatib 25 mg (N=575)**	**Placebo (N=563)**	**All Participants (N=1721)**	**Brensocatib 10 mg (N=82)**	**Brensocatib 25 mg (N=87)**	**Placebo (N=87)**	**All Participants (N=256)**
Age (years)								
Mean (SD)	59.8 (15.92)	60.6 (15.78)	60.0 (15.44)	60.2 (15.72)	64.6 (12.42)	63.7 (12.67)	64.0 (11.86)	64.1 (12.27)
Median	63.0	65.0	63.0	64.0	67.5	66.0	67.0	66.0
Min, Max	12, 85	12, 85	12, 85	12, 85	26, 83	22, 80	31, 84	22, 84
12 to <18 years, n (%)	17 (2.9)	16 (2.8)	8 (1.4)	41 (2.4)	0	0	0	0
≥ 65 years, n (%)	277 (47.5)	302 (52.5)	260 (46.2)	839 (48.8)	48 (58.5)	48 (55.2)	54 (62.1)	150 (58.6)
≥ 75 years, n (%)	83 (14.2)	84 (14.6)	93 (16.5)	260 (15.1)	20 (24.4)	14 (16.1)	14 (16.1)	48 (18.8)
Sex, n (%)								
Female	385 (66.0)	360 (62.6)	362 (64.3)	1107 (64.3)	57 (69.5)	62 (71.3)	55 (63.2)	174 (68.0)
Race, n (%)								
Caucasian (White)	431 (73.9)	430 (74.8)	405 (71.9)	1266 (73.6)	76 (92.7)	78 (89.7)	71 (81.6)	225 (87.9)
African American/Black of African origin	2 (0.3)	5 (0.9)	3 (0.5)	10 (0.6)	0	2 (2.3)	2 (2.3)	4 (1.6)
Asian	63 (10.8)	64 (11.1)	64 (11.4)	191 (11.1)	5 (6.1)	5 (5.7)	13 (14.9)	23 (9.0)
American Indian or Alaska Native	8 (1.4)	6 (1.0)	9 (1.6)	23 (1.3)	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.1)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (1.2)
Multiple	15 (2.6)	11 (1.9)	11 (2.0)	37 (2.1)	0	0	0	0
Other	15 (2.6)	13 (2.3)	11 (2.0)	39 (2.3)	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)

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

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.4.1-1a], Study INS1007-201 [Table 14.1.3.1.1]
BMI=body mass index, Max=maximum, Min=minimum, n=number, SD=standard deviation

3.1.3.1. ベースラインの病歴及び疾患特性

各試験参加者の病歴及び疾患特性を表 13 に要約する。各試験の治験患者集団は、ターゲットとする患者集団を代表すると考えられる。

各試験の治験患者集団は、過去 12 箇月間に 2 回以上 PEx が生じた NCFBE 患者であった。ただし、INS1007-301 試験に登録した青少年被験者 41 例では、過去 12 箇月間に生じた PEx 数は 1 回であっても適格とした。

両試験とも約 30%の被験者では過去 12 箇月間に PEx が 3 回以上生じていたが、過去 24 箇月間に PEx のため入院した被験者の割合は、INS1007-301 試験（24.5%）よりも INS1007-201 試験（35.9%）において高かった。両試験とも約 3 分の 1 の被験者がベースライン時の喀痰培養で緑膿菌陽性であり、約 15% ～ 19%がマクロライド系抗生物質を長期的に使用し、52.4% ～ 62.5%が吸入ステロイドを使用していた。COPD 又は喘息の病歴を有する被験者の割合は両試験で同程度であった。

全体として、73% ～ 80%の被験者が気管支拡張症重症度指数（BSI）スコア 5 ～ 8 又は 9 以上の、中等度から重度の疾患を有していた。BSI スコアが 9 以上の被験者の割合は、INS1007-301 試験（31.7%）よりも INS1007-201 試験（44.5%）において高かった。気管支拡張薬投与後の $ppFEV_1$ の平均値は INS1007-301 試験では 73.5%、INS1007-201 試験では 67.8%であり、INS1007-201 試験の被験者においてベースラインの肺機能がわずかに低かったことを示している。ベースラインの QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアも INS1007-301 試験では全被験者で 60.60 であったが、INS1007-201 試験では併合したブレンソカチブ群で 55.64 と低く、INS1007-201 試験の被験者では患者報告による呼吸器症状がより重いことを示した。

病歴とベースラインの疾患特性にわずかな違いはあるものの、両試験の治験患者集団は同様であると考えられる。

表 13:　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：病歴及び疾患特性の要約

	Study INS1007-301				Study INS1007-201			
	Brensocatib 10 mg (N=583)	**Brensocatib 25 mg (N=575)**	**Placebo (N=563)**	**All Participants (N=1721)**	**Brensocatib 10 mg (N=82)**	**Brensocatib 25 mg (N=87)**	**Placebo (N=87)**	**All Participants (N=256)**
≥3 PEs in Prior 12 Months, n (%)	172 (29.5)	163 (28.3)	167 (29.7)	502 (29.2)	23 (28.0)	36 (41.4)	25 (28.7)	84 (32.8)
Hospitalized for PE in Prior 24 Months, n (%)	146 (25.0)	133 (23.1)	142 (25.2)	421 (24.5)	31 (37.8)	31 (35.6)	30 (34.5)	92 (35.9)
Use of Inhaled Steroids	324 (55.6)	324 (56.3)	352 (62.5)	1000 (58.1)	43 (52.4)	49 (56.3)	52 (59.8)	144 (56.3)
Maintenance use of Macrolides	110 (18.9)	114 (19.8)	105 (18.7)	329 (19.1)	10 (12.2)	16 (18.4)	14 (16.1)	40 (15.6)
History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	77 (13.2)	83 (14.4)	102 (18.1)	262 (15.2)	12 (14.6)	13 (14.9)	17 (19.5)	42 (16.4)
History of Asthma	101 (17.3)	109 (19.0)	111 (19.7)	321 (18.7)	18 (22.0)	21 (24.1)	25 (28.7)	64 (25.0)
FEV_1, post-bronchodilator[a] (L)								
Mean (SD)	1.9441 (0.7480)	1.9873 (0.8416)	1.9160 (0.7889)	1.9493 (0.7937)	1.708 (0.690)	1.843 (0.789)	1.770 (0.782)	-
Median	1.8150	1.8630	1.8060	1.8210	1.650	1.690	1.630	-
Min, Max	0.661,5.467	0.540,5.375	0.593,4.920	0.540,5.467	0.430,3.780	0.570,4.400	0.580,4.090	-
$ppFEV_1$ post-bronchodilator								
Mean (SD)	74.3 (23.37)	74.3 (24.61)	71.9 (22.23)	73.5 (23.44)	65.9 (23.91)	70.0 (23.24)	67.3 (23.93)	67.8 (23.65)
Median	75.0	74.0	71.0	74.0	64.5	71.0	70.0	68.0
Min, Max	25, 156	25, 152	22, 144	22, 156	20, 135	25, 127	23, 122	20, 135
$ppFEV_1$ <50% post-bronchodilator n (%)	101 (17.3)	102 (17.7)	98 (17.4)	301 (17.5)	23 (28.0)	18 (20.7)	24 (27.6)	65 (25.4)
Sputum Positive for	203 (34.8)	205 (35.7)	199 (35.3)	607 (35.3)	27 (32.9)	33 (37.9)	29 (33.3)	89 (34.8)

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

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.4.1-4a], Study INS1007-201 [Table 14.1.3.1.1] and [Table 14.2.1.2.1.1]
BSI=Bronchiectasis Severity Index, FEV1=forced expiratory volume in 1 second, ITT=intent-to-treat, Max=maximum, Min=minimum, NE=neutrophil elastase, PE=pulmonary exacerbation, pp=percentage predicted, QOL-B=Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis, SD=standard deviation
Note for Study INS1007-301: Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment or overall as the denominator.
Note for Study INS1007-201: Percentages are calculated based on the total number of participants in the ITT Analysis Set per treatment or overall as the denominator.
[a] For Study INS1007-201, absolute post-bronchodilator FEV1 was post-hoc analysis in the 3 treatment groups only (Source: Study INS1007-201 [Table 14.2.1.2.2.2a] [Table 21 in the Appendix]).

3.1.3.2. 治験薬の曝露状況と遵守状況

両試験における治験薬の曝露状況を表 14 に要約する。

INS1007-301 試験（52 週間の投与期間）では、平均曝露期間は全投与群で 339.4 ～ 340.8 日であり、90.6%の被験者が累積で 36 週間以上にわたり治験薬の投与を受けていた。INS1007-201 試験（24 週間の投与期間）では、平均曝露期間は 152.2 ～ 157.0 日であった。いずれの試験でも治験薬投与の遵守率は全般に高く、全投与群での平均遵守率は INS1007-301 試験で 96%超、INS1007-201 試験で 89%超であった。

表 14:　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：治験薬への曝露状況の要約（安全性解析対象集団）

	Study INS1007-301 (52-Week Treatment Period)			Study INS1007-201 (24-Week Treatment Period)		
	Brensocatib 10 mg (N=582)	**Brensocatib 25 mg (N=574)**	**Placebo (N=563)**	**Brensocatib 10 mg (N=81)**	**Brensocatib 25 mg (N=89)**	**Placebo (N=85)**
Duration of Exposure to Study Medication (days)						
n	582	574	563	81	89	85
Mean (SD)	339.7 (74.24)	340.8 (74.73)	339.4 (74.72)	157.0 (34.53)	152.3 (42.14)	152.2 (40.67)
Median	364.0	364.0	364.0	168.0	169.0	168.0
Min, Max	1,418	6,402	6,405	13, 182	5, 178	2, 176
Treatment Compliance (%)						
n	582	574	563	81	89	85
Mean (SD)	96.71 (11.148)	96.75 (10.967)	96.13 (12.232)	92.64 (20.364)	89.95 (24.992)	89.85 (24.594)
Median	100.00	100.00	100.00	99.40	99.40	100.00
Min, Max	0.0,154.6	32.4,129.9	0.0,134.9	6.0, 108.3	2.4, 106.5	1.2, 107.7

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.6-1] and [Table 16.2.6-3], Study INS1007-201 [Table 14.1.5.1] and [Table 14.1.5.2]
Max=maximum, Min=minimum, SD=standard deviation
Note for Study INS1007-301: Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment or overall as the denominator. Treatment compliance is calculated by considering the number of dispensed and returned tablets.
Note for Study INS1007-201: Treatment compliance was calculated as (the number of actual tablets taken / the number of planned doses)*100.

3.2. 両試験を通しての有効性の結果の比較

本項では、INS1007-301 試験と INS1007-201 試験から得た有効性の結果を並べて示す。提示した結果は、各試験で予め規定し、それぞれの SAP と CSR に記載されている主要解析アプローチを使用して解析されている。比較を容易にするために、INS1007-201 試験の結果は INS1007-301 試験の階層に従って示す。

INS1007-301 試験では、ブレンソカチブ 10 mg 群及び 25 mg 群を投与したとき、PEx の年間発生率は臨床的に意味のある低下を示し、最初の PEx までの時間も有意に延長した。この効果により、52 週間の投与期間中、無増悪が維持された被験者の割合が統計学的に有意に上昇した（2 項）。さらに、肺機能の低下（気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量で測定）の程度は 10 mg 群と 25 mg 群のいずれでも低く、INS1007-301 試験の 25 mg 群では統計学的に有意であった。10 mg 群と 25 mg 群のいずれでも重度の PEx の年間発生率を大幅に低下させ、25 mg 群では QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアが名目上有意に改善した。

INS1007-201 試験では、プラセボに比べてブレンソカチブ 10 mg 群と 25 mg 群では、最初の PEx までの時間が統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長を示した。10 mg 群では、PEx の年間発生率に対してプラセボより統計学的に有意かつ臨床的に意義のある治療効果を示し、25 mg 群ではプラセボ群に比べて PEx 発生率が数値的に低かった。プラセボ群では肺機能（$ppFEV_1$）が両ブレンソカチブ群に比べて、より大きく低下したが、統計学的有意差には至らなかった。事後解析では、10 mg 群と 25 mg 群で QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアが改善し、25 mg 群における改善はプラセボに比べて名目上有意であった。

これらの試験で示されたエビデンスの総合評価に基づき、ブレンソカチブの 12 歳以上の青少年及び成人の NCFBE 患者に対する適応が妥当と考えられた。

3.2.1. PExの年間発生率

INS1007-201試験とINS1007-301試験のいずれにおいても、プラセボ群と比較して、ブレンソカチブ10 mg群と25 mg群でPExの年間発生率に臨床的に意味のある低下がみられた。表15に、両試験のデータを示す。

INS1007-301試験では、いずれの用量群でもプラセボ群と比べてPExの年間発生率に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある低下がみられた（10 mg群で21.1%、25 mg群で19.4%低下した）。52週間の投与期間中、両用量群において、PExの累積数はプラセボ群より少なかった（図1）。

INS1007-201試験では、PExの年間発生率は副次評価項目であった。本試験の感度分析である共変量で調整したモデルに基づいた結果を表15に示す。ブレンソカチブ10 mg群の治療効果は統計学的に有意であり、PExの年間発生率はプラセボ群に比べて36%低かった。主要解析と一致して、25 mg群ではPExの年間発生率はプラセボ群より25%低かったが、統計学的有意差には至らなかった。

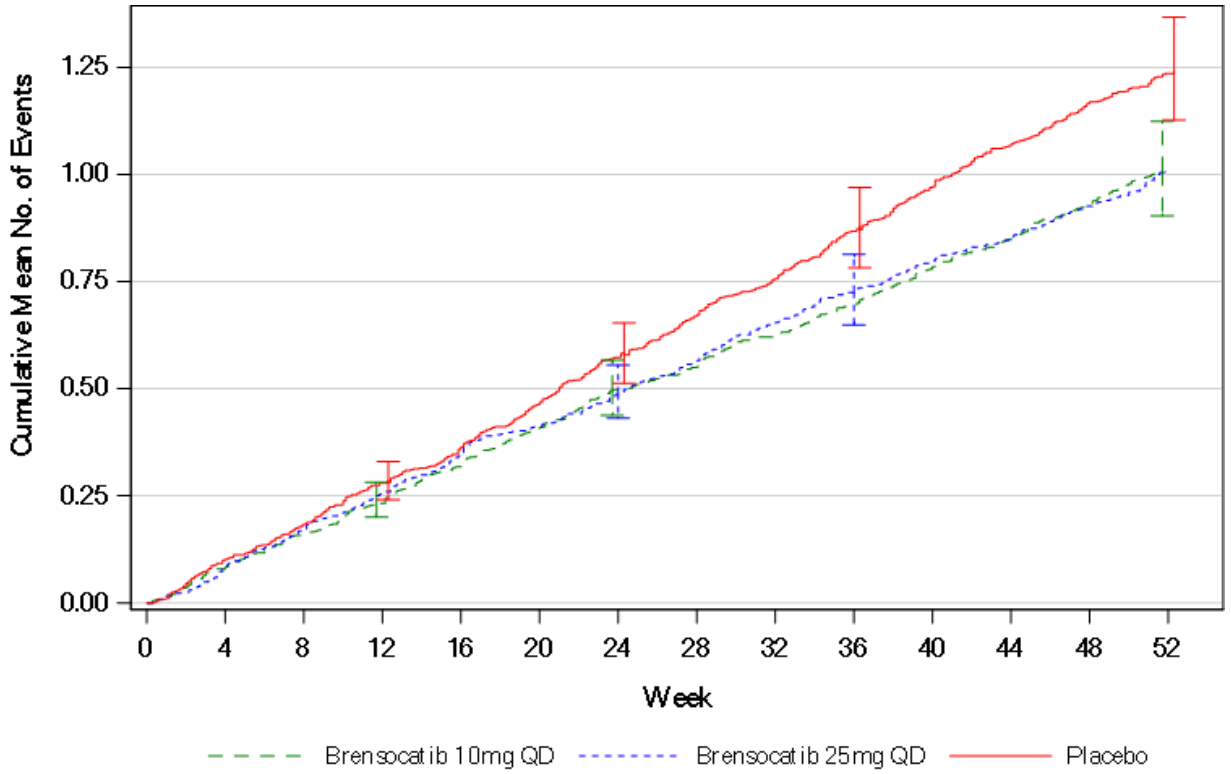
PExの年間発生率の解析は試験によって異なるが（試験への参加期間とリスク時間）、いずれの試験でもブレンソカチブ10 mg又は25 mgの投与によりPExの年間発生率はプラセボより低くなり、このベネフィットは統計学的に有意で（例外として、INS1007-201試験で25 mgを投与したときの結果は統計学的に有意ではなかった）、臨床的にも意味があった。INS1007-301試験でPExの累積回数を解析したところ（図1）、ブレンソカチブの両用量群とプラセボ群の差はWeek 20頃から見られ、Week 52までにさらに差が開いた。感度分析、補足解析及びサブグループ解析でみられた一貫性によって、結果の頑健性が更に示された（それぞれ2項と3.3項）。

表 15:　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：PEx の年間発生率（ITT 解析対象集団）

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

Source: INS1007-301 CSR [Table 16.2.7.1-1], INS1007-201 CSR [in text Table 9] [Post-text Table 14.2.1.2.3.2b]
CI=confidence interval, EOS=end of study, ITT=intent-to-treat, PE=pulmonary exacerbation
[a] For Study INS1007-301: Analysis of total number of exacerbation events is based on a negative binomial model including treatment group, sputum sample being classified as positive or negative for *Pseudomonas aeruginosa* at Screening Visit, the number of prior PEs [<3 or ≥3] in the previous 12 months, stratification region (North America, Europe, Japan, and the Rest of World), and age group (adult, adolescent). The robust (empirical) sandwich estimator is used for the standard errors of the rates and rate ratios.
For Study INS1007-201: Adjusted annualized rate derived using negative binomial model with the total number of events with onset between first dose date and EOS as the response variable, treatment, baseline strata, and log-transformed standardized treatment duration as an offset variable.

図 1:　　INS1007-301 試験：Week 52 までの PEx の平均累積回数（ITT 解析対象集団）



Number of Participants

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

Source: Study INS1007-301 [Figure 16.2.7.1-2]
ITT=intent-to-treat, No.=number, PE=pulmonary exacerbation, QD=once daily

3.2.2. 最初の PEx までの時間

INS1007-201 試験と INS1007-301 試験のいずれにおいても、プラセボ群と比較してブレンソカチブ 10 mg 群又は 25 mg 群で投与期間中の最初の PEx までの時間を有意に延長した。

INS1007-301 試験では、最初の PEx までの時間の中央値は 10 mg 群で 49 週間、25 mg 群で 50.7 週間、プラセボ群で 36.7 週間であり（表 16 及び図 2）、効果の大きさは 10 mg 群と 25 mg 群で同程度であった。

INS1007-201 試験では、最初の PEx までの時間の中央値はプラセボ群で約 27 週間であったのに対し、10 mg 群と 25 mg 群のいずれでも試験中に増悪が生じた被験者が少なく、最初の PEx までの時間の中央値を推定することはできなかった。最初の PEx までの時間を層別 Cox 比例ハザード解析でプラセボ群と比較したときの両側 p 値は、10 mg 群で 0.029、25 mg 群で 0.046 であった（表 16）。対応するカプラン・マイヤー曲線を図 3 に示す。複数の感度分析を行ったところ、プラセボと比較したブレンソカチブの最初の PEx までの時間を延長する効果は、概ね解析対象集団や使用した統計手法の影響を受けないことが明らかになった。

表 16:　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：最初の PEx までの時間（ITT 解析対象集団）

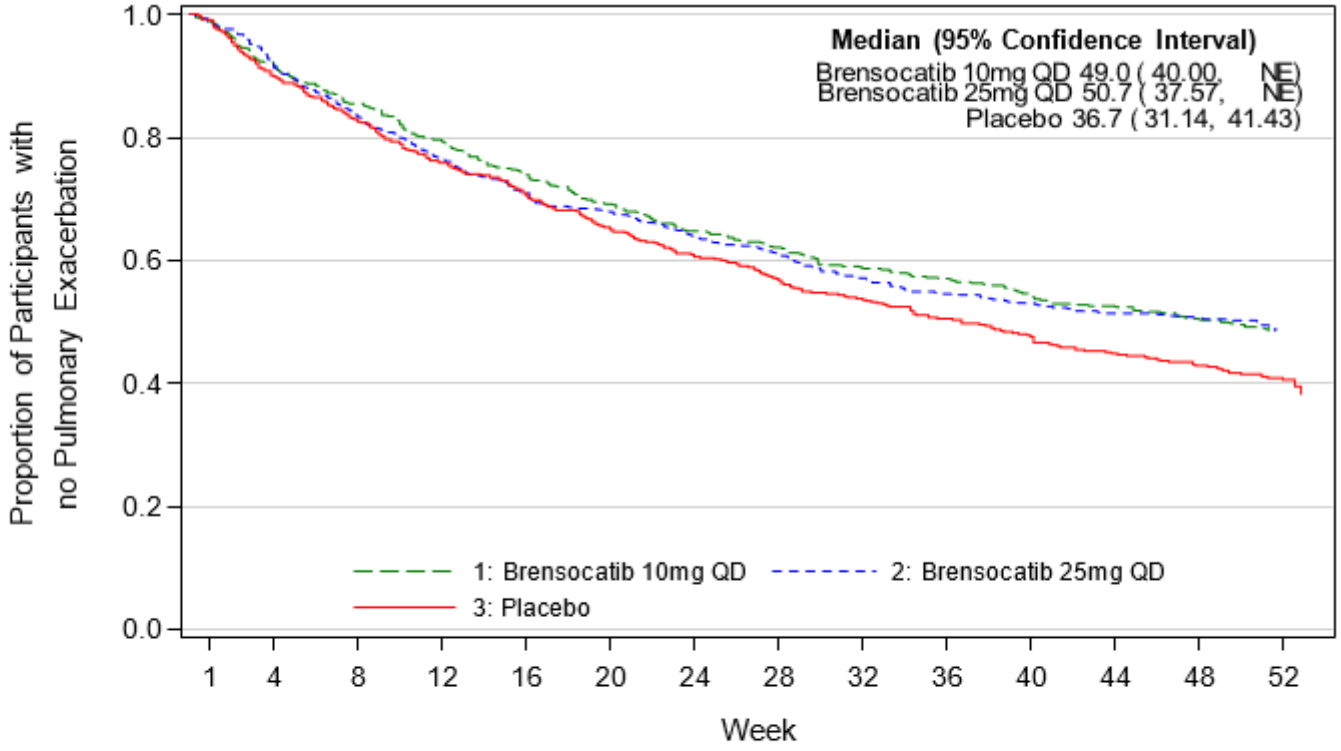
	Study INS1007-301[a]			Study INS1007-201[b]		
Characteristics	**Brensocatib 10 mg QD (N=583)**	**Brensocatib 25 mg QD (N=575)**	**Placebo (N=563)**	**Brensocatib 10 mg QD (N=82)**	**Brensocatib 25 mg QD (N=87)**	**Placebo (N=87)**
Number (%) of participants with any exacerbations	292 (50.1)	288 (50.1)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

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.7.2 1a] and Study INS1007-201 [in-text Table 15 (Table 14.2.1.1.3.1-ad hoc)] and [Table 14.2.1.1.1.1]
ITT=intent-to-treat, NE=not estimable, PE=pulmonary exacerbation, QD=once daily

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

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

図 2:　　INS1007-301 試験：最初の PEx までの時間（ITT 解析対象集団）

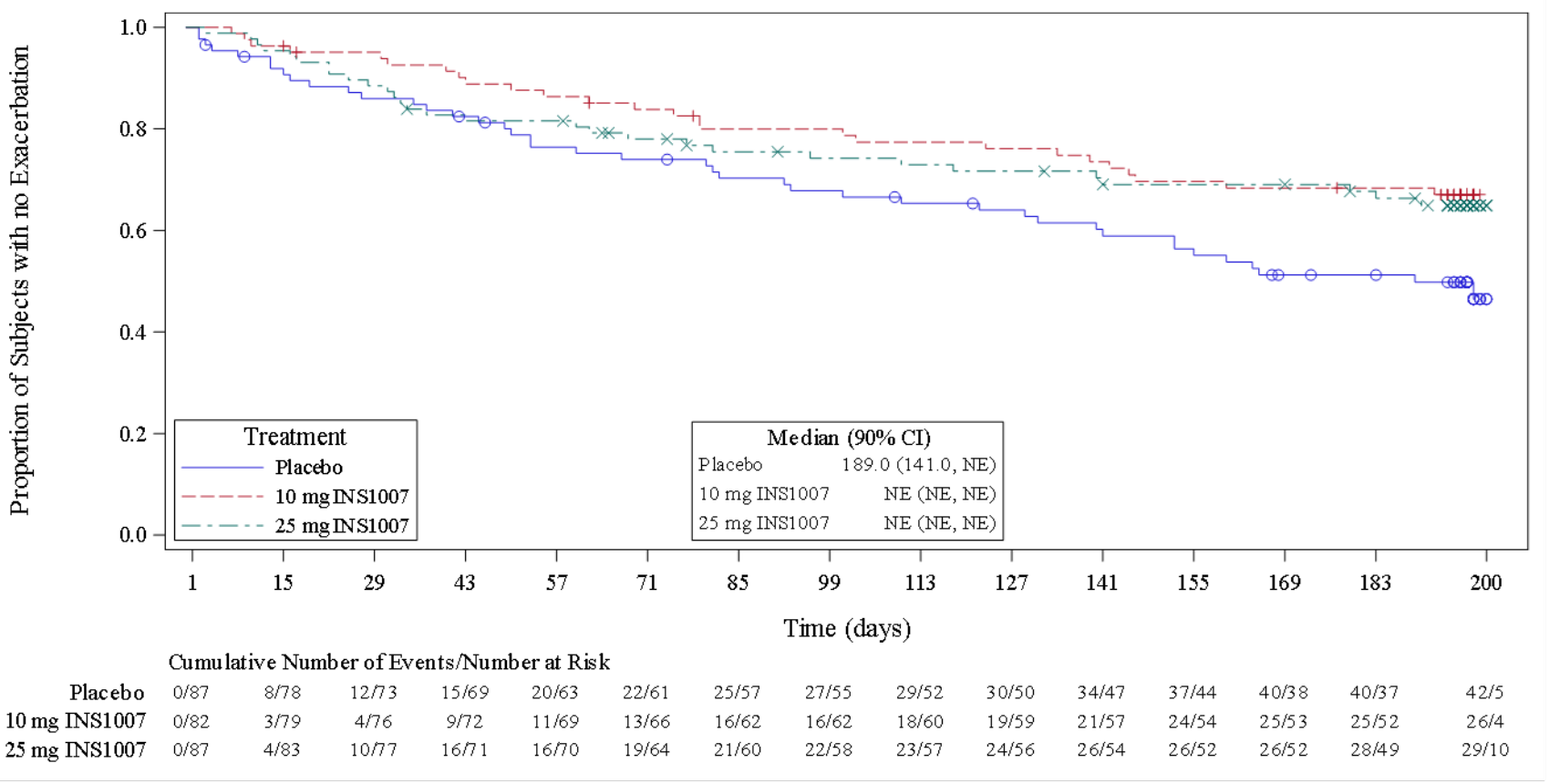


Number of Participants at Risk

1: Brensocatib 10mg QD	583	537	498	459	427	393	367	346	322	310	292	280	265	183
2: Brensocatib 25mg QD	575	526	475	433	400	380	357	337	313	296	282	270	264	169
3: Placebo	563	506	461	417	386	354	328	303	281	261	245	228	217	154

Source: Study INS1007-301 [Figure 16.2.7.2-1a]
CEC=Clinical Endpoint Committee, ITT=intent-to-treat, NE=not estimable, PE=pulmonary exacerbation, QD=once daily Notes: Time to first PE is calculated as CEC assessed onset date of PE - date of randomization + 1.
Week 1 is referring to the baseline assessment.

図 3: INS1007-201 試験：最初の PEx までの時間のカプラン・マイヤープロット（ITT 解析対象集団）



Source: Study INS1007-201 [Figure 14.2.1.1.1.3]
INS1007 in the figure refers to brensocatib, CI=confidence interval, ITT=intent-to-treat, NE=not estimable, PE=pulmonary exacerbation
Notes: Time to first exacerbation = time (days) from date of randomization to date of first documentation of exacerbation. Censored values are indicated on the graph.

3.2.3. 気管支拡張薬投与後 FEV_1 の変化

いずれの試験においても、特にブレンソカチブ 25 mg 群では肺機能低下が一貫して抑制され（気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量で測定）、INS1007-301 試験でみられた 25 mg 群の効果は統計学的に有意であった。

INS1007-301 試験の Week 52 時点の主要解析と、INS1007-201 試験の Week 24 時点の事後解析の結果を表 17 に示す。

INS1007-301 試験では、Week 52 時点の気管支拡張薬投与後の FEV_1 の低下は 25 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に少なく、LS 平均値の差（SE）は 38（13.6）mL であった。10 mg 群による低下は数値的に少なく、LS 平均値（SE）のプラセボ群との差は 11（13.2）mL であった（図 4）。

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

1 年間の肺機能（FEV_1）の低下は、NCFBE 患者で 50 mL 以上、30 歳以上の健康成人（非喫煙者）で約 30 mL と推定される（Thomas et al., 2019）。INS1007-301 試験でみられた 1 年間の FEV_1 低下はプラセボ群で 62 mL、ブレンソカチブ 10 mg 群で 50 mL であったが、ブレンソカチブ 25 mg 群では 24 mL であり、25 mg は肺機能の低下を抑制する効果を有することが示唆された。さらに、図 4 に示すように、25 mg 群では Week 16 以降も FEV_1 が安定していたが、10 mg 群又はプラセボ群では肺機能は NCFBE 患者集団と同様に一貫して低下した。INS1007-201 試験は投与期間が短かったが、25 mg 群では肺機能低下が数値的に抑制された。全体として、ブレンソカチブ 25 mg の投与により臨床的に意味のある肺機能の低下の抑制がみられ、この効果は両試験全体で一貫していた。

表 17: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化量（INS1007-301 試験）又はスクリーニングからの変化量（INS1007-201 試験の事後解析）の統計解析（ITT 解析対象集団）

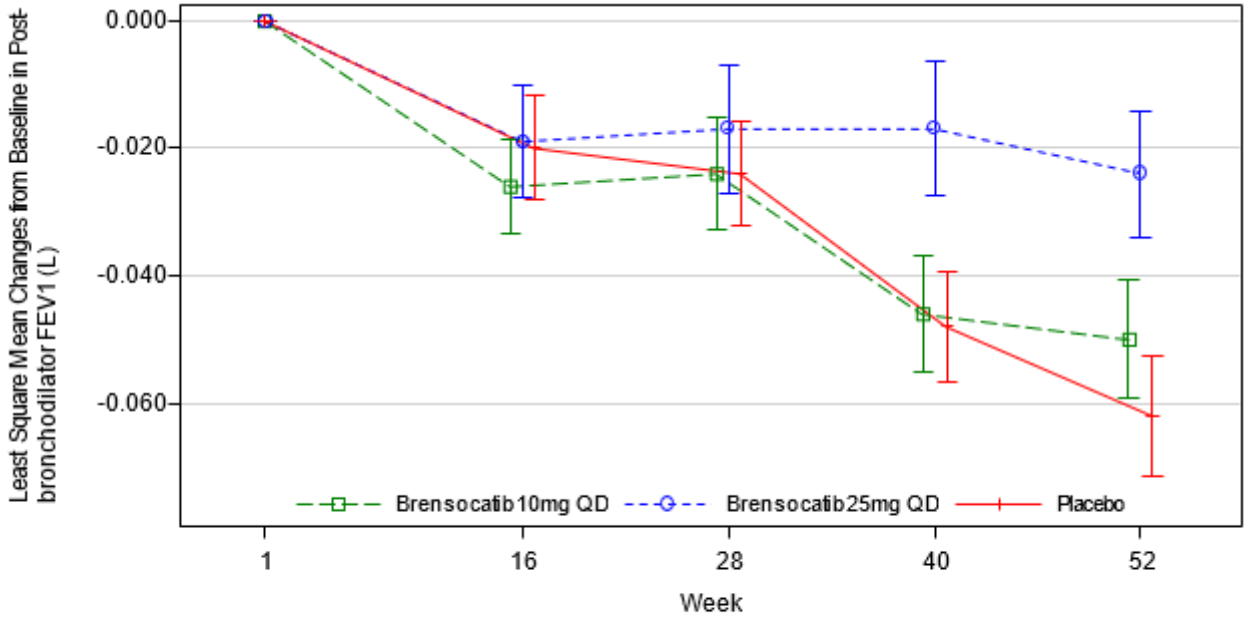
Characteristic	Study INS1007-301 (At Week 52)[a]			Study INS1007-201 post-hoc (At Week 24)[b]		
	Brensocatib 10mg QD	Brensocatib 25mg QD	Placebo	Brensocatib 10mg QD	Brensocatib 25mg QD	Placebo
Number of participants in model	564	551	539	77	80	74
Baseline FEV_1, post-bronchodilator (L) Mean (SD)	1.9441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

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.7.2-3b] and [Table 16.2.4.1-4a]; Study INS1007-201 [Table 21 (post-hoc Table 14.2.1.2.2.2a)]
CI=confidence interval, FEV_1=forced expiratory volume in 1 second, ITT=intent-to-treat, PE=pulmonary exacerbation, pp=percent predicted, QD=once daily, SD=standard deviation, SE=standard error

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

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

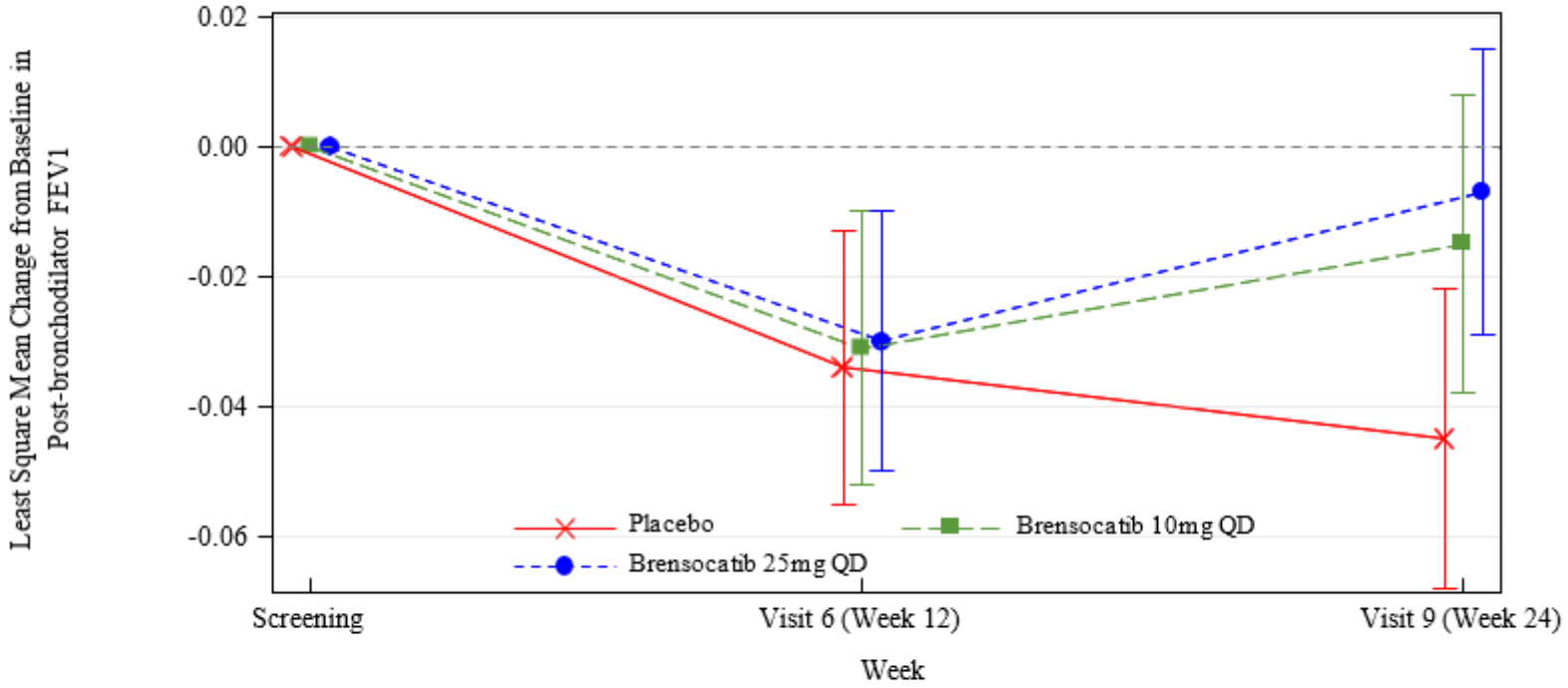
図 4: INS1007-301 試験：気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（± SE）の試験中の推移（ITT 解析対象集団）



Number of Participants with Observation					
Brensocatib	10mg QD	579	545	529	513	475
Brensocatib	25mg QD	571	529	523	494	487
	Placebo	563	522	513	494	468

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

図 5: INS1007-201 試験：気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）の最小二乗平均値（± SE）の変化の 24 週間の投与期間中の推移（ITT 解析対象集団）



Number of Participants with Observation

Placebo	86	76	74
Brensocatib 10mg QD	82	74	77
Brensocatib 25mg QD	87	78	80

Source: Study INS1007-201 [Post-hoc Figure c92] run 05SEP2024
FEV_1=forced expiratory volume in 1 second, ITT=intent-to-treat, QD=once daily, SE=standard error

3.2.4. 重度の PEx の年間発生率

INS1007-301 試験の治験実施計画書では、重度の PEx は抗生物質の静脈投与及び／又は入院、並びに判定プロセスを通じた確認が必要とされた（定義は 1.3.3.1 項参照）。INS1007-201 試験では重度の PEx の具体的な定義はなかったが、PEx が SAE の基準に一致していれば重度と判断した（INS1007-201 試験の CSR [Section 11.4.2.1]では重篤とされている）。この点に関し、定義は両試験間で異なるが、実質的には同様であると考えられる。

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

INS1007-201 試験では、重度の PEx の年間発生率はプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群において数値的に低かった（患者-年あたりの発生率は 10 mg 群、25 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 0.19、0.11 及び 0.30）（表 18）。

いずれの試験でも重度の PEx の年間発生率は低かったものの、ブレンソカチブが発生率を低下させる傾向は一貫していた。

表 18:　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：重度の PEx の年間発生率（ITT 解析対象集団）

Characteristics	Study INS1007-301			Study INS1007-201		
	Brensocatib 10mg QD (N=583)	Brensocatib 25mg QD (N=575)	Placebo (N=563)	Brensocatib 10mg QD (N=82)	Brensocatib 25mg QD (N=87)	Placebo (N=87)
Participants with ≥1 exacerbation event, n (%)	61 (10.5)	63 (11.0)	76 (13.5)	5 (100%)	4 (100%)	10 (100%)
Number of participants with exacerbation events, n (%)						
0	522 (89.5)	512 (89.0)	487 (86.5)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1	48 (8.2)	49 (8.5)	53 (9.4)	2 (40.0%)	3 (75.0%)	7 (70.0%)
2	7 (1.2)	12 (2.1)	16 (2.8)	3 (60.0%)	1 (25.0%)	3 (30.0%)
≥3	6 (1.0)	2 (0.3)	7 (1.2)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Total number of exacerbation events	86	80	109	8	5	13
Annualized rate (95% CI) [a,b]	0.137 (0.103,0.182)	0.137 (0.105,0.179)	0.185 (0.142,0.242)	0.188	0.114	0.300
Rate ratio vs Placebo (95% CI) [a,b]	0.742 (0.505,1.089)	0.740 (0.515,1.062)	--	--	--	--
p-value [a,b]	0.1277	0.1025	--	--	--	--

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.7.2 4a], Study INS1007-201 [Table 14.2.1.2.3.2b.6]
CI=confidence interval, ITT=intent-to-treat, PE=pulmonary exacerbation, QD=once daily
For Study INS1007-301: Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator.
For Study INS1007-201: Percentages are calculated based on the total number of serious PEs
[a] For Study INS1007-301: Analysis of total number of exacerbation events is based on a negative binomial model including treatment group, sputum sample being classified as positive or negative for Pseudomonas aeruginosa at Screening Visit, the number of prior pulmonary exacerbations [<3 or ≥3] in the previous 12 months, stratification region (North America, Europe, Japan, and the Rest of World), and age group (adult, adolescent). The robust (empirical) sandwich estimator is used for the standard errors of the rates and rate ratios.
[b] For Study INS1007-201: The unadjusted annualized exacerbation event rate is the total number of events that occurred during the treatment period divided by the total number of patient-years followed in the treatment period; rate ratio, confidence interval, and p-value statistics were not produced.

3.2.5. QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアの変化

QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアは、値が高いほど呼吸器症状が少ないことを示す。したがって、ベースラインから正の変化は、患者報告による呼吸器症状の改善、負の変化は悪化を表す。INS1007-201 試験と INS-1007-301 試験のいずれにおいても、全体としてブレンソカチブはプラセボに比べて QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアを改善した（25 mg 群では名目上有意に改善し、10 mg 群では数値的に改善し、明らかな用量-反応関係がみられた）。用量反応性は、他の連続変数である評価項目（FEV_1 など）でみられた結果と一貫していた。

INS1007-301 試験と INS1007-201 試験から得たデータを表 19 に示す。

INS1007-301 試験では、プラセボ群と比較して、25 mg 群では Week 52 時点で QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアを名目上有意に改善し、10 mg 群では数値的に改善した。Week 52 時点でのベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は、10 mg 群で 6.841（0.7706）、25 mg 群で 8.575（0.7556）、プラセボ群で 4.809（0.7500）であった。プラセボと比較したベースラインからの変化量の LS 平均値の差（SE）は、10 mg 群で 2.031（1.0775）（名目 p 値：0.0594）、25 mg 群で 3.766（1.0642）（名目 p 値：0.0004）であった。QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアの改善の LS 平均値は、Week 4 という早期の時点で、10 mg 群又は 25 mg 群においてプラセボより大きくなり、改善は Week 52 まで持続し、Week 52 までの期間全体で一貫して 25 mg 群において 10 mg 群よりも大きな改善を示した（図 6）。

INS1007-301 試験で行ったレスポンダー解析では、Week 52 時点において、患者内 MCT に 11 ポイント以上の変化がみられた被験者（レスポンダー）の割合は、プラセボ群と比較して 10 mg 群又は 25 mg 群において数値的に高く（プラセボ群で 30.4%、10 mg 群で 35.5%、25 mg 群で 33.8%）、プラセボと比較したときのオッズ比（95% Wald CI）は、10 mg 群で 1.275（0.963, 1.690）（名目 p 値：0.0902）、25 mg 群で 1.275（0.961, 1.692）（名目 p 値：0.0916）であった。Week 52 時点において、意味のある改善である 14 ポイント以上の患者内 MCT の変化がみられた被験者（レスポンダー）の割合は、プラセボ群と比較して 10 mg 群では数値的に高く、25 mg 群では名目上有意に高く（プラセボ群で 23.8%、10 mg 群で 28.3%、25 mg 群で 28.0%）、プラセボと比較したときのオッズ比（95% Wald CI）は、10 mg 群で 1.285（0.948, 1.742）（名目 p 値：0.1062）、25 mg 群で 1.382（1.019, 1.874）（名目 p 値：0.0375）であった（INS1007-301 試験の CSR [Section 11.1.3.5]）。Week 52 時点での QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量を指標としたレスポンダーの累積割合をプロットしたところ、患者内 MCT を達成した被験者の割合についてブレンソカチブの両用量群とプラセボ群の間で意味のある差がみられ、プラセボ群と比較してブレンソカチブ群では意味のある改善を示す症状の変化がみられた被験者の割合が多く、悪化した被験者の割合が少ないことが示された（INS1007-301 試験の CSR [Figure 16.2.7.2 5e]）。

INS1007-201 試験で主要解析に使用した元のモデルでは、QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアをベースライン値で調整していなかったため、INS1007-301 試験と比較するために、ベースライン値で調整したベースラインからの変化量について事後解析を行った。その結果、ブレンソカチブ 25 mg 群における QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアの改善は名目上有意であった。プラセボと

の LS 平均値の差（SE）は、10 mg 群で 0.078（0.89）（p 値：0.4650）、25 mg 群で 2.91（0.89）（p 値：0.0005）であった（表 19）。

表 19: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：成人被験者における QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量の統計解析（ITT 解析対象集団）

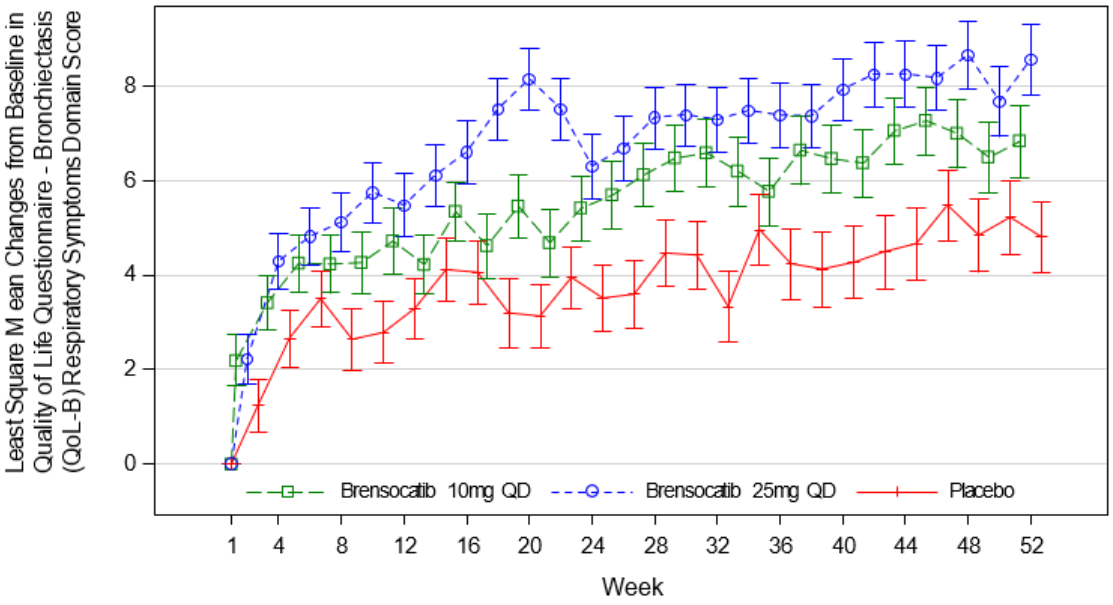
Characteristic	Study INS1007-301 (At Week 52)[a]			Study INS1007-201 post-hoc (Over 24 Weeks)[b]		
	Brensocatib 10mg QD	Brensocatib 25mg QD	Placebo	Brensocatib 10mg QD	Brensocatib 25mg QD	Placebo
Number of participants in model	487	495	486	75	77	72
Baseline QOL-B Respiratory Symptoms Domain Score Mean (SD)	1.9441 (0.7480)	1.9873 (0.8416)	1.9160 (0.7889)	55.19 (19.195)	56.09 (18.863)	51.85 (18.672)
Least squares mean (SE)	6.841 (0.7706)	8.575 (0.7556)	4.809 (0.7500)	3.910 (0.6836)	6.746 (0.6643)	3.832 (0.6766)
Brensocatib vs placebo:						
Least squares mean difference (SE)	2.031 (1.0775)	3.766 (1.0642)	-	0.078 (0.8850)	2.913 (0.8858)	-
(95% CI)	(-0.081,4.143)	(1.680,5.852)	-	(-1.657, 1.813)	(1.176, 4.650)	-
p-value	0.0594	0.0004	-	0.4650	0.0005	-

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.7.2-5c] and [Table 16.2.4.1-4a], Study INS1007-201 [Post-hoc Table c93], [Table 22 in the Appendix]
CI=confidence interval, QD=once daily, QOL-B=Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis, SD=standard deviation, SE=standard error

[a] For Study INS1007-301: Analysis is based on a linear repeated measures model including treatment group, visit, treatment-by-visit interaction, sputum sample being classified as positive or negative for *Pseudomonas aeruginosa* at Screening Visit, the number of pulmonary exacerbations [<3 or ≥3] in the previous 12 months, and stratification region (North America, Europe, Japan, and the Rest of the World) as fixed effects, and baseline value as covariate. The variance-covariance structure is compound symmetric with the robust sandwich variance estimator.

[b] For Study INS1007-201: For this post-hoc analysis, Baseline is defined as the last available measurement taken prior to the first dose of study drug. Estimates based on restricted maximum likelihood based repeated measures model including baseline values, fixed categorical effects treatment, *Pseudomonas aeruginosa* colonization status and maintenance antibiotic use at Baseline, visit, and treatment-by-visit interaction, and random effect subject. The contrast p-value contains the p-value associated with the test of interaction between treatment and visit.

図 6: INS1007-301 試験：QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（± SE）の試験中の推移（ITT 解析対象集団）



Number of Participants with Observation

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

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

3.3. サブグループ間の結果の比較

3.3.1. 青少年被験者

INS1007-301 試験には 12 ～ 17 歳の青少年も組み入れた。データカットオフ時点では、無作為化した青少年被験者 41 例のうち 19 例（46.3%）が治験薬投与を完了し、16 例（39.0%）が試験を完了していた［20 例（48.8%）は治験薬投与を継続し、23 例（56.1%）は試験参加を継続していた］。データカットオフ時点までに治験薬投与と試験参加を中止した被験者は 2 例であり、主な理由は同意撤回（1 例）と AE（1 例）であった（INS1007-301 試験の CSR [Table 16.2.1-1b]）。

青少年被験者の人口統計学的特性は 3 つの投与群間全体で同様であり、平均年齢は 14.7 歳（範囲：12 ～ 17 歳）、男女比は同程度で（それぞれ 51.2%と 48.8%）、全体集団と同様に、白人被験者が多かった（80.5%）（INS1007-301 試験の CSR [Table 16.2.4.1-1g]）。

青少年被験者のベースラインの疾患特性も投与群間で同様であり、過去 12 箇月間に PEx が 3 回以上生じた被験者は 10 例（24.4%）、過去 24 箇月間の PEx による入院は 13 例（31.7%）であった。喀痰培養で緑膿菌陽性であったのは 9 例（22.0%）、併存する呼吸器疾患として喘息を有していたのは 5 例（12.2%）、好中球数が 300/mm^3 以上であったのは 6 例（14.6%）であった。気管支拡張薬投与後の $ppFEV_1$ 平均値は 80.0%（範囲：28% ～ 115%）、吸入ステロイド又は長期的に抗生物質を使用していたのはそれぞれ 26 例（63.4%）と 15 例（36.6%）であった（INS1007-301 試験の CSR [Table 16.2.4.1-4g]）。これらのベースラインの疾患特性から示されるように、青少年被験者も全体集団と同様に臨床的問題が明らかな疾患を有していた。

青少年被験者における全体の平均曝露期間は 297.5 日（投与群全体で 281.5 ～ 310.3 日）、累積曝露期間が 24 週間以上であったのは 40 例（97.6%。投与群全体で 93.8% ～ 100%）、36 週間以上であったのは 29 例（70.7%。投与群全体で 62.5% ～ 76.5%）であった（INS1007-301 試験の CSR [Table 16.2.6-1a]）。

全般に、青少年被験者でも全体集団と同様に、プラセボ群と比較してブレンソカチブ 10 mg 群と 25 mg 群では PEx の年間発生率が低下するという良好な傾向を示した。また、これは最初の PEx までの時間、無増悪が維持された被験者の割合、Week 52 時点での気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量にも影響した。青少年被験者では重度の PEx が少なかったため（25 mg 群で 1 件、プラセボ群で 2 件）、統計学的な推定を行うことはできなかった（表 20）。

青少年サブグループでは、主要評価項目である PEx の年間発生率についてベイズ解析を行った。このモデルでは対数発生率の比をほぼ正規分布とした（解析の詳細は INS1007-301 試験の CSR に示す）。青少年被験者は数が少ないため信頼区間が広かったが、ベイズ解析の結果、主要評価項目の結果は成人集団での結果と一致していることが示された（INS1007-301 試験の CSR [Section 11.1.2]）。

表 20: INS1007-301 試験：青少年被験者集団における主要評価項目と副次評価項目の主な結果

Endpoint	Brensocatib Group	Statistic vs Placebo
Annualized Rate of PEs	10 mg	RR (95% CI) = 0.408 (0.105 to 1.582)
	25 mg	RR (95% CI) = 0.733 (0.200 to 2.681)
Time to First PE	10 mg	HR (95% CI) = 0.482 (0.155 to 1.500)
	25 mg	HR (95% CI) = 0.638 (0.143 to 2.842)
Responder Status for Exacerbation- Free	10 mg	OR (95% CI) = 3.194 (0.439 to 23.239)
	25 mg	OR (95% CI) = 2.551 (0.360 to 18.056)
Annualized Rate of Severe PEs	10 mg	NE
	25 mg	NE
Change from Baseline FEV_1	10 mg	LS mean difference (SE) = 0.287 (0.2102)
	25 mg	LS mean difference (SE) = 0.324 (0.2102)

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.7.1-3d], [Table 16.2.7.2-1c], [Table 16.2.7.2-2c], [Table 16.2.7.2-4c], [Table 16.2.7.2-3e]
CI=confidence interval, FEV_1=forced expiratory volume in 1 second, HR=hazard ratio, LS= least squares, NE=not estimable, OR=odds ratio, PE=pulmonary exacerbation, RR=rate ratio, SE=standard error

3.3.2. 最終データベースロックに基づく青少年被験者の有効性の要約（INS1007-301 試験 CSR 補遺）

青少年被験者における独立判定委員会により判定された PEx の年間発生率の最終解析の結果は、主要解析の結果と一貫していた。プラセボと比較してブレンソカチブ 10 mg 群及び 25 mg 群では、青少年被験者における PEx の年間発生率がそれぞれ 49.9%及び 37.1%低下した。PEx の年間発生率（95% CI）は 10 mg 群で 0.367（0.159, 0.849）、25 mg 群で 0.461（0.202, 1.048）、プラセボ群で 0.732（0.267, 2.006）であった。ブレンソカチブ群とプラセボ群の発生率の比（95% CI）は、10 mg 群で 0.501（0.133, 1.893）、25 mg 群で 0.629（0.170, 2.323）であった（INS1007-301 試験の CSR 補遺 [Table 16.2.7.1-3d]）。

ベイズ解析の最終結果も主要解析と一貫していた。青少年被験者の頻度論的解析では被験者数が少なかったため CI が広かったが、ベイズ解析では、事前分布の重みが 0.5 以上であった場合、ブレンソカチブ 10 mg 群では 95% CI は対数比 0（すなわち、治療効果なし）を含まず、事前分布の重みが 0.6 以上であった場合、ブレンソカチブ 25 mg 群では 95% CI は対数比 0 を含まないことが示された。

また、青少年被験者における有効性の副次評価項目のデータの最終解析においてもプラセボと比較してブレンソカチブの両用量群で良好な結果が得られ、これは主要解析と一貫していた。青少年被験者の有効性の結果を以下に示す（表 21）。

青少年被験者における重度の PEx については発生頻度が非常に少なかったことから（主要データベースロック時点：10 mg 群では 0 例、25 mg 群では 1 例で 1 回、プラセボ群では 2 例でそれぞれ 1 回ずつ。最終データベースロック時点：10 mg 群では 1 例で 1 回、25 mg 群では 1 例で 1 回、プラセボ群では 2 例でそれぞれ 1 回ずつ）、重度の PEx の年間発生率についてモデルに基づ

く推論は行っていない。また、QOL-B は青少年ではバリデートされていないため、QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアの評価も行っていない。

表 21: INS1007-301 試験：青少年被験者集団の主要データベース及び最終データベースロックに基づく有効性の結果

	Primary Database Lock			Final Database Lock		
	Brensocatib 10 mg (N = 17)	**Brensocatib 25 mg (N = 16)**	**Placebo (N = 8)**	**Brensocatib 10 mg (N = 17)**	**Brensocatib 25 mg (N = 16)**	**Placebo (N = 8)**
Rate of PEs per person-year (95% CI)	0.354 (0.145-0.862)	0.636 (0.277 - 1.458)	0.868 (0.320 -2.353)	0.367 (0.159-0.849)	0.461 (0.202-1.048)	0.732 (0.267-2.006)
Rate ratio vs placebo (95% CI)	0.408 (0.105-1.582)	0.733 (0.200-2.681)		0.501 (0.133-1.893)	0.629 (0.170-2.323)	
p-value	0.1497	0.6386		0.3083	0.4868	
Time to First Pulmonary Exacerbation						
Hazard Ratio vs Placebo (95% CI)	0.482 (0.155-1.500)	0.638 (0.143-2.482)		0.471 (0.148-1.496)	0.647 (0.155-2.703)	
p-value	0.2075	0.5555		0.2017	0.5510	
Proportion of patients Exacerbation free over 52 weeks						
Odds Ratio (95% CI)	3.194 (0.439-23.239)	2.551 (0.360-18.056)		3.415 (0.544-21.424)	2.653 (0.433-16.237)	
p-value	0.2514	0.3483		0.1899	0.2913	
Change in Lung function from baseline to Week 52						
Change in post BD FEV_1 (L)	0.027	0.065	-0.260	0.051	0.061	-0.111
Least Square mean vs placebo	0.287	0.325		0.162	0.172	
p-value	0.1779	0.1284		0.3007	0.2240	

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.7.1-3d], [Table 16.2.7.2-1c], [Table 16.2.7.2-2c], [Table 16.2.7.2-4c], [Table 16.2.7.2-3e]
CI=confidence interval, FEV_1=forced expiratory volume in 1 second, HR=hazard ratio, LS= least squares, NE=not estimable, OR=odds ratio, PE=pulmonary exacerbation, RR=rate ratio, SE=standard error

3.3.3. 日本人被験者

INS1007-301 試験では無作為化層別因子に地理的地域が含まれており、日本は単独で層別化する地域の一つとされた。主要データカットオフ時点では、無作為化した日本人被験者 87 例全例が治験薬投与を完了し、4 例のみが治験薬投与終了後の追跡調査期間で試験参加を継続していた。日本人サブグループにおける被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

は 7 項に添付する（表 29）。人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は全体集団と日本人サブグループで概ね同様であった。

3.3.3.1. 日本人サブグループにおける有効性の要約

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

日本人サブグループの主な有効性の結果を全体集団の結果と共に以下に示す（表 22）。

表 22: INS1007-301 試験：主な有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果（全体集団及び日本人サブグループ）

	Overall Population			Japanese Subgroup		
Endpoint	**Brensocatib 10 mg QD (N = 583)**	**Brensocatib 25 mg QD (N = 575)**	**Placebo (N = 563)**	**Brensocatib 10 mg QD (N = 30)**	**Brensocatib 25 mg QD (N = 28)**	**Placebo (N = 29)**
Primary endpoint: Annualized Rate of PEs						
Number of participants with ≥ 1 exacerbation event, n (%)	292 (50.1%)	288 (50.1%)	324 (57.5%)	8 (26.7%)	8 (28.6%)	15 (51.7%)
Rate of PEs per person-year (95% CI)	1.015 (0.910-1.132)	1.036 (0.927-1.157)	1.286 (1.158-1.428)	0.447 (0.225-0.890)	0.388 (0.196-0.765)	1.198 (0.727-1.976)
Rate Ratio (95% CI)	0.789 (0.680-0.916)	0.806 (0.694-0.936)	--	0.373 (0.160-0.869)	0.323 (0.140-0.746)	--
p-Value	0.0019	0.0046	--	--	--	--
Secondary endpoint: Time to First PE						
Number (%) of participants with any exacerbations	292 (50.1%)	288 (50.1%)	324 (57.5%)	8 (26.7%)	8 (28.6%)	15 (51.7%)
Median Time to First PE	49.000	50.714	36.714	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	40.143 (28.143, NE)
Hazard Ratio (95% CI)	0.813 (0.695-0.952)	0.825 (0.703-0.968)	--	0.464 (0.192-1.121)	0.483 (0.199-1.174)	--
p-Value	0.0100	0.0182	--	--	--	--
Secondary endpoint: Responder Status for Exacerbation-free						
Responders, Average of 100 imputed datasets, n (%)	282.9 (48.5)	278.7 (48.5)	226.7 (40.3)	21.9 (72.9)	19.9 (71.2)	13.8 (47.6)

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

Source: INS1007-301 / Primary Analysis [Table 16.2.7.1-1], [Table 16.2.7.2-1a], [Table 16.2.7.2-2a], [Table 16.2.7.2-3b], [Table 16.2.7.2-4a], [Table 16.2.7.2-5c], J-CTD / Primary Analysis [Table 16.2.7.1-1], [Table 16.2.7.2-1a], [Table 16.2.7.2-2], [Table 16.2.7.2-3], [Table 16.2.7.2-4], [Table 16.2.7.2-5]

3.3.3.2. 主要評価項目：PEx の年間発生率

ブレンソカチブ 10 mg 群及び 25 mg 群で臨床的に意義のある PEx の年間発生率の低下が認められた。日本人サブグループでは、プラセボ群と比較して、PEx の年間発生率を 10 mg 群で 62.7%、25 mg 群で 67.7%低下させた（表 23）。PEx の累積イベント回数も、プラセボ群（32 回）と比較して、両用量群（10 mg 群で 14 回、25 mg 群で 11 回）で少なかった（表 23）。プラセボ群における PEx の年間発生率は全体集団と同様であった。

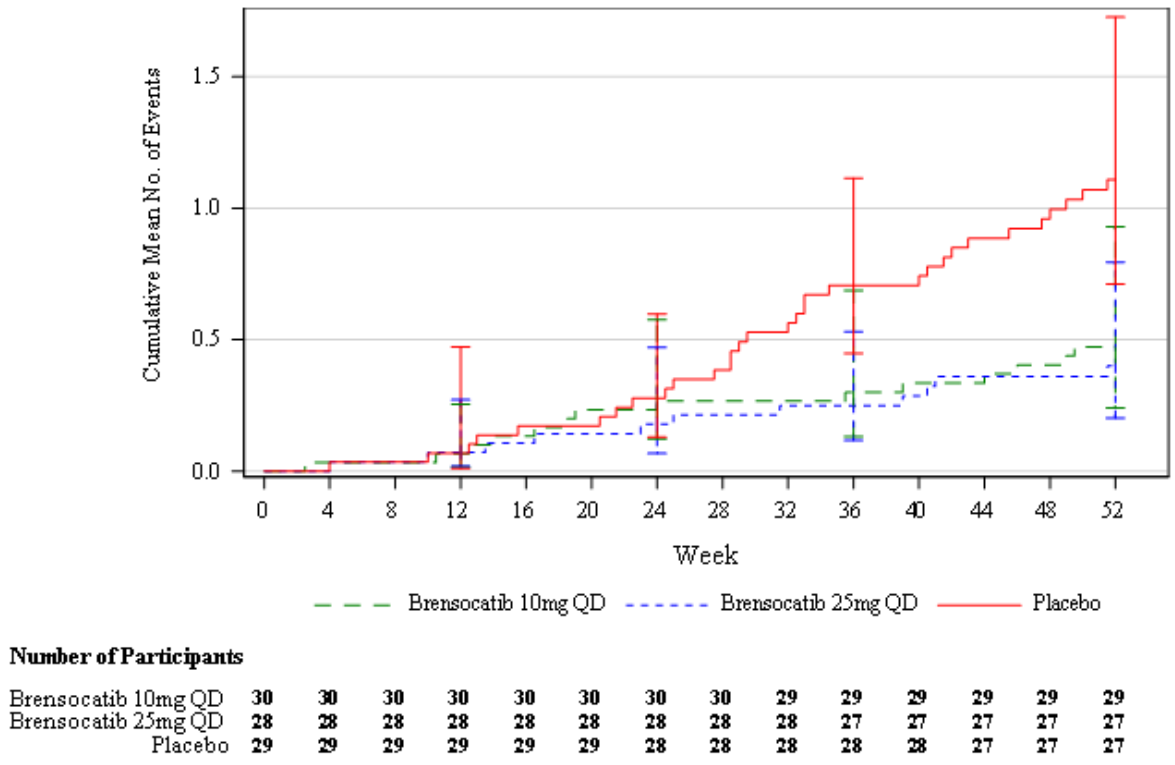
表 23:　　INS1007-301 試験：PEx の年間発生率（日本人サブグループ）

	Brensocatib 10 mg (N=30)	**Brensocatib 25 mg (N=28)**	**Placebo (N=29)**
Number of participants with ≥1 PE, n (%)	8 (26.7)	8 (28.6)	15 (51.7)
Total number of PEs	14	11	32
Total Person-Years followed	28.86	27.21	26.41
Rate of PEs per person-year (95% CI)	0.447 (0.225, 0.890)	0.388 (0.196, 0.765)	1.198 (0.727, 1.976)
Rate Ratio (95% CI)	0.373 (0.160, 0.869)	0.323 (0.140, 0.746)	--

Source: J-CTD/ Primary Analysis [Table 16.2.7.1-1]

日本人サブグループにおける PEx の累積イベント回数は、全体集団と非常に類似した傾向を示した（図 1 及び図 7）。

図 7:　　INS1007-301 試験：Week 52 までの PEx の累積平均数（日本人サブグループ）



Source: J-CTD / Primary Analysis [Figure 16.2.7.2-1]

3.3.3.3. 副次評価項目：最初の PEx までの時間

全体集団でみられたように、プラセボと比較してブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg は最初の PEx までの時間を延長した。日本人サブグループでは、プラセボ群における最初の PEx までの時間の中央値はおよそ 40 週間であったが、10 mg 群及び 25 mg 群では試験期間中に PEx が発生した症例数が少なかったことから、最初の PEx までの時間の中央値は推定できなかった（表 24）。最初の PEx までの時間をプラセボと比較したハザード比（95% CI）は 10 mg 群と 25 mg 群でそれぞれ 0.464（0.192, 1.121）及び 0.483（0.199, 1.174）であった（表 24 及び図 8）。

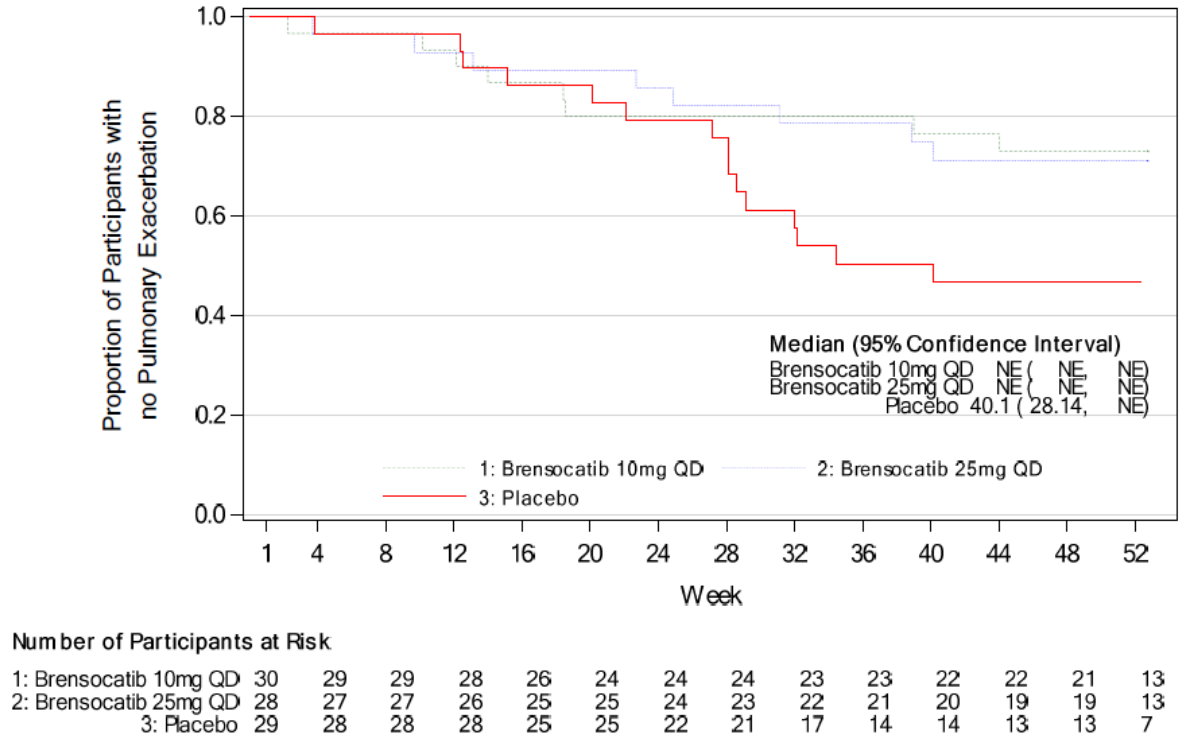
表 24: INS1007-301 試験：最初の PEx までの時間（日本人サブグループ）

	Brensocatib 10mg QD (N=30)	**Brensocatib 25mg QD (N=28)**	**Placebo (N=29)**
Number (%) of participants with any exacerbations	8 (26.7)	8 (28.6)	15 (51.7)
Number (%) of participants censored at Week 52	21 (70.0)	19 (67.9)	13 (44.8)
Number (%) of participants censored earlier than Week 52	1 (3.3)	1 (3.6)	1 (3.4)
Estimated failure rate using Kaplan-Meier at Week 52			
Point estimate	0.270	0.289	0.532
95% confidence interval	(0.145, 0.468)	(0.156, 0.496)	(0.363, 0.721)
Kaplan-Meier estimates			
Median (Weeks)	NE	NE	40.143
95% confidence interval	(NE, NE)	(NE, NE)	(28.143, NE)
Survival Probability			
At week 12	0.933	0.929	0.966
95% confidence interval	(0.759, 0.983)	(0.743, 0.982)	(0.779, 0.995)
At week 24	0.800	0.857	0.792
95% confidence interval	(0.608, 0.905)	(0.663, 0.944)	(0.594, 0.901)
At week 36	0.800	0.786	0.504
95% confidence interval	(0.608, 0.905)	(0.584, 0.898)	(0.310, 0.669)
At week 52	0.730	0.711	0.468
95% confidence interval	(0.532, 0.855)	(0.504, 0.844)	(0.279, 0.637)
Treatment comparison			
Hazard ratio point estimate	0.464	0.483	-
Hazard ratio 95% confidence interval	(0.192, 1.121)	(0.199, 1.174)	-

Source: J-CTD / Primary Analysis [Table 16.2.7.2-1a]

NE=Not estimable.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator.
Time to first pulmonary exacerbation is calculated as date of first exacerbation - date of randomization + 1.
The hazard ratio estimates are obtained from the Cox proportional hazard model including effects for treatment, sputum sample being classified as positive or negative for Pseudomonas aeruginosa at screening visit, the number of prior pulmonary exacerbations [<3 or >=3] in the previous12 months. The robust sandwich estimator is used to estimate the covariance matrix.
A hazard ratio <1.0 indicates a lower average risk and a longer time to PE for Brensocatib relative to Placebo.

図 8:　　INS1007-301 試験：最初の PEx までの時間（日本人サブグループ）



Source: J-CTD / Primary Analysis [Figure 16.2.7.2-1]

3.3.3.4.　　副次評価項目：無増悪に関するレスポンダーステータス

52 週間の投与期間中に無増悪を達成したオッズ比は、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高かった。レスポンダーの割合は、プラセボ群と比較して 10 mg 群及び 25 mg 群で高かった（10 mg 群で 72.9%、25 mg 群で 71.2%、プラセボ群で 47.6%）（表 25）。

表 25:　　INS1007-301 試験：52 週間の投与期間にわたるレスポンダーステータス（日本人サブグループ）

	Brensocatib 10mg QD (N=30)	**Brensocatib 25mg QD (N=28)**	**Placebo (N=29)**
Responders, Average of 100 imputed datasets, n (%)	21.9 (72.9)	19.9 (71.2)	13.8 (47.6)
Non-Responders, Average of 100 imputed datasets, n (%)	8.1 (27.1)	8.1 (28.8)	15.2 (52.4)
At least one confirmed PE (pre-imputation)	8 (98.8)	8 (98.8)	15 (98.7)
Treatment comparison: Brensocatib vs Placebo			
Odds ratio	3.103	2.772	
Odds ratio 95% Wald confidence interval	(0.994, 9.685)	(0.886, 8.666)	

Source: J-CTD / Primary Analysis [Table 16.2.7.2-2]
PE=Pulmonary exacerbation.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator.
Participants are considered responders if they complete 52-Weeks on-study and have no protocol-defined PEs based on independent adjudication process up to the 52 Week follow-up period, or are
censored earlier than Week 52 and imputed with ≥365 days.
Analysis based on 100 logistic regression models, including treatment group, sputum sample being classified as positive or negative for Pseudomonas aeruginosa at Screening Visit, the number of PEs [<3 or≥3] in the previous 12 months,

stratification region (North America, Europe, Japan, and the Rest of the World), and age group (adult, adolescent) as effects. The parameter estimates are combined using Rubin's rules and then exponentiated to show the odds ratio.

3.3.3.5. 副次評価項目：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

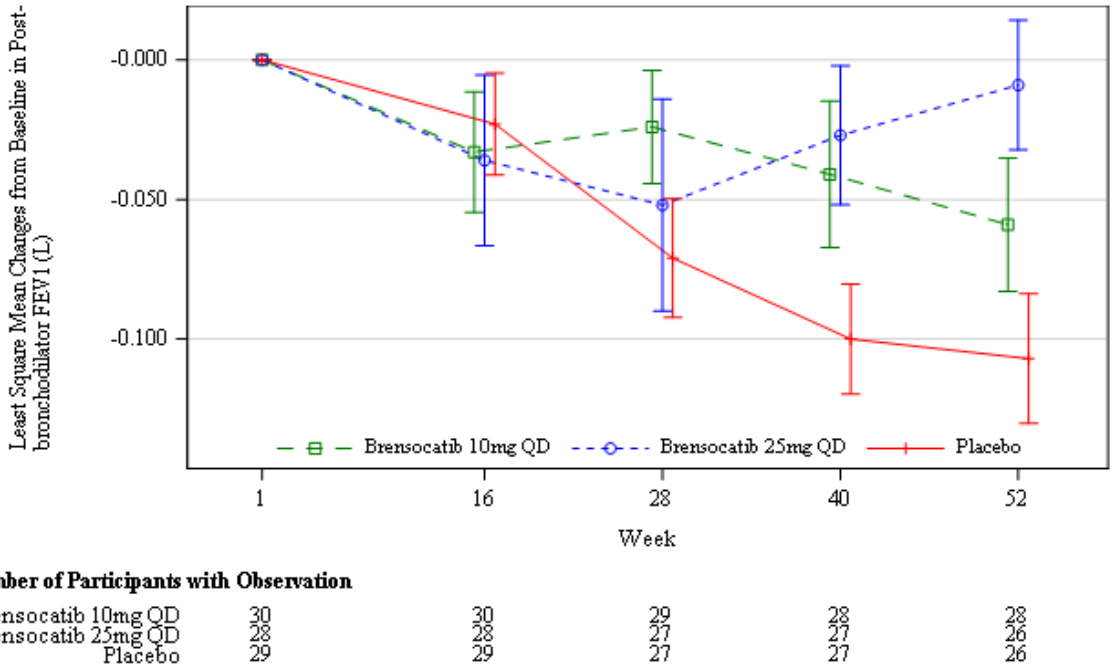
日本人サブグループでも全体集団と同様に、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で肺機能低下を抑制し、特に 25 mg 群では一貫して抑制した（図 9）。Week 52 時点でのプラセボ群と比較したベースラインからの変化量の LS 平均値の差（SE）は、10 mg 群で 47（34.1）mL（95% CI：–0.020, 0.115）、25 mg 群で 97（33.0）mL（95% CI：0.032, 0.162）であった（表 26）。

表 26: INS1007-301 試験：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（日本人サブグループ）

	Japanese subpopulation		
	Brensocatib 10 mg (N=30)	**Brensocatib 25 mg (N=28)**	**Placebo (N=29)**
Number of participants in model	30	28	29
Week 52			
Least square mean (SE)	-0.059 (0.0239)	-0.009 (0.0232)	-0.107 (0.0232)
Brensocatib vs placebo:			
Least square mean difference (SE)	0.047 (0.0341)	0.097 (0.0330)	-
(95% CI)	(-0.020, 0.115)	(0.032, 0.162)	-

Source: J-CTD / Primary Analysis [Table 16.2.7.2-3]

図 9: INS1007-301 試験：気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（± SE）の試験中の推移（日本人サブグループ）



Source: J-CTD / Primary Analysis [Figure 16.2.7.2-3d]

3.3.3.6. 副次評価項目：重度の PEx の年間発生率

日本人サブグループでは、プラセボと比較してブレンソカチブ両用量群で重度の PEx の年間発生率が低下した。日本人サブグループでは、重度の PEx の年間発生率（95% CI）は 10 mg 群で 0.035（0.004, 0.287）、25 mg 群で 0.098（0.025, 0.393）、プラセボ群で 0.327（0.134, 0.793）であった。プラセボと比較した発生率の比（95% CI）は 10 mg 群で 0.108（0.011, 1.035）、25 mg 群で 0.301（0.056, 1.622）であり、プラセボ群と比較すると重度の PEx の年間発生率は 10 mg 群で 89.2%、25 mg 群で 69.9%低下した。日本人サブグループでは、重度の PEx の年間発生率の低下について全体集団と一貫した効果を示した（表 27）。

表 27: INS1007-301 試験：重度の PEx の年間発生率（日本人サブグループ）

	Japanese subpopulation		
	Brensocatib 10 mg (N=30)	**Brensocatib 25 mg (N=28)**	**Placebo (N=29)**
Number of participants with ≥1 severe PE, n (%)	1 (3.3)	2 (7.1)	5 (17.2)
Number of participants with exacerbation events, n (%)			
0	29 (96.7)	26 (92.9)	24 (82.8)
1	1 (3.3)	1 (3.6)	3 (10.3)
2	0	1 (3.6)	1 (3.4)
≥3	0	0	1 (3.4)

	Japanese subpopulation		
	Brensocatib 10 mg (N=30)	**Brensocatib 25 mg (N=28)**	**Placebo (N=29)**
Total number of severe PEs	1	3	9
Total Person-Years followed	29.30	27.36	27.32
Rate of PEs per person-year (95% CI)	0.035 (0.004, 0.287)	0.098 (0.025, 0.393)	0.327 (0.134, 0.793)
Rate Ratio (95% CI)	0.108 (0.011, 1.035)	0.301 (0.056, 1.622)	--

Source: J-CTD / Primary Analysis [Table 16.2.7.2-4]

3.3.3.7. 副次評価項目：QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量

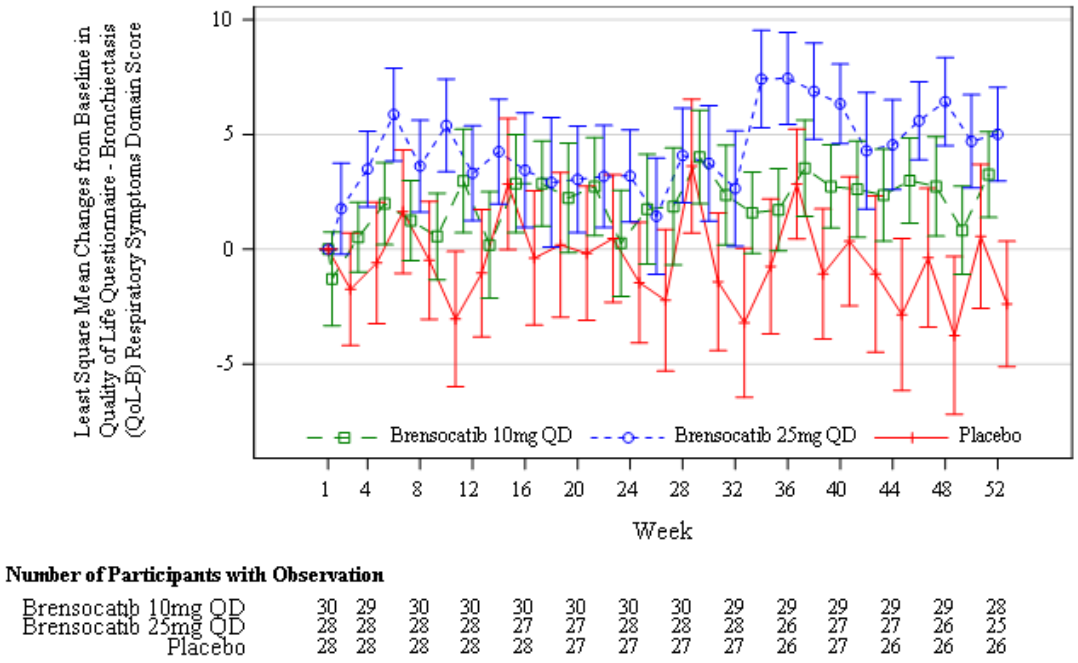
日本人サブグループでも全体集団と一貫して、プラセボと比較して両用量群で Week 52 時点での QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量の改善を示した。Week 52 時点でのベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は、10 mg 群で 3.257（1.8655）、25 mg 群で 5.013（2.0401）、プラセボ群で–2.380（2.7306）であった。ベースラインからの変化量のプラセボとの差の LS 平均値（SE）は 10 mg 群で 5.637（1.0775）（95%CI：–0.876, 12.150）、25 mg 群で 7.393（3.3987）（95%CI：0.728, 14.059）であった（表 28）。全体集団と同様に、25 mg 群でより大きな改善を示した（図 10）。

表 28: INS1007-301 試験：QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量（日本人サブグループ）

	Japanese subpopulation		
	Brensocatib 10 mg (N=30)	**Brensocatib 25 mg (N=28)**	**Placebo (N=29)**
Number of participants in model	30	28	28
Week 52			
Least square mean (SE)	3.257 (1.8655)	5.013 (2.0401)	-2.380 (2.7306)
Brensocatib vs placebo:			
Least square mean difference (SE)	5.637 (3.3209)	7.393 (3.3987)	-
(95% CI)	(-0.876, 12.150)	(0.728, 14.059)	-

Source: J-CTD / Primary Analysis [Table 16.2.7.2-5]

図 10: INS1007-301 試験：QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（±SE）の試験中の推移（日本人サブグループ）



Number of Participants with Observation

Brensocatib 10mg QD	30	29	30	30	30	30	30	30	29	29	29	29	29	28
Brensocatib 25mg QD	28	28	28	28	27	27	28	28	28	26	27	27	26	25
Placebo	28	28	28	28	28	27	27	27	27	26	27	26	26	26

Source: J-CTD / Primary Analysis [Figure 16.2.7.2-5e]

3.3.4. 他のサブグループ

INS1007-301 試験では、有効性に関するすべての主要評価項目及び副次評価項目について予め規定したサブグループ解析を行ったが、INS1007-201 試験で行ったサブグループ解析は主要評価項目と PEx の年間発生率（副次評価項目）のみであった。

両試験の種々のサブグループで治療効果の一貫性を評価した。サブグループのカテゴリーは以下を含んでいた：年齢、性別、人種、民族、PEx 回数、抗生物質の長期使用、ベースライン時の緑膿菌の保菌状況、BSI スコア、ベースライン時の気管支拡張薬投与後の予測 FEV_1%（50%未満、50%以上）、層別化された地域、地理的地域、ベースライン時の好酸球数（INS1007-301 試験のみ）、喫煙状況（INS1007-301 試験のみ）、吸入ステロイドの使用、喘息の既往歴（INS1007-301 試験のみ）、COPD の既往歴（INS1007-301 試験のみ）、及び過去 24 箇月間の PEx による入院。

両試験のいずれの用量群でも、予め規定したほとんどのサブグループカテゴリーで一貫した治療効果がみられ、ブレンソカチブ 10 mg 群と 25 mg 群の PEx の年間発生率の低下に対する効果は、年齢、人種、地域、疾患の重症度、マクロライド系抗生物質の使用などに基づいたサブグループのほとんどで一貫していた。10 mg 群と 25 mg 群のいずれにおいても、解析したサブグループの多くで PEx が一貫して抑制され、リスク比は 1 未満であり、サブグループ間で著明な差はみられなかった。ブレンソカチブ 25 mg 群は、予め規定したすべてのサブグループで肺機能の低下を抑制する一貫した効果を示した。

サブグループ解析の結果を 7 項（図 11 ～ 図 14）に示す。層別因子を除き、両試験はこれらのサブグループに従って無作為化されたわけではないため、サブグループ解析についてはサブグループの大きさの違いや残差交絡がサブグループ間の結果及び治療効果のばらつきに結び付いた可能性がある。

なお、NCFBE の病因に基づいて事前に規定した部分集団解析はなかった。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

INS1007-201 試験では、NCFBE 患者を対象としてブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg を 24 週間の投与期間にわたり投与し、有効性、安全性、PK 及び PD をプラセボと比較し、評価した。その結果、10 mg と 25 mg のいずれを投与した場合でも、主要評価項目である最初の PEx までの時間を有意に延長し、さらにその効果の大きさは同程度であった。10 mg では PEx の年間発生率が有意に低下し、25 mg では数値的な低下があったものの統計学的有意には至らなかったが、これは被験者数が少なかったためと考えられる。10 mg も 25 mg もプラセボと比べて肺機能の低下を数値的に抑制する効果は同様であった。呼吸器症状に対するブレンソカチブの効果に関しては、主要解析ではいずれの用量でも症状（QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量で測定）に意味のある改善はみられなかった。しかし、ベースライン時点でのバランスがとれていなかったため、これを調整するためにベースライン値を共変量として事後解析を行ったところ、プラセボに比べてブレンソカチブ 25 mg では QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアが名目上有意に改善したことが示唆された。さらに、血中と喀痰中の NSP 活性の解析では、阻害作用は用量依存的であり、25 mg においてより良好な効果を示した。この結果は、母集団 PK 解析及び E-R 解析で確認された（INS1007-201 試験、報告書 ICPD 00566-1）。母集団 PK 及び E-R 解析では、喀痰中の NE 濃度が定量下限未満（BLQ）に至ると最初の PEx までの時間が長くなり、BLQ 達成は濃度-時間曲線下面積（AUC）の閾値と相関しており、AUC の閾値が達成される頻度は 25 mg を投与したときのほうが高いことが示された。要約すると、INS1007-201 試験では、最初の PEx までの時間の延長及び PEx の発生率の低下に対する効果は 10 mg と 25 mg で同様であることが示された。しかし、QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアの変化量などの連続変数の結果及びバイオマーカーに対する効果は、25 mg を投与すると治療効果が向上する可能性を示している。

INS1007-201 試験の結果に基づき、ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg を第 III 相 INS1007-301 試験の用量として選択した。INS1007-201 試験と同様に、いずれの用量でも PEx の年間発生率に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある低下がみられた。予想された通り、効果の大きさは 2 つの用量群で同程度であった。いずれの用量においても、52 週間の投与期間中、最初の PEx までの時間を有意に延長し、無増悪のオッズを高め、重度の PEx の年間発生率を数値的に低下させた。INS1007-201 試験で観察されたように、これらの評価項目の結果は概ねブレンソカチブ 10 mg と 25 mg のいずれでも同様であった。しかし、肺機能や患者報告による症状などの連続変数に対するブレンソカチブの効果の検討において 2 つの用量群を比較すると、別の面が明らかとなった。肺機能に対するブレンソカチブの効果（FEV_1 のベースラインからの変化量で測定）では、プラセボを投与した被験者では FEV_1 の低下は加速し、Week 52 時点で 62 mL であり、同様にブレンソカチブ 10 mg では 50 mL であった。これとは対照的に、ブレンソカチブ 25 mg では気管支拡張薬投与後の FEV_1 の低下は Week 52 時点で 28 mL であり、呼吸器疾患のない成人で予想される肺機能の低下と同様であった（Thomas et al., 2019）。さらに、患者報告による症状（QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量で測定）についても、25 mg では名目上有意に改善し、喀痰中 NSP も用量及び曝露量依存的に低下するなど、25 mg において良好な結果が得られた。

最後に、これらの結果の他に、INS1007-301 試験における E-R 解析では（INS1007-301 試験、報告書 ICPD 00694-1）、ブレンソカチブ曝露量と、定常状態における投与間（τ）の血漿中濃度-曲線下面積（AUC_{τ}）の閾値と臨床的有効性アウトカム（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）の間に有意な関係が認められた。AUC_{τ}が 1100 ng*h/mL 未満である場合に比べ、1100 ng*h/mL 超であれば、NCFBE の被験者における PEx の年間発生率及び最初の PEx までの時間が統計学的に有意に改善した。AUC_{τ}が 1531 ng*h/mL 超である場合、Week 52 時点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はばらつきがほとんどなく、1531 ng*h/mL 未満の場合では肺機能の低下が加速し、プラセボ群と同程度になった。母集団 PK モデルで予測された INS1007-301 試験の PK パラメータに基づくと、10 mg の投与では AUC_{τ}が 1100 ng*h/mL 未満の被験者の割合は 30.7%、1531 ng*h/mL 未満は 55.5%であるのに対し、25 mg の投与では 100%近くで 1531 ng*h/mL 超となる。青少年集団における E-R 関係は成人集団と同様であった。E-R 解析の結果では 25 mg と 10 mg で得られる臨床的有効性が異なることについて更なる根拠が得られており、25 mg では 10 mg よりも優れた臨床効果が得られる可能性が高い。薬物曝露量は内因性の要因及び外因性の要因との相互作用に関連があるため、追加情報については Module 2.7.2 の[3.4.2.1 項]及び[3.4.2.2 項]、E-R 解析については Module 2.7.2 の[3.4.1 項]に示す。

要約すると、ブレンソカチブ 10 mg と 25 mg は PEx の発生率を低下させ、最初の PEx までの時間を延長し、残りの投与期間における無増悪のオッズを高める効果を示した。この効果は一貫しており、有意で臨床的にも意味があった。しかし、ブレンソカチブ 25 mg では更に、肺機能の低下の抑制及び呼吸器症状の改善など、統計学的に有意で臨床的に意味のある効果を示した。また、血中及び喀痰中の NSP に対する効果と E-R 解析の結果からも、ブレンソカチブ 25 mg が至適用量であると考えられる。

5. 効果の持続及び／又は耐薬性

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

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

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

6. 有効性の全般的な結論

ブレンソカチブは成人及び 12 歳以上の青少年の NCFBE 患者において臨床的に意味がある一貫した有効性を示した、最初の治療薬である。

INS1007-301 試験の結果について

第 III 相二重盲検試験である INS1007-301 試験は、成人及び青少年の NCFBE 患者を代表する集団を無作為化した。本試験では、ブレンソカチブを投与したとき、PEx の年間発生率に臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意な低下がみられ、10 mg の投与で 21%低下し［ハザード比（95% CI）：0.789（0.680, 0.916）、p 値：0.0019、調整後 p 値：0.0038］、25 mg の投与で 19%低下した［ハザード比（95% CI）：0.806（0.694, 0.936）、p 値：0.0046、調整後 p 値：0.0048］。主要評価項目を解析した結果は、感度分析及び補足解析の結果でも一貫性が確認され、また、予め規定した多くのサブグループ解析でも一貫していた。臨床的に意味のあるベネフィットは、副次評価項目全体でも一貫した結果がみられたことで更に裏付けられた。副次評価項目として、最初の PEx までの時間は有意に延長され［ブレンソカチブ 10 mg でハザード比（95% CI）：0.813（0.695, 0.952）、p 値：0.0100、調整後 p 値：0.0200。25 mg でハザード比（95% CI）：0.825（0.703, 0.968）、p 値：0.0182、調整後 p 値：0.0364］、無増悪が維持された被験者の割合が高かった［10 mg でオッズ比（95% CI）：1.412（1.105, 1.806）、p 値：0.0059、調整後 p 値：0.0200。25 mg でオッズ比（95% CI）：1.400（1.095, 1.792）、p 値：0.0074、調整後 p 値：0.0364］。重度の PEx の年間発生率はいずれの用量でもプラセボより低かった［10 mg で相対リスク（95% CI）：0.742（0.505, 1.089）、名目 p 値：0.1277。25 mg で相対リスク（95% CI）：0.740（0.515, 1.062）、名目 p 値：0.1025］。さらに、ブレンソカチブ 25 mg ではそれ以上の有益な効果として肺機能の低下（気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量で測定）が有意に抑制され、プラセボと比較したときの LS 平均値の差（SE）は 38（13.6）mL（p 値：0.0054、調整後 p 値：0.0364）であり、患者報告による呼吸器症状（QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量で測定）も改善し、プラセボと比較したときの LS 平均値の差（SE）は 3.766（1.0642）（名目 p 値：0.0004）であった。INS1007-301 試験に登録された青少年集団でも、すべての有効性の指標で一貫した治療効果がみられた。なお、青少年集団では、有効性の主要評価項目及び副次評価項目において、主要解析の結果は最終解析の結果と一貫していた。

日本人の NCFBE 患者に対するブレンソカチブの有効性について

INS1007-301 試験では、日本人被験者 87 例が無作為化されたが、全例が成人患者であり、青少年患者は組み入れられなかった。全体集団と日本人サブグループの被験者のベースライン特性は、同様であった。

日本人サブグループでは、プラセボと比較してブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg において、PEx の年間発生率の減少、最初の PEx までの時間の延長、無増悪が維持された被験者の割合の増加、肺機能の低下の抑制、重度の PEx の年間発生率の減少、及び呼吸器症状の改善を示した。観察された結果は、全体集団と一貫していた。点推定値から、全体集団よりも日本人サブグループ

において PEx に関連した評価項目に関する治療効果が大きいことが示唆されたが、この差は、日本人サブグループの症例数が小さいために、95% CI が広くなったことから説明可能である。全体集団と一貫して、ブレンソカチブ 10 mg 群と比較して 25 mg 群において肺機能低下の抑制及び患者報告による呼吸器症状の改善に大きな効果を示した。

要約すると、日本人サブグループ及び全体集団の結果の一貫性、並びに両集団の成人及び青少年で共通の病態生理を有していることを考慮し、日本ではブレンソカチブ 25 mg が青少年患者及び成人患者に対する推奨用量であると結論付けられる。

INS1007-301 試験で得られた主要評価項目におけるブレンソカチブ群とプラセボ群との群間差の臨床的意義について

COPD 及び喘息で示されているのと同様に、気管支拡張症患者における増悪の既往はその後の増悪の最も強力な予測因子であることが示されている。頻回に増悪が発生する患者では、QOL が低下し、入院回数が増加し、5 年間の死亡率が上昇する（Chalmers et al., 2018）。これらの知見は、増悪の抑制が、呼吸器症状、肺機能低下の亢進及び死亡率といった気管支拡張症の他の領域についても効果を及ぼす可能性があることを強く示している。

増悪抑制効果の比較に使用可能である、既承認の気管支拡張症の治療薬は現時点では存在しない。しかしながら、前述したように、気管支拡張症の増悪には COPD の増悪と多くの共通点があるため、COPD 患者における臨床試験成績は代替指標となり得る。

IMPACT 試験では、COPD の成人患者を対象にフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ウメクリジニウム臭化物／ビランテロールトリフェニル酢酸塩（FF/UMEC/VI）と FF/VI 及び UMEC/VI の有効性及び安全性を比較した（Lipson et al., 2018）。FF/UMEC/VI は FF/VI に対して 15%、UMEC/VI に対して 25%の増悪抑制効果を示した。また、投与 52 週後の FEV_1 は、3 剤併用は UMEC/VI 又は FF/VI に対してそれぞれ 54 mL と 97 mL の改善効果を示した。St.George’s respiratory questionnaire を指標とした場合、FF/UMEC/VI 群では FF/VI 又は UMEC/VI 群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、その差は–1.8 であった。

同様に、ETHOS 試験では、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物／グリコピロニウム臭化物の 3 剤併用群は、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物又はホルモテロールフマル酸塩水和物／グリコピロニウム臭化物のいずれかの 2 剤併用群と比較してそれぞれ 13%と 25%の増悪抑制効果を示した（Rabe et al., 2020）。ETHOS 試験でも、3 剤併用療法は FEV_1 を 35 mL から 76 mL の範囲で有意に改善し、St.George’s respiratory questionnaire を用いた評価においても、–1.47 から–1.88 の差で症状改善効果を示し、3 剤併用療法の方が 2 剤併用療法よりも優れているという結果が得られた。

さらに、いずれの試験でも、全死因死亡率の低下において 3 剤併用療法が長時間作用性 β2 刺激薬／長時間作用性抗コリン薬併用療法よりも優れていることが示され、約 20%の増悪発生率の低下は転帰に意義のある効果を及ぼすことが確認された。

COPD に対して承認されている他の薬剤でも、増悪発生率を約 20%低下させた事例が多いことから、このような効果を有することは臨床的に意義があると考えられることが示されている（Sciurba et al., 2025; Bhatt et al, 2024; Calverley et al., 2009）。

ブレンソカチブの臨床プログラムでは、増悪発生率の低下に関して、プラセボと比較して両用量で臨床的に意義のある効果が認められた。ブレンソカチブの両用量で、増悪の年間発生率を約 20%低下させた。この効果は、両用量とも投与開始後に最初の増悪発生までの期間を有意に延長し、投与期間中は無増悪のオッズを有意に高めるとの結果によって裏付けられた。また、両用量とも重度の増悪の発生率を一貫して数値的に低下させ、その効果の程度は重症度を問わないすべての増悪の発生率に対して認められた効果と同程度であった。25 mg の場合、これらの効果はすべて、有意な肺機能の低下の抑制及び名目上有意な呼吸器症状の改善とも関連していた。INS1007-301 試験の事後解析では、試験期間中に PEx が認められなかった患者と比較して、認められた患者で肺機能の低下が大きいことが示された。事後解析でも、25 mg は試験期間中に増悪が認められたか否かにかかわらずプラセボと比較して肺機能の低下を抑制し、INS1007-301 試験の全体集団の結果と一貫していた。

呼吸器疾患では、個人レベルにおいて、一部の患者では FEV_1 又は呼吸器症状の改善を伴わない増悪の減少がみられる一方で、他の患者では 1 つ若しくは 2 つ、又は 3 つの領域の改善が報告されることも稀では無い。しかしながら、ブレンソカチブの臨床プログラムで示されているように、約 20%の増悪発生率の低下は、投与群レベルで肺機能及び／又は症状に関連した効果を及ぼすことは明白である。COPD を対象に 3 剤併用療法を検討した複数の臨床試験でも示されているように、このような増悪発生率の低下は、全死因死亡率の低下といった、より大きな影響をもたらす可能性がある。

INS1007-201 試験の結果について

二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験である第 II 相 INS1007-201 試験からは、ブレンソカチブの有効性を示す補助的なエビデンスが得られている。本試験では 24 週間の投与期間中、プラセボと比較してブレンソカチブでは最初の PEx までの時間が有意に延長され、PEx の年間発生率が低下し、肺機能の低下（$ppFEV_1$ のスクリーニングからの変化量で測定）が抑制された。これらの結果は、FEV_1 のスクリーニングからの変化量に関する事後解析で更に確認された。また、QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアについて、ベースラインのスコアの差で調整して事後解析し、プラセボと比較したところ、ブレンソカチブ 25 mg によるスコアの改善効果が支持された。

結論

本文書で提示した有効性のデータから、ブレンソカチブ 10 mg QD 投与と 25 mg QD 投与は、PEx に関連するすべての評価項目に対して効果を有するという十分なエビデンスを示している。さらに、ブレンソカチブ 25 mg は、肺機能の低下の抑制、呼吸器症状の改善という臨床的に意味のあるその他のベネフィットも示している。この結果は、血中及び喀痰中の NSP 活性の用量依存的な低下及び E-R 関係によっても支持される。

要約すると、本文書に提示した有効性データは全体に、ブレンソカチブ 25 mg QD の実質的かつ統計学的に説得力のあるエビデンスを示しており、提案される適応症である NCFBE の患者集団における重大なアンメットニーズに対応できることが確認された。

7. 添付資料

表 29: INS1007-301 試験：日本人サブグループにおける被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

Characteristics	Brensocatib 10mg QD (N=30)	Brensocatib 25mg QD (N=28)	Placebo (N=29)	All Participants (N=87)
Age (years)				
n	30	28	29	87
Mean (SD)	66.9 (13.69)	68.0 (10.70)	64.3 (10.91)	66.4 (11.85)
Median	72.0	69.0	64.0	69.0
Min, Max	35, 85	38, 82	40, 81	35, 85
Age group, n (%)				
18 to <65 years	11 (36.7)	7 (25.0)	15 (51.7)	33 (37.9)
>=65 years	19 (63.3)	21 (75.0)	14 (48.3)	54 (62.1)
>=18 years	30 (100.0)	28 (100.0)	29 (100.0)	87 (100.0)
<75 years	18 (60.0)	19 (67.9)	24 (82.8)	61 (70.1)
>=75 years	12 (40.0)	9 (32.1)	5 (17.2)	26 (29.9)
Sex, n (%)				
Male	13 (43.3)	14 (50.0)	11 (37.9)	38 (43.7)
Female	17 (56.7)	14 (50.0)	18 (62.1)	49 (56.3)
Height (cm) at Screening				
n	30	28	29	87
Mean (SD)	160.12 (8.898)	159.92 (8.162)	160.71 (8.081)	160.25 (8.306)
Median	158.10	160.40	160.90	160.60
Min, Max	143.0, 175.4	146.5, 178.3	141.6, 179.3	141.6, 179.3

BMI=Body Mass Index, SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment or overall as the denominator.
[1] Pack years smoked is calculated as: Number of pack-years = (packs smoked per day) x (years as a smoker) defining 20 cigarettes as a single pack; 1 pipe a day = 2.5 cigarettes a day; 1 cigar a day = 4 cigarettes a day; 1 joint/pipe (cannabis) a day = 2.5 cigarettes per day.

Data Cutoff Date: 28MAR2024
Table Generation: [redacted]20[redacted] 10:13
Program location: /projects/insme280112/stats/primary/prog/tables/J_CTD/tdm01.sas

Source: J-CTD/Primary Analysis [Table 16.2.4.1-1], [Table 16.2.4.1-2]

表 29:　INS1007-301 試験：日本人サブグループにおける被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（続き）

Characteristics	Brensocatib 10mg QD (N=30)	Brensocatib 25mg QD (N=28)	Placebo (N=29)	All Participants (N=87)
BMI (kg/m^2) at Screening				
n	30	28	29	87
Mean (SD)	21.56 (1.878)	21.84 (2.844)	21.12 (3.622)	21.51 (2.844)
Median	21.60	21.03	20.08	20.95
Min, Max	18.6, 26.2	18.6, 29.9	18.6, 37.5	18.6, 37.5
Smoking status, n (%)				
Former smoker	9 (30.0)	9 (32.1)	15 (51.7)	33 (37.9)
Pack Years Smoked [1]				
n	9	7	15	31
Mean (SD)	21.3982 (19.3681)	15.5844 (20.2738)	23.3986 (25.6807)	21.0533 (22.3555)
Median	20.9993	5.9959	14.9979	14.9979
Min, Max	0.7995, 45.9959	0.0080, 56.9938	0.0123, 77.9877	0.0080, 77.9877
Never smoked	21 (70.0)	19 (67.9)	14 (48.3)	54 (62.1)
Current smoker	0	0	0	0

BMI=Body Mass Index, SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment or overall as the denominator.
[1] Pack years smoked is calculated as: Number of pack-years = (packs smoked per day) x (years as a smoker) defining 20 cigarettes as a single pack; 1 pipe a day = 2.5 cigarettes a day; 1 cigar a day = 4 cigarettes a day; 1 joint/pipe (cannabis) a day = 2.5 cigarettes per day.

Data Cutoff Date: 28MAR2024　　Table Generation: [redacted]20[redacted] 10:13
Program location: /projects/insme280112/stats/primary/prog/tables/J_CTD/tdm01.sas

Source: J-CTD/Primary Analysis [Table 16.2.4.1-1], [Table 16.2.4.1-2]

表 29:　INS1007-301 試験：日本人サブグループにおける被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（続き）

Characteristics	Brensocatib 10mg QD (N=30)	Brensocatib 25mg QD (N=28)	Placebo (N=29)	All Participants (N=87)
PE in prior 12 months, n (%)				
<3	18 (60.0)	18 (64.3)	17 (58.6)	53 (60.9)
>=3	12 (40.0)	10 (35.7)	12 (41.4)	34 (39.1)
Pseudomonas aeruginosa in sputum, n (%)				
Positive	14 (46.7)	13 (46.4)	14 (48.3)	41 (47.1)
Negative	16 (53.3)	15 (53.6)	15 (51.7)	46 (52.9)
Hospitalized in prior 24 months for PE, n (%)	7 (23.3)	10 (35.7)	10 (34.5)	27 (31.0)
FEV1, pre-bronchodilator (% predicted)				
n	30	28	29	87
Mean (SD)	87.1 (18.88)	95.4 (29.85)	75.2 (24.97)	85.8 (25.91)
Median	85.5	98.5	78.0	85.0
Min, Max	58, 119	42, 158	34, 120	34, 158
FEV1, post-bronchodilator (L)				
n	30	28	29	87
Mean (SD)	1.9163 (0.7889)	2.0031 (0.6554)	1.6916 (0.5485)	1.8693 (0.6782)
Median	1.7010	2.0055	1.6280	1.7860
Min, Max	0.928, 3.624	0.985, 3.563	0.593, 2.847	0.593, 3.624

BD=Bronchodilator, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, CT=Computed Tomography, SD=Standard deviation, FEV1=Forced expiratory volume in 1 second, FVC=Forced vital capacity, BSI=Bronchiectasis Severity Index, Min=Minimum, Max=Maximum, QoL-B=Quality of Life Questionnaire - Bronchiectasis, PE=Pulmonary Exacerbation, MRC=Medical Research Council, PRISm=Preserved ratio impaired spirometry.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment or overall as the denominator.
Chronic use of antibiotics, history of chronic obstructive pulmonary disease and history of asthma are identified through coded terms defined in the statistical analysis plan.
For pulmonary function tests, baseline is the most recent non-missing assessment determined as best effort prior to the first dose of the investigational product. Otherwise, baseline is the most recent non-missing value prior to the first dose of the investigational product.
[1] The BSI score is re-calculated programmatically.

Data Cutoff Date: 28MAR2024
Table Generation: [redacted]20[redacted] 10:13
Program location: /projects/insme280112/stats/primary/prog/tables/J_CTD/tdm04.sas

Source: J-CTD/Primary Analysis [Table 16.2.4.1-1], [Table 16.2.4.1-2]

表 29:　INS1007-301 試験：日本人サブグループにおける被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（続き）

Characteristics	Brensocatib 10mg QD (N=30)	Brensocatib 25mg QD (N=28)	Placebo (N=29)	All Participants (N=87)
FEV1, post-bronchodilator (% predicted)				
n	30	28	29	87
Mean (SD)	90.3 (18.56)	98.9 (29.22)	79.6 (25.10)	89.5 (25.52)
Median	90.5	101.0	81.0	91.0
Min, Max	59, 126	44, 152	37, 124	37, 152
FEV1 (% predicted) < 50%, post-bronchodilator, n (%)				
Yes	0	1 (3.6)	4 (13.8)	5 (5.7)
No	30 (100.0)	27 (96.4)	25 (86.2)	82 (94.3)
Post-BD FEV1 (% predicted), n (%)				
>80%	19 (63.3)	19 (67.9)	15 (51.7)	53 (60.9)
50-80%	11 (36.7)	8 (28.6)	10 (34.5)	29 (33.3)
30-49%	0	1 (3.6)	4 (13.8)	5 (5.7)
<30%	0	0	0	0
Lung function pattern post-BD spirometry, n (%)				
Obstruction (FEV1/FVC ratio <0.7)	10 (33.3)	8 (28.6)	13 (44.8)	31 (35.6)
PRISm (FEV1 <80% and FEV1/FVC ratio >=0.7)	7 (23.3)	1 (3.6)	4 (13.8)	12 (13.8)
Normal spirometry (FEV1 >=80% and FEV1/FVC ratio >0.7)	13 (43.3)	19 (67.9)	12 (41.4)	44 (50.6)

BD=Bronchodilator, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, CT=Computed Tomography, SD=Standard deviation, FEV1=Forced expiratory volume in 1 second, FVC=Forced vital capacity, BSI=Bronchiectasis Severity Index, Min=Minimum, Max=Maximum, QoL-B=Quality of Life Questionnaire - Bronchiectasis, PE=Pulmonary Exacerbation, MRC=Medical Research Council, PRISm=Preserved ratio impaired spirometry.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment or overall as the denominator.
Chronic use of antibiotics, history of chronic obstructive pulmonary disease and history of asthma are identified through coded terms defined in the statistical analysis plan.
For pulmonary function tests, baseline is the most recent non-missing assessment determined as best effort prior to the first dose of the investigational product. Otherwise, baseline is the most recent non-missing value prior to the first dose of the investigational product.
[1] The BSI score is re-calculated programmatically.

Data Cutoff Date: 28MAR2024
Table Generation: [redacted]20[redacted] 10:13
Program location: /projects/insme280112/stats/primary/prog/tables/J_CTD/tdm04.sas

Source: J-CTD/Primary Analysis [Table 16.2.4.1-1], [Table 16.2.4.1-2]

表 29:　INS1007-301 試験：日本人サブグループにおける被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（続き）

Characteristics	Brensocatib 10mg QD (N=30)	Brensocatib 25mg QD (N=28)	Placebo (N=29)	All Participants (N=87)
History of COPD, n (%)	4 (13.3)	0	1 (3.4)	5 (5.7)
History of asthma, n (%)	2 (6.7)	9 (32.1)	4 (13.8)	15 (17.2)
Eosinophil count, n (%)				
<300/mm3	24 (80.0)	21 (75.0)	27 (93.1)	72 (82.8)
>=300/mm3	6 (20.0)	7 (25.0)	2 (6.9)	15 (17.2)
CT scan confirmation of bronchiectasis, n (%)				
Yes	30 (100.0)	28 (100.0)	29 (100.0)	87 (100.0)
No	0	0	0	0
Use of inhaled steroids, n (%)	3 (10.0)	9 (32.1)	7 (24.1)	19 (21.8)
Chronic use of antibiotics, n (%)				
Number of participants taking antibiotics	24 (80.0)	21 (75.0)	23 (79.3)	68 (78.2)
Macrolides	24 (80.0)	21 (75.0)	23 (79.3)	68 (78.2)
Inhaled	0	0	1 (3.4)	1 (1.1)
Other	0	0	1 (3.4)	1 (1.1)
Number of participants not taking antibiotics	6 (20.0)	7 (25.0)	6 (20.7)	19 (21.8)

BD=Bronchodilator, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, CT=Computed Tomography, SD=Standard deviation, FEV1=Forced expiratory volume in 1 second, FVC=Forced vital capacity, BSI=Bronchiectasis Severity Index, Min=Minimum, Max=Maximum, QoL-B=Quality of Life Questionnaire - Bronchiectasis, PE=Pulmonary Exacerbation, MRC=Medical Research Council, PRISm=Preserved ratio impaired spirometry.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment or overall as the denominator.
Chronic use of antibiotics, history of chronic obstructive pulmonary disease and history of asthma are identified through coded terms defined in the statistical analysis plan.
For pulmonary function tests, baseline is the most recent non-missing assessment determined as best effort prior to the first dose of the investigational product. Otherwise, baseline is the most recent non-missing value prior to the first dose of the investigational product.
[1] The BSI score is re-calculated programmatically.

Data Cutoff Date: 28MAR2024　　Table Generation: [redacted]20[redacted] 10:13
Program location: /projects/insme280112/stats/primary/prog/tables/J_CTD/tdm04.sas

Source: J-CTD/Primary Analysis [Table 16.2.4.1-1], [Table 16.2.4.1-2]

表 29:　INS1007-301 試験：日本人サブグループにおける被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（続き）

Characteristics	Brensocatib 10mg QD (N=30)	Brensocatib 25mg QD (N=28)	Placebo (N=29)	All Participants (N=87)
BSI score [1]				
n	30	28	29	87
Mean (SD)	7.9 (4.38)	8.3 (3.97)	8.4 (4.09)	8.2 (4.12)
Median	7.0	8.0	8.0	8.0
Min, Max	1, 16	3, 17	1, 15	1, 17
BSI score categories, n (%) [1]				
<=4	8 (26.7)	6 (21.4)	7 (24.1)	21 (24.1)
5-8	10 (33.3)	10 (35.7)	8 (27.6)	28 (32.2)
>=9	12 (40.0)	12 (42.9)	14 (48.3)	38 (43.7)
QoL-B respiratory symptoms domain score (adults)				
n	30	28	28	86
Mean (SD)	61.98 (19.427)	64.42 (14.409)	61.33 (11.931)	62.56 (15.546)
Median	61.11	64.81	61.11	62.96
Min, Max	22.2, 92.6	33.3, 88.9	40.7, 85.2	22.2, 92.6

BD=Bronchodilator, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, CT=Computed Tomography, SD=Standard deviation, FEV1=Forced expiratory volume in 1 second, FVC=Forced vital capacity, BSI=Bronchiectasis Severity Index, Min=Minimum, Max=Maximum, QoL-B=Quality of Life Questionnaire - Bronchiectasis, PE=Pulmonary Exacerbation, MRC=Medical Research Council, PRISm=Preserved ratio impaired spirometry.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment or overall as the denominator.
Chronic use of antibiotics, history of chronic obstructive pulmonary disease and history of asthma are identified through coded terms defined in the statistical analysis plan.
For pulmonary function tests, baseline is the most recent non-missing assessment determined as best effort prior to the first dose of the investigational product. Otherwise, baseline is the most recent non-missing value prior to the first dose of the investigational product.
[1] The BSI score is re-calculated programmatically.

Data Cutoff Date: 28MAR2024　　Table Generation: [redacted]20[redacted] 10:13
Program location: /projects/insme280112/stats/primary/prog/tables/J_CTD/tdm04.sas

Source: J-CTD/Primary Analysis [Table 16.2.4.1-1], [Table 16.2.4.1-2]

表 29:　INS1007-301 試験：日本人サブグループにおける被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（続き）

Characteristics	Brensocatib 10mg QD (N=30)	Brensocatib 25mg QD (N=28)	Placebo (N=29)	All Participants (N=87)
BE-CT score				
n	30	28	29	87
Mean (SD)	10.7 (3.58)	10.3 (2.58)	11.0 (3.84)	10.7 (3.36)
Median	9.5	10.0	11.0	10.0
Min, Max	6, 18	5, 16	4, 18	4, 18
MRC score, n (%)				
1-3	29 (96.7)	28 (100.0)	28 (96.6)	85 (97.7)
4	1 (3.3)	0	1 (3.4)	2 (2.3)
5	0	0	0	0

BD=Bronchodilator, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, CT=Computed Tomography, SD=Standard deviation, FEV1=Forced expiratory volume in 1 second, FVC=Forced vital capacity, BSI=Bronchiectasis Severity Index, Min=Minimum, Max=Maximum, QoL-B=Quality of Life Questionnaire - Bronchiectasis, PE=Pulmonary Exacerbation, MRC=Medical Research Council, PRISm=Preserved ratio impaired spirometry.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment or overall as the denominator.
Chronic use of antibiotics, history of chronic obstructive pulmonary disease and history of asthma are identified through coded terms defined in the statistical analysis plan.
For pulmonary function tests, baseline is the most recent non-missing assessment determined as best effort prior to the first dose of the investigational product. Otherwise, baseline is the most recent non-missing value prior to the first dose of the investigational product.
[1] The BSI score is re-calculated programmatically.

Data Cutoff Date: 28MAR2024　　Table Generation: [redacted]20[redacted] 10:13
Program location: /projects/insme280112/stats/primary/prog/tables/J_CTD/tdm04.sas

Source: J-CTD/Primary Analysis [Table 16.2.4.1-1], [Table 16.2.4.1-2]

INS1007-201 試験について気管支拡張薬投与後の FEV_1 のスクリーニングからの変化量を記述するために行われた事後解析の結果を以下に示す。

表 30: INS1007-201 試験：24 週間の投与期間における気管支拡張薬投与後の FEV_1 のスクリーニングからの変化量の共分散分析（ITT 解析対象集団）（事後解析の Table 14.2.1.2.2.a）

P-value	Placebo [N=87]	10 mg Brensocatib [N=82]	25 mg Brensocatib [N=87]
Screening			
n	86	82	87
Mean (SD)	1.770(0.782)	1.708(0.690)	1.843(0.789)
Median	1.630	1.650	1.690
Min, Max	0.580,4.090	0.430,3.780	0.570,4.400
Change from screening in FEV_1 to Visit:			
Visit 6 (Week 12)			
n	76	74	78
Mean (SD)	-0.023(0.190)	-0.019(0.125)	-0.021(0.156)
Median	-0.010	-0.010	-0.025
Min, Max	-0.670,0.750	-0.380,0.240	-0.390,0.520
ANCOVA Model			
LS Means (SE)	-0.034(0.021)	-0.031(0.021)	-0.030(0.020)
INS1007 – Placebo			
LS Mean Difference (SE)		0.003(0.026)	0.004(0.026)
95% CI		(-0.048,0.055)	(-0.046,0.055)
90% CI		(-0.040,0.046)	(-0.038,0.047)

	P-value	Placebo [N=87]	10 mg Brensocatib [N=82]	25 mg Brensocatib [N=87]
Visit 9 (Week 24)				
n		74	77	80
Mean (SD)		-0.046(0.211)	-0.015(0.145)	-0.009(0.166)
Median		-0.045	0.000	0.000
Min, Max		-0.700,0.730	-0.410,0.420	-0.470,0.470
ANCOVA Model				
LS Means (SE)		-0.045(0.023)	-0.015(0.023)	-0.007(0.022)
INS1007 – Placebo				
LS Mean Difference (SE)			0.030(0.029)	0.039(0.028)
95% CI			(-0.026,0.086)	(-0.017,0.094)
90% CI			(-0.017,0.077)	(-0.008,0.085)
p-value			0.1466	0.0859
Model effects				
Treatment	0.3610			
P aeruginosa colonization	0.5526			
Status maintenance antibiotic use at Baseline	0.9001			

Data Source: ADSL, ADZA M:\Biostats\1007\ncfbr\ins1007-201 Supplementary\prod\pgm\tlf\post_adhoc\t_14_02_01_02_02_02_FEV1.sas
ANCOVA=Analysis of Covariance, CI=Confidence Interval, LS=Least Squares, SD=Standard Deviation, SE=Standard Error
P-values presented are one-sided p-values for superiority.

表 31: INS1007-201 試験：24 週間の投与期間における QOL-B 呼吸器症状スコアのベースラインからの変化量についてのベースラインの値で調整した反復測定混合効果モデル（ITT 解析対象集団）

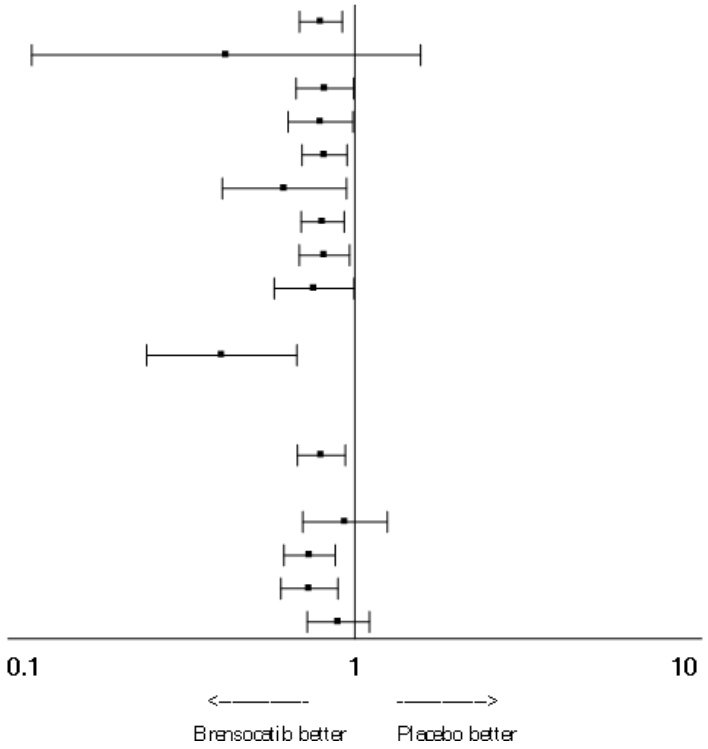
	P-value	Placebo (N=87)	10 mg Brensocatib (N=82)	25 mg Brensocatib (N=87)
Baseline QOL-B Respiratory Symptoms Score				
n		73	76	77
Mean (SD)		51.852 (18.6722)	55.190 (19.1951)	56.085 (18.8634)
Median		51.852	55.556	51.852
Min, Max		11.111, 100.000	11.111, 100.000	18.519, 100.000
Change from Baseline to Latest Assessment Visit in QOL-B Respiratory Symptoms Score				
n		72	75	77
Mean (SD)		6.944 (19.1891)	4.241 (17.1796)	7.456 (20.5643)
Median		7.407	3.704	7.407
Min, Max		-48.148, 55.556	-37.037, 40.741	-51.852, 48.148
MMRM model [1]				
Overall Model Effects				
LS Means (SE)		3.832 (0.6766)	3.910 (0.6836)	6.746 (0.6643)
95% CI		(2.506, 5.159)	(2.570, 5.250)	(5.443, 8.048)
90% CI		(2.719, 4.946)	(2.785, 5.035)	(5.653, 7.839)
Contrast: INS1007 dose - Placebo				
LS Mean Difference (SE)			0.078 (0.8850)	2.913 (0.8858)
95% CI			(-1.657, 1.813)	(1.176, 4.650)
90% CI			(-1.378, 1.534)	(1.456, 4.371)
p-value			0.4650	0.0005
Type III Fixed Effects				
Treatment	0.0009			
P aeruginosa colonization	0.5197			
Status maintenance antibiotic use at Baseline	0.0005			

Data Source: ADSL, ADQS Program: M:\biostats\1007\ncfbe\studies\ins1007-201\analysis\supplementary_analysis\prod\program\tfl\post_adhoc\t_14_02_01_01_01_01_base.sas Notes: Baseline is defined as the last available measurement taken prior to the first dose of study drug.

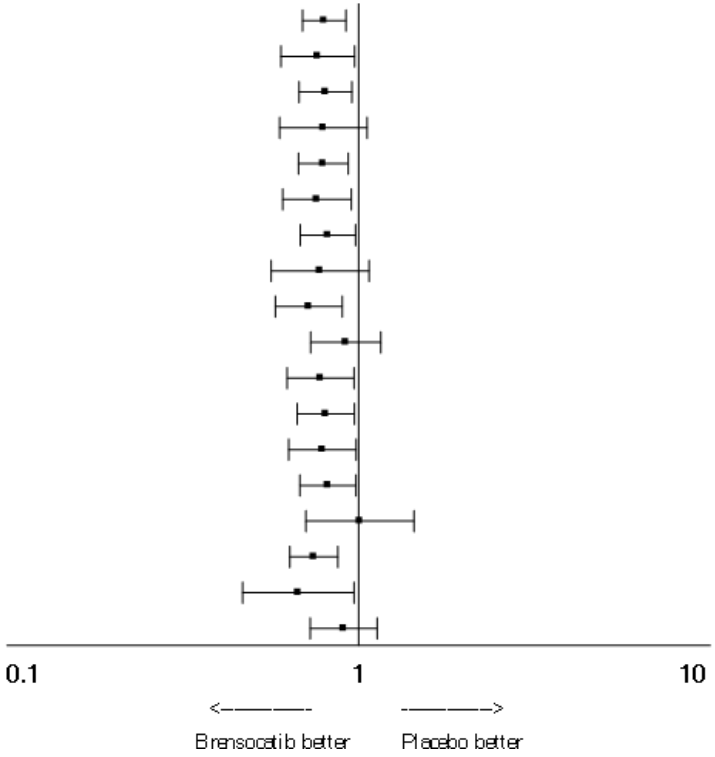
Estimates based on restricted maximum likelihood based repeated measures model including baseline values, fixed categorical effects treatment, P aeruginosa colonization status and maintenance antibiotic use at Baseline, visit, and treatment-by-visit interaction, and random effect subject. The contrast p-value contains the p-value associated with the test of interaction between treatment and visit.
[1] MMRM model includes baseline values, fixed effects for Treatment, P aeruginosa colonization, visit (2 to n), Status maintenance antibiotic use at Baseline, and treatment-by-visit interaction as well as a random effect for participant. P-values presented are one-sided p-values for superiority.
A variance component (VC) type is used for the residuals variance if the convergence is not achieved with unstructured (UN) variance type.

INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験におけるサブグループ解析結果のフォレスト・プロットを以下に示す。

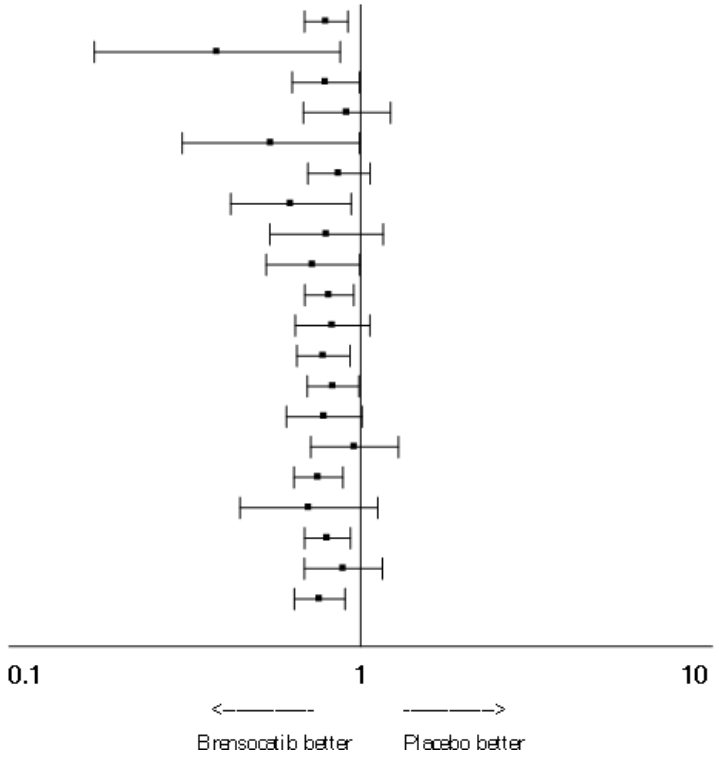
図 11: INS1007-301 試験：呼吸器疾患増悪の年間発生率のフォレスト・プロットでのブレンソカチブ 10 mg QD 投与とプラセボ投与の比較－On-Study estimand（ITT 解析対象集団）



Subgroup	Brensocatib 10mg QD (N=583) n (%)	Placebo (N=563) n (%)	Rate Ratio (95% CI)
Overall	583 (100.0)	563 (100.0)	0.789 (0.680, 0.916)
Age: 12 to <18 years	17 (2.9)	8 (1.4)	0.408 (0.105, 1.582)
Age: 18 to <65 years	289 (49.6)	295 (52.4)	0.812 (0.664, 0.992)
Age: >=65 years	277 (47.5)	260 (46.2)	0.788 (0.628, 0.987)
Age: <75 years	500 (85.8)	470 (83.5)	0.810 (0.692, 0.948)
Age: >=75 years	83 (14.2)	93 (16.5)	0.612 (0.397, 0.944)
Age: >=18 years	566 (97.1)	555 (98.6)	0.799 (0.688, 0.929)
Sex: Female	385 (66.0)	362 (64.3)	0.809 (0.679, 0.964)
Sex: Male	198 (34.0)	201 (35.7)	0.753 (0.570, 0.995)
Race: American Indian or Alaska Native	8 (1.4)	9 (1.6)	NE
Race: Asian	63 (10.8)	64 (11.4)	0.396 (0.234, 0.668)
Race: Black or African American	2 (0.3)	3 (0.5)	NE
Race: Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.2)	1 (0.2)	NE
Race: White	431 (73.9)	405 (71.9)	0.792 (0.670, 0.936)
Race: Other	15 (2.6)	11 (2.0)	NE
Ethnicity: Hispanic or Latino	177 (30.4)	170 (30.2)	0.935 (0.696, 1.255)
Ethnicity: Not Hispanic or Latino	391 (67.1)	373 (66.3)	0.730 (0.610, 0.873)
Number of PEs in prior 12 months: <3	411 (70.5)	396 (70.3)	0.728 (0.597, 0.889)
Number of PEs in prior 12 months: >=3	172 (29.5)	167 (29.7)	0.892 (0.718, 1.108)



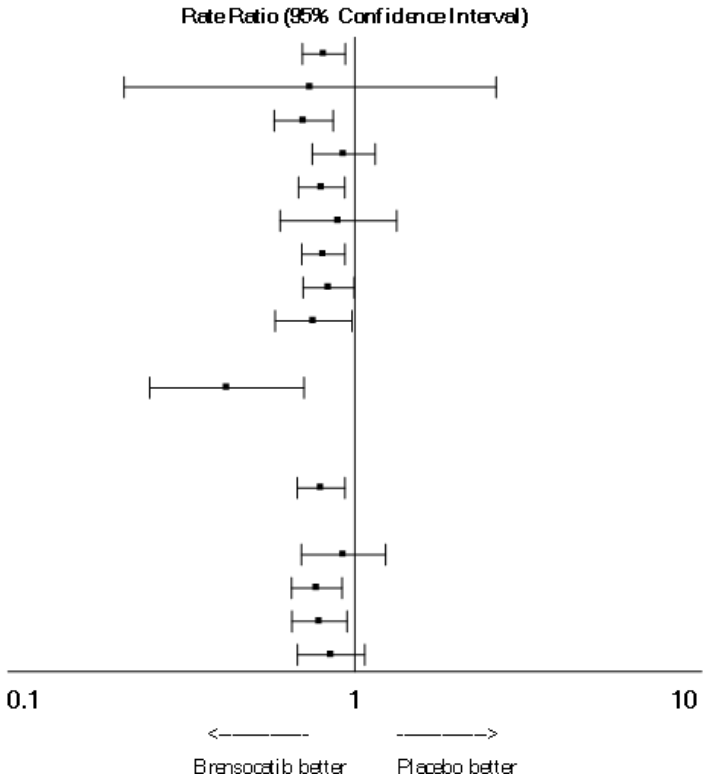
Subgroup	Brensocatib 10mg QD (N=583) n (%)	Placebo (N=563) n (%)	Rate Ratio (95% CI)
Overall	583 (100.0)	563 (100.0)	0.789 (0.680, 0.916)
Chronic use of antibiotics at baseline: Yes	146 (25.0)	133 (23.6)	0.755 (0.586, 0.973)
Chronic use of antibiotics at baseline: No	437 (75.0)	430 (76.4)	0.797 (0.684, 0.955)
Maintenance use of macrolides at baseline: Yes	110 (18.9)	105 (18.7)	0.785 (0.581, 1.061)
Maintenance use of macrolides at baseline: No	473 (81.1)	458 (81.3)	0.784 (0.661, 0.931)
P. aeruginosa colonization at baseline: Positive	203 (34.8)	199 (35.3)	0.751 (0.593, 0.951)
P. aeruginosa colonization at baseline: Negative	380 (65.2)	364 (64.7)	0.810 (0.669, 0.979)
Baseline BSI score: <=4	136 (23.3)	148 (26.3)	0.767 (0.548, 1.074)
Baseline BSI score: 5-8	275 (47.2)	220 (39.1)	0.710 (0.564, 0.894)
Baseline BSI score: >=9	168 (28.8)	195 (34.6)	0.916 (0.719, 1.166)
Baseline BSI score: <Median	286 (49.1)	275 (48.8)	0.770 (0.612, 0.969)
Baseline BSI score: >=Median	293 (50.3)	288 (51.2)	0.798 (0.655, 0.972)
BE-CT score: <Median	274 (47.0)	255 (45.3)	0.780 (0.618, 0.983)
BE-CT score: >=Median	309 (53.0)	308 (54.7)	0.810 (0.668, 0.982)
Baseline FEV1 % predicted post-bronchodilator: <50%	101 (17.3)	98 (17.4)	1.009 (0.696, 1.464)
Baseline FEV1 % predicted post-bronchodilator: >=50%	478 (82.0)	465 (82.6)	0.735 (0.623, 0.867)
Stratification region: North America	84 (14.4)	81 (14.4)	0.660 (0.450, 0.969)
Stratification region: Europe	231 (39.6)	221 (39.3)	0.903 (0.717, 1.136)



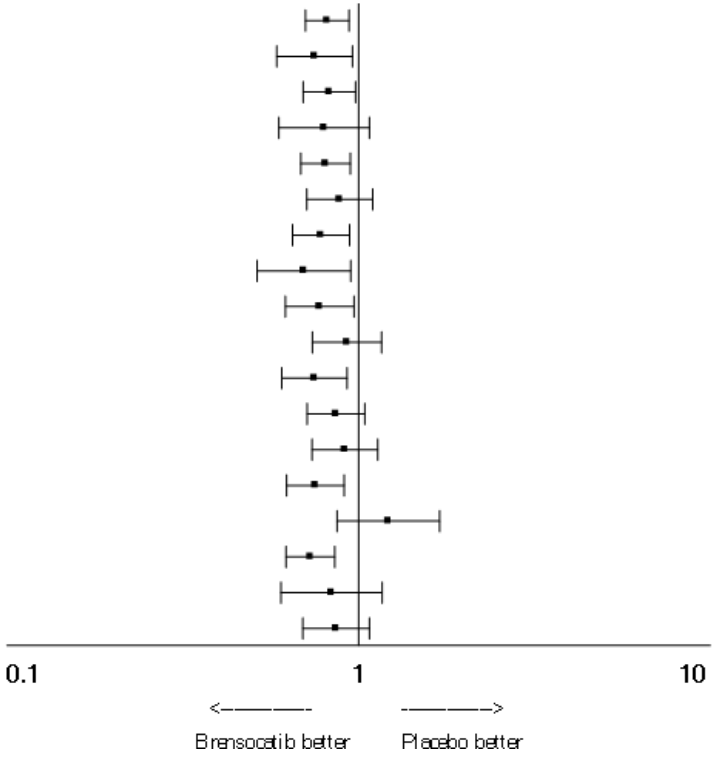
Subgroup	Brensocatib 10mg QD (N=583) n (%)	Placebo (N=563) n (%)	Rate Ratio (95% CI)
Overall	583 (100.0)	563 (100.0)	0.789 (0.680, 0.916)
Stratification region: Japan	30 (5.1)	29 (5.2)	0.373 (0.160, 0.869)
Stratification region: Rest of World	238 (40.8)	232 (41.2)	0.787 (0.625, 0.992)
Geographic region: South America	174 (29.8)	157 (27.9)	0.911 (0.675, 1.229)
Geographic region: Eastern Europe	75 (12.9)	72 (12.8)	0.540 (0.293, 0.992)
Geographic region: Western Countries	216 (37.0)	201 (35.7)	0.861 (0.696, 1.067)
Geographic region: Asian Countries	81 (13.9)	88 (15.6)	0.619 (0.409, 0.938)
Geographic region: Oceania	37 (6.3)	45 (8.0)	0.792 (0.536, 1.169)
Baseline eosinophil count: >=300/mm3	115 (19.7)	106 (18.8)	0.720 (0.522, 0.994)
Baseline eosinophil count: <300/mm3	465 (79.8)	452 (80.3)	0.806 (0.681, 0.954)
Smoking status: Former smoker	164 (28.1)	183 (32.5)	0.825 (0.638, 1.066)
Smoking status: Never smoked	419 (71.9)	380 (67.5)	0.775 (0.645, 0.930)
Use of inhaled steroids: Yes	324 (55.6)	352 (62.5)	0.828 (0.693, 0.989)
Use of inhaled steroids: No	259 (44.4)	211 (37.5)	0.779 (0.600, 1.010)
History of asthma: Yes	101 (17.3)	111 (19.7)	0.960 (0.710, 1.298)
History of asthma: No	482 (82.7)	452 (80.3)	0.748 (0.632, 0.886)
History of COPD: Yes	77 (13.2)	102 (18.1)	0.701 (0.436, 1.126)
History of COPD: No	506 (86.8)	461 (81.9)	0.796 (0.680, 0.933)
Hospitalized in prior 24 months for PE: Yes	146 (25.0)	142 (25.2)	0.889 (0.679, 1.162)
Hospitalized in prior 24 months for PE: No	437 (75.0)	421 (74.8)	0.755 (0.634, 0.899)

Source: Study INS1007-301 [Figure 16.2.7.1-4 a]
BSI=Bronchiectasis Severity Index, CI=confidence interval, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, CT=computed tomography, ITT=intent-to-treat, FEV1=forced expiratory volume in 1 second, NE=not estimable, PE=pulmonary exacerbation
Note: Protocol-defined PEs are based on the independent adjudication process.

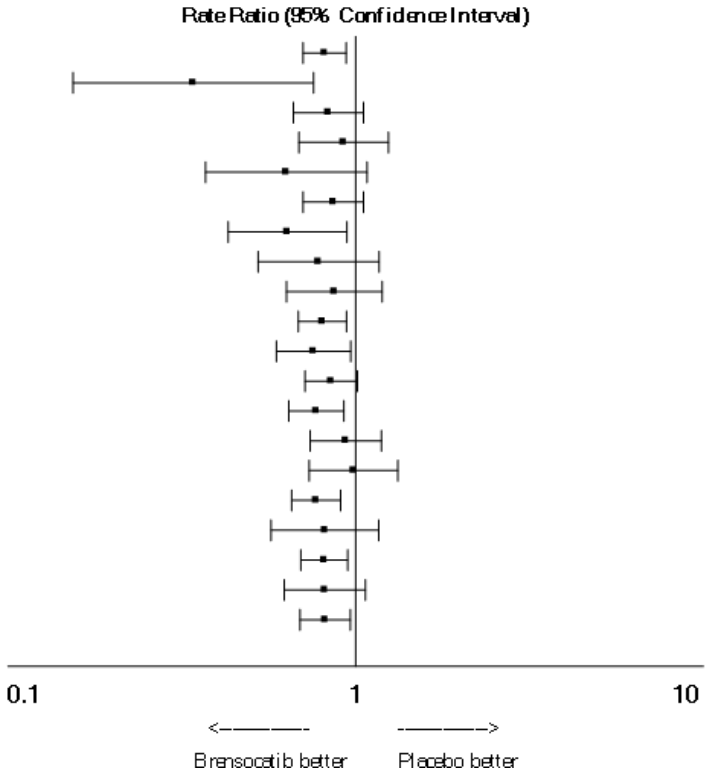
図 12: INS1007-301 試験：呼吸器疾患増悪の年間発生率のフォレスト・プロットでのブレンソカチブ 25 mg QD 投与とプラセボ投与の比較－On-Study estimand（ITT 解析対象集団）



Subgroup	Brensocatib 25mg QD (N=575) n (%)	Placebo (N=563) n (%)	Rate Ratio (95% CI)
Overall	575 (100.0)	563 (100.0)	0.806 (0.694, 0.936)
Age: 12 to <18 years	16 (2.8)	8 (1.4)	0.733 (0.200, 2.681)
Age: 18 to <65 years	257 (44.7)	295 (52.4)	0.700 (0.570, 0.860)
Age: >=65 years	302 (52.5)	260 (46.2)	0.926 (0.743, 1.153)
Age: <75 years	491 (85.4)	470 (83.5)	0.794 (0.676, 0.932)
Age: >=75 years	84 (14.6)	93 (16.5)	0.892 (0.594, 1.339)
Age: >=18 years	559 (97.2)	555 (98.6)	0.803 (0.691, 0.934)
Sex: Female	360 (62.6)	362 (64.3)	0.834 (0.697, 0.997)
Sex: Male	215 (37.4)	201 (35.7)	0.750 (0.574, 0.981)
Race: American Indian or Alaska Native	6 (1.0)	9 (1.6)	NE
Race: Asian	64 (11.1)	64 (11.4)	0.410 (0.239, 0.702)
Race: Black or African American	5 (0.9)	3 (0.5)	NE
Race: Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (0.2)	NE
Race: White	430 (74.8)	405 (71.9)	0.790 (0.669, 0.934)
Race: Other	13 (2.3)	11 (2.0)	NE
Ethnicity: Hispanic or Latino	164 (28.5)	170 (30.2)	0.924 (0.689, 1.240)
Ethnicity: Not Hispanic or Latino	397 (69.0)	373 (66.3)	0.767 (0.643, 0.915)
Number of PEs in prior 12 months: <3	412 (71.7)	396 (70.3)	0.782 (0.645, 0.948)
Number of PEs in prior 12 months: >=3	163 (28.3)	167 (29.7)	0.848 (0.670, 1.072)



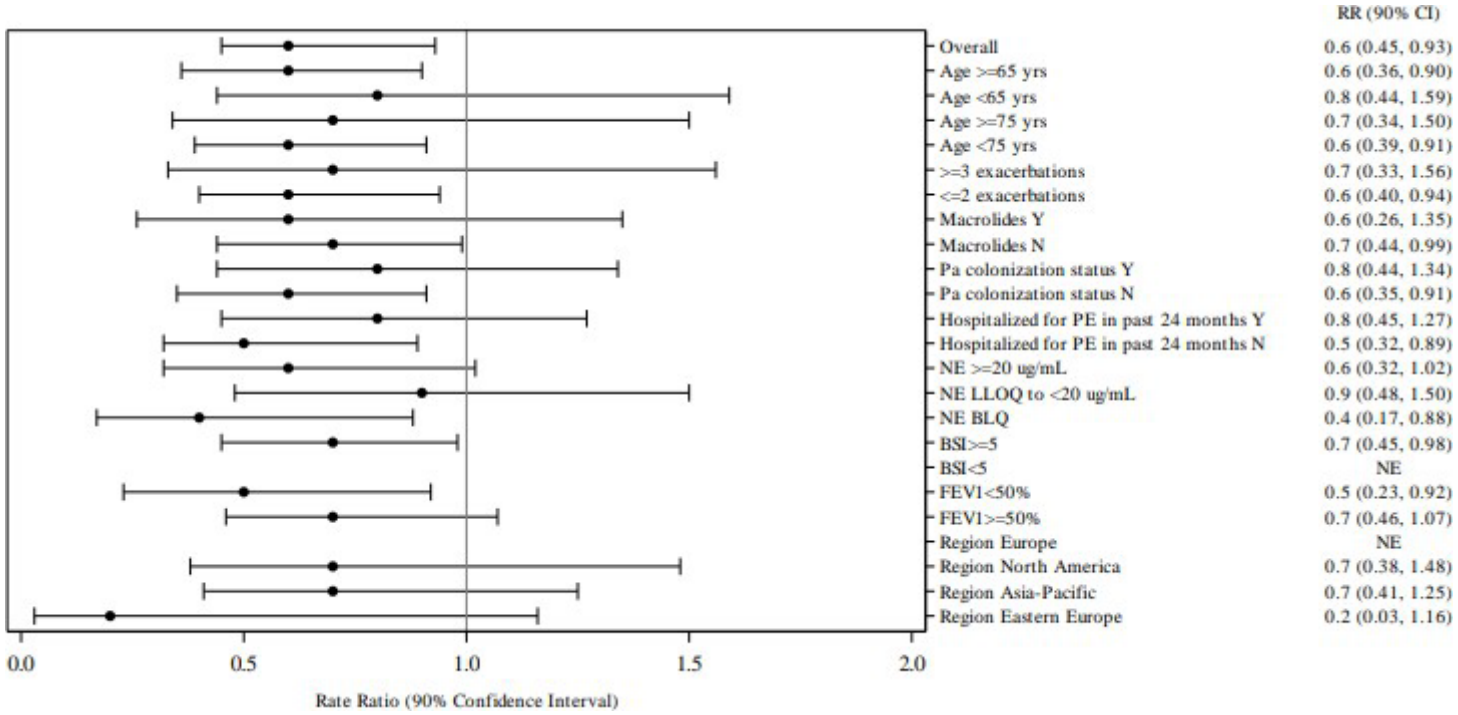
Subgroup	Brensocatib 25mg QD (N=575) n (%)	Placebo (N=563) n (%)	Rate Ratio (95% CI)
Overall	575 (100.0)	563 (100.0)	0.806 (0.694, 0.936)
Chronic use of antibiotics at baseline: Yes	154 (26.8)	133 (23.6)	0.739 (0.569, 0.959)
Chronic use of antibiotics at baseline: No	421 (73.2)	430 (76.4)	0.818 (0.683, 0.980)
Maintenance use of macrolides at baseline: Yes	114 (19.8)	105 (18.7)	0.789 (0.578, 1.077)
Maintenance use of macrolides at baseline: No	461 (80.2)	458 (81.3)	0.797 (0.672, 0.945)
P. aeruginosa colonization at baseline: Positive	205 (35.7)	199 (35.3)	0.878 (0.700, 1.102)
P. aeruginosa colonization at baseline: Negative	370 (64.3)	364 (64.7)	0.772 (0.635, 0.940)
Baseline BSI score: <=4	150 (26.1)	148 (26.3)	0.686 (0.497, 0.947)
Baseline BSI score: 5-8	239 (41.6)	220 (39.1)	0.765 (0.604, 0.969)
Baseline BSI score: >=9	182 (31.7)	195 (34.6)	0.924 (0.728, 1.172)
Baseline BSI score: <Median	278 (48.3)	275 (48.8)	0.738 (0.589, 0.924)
Baseline BSI score: >=Median	293 (51.0)	288 (51.2)	0.856 (0.702, 1.044)
BE-CT score: <Median	273 (47.5)	255 (45.3)	0.910 (0.726, 1.141)
BE-CT score: >=Median	302 (52.5)	308 (54.7)	0.743 (0.609, 0.906)
Baseline FEV1 % predicted post-bronchodilator: <50%	102 (17.7)	98 (17.4)	1.227 (0.862, 1.747)
Baseline FEV1 % predicted post-bronchodilator: >=50%	469 (81.6)	465 (82.6)	0.718 (0.607, 0.849)
Stratification region: North America	83 (14.4)	81 (14.4)	0.830 (0.586, 1.176)
Stratification region: Europe	221 (38.4)	221 (39.3)	0.857 (0.681, 1.078)



Subgroup	Brensocatib 25mg QD (N=575) n (%)	Placebo (N=563) n (%)	Rate Ratio (95% CI)
Overall	575 (100.0)	563 (100.0)	0.806 (0.694, 0.936)
Stratification region: Japan	28 (4.9)	29 (5.2)	0.323 (0.140, 0.746)
Stratification region: Rest of World	243 (42.3)	232 (41.2)	0.827 (0.648, 1.056)
Geographic region: South America	157 (27.3)	157 (27.9)	0.920 (0.674, 1.256)
Geographic region: Eastern Europe	68 (11.8)	72 (12.8)	0.617 (0.352, 1.083)
Geographic region: Western Countries	205 (35.7)	201 (35.7)	0.857 (0.694, 1.057)
Geographic region: Asian Countries	91 (15.8)	88 (15.6)	0.622 (0.412, 0.941)
Geographic region: Oceania	54 (9.4)	45 (8.0)	0.772 (0.507, 1.177)
Baseline eosinophil count: >=300/mm3	111 (19.3)	106 (18.8)	0.863 (0.618, 1.203)
Baseline eosinophil count: <300/mm3	461 (80.2)	452 (80.3)	0.794 (0.671, 0.939)
Smoking status: Former smoker	163 (28.3)	183 (32.5)	0.746 (0.576, 0.966)
Smoking status: Never smoked	412 (71.7)	380 (67.5)	0.844 (0.703, 1.013)
Use of inhaled steroids: Yes	324 (56.3)	352 (62.5)	0.761 (0.628, 0.922)
Use of inhaled steroids: No	251 (43.7)	211 (37.5)	0.934 (0.729, 1.197)
History of asthma: Yes	109 (19.0)	111 (19.7)	0.986 (0.724, 1.342)
History of asthma: No	466 (81.0)	452 (80.3)	0.760 (0.641, 0.901)
History of COPD: Yes	83 (14.4)	102 (18.1)	0.808 (0.555, 1.175)
History of COPD: No	492 (85.6)	461 (81.9)	0.804 (0.683, 0.946)
Hospitalized in prior 24 months for PE: Yes	133 (23.1)	142 (25.2)	0.807 (0.608, 1.071)
Hospitalized in prior 24 months for PE: No	442 (76.9)	421 (74.8)	0.809 (0.679, 0.964)

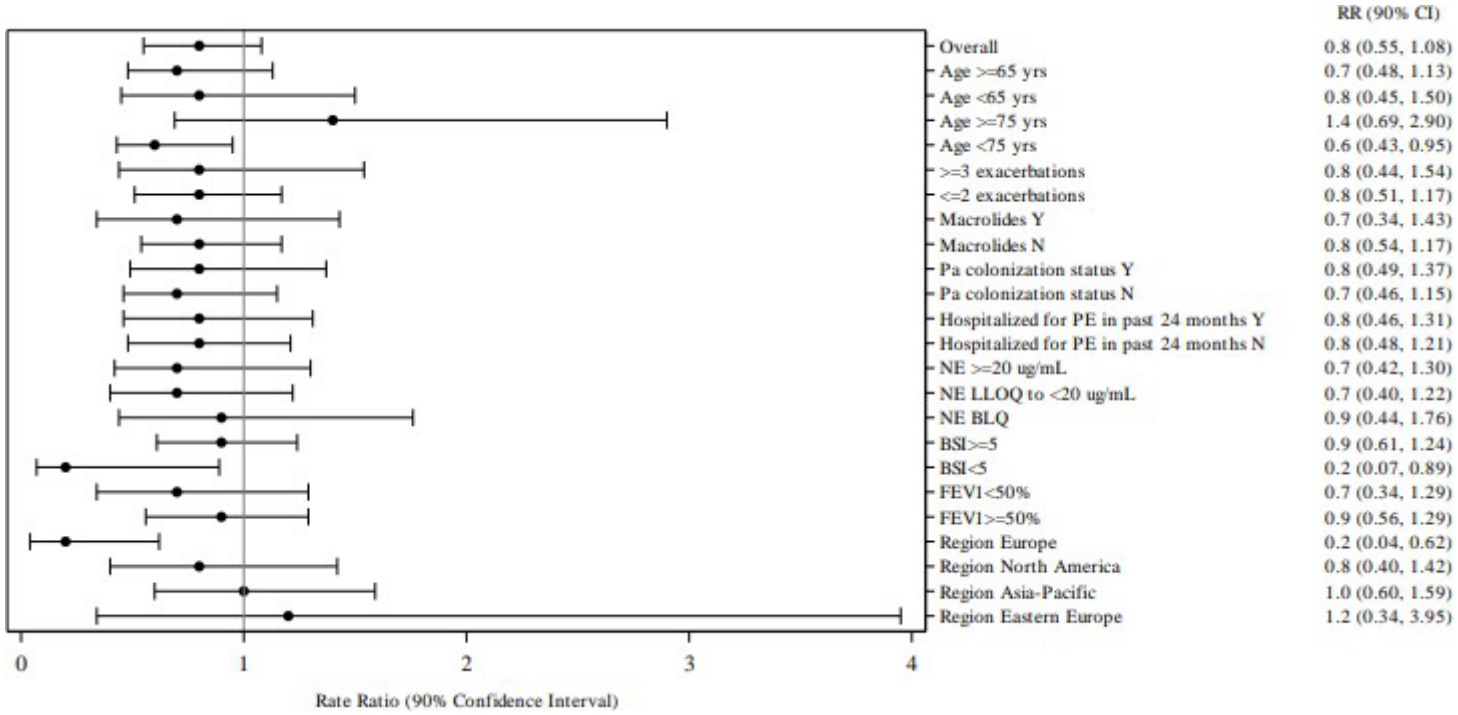
Source: Study INS1007-301 [Figure 16.2.7.1-4 b]
BSI=Bronchiectasis Severity Index, CI=confidence interval, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, CT=computed tomography, ITT=intent-to-treat, FEV1=forced expiratory volume in 1 second, NE=not estimable, PE=pulmonary exacerbation
Note: Protocol-defined PEs are based on the independent adjudication process.

図 13: INS-1007-201 試験：24 週間の投与期間における PEx 発生率のフォレスト・プロットでのブレンソカチブ 10 mg QD 投与とプラセボ投与の比較（ITT 解析対象集団）



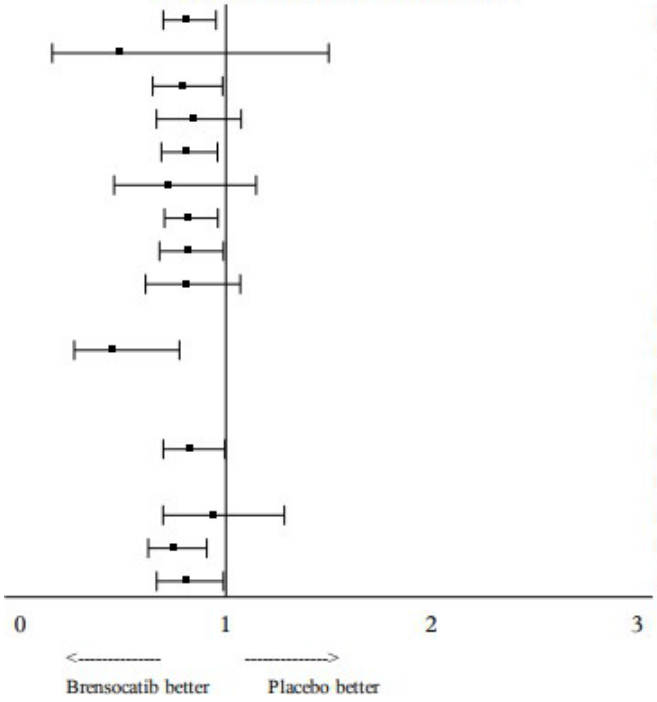
Source: Study INS1007-201 [Figure 14.2.1.3.25.2]
BLQ=below limit of quantification, BSI=Bronchiectasis Severity Index, CI=confidence interval, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, CT=computed tomography, FEV1=forced expiratory volume in 1 second, LLOQ=lower limit of quantification, ITT=intent-to-treat, NE=not estimable, Pa=*Pseudomonas aeruginosa*, RR=rate ratio

図 14: INS1007-201 試験：24 週間の投与期間における PEx 発生率のフォレスト・プロットでのブレンソカチブ 25 mg QD 投与とプラセボ投与の比較（ITT 解析対象集団）

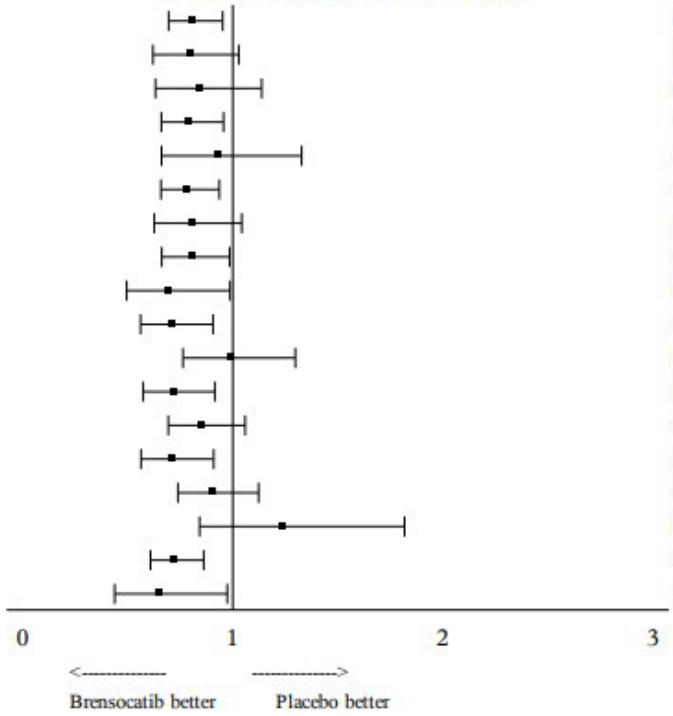


Source: Study INS1007-201 [Figure 14.2.1.3.25.3]
BLQ=below limit of quantification, BSI=Bronchiectasis Severity Index, CI=confidence interval, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, CT=computed tomography, FEV1=forced expiratory volume in 1 second, LLOQ=lower limit of quantification, ITT=intent-to-treat, NE=not estimable, Pa=*Pseudomonas aeruginosa*; RR=rate ratio

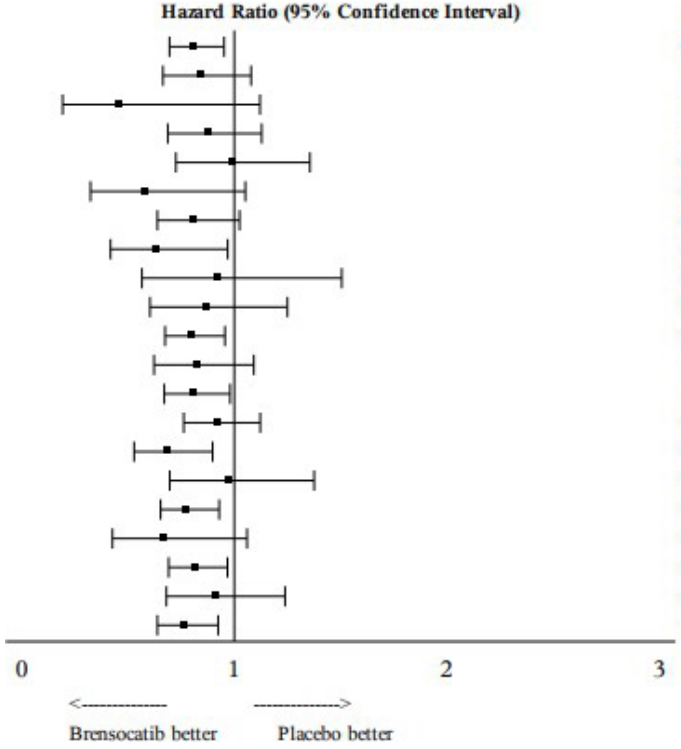
図 15:　INS1007-301 試験：最初の PEx までの時間のフォレスト・プロットでのブレンソカチブ 10 mg 投与とプラセボ投与の比較



Subgroup	Brensocatib 10mg QD (N=583) n (%)	Placebo (N=563) n (%)	Hazard Ratio (95% CI)
Overall	583 (100.0)	563 (100.0)	0.813 (0.695, 0.952)
Age: 12 to <18 years	17 (2.9)	8 (1.4)	0.482 (0.155, 1.500)
Age: 18 to <65 years	289 (49.6)	295 (52.4)	0.796 (0.644, 0.984)
Age: >=65 years	277 (47.5)	260 (46.2)	0.843 (0.662, 1.074)
Age: <75 years	500 (85.8)	470 (83.5)	0.811 (0.686, 0.959)
Age: >=75 years	83 (14.2)	93 (16.5)	0.723 (0.456, 1.147)
Age: >=18 years	566 (97.1)	555 (98.6)	0.821 (0.701, 0.961)
Sex: Female	385 (66.0)	362 (64.3)	0.818 (0.677, 0.988)
Sex: Male	198 (34.0)	201 (35.7)	0.807 (0.609, 1.070)
Race: American Indian or Alaska Native	8 (1.4)	9 (1.6)	NE
Race: Asian	63 (10.8)	64 (11.4)	0.450 (0.262, 0.774)
Race: Black or African American	2 (0.3)	3 (0.5)	NE
Race: Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.2)	1 (0.2)	NE
Race: White	431 (73.9)	405 (71.9)	0.832 (0.695, 0.995)
Race: Other	15 (2.6)	11 (2.0)	NE
Ethnicity: Hispanic or Latino	177 (30.4)	170 (30.2)	0.944 (0.694, 1.284)
Ethnicity: Not Hispanic or Latino	391 (67.1)	373 (66.3)	0.751 (0.622, 0.907)
Number of PEs in prior 12 months: <3	411 (70.5)	396 (70.3)	0.809 (0.663, 0.988)



Subgroup	Brensocatib 10mg QD (N=583) n (%)	Placebo (N=563) n (%)	Hazard Ratio (95% CI)
Overall	583 (100.0)	563 (100.0)	0.813 (0.695, 0.952)
Number of PEs in prior 12 months: >=3	172 (29.5)	167 (29.7)	0.799 (0.620, 1.029)
Chronic use of antibiotics at baseline: Yes	146 (25.0)	133 (23.6)	0.848 (0.632, 1.138)
Chronic use of antibiotics at baseline: No	437 (75.0)	430 (76.4)	0.794 (0.660, 0.956)
Maintenance use of macrolides at baseline: Yes	110 (18.9)	105 (18.7)	0.937 (0.661, 1.328)
Maintenance use of macrolides at baseline: No	473 (81.1)	458 (81.3)	0.785 (0.658, 0.936)
P. aeruginosa colonization at baseline: Positive	203 (34.8)	199 (35.3)	0.808 (0.626, 1.043)
P. aeruginosa colonization at baseline: Negative	380 (65.2)	364 (64.7)	0.808 (0.662, 0.985)
Baseline BSI score: <=4	136 (23.3)	148 (26.3)	0.699 (0.495, 0.987)
Baseline BSI score: 5-8	275 (47.2)	220 (39.1)	0.713 (0.561, 0.906)
Baseline BSI score: >=9	168 (28.8)	195 (34.6)	0.995 (0.763, 1.298)
Baseline BSI score: <Median	286 (49.1)	275 (48.8)	0.724 (0.573, 0.915)
Baseline BSI score: >=Median	293 (50.3)	288 (51.2)	0.856 (0.693, 1.059)
BE-CT score: <Median	274 (47.0)	255 (45.3)	0.716 (0.563, 0.909)
BE-CT score: >=Median	309 (53.0)	308 (54.7)	0.911 (0.739, 1.123)
Baseline FEV1 % predicted post-bronchodilator: <50%	101 (17.3)	98 (17.4)	1.237 (0.842, 1.818)
Baseline FEV1 % predicted post-bronchodilator: >=50%	478 (82.0)	465 (82.6)	0.724 (0.608, 0.862)
Stratification region: North America	84 (14.4)	81 (14.4)	0.653 (0.438, 0.974)



Subgroup	Brensocatib 10mg QD (N=583) n (%)	Placebo (N=563) n (%)	Hazard Ratio (95% CI)
Overall	583 (100.0)	563 (100.0)	0.813 (0.695, 0.952)
Stratification region: Europe	231 (39.6)	221 (39.3)	0.846 (0.664, 1.079)
Stratification region: Japan	30 (5.1)	29 (5.2)	0.464 (0.192, 1.121)
Stratification region: Rest of World	238 (40.8)	232 (41.2)	0.881 (0.687, 1.129)
Geographic region: South America	174 (29.8)	157 (27.9)	0.992 (0.725, 1.356)
Geographic region: Eastern Europe	75 (12.9)	72 (12.8)	0.583 (0.323, 1.052)
Geographic region: Western Countries	216 (37.0)	201 (35.7)	0.809 (0.638, 1.025)
Geographic region: Asian Countries	81 (13.9)	88 (15.6)	0.636 (0.417, 0.969)
Geographic region: Oceania	37 (6.3)	45 (8.0)	0.922 (0.565, 1.506)
Baseline eosinophil count: >=300/mm3	115 (19.7)	106 (18.8)	0.868 (0.603, 1.250)
Baseline eosinophil count: <300/mm3	465 (79.8)	452 (80.3)	0.803 (0.674, 0.956)
Smoking status: Former smoker	164 (28.1)	183 (32.5)	0.824 (0.622, 1.092)
Smoking status: Never smoked	419 (71.9)	380 (67.5)	0.810 (0.670, 0.980)
Use of inhaled steroids: Yes	324 (55.6)	352 (62.5)	0.925 (0.762, 1.122)
Use of inhaled steroids: No	259 (44.4)	211 (37.5)	0.688 (0.528, 0.898)
History of asthma: Yes	101 (17.3)	111 (19.7)	0.978 (0.696, 1.376)
History of asthma: No	482 (82.7)	452 (80.3)	0.779 (0.653, 0.929)
History of COPD: Yes	77 (13.2)	102 (18.1)	0.672 (0.426, 1.060)
History of COPD: No	506 (86.8)	461 (81.9)	0.818 (0.691, 0.968)
Hospitalized in prior 24 months for PE: Yes	146 (25.0)	142 (25.2)	0.918 (0.680, 1.239)
Hospitalized in prior 24 months for PE: No	437 (75.0)	421 (74.8)	0.768 (0.638, 0.924)

Source: Study INS1007-301 [Figure 16.2.7.2-1b]
CI=confidence interval, NE=not estimable, PE=pulmonary exacerbation

ブレンソカチブ水和物（INS1007）

第 2 部（モジュール 2）
2.7.4 臨床的安全性の概要

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 9
1. 背景及び概観 11
1.1. 背景 11
1.2. 総合的な安全性評価計画 14
1.3. 臨床開発プログラムの概要 14
1.3.1. 臨床データ 14
1.3.2. 試験に関する詳細 23
1.3.2.1. INS1007-301 試験 23
1.3.2.2. INS1007-201 試験 25
1.4. 安全性評価の概要 28
1.4.1. 非臨床安全性評価 28
1.4.2. 臨床安全性評価 28
1.4.3. 特に注目すべき有害事象の解析 30
1.4.3.1. 併合した特に注目すべき有害事象（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験） 30
1.5. 統計手法 31
1.5.1. 併合方法 31
2. 医薬品への曝露 33
2.1. 全般的な曝露状況 33
2.1.1. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験） 37
2.1.1.1. 併合データにおける被験者の内訳 37
2.1.1.2. 併合データにおける曝露 41
2.1.2. 補足的なデータ 44
2.1.3. 日本人サブグループ（INS1007-301 試験） 44
2.1.3.1. 日本人サブグループにおける被験者の内訳 44
2.1.3.2. 日本人サブグループにおける曝露 44
2.2. 治験患者集団の人口統計学的特性及びその他の特性 45
2.2.1. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験） 45
2.2.1.1. 人口統計学的特性及びベースライン特性 45
2.2.1.2. 病歴 52
2.2.1.3. 前治療薬及び併用薬 52
2.2.2. 補足的な試験 53
2.2.3. 日本人サブグループ（INS1007-301 試験） 54
3. 有害事象 57
3.1. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験） 57
3.1.1. 治験薬投与下で発現した有害事象の要約 57
3.1.2. 治験薬投与下で発現した有害事象 59
3.1.2.1. 治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類別） 69
3.1.2.2. 治験薬投与下で発現した有害事象（治験担当医師の判断による因果関係別） 84
3.1.2.3. 治験薬投与下で発現した有害事象（重症度別） 85
3.1.3. 死亡 87

3.1.4. その他の重篤な有害事象 89
3.1.5. その他の重要な有害事象 91
3.1.5.1. 中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象 91
3.1.5.2. 特に注目すべき有害事象 92
3.2. 補足的なデータ 102
3.2.1. 治験薬投与下で発現した有害事象 102
3.2.2. 死亡 106
3.2.3. その他の重篤な有害事象 106
3.2.4. 中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象 106
3.2.5. 特に注目すべき有害事象 107
3.2.6. その他の補足的なデータ：拡大アクセスプログラム 109
3.3. 代謝物の毒性 110
3.4. 副作用 111
3.4.1. 潜在的な副作用の評価 111
3.4.2. 潜在的な副作用として評価した治験薬投与下で発現した有害事象 111
3.4.3. 副作用と考えられる治験薬投与下で発現した有害事象 113
3.5. 詳細な叙述 113
3.6. 結論：有害事象 114
4. 臨床検査の評価 116
4.1. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験） 116
4.1.1. 血液学的検査 116
4.1.2. 生化学的検査 118
4.1.2.1. 肝機能検査 119
4.1.3. 尿検査 122
4.2. 補足的なデータ 123
4.3. 結論：臨床検査の評価 124
5. バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の観察項目 125
5.1. バイタルサイン 125
5.1.1. INS1007-301 試験 125
5.1.2. INS1007-201 試験 125
5.1.3. 補足的なデータ 125
5.2. 12 誘導心電図及びテレメトリー 126
5.2.1. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験） 126
5.2.2. 補足的なデータ 127
5.3. 身体検査所見 127
5.3.1. INS1007-301 試験 127
5.3.2. INS1007-201 試験 128
5.3.3. 補足的なデータ 128
5.4. 結論：バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 128
6. 特別な患者集団及び特別な状況下における安全性 130
6.1. 日本人サブグループ 130
6.1.1. 日本人サブグループにおける安全性の概略 130

6.1.2. 日本人サブグループにおける治験薬投与下で発現した有害事象 132
6.1.3. 治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象 134
6.1.4. 死亡 135
6.1.5. その他の重篤な有害事象 135
6.1.6. 中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象 136
6.1.7. 特に注目すべき有害事象 137
6.1.8. 臨床検査の評価 138
6.1.9. バイタルサイン及び 12 誘導心電図 138
6.1.9.1. バイタルサイン 138
6.1.9.2. 12 誘導心電図及びテレメトリー 138
6.1.10. 結論：日本人サブグループの安全性 139
6.2. 内因性要因 140
6.2.1. 性別 140
6.2.2. 年齢 142
6.2.2.1. 青少年被験者（INS1007-301 試験） 147
6.2.3. BMI 150
6.2.4. 人種 154
6.2.5. 民族 156
6.2.6. ベースラインの BSI スコア 159
6.3. 外因性要因 162
6.3.1. 吸入抗生物質の長期使用 162
6.3.2. マクロライド系抗生物質の長期使用 164
6.3.3. 喫煙歴 167
6.3.4. 地域 169
6.3.5. ベースライン時の吸入ステロイドの使用 174
6.4. 薬物相互作用 176
6.5. 妊娠及び授乳時の使用 177
6.5.1. 胎児へのリスク 177
6.5.2. 授乳 178
6.5.3. 避妊法の使用 178
6.6. 過量投与 178
6.7. 薬物乱用 178
6.8. 離脱症状及び反跳現象 178
6.9. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 178
6.10. 最終データベースロックに基づく安全性の要約（INS1007-301 試験 CSR 補遺） .179
6.10.1. 曝露 179
6.10.2. 服薬遵守 179
6.10.3. 安全性の要約 179
7. 市販後データ 181
8. ブレンソカチブ曝露と安全性との関連性 182
9. 全体的な要約及び安全性の結論 183
10. 添付資料 186

表目次

表 1: 主要な安全性解析（NCFBE 患者を対象とした試験の併合データ） 15
表 2: 補足的な安全性データ（併合データには含まれない） 17
表 3: INS1007-301 試験：治験薬投与下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団） 25
表 4: INS1007-201 試験：治験薬投与下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団） 27
表 5: 安全性併合解析における併合方法の要約 32
表 6: 完了した試験におけるブレンソカチブへの曝露 34
表 7: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：被験者の内訳（安全性解析対象集団） 39
表 8: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：試験期間、投与期間及び曝露期間（安全性解析対象集団） 42
表 9: INS1007-301 試験：全体集団及び日本人サブグループにおけるブレンソカチブの累積曝露量（安全性解析対象集団） 45
表 10: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：人口統計学的特性（安全性解析対象集団） 46
表 11: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：ベースライン特性（安全性解析対象集団） 49
表 12: INS1007-301 試験：全体集団及び日本人サブグループにおける人口統計学的特性及びその他のベースライン特性の要約（安全性解析対象集団） 55
表 13: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：治験薬投与下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団） 58
表 14: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：いずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団） 61
表 15: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：いずれかのブレンソカチブ群で被験者の 2%以上に発現し、プラセボ群との差が 1%以上であった治験薬投与下で発現した有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団） 67
表 16: INS1007-301 試験：COVID-19 に関連する治験薬投与下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団） 71
表 17: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した重度の治験薬投与下で発現した有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団） 86
表 18: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：死亡に至った治験薬投与下で発現した有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団） 88
表 19: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：いずれかのブレンソカチブ群で 2 例以上に発現し、プラセボ群と比較して高頻度に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団） 90
表 20: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：いずれかのブレンソカチブ群で 2 例以上に発現した試験中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団） 92
表 21: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：治験担当医師の報告及び CMQ 用語による特に注目すべき治験薬投与下で発現した有害事象の統計解析（安全性解析対象集団） 93
表 22: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：治験担当医師の報告及び CMQ 用語による過角化の AESI の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団） 95

表 23: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：歯肉／歯周事象の AESI の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団） 98
表 24: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：肺炎の AESI の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団） 101
表 25: 補足的な安全性データ：INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験以外の試験における治験薬投与下で発現した有害事象 103
表 26: 副作用 113
表 27: 各臨床試験の治験総括報告書における詳細な叙述の記載箇所 113
表 28: 各臨床試験の総括報告書における臨床検査値の評価の記載箇所 116
表 29: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：臨床的に重要な可能性のある血液学的検査値異常の要約（安全性解析対象集団） 118
表 30: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：臨床的に重要な可能性のある生化学的検査値異常の要約（安全性解析対象集団） 121
表 31: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：肝機能パラメータ異常の要約（安全性解析対象集団） 122
表 32: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：臨床的に重要な可能性のある尿検査値異常の要約（安全性解析対象集団） 123
表 33: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：12 誘導心電図の要約－ベースライン時の異常値及びベースライン後の最大値（安全性解析対象集団） 126
表 34: INS1007-301 試験：全体集団及び日本人サブグループにおける有害事象の概要（安全性解析対象集団） 131
表 35: INS1007-301 試験：日本人サブグループにおいていずれかの投与群で 10%以上の被験者に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団） 133
表 36: INS1007-301 試験：日本人サブグループにおいていずれかのブレンソカチブ群で被験者の 5%かつプラセボ群と比較して高頻度に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 別）（安全性解析対象集団） 134
表 37: INS1007-301 試験：日本人サブグループにおける治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団） 135
表 38: INS1007-301 試験：日本人サブグループにおける治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団） 136
表 39: INS1007-301 試験：日本人サブグループにおける 12 誘導心電図の要約－ベースライン時の異常値及びベースライン後の最大値（安全性解析対象集団） 139
表 40: いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及び性別別）（安全性解析対象集団） 141
表 41: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及び性別別）（安全性解析対象集団） 142
表 42: いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及び年齢別）（安全性解析対象集団） 143
表 43: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及び年齢別）（安全性解析対象集団） 146
表 44: INS1007-301 試験：青少年被験者及び全体集団における治験薬投与下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団） 149
表 45: いずれかの投与群の被験者の 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及び BMI 別）（安全性解析対象集団） 150

表 46: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及び BMI 別）（安全性解析対象集団） 153
表 47: いずれかの投与群の被験者の 5%以上で発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及び人種別）（安全性解析対象集団） 154
表 48: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及び人種別）（安全性解析対象集団） 156
表 49: いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及び民族別）（安全性解析対象集団） 157
表 50: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及び民族別）（安全性解析対象集団） 158
表 51: いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象（PT 及びベースラインの BSI スコア別）（安全性解析対象集団） 160
表 52: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及びベースラインの BSI スコア別）（安全性解析対象集団） 161
表 53: いずれかの投与群で 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及び吸入抗生物質の長期使用別）（安全性解析対象集団） 163
表 54: いずれかの投与群で 3%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及び吸入抗生物質の長期使用別）（安全性解析対象集団） 164
表 55: いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及びベースライン時のマクロライド系抗生物質の長期使用別）（安全性解析対象集団） 165
表 56: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及びベースライン時のマクロライド系抗生物質の長期使用別）（安全性解析対象集団） 166
表 57: いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及び喫煙歴別）（安全性解析対象集団） 167
表 58: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及び喫煙歴別）（安全性解析対象集団） 169
表 59: いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及び層別化した地域別）（安全性解析対象集団） 170
表 60: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及び層別化した地域別）（安全性解析対象集団） 172
表 61: いずれかの投与群の被験者の 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及びベースライン時の吸入ステロイドの使用別）（安全性解析対象集団） 174
表 62: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及びベースライン時の吸入ステロイドの使用別）（安全性解析対象集団） 176

図目次

図 1: 併合した INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の被験者の内訳 38

一覧目次

一覧 1: INS1007-301 試験：死亡に至った治験薬投与下で発現した有害事象（安全性解析対象集団） 186
一覧 2: INS1007-201 試験：死亡に至った治験薬投与下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団） 190
一覧 3: INS1007-301 試験：日本人サブグループにおける治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団） 191

用語及び略語一覧

略語	説明
ADR	adverse drug reactions, 副作用
AE	adverse event, 有害事象
AESI	adverse event of special interest, 特に注目すべき有害事象
ALT	alanine aminotransferase, アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	anatomic therapeutic chemical classification, 解剖治療化学分類
BMI	body mass index, 体格指数
BSI	bronchiectasis severity index, 気管支拡張症重症度指数
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
CMQ	Customized MedDRA Query, MedDRA 個別対応検索式
CNS	central nervous system, 中枢神経系
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, 慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	coronavirus disease 2019, 新型コロナウイルス感染症
CRSsNP	chronic rhinosinusitis without nasal polyps, 鼻茸を伴わない慢性副鼻腔炎
CSR	clinical study report, 治験総括報告書
CT	computed tomography, コンピュータ断層撮影
CYP3A	cytochrome P450 3A, チトクローム P450 3A
CYP3A4	cytochrome P450 3A4, チトクローム P450 3A4
CYP3A5	cytochrome P450 3A5, チトクローム P450 3A5
DMC	Data Monitoring Committee, データモニタリング委員会
DPP1	dipeptidyl peptidase 1, ジペプチジルペプチダーゼ 1
EAIR	exposure-adjusted incidence rate, 曝露量で調整した発現率
EAP	expanded access program, 拡大アクセスプログラム
ECG	electrocardiogram, 心電図
EOS	end of study, 試験終了
EOT	end of treatment, 投与終了
FMQ	FDA medical query, FDA 検索式
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second, 1 秒量
GCP	Good Clinical Practice, 医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GRAS	generally recognized as safe, 一般に安全とみなされている

略語	説明
HLT	High Level Term, 高位語
ICS	inhaled corticosteroids, 吸入コステロイド薬
ISS	integrated summary of safety
LLT	Low Level Term, 下層語
MAD	multiple ascending dose, 反復漸増投与
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities, ICH 国際医薬用語集
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
NOAEL	no observed adverse effect level, 無毒性量
NSP	neutrophil serine protease, 好中球セリンプロテアーゼ
PCSA	potentially clinically significant abnormalities, 臨床的に重要な可能性のある異常
PD	pharmacodynamic(s), 薬力学
PEx	pulmonary exacerbation, 呼吸器疾患増悪
PK	pharmacokinetic(s), 薬物動態
PLS	Papillon-Lefèvre syndrome, パピヨン・ルフェーブル症候群
PPD	periodontal pocket depth, 歯周ポケットの深さ
$ppFEV_1$	percent predicted forced expiratory volume in 1 second, %予測 1 秒量
PR3	proteinase 3, プロテイナーゼ 3
PT	preferred term, 基本語
QD	once daily, 1 日 1 回
QTcB	corrected QT interval by Bazett, Bazett 式で補正した QT 間隔
QTcF	corrected QT interval by Fridericia, Fridericia 式で補正した QT 間隔
QWBA	quantitative whole-body autoradiography, 定量的全身オートラジオグラフィー
RBC/HPF	red blood cells per high power field, 高倍率視野あたりの赤血球
SAD	single ascending dose, 単回漸増投与
SAE	serious adverse event, 重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan, 統計解析計画書
SD	standard deviation, 標準偏差
SMQ	Standardized MedDRA Query, MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class, 器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event, 治験薬投与下で発現した有害事象
ULN	upper limit of normal, 基準値上限
URTI	upper respiratory tract infection, 上気道感染
WHO-DD	World Health Organization Drug Dictionary, 世界保健機関ドラッグディクショナリ

1. 背景及び概観

1.1. 背景

気管支拡張症は、気管支の異常かつ不可逆的な拡張と定義される慢性かつ進行性の炎症性肺疾患であり（Polverino et al., 2018）、咳嗽、喀痰産生、気道感染などの慢性的な症状を特徴とし、しばしば増悪を繰り返すことがある（Polverino et al., 2017）。繰り返す増悪は、全身性及び気道の炎症の亢進と関連しており（Chalmers et al., 2017）、肺機能の悪化や疾患の進行につながる可能性がある（Kapur et al., 2009; Chalmers et al., 2018; Araújo et al., 2018; Brill et al., 2015）。気道内の好中球が活性化すると、気管支拡張症において疾患を進行させると考えられている好中球エラスターゼ（NE）などの好中球セリンプロテアーゼ（NSP）が放出される（Chalmers and Chotirmall, 2018）。

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

炎症は気管支拡張症の病態生理の中心である。炎症のプロセスは、好中球の活性化に伴う NSP［NE、プロテイナーゼ 3（PR3）及びカテプシン G（CatG）］の放出が主体となり、内因性の抑制因子の作用を上回り、気道損傷、粘液線毛クリアランスの障害及び細菌コロニー形成を繰り返し引き起こす微小環境の変化をもたらす。気管支拡張症の増悪は、本疾患の自然経過における主要な事象である。年間あたりの増悪の回数は死亡リスクの独立した予測因子であり、増悪が頻回に発生した患者の死亡率はそうでない患者の 2 倍である（Chalmers et al., 2018）。喀痰中の NE 濃度の高さは、増悪回数の多さと関連している（Chalmers et al., 2018）。

疾患が安定している際の細菌感染と増悪リスクとの関係は明確に確立されている。気管支拡張症患者のうち、緑膿菌に慢性的に感染している患者は、全死因死亡のリスクが高く、増悪回数も多い。本疾患は、喘息や COPD などの他の呼吸器疾患と併存することがある。気管支拡張症と COPD の両方を有する患者では、気管支拡張症のみを有する患者と比較して死亡率が高い（Mateus et al., 2022）。喘息と気管支拡張症の両方を有する患者は、気管支拡張症のみを有する患者よりも重い症状による負担や増悪頻度を患うことが報告されている。喘息及び気管支拡張症の併発は、気道内のバクテリア（特に緑膿菌）の存在を高めるため、増悪のリスクが高くなる（Zhang et al., 2012）。

気管支拡張症は治療が困難であり、2025 年 7 月現在、本疾患に対する承認された薬物治療法はなく、臨床的管理のための治療選択肢は限られている。感染に焦点をあてた臨床試験では、主要評価項目を達成しなかったか、一貫した結果が得られていない（Choi et al., 2023a）。気管支拡張症に関する現在の海外の治療ガイドラインには、気道クリアランス、気道の薬物療法（主に気管

支拡張薬）、呼吸リハビリテーション、及び抗生物質の長期使用などが挙げられている（Polverino et al., 2017）。特定の状況で使用される可能性のある他の治療法としては、限局性疾患を有する一部の患者を対象とした外科的切除、及び分類不能型免疫不全症患者及び X 連鎖無ガンマグロブリン血症患者を対象とした免疫グロブリン補充療法などがある（Hill et al., 2019）。

ブレンソカチブは、選択的競合的可逆的経口ジペプチジルペプチダーゼ 1（DPP1）阻害薬である。DPP1 は骨髄における好中球の成熟中に炎症性 NSP を活性化する。活性化された NSP は、気管支拡張症を含む多くの好中球性の炎症性疾患の病態に関与している。ブレンソカチブは NE、CatG 及び PR3 などの NSP の活性を低下させる。気管支拡張症の病因における好中球及び NSP の関連（Chalmers et al., 2016）、臨床試験の結果を考慮すると、ブレンソカチブは非嚢胞性線維症性気管支拡張症（NCFBE）に対する有望な治療薬となる可能性が高い。

DPP1 はブレンソカチブにより阻害される酵素であるため、DPP1 をコードする *CTCS* 遺伝子のホモ接合性の機能欠損型変異によって引き起こされる稀な遺伝性疾患であるパピヨン・ルフェーブル症候群（PLS）（Hart et al., 1999; Toomes et al., 1999）の臨床症状を通じて、ヒトにおけるブレンソカチブの潜在的な影響、とりわけ、潜在的な特に注目すべき有害事象（AESI）に関する知見が得られる可能性がある。PLS 患者では、DPP1 の機能がほぼ完全に欠損している（Hart and Shapira, 1994; Hart et al., 1999; Toomes et al., 1999）。このようなほぼ完全な活性の欠損による下流への影響として、PLS 患者由来の好中球は対照となる健常人の好中球における CatG 活性の 1%未満であり、NE 及び PR3 活性でも同程度の重度の低下を来す（それぞれ健常人の 6.7%及び 7.5%）（Pham et al., 2004）。一方で、ヘテロ接合体変異患者では、健常人及び未発症遺伝子変異保持者と比較して活性が低下しており、PLS に関連する徴候又は症状が認められないことも報告されている。すなわち、DPP1 活性が 50% ～ 70%低下するにもかかわらず、PLS に関連する全身性免疫不全の徴候又は症状が認められなかった（Toomes et al., 1999）。PLS 患者で認められる DPP1 の極度な欠損は、手掌及び足蹠の過角化などの皮膚科学的事象並びに重度の歯周炎を特徴とする表現型を示す。ブレンソカチブでは、血中 NSP 活性の低下は PLS で観察される程度ではなく、ブレンソカチブ投与後の安全性プロファイルは PLS と異なる可能性があることが示唆されている。PLS 患者は、NSP 活性が大幅に低下しているにもかかわらず、歯周炎以外の全身性の免疫不全や、せつ腫症又は膿皮症といった軽度の皮膚感染症の素因を有することは示されていない。PLS 患者のリンパ球機能に関しては、相反する報告がある。Celenligil et al., 1992 及び Góngora et al., 1994 では、特定のリンパ球亜集団の割合の低下が説明されている。対照的に、他の研究では PLS における多形核好中球の走化性及びリンパ球機能は正常であったと報告されている（Lyberg T et al., 1982; Schroeder H.E et al., 1983）。より最近では、Roberts et al., 2016 において PLS 患者由来の好中球が、効率的に走化する能力の低下及び好中球細胞外トラップの生成能力がないこと、好中球が非刺激及び刺激状態でより高いレベルの炎症性サイトカインを放出した結果、血漿中のサイトカインが増加したことが説明された。

PLS 患者では DPP1 機能がほぼ完全に欠損しているものの、呼吸器感染症を含む全身性免疫不全の徴候を伴わない。一方、気管支拡張症患者では肺の NSP 活性が上昇して肺組織を損傷することが、呼吸器感染症の増加と関連している。気管支拡張症患者に対して海外で最も頻繁に使用

される治療には、マクロライド系抗生物質の長期投与と吸入ステロイド薬（ICS）の併用などがある（Chalmers et al, 2023）。日本では、ICS は COPD、喘息及びアレルギー性気管支肺アスペルギルス症以外の呼吸器疾患に対しては推奨されていない（長谷川、2022）。NCFBE におけるブレンソカチブの安全性プロファイルを評価する際には、両方の治療を考慮する必要がある。いくつかの臨床試験で気管支拡張症の増悪の軽減に対するマクロライドの長期投与の効果が示されていることから（Wong et al., 2012; Altenburg et al., 2013; Serisier et al., 2013）、気管支拡張症の国際的なガイドラインでは慢性的な緑膿菌感染のない頻回の増悪経験者に対してマクロライド系抗生物質の長期投与を推奨している（Polverino et al., 2017）。しかし、心血管系及び消化器系の合併症のリスクの増加（Schembri et al., 2013）といったマクロライドの潜在的な副作用や、マクロライド耐性非結核性抗酸菌感染症などを考慮することも重要である（Choi et al., 2017a; Choi et al., 2017b）。

国際的なガイドラインでは気管支拡張症患者の集団全体に対して ICS は推奨されていない［特定の併存疾患（喘息、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症など）を有する気管支拡張症患者にのみ推奨されている］にもかかわらず、海外では ICS は気管支拡張症患者に広く使用されている抗炎症薬である（Polverino et al., 2017; Hill et al., 2019; Choi et al., 2023b）。気管支拡張症における ICS の使用は、入院中の呼吸器感染症、急性増悪及び死亡の発生率の上昇と関連している（Henkle et al., 2019）。

気管支拡張症の急性増悪が認められた患者は、肺炎に類似した症状を呈することがある。さらに、市中肺炎を発症する可能性は、年齢及び基礎疾患の重症度とともに増加し、いずれも気管支拡張症患者に影響を及ぼす。

ブレンソカチブの安全性は、包括的な非臨床試験及び臨床試験プログラムにより広く評価されている。要約すると、非臨床安全性プログラムは、ラット及びイヌを用いた一般毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、受胎能試験、胚・胎児発生毒性試験、雌雄の受胎能評価、光毒性リスク評価から構成された。一般毒性試験では、ラット及びイヌにおける毒性の標的臓器が特定され、意味のある安全性マージンで無毒性量（NOAEL）が確立された。ブレンソカチブは遺伝毒性もがん原性も示さなかった。ラットにおいて、受胎能に対する有害作用は認められなかった。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、胚・胎児の生存、胎児の重量及び主な奇形に対する有害作用は認められなかった。仔に軽度な骨格奇形と変異が認められたが、これらは可逆的であり、母動物にわずかな毒性が生じた用量でのみ発現した。また、ウサギにおいて胚・胎児毒性は認められなかった。ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、有害な所見は認められなかった。また、ブレンソカチブは光毒性の可能性を示さなかった。結論として、非臨床毒性データから、NCFBE の治療薬としてのブレンソカチブの安全プロファイルが裏付けられる（詳細については Module 2.4 参照）。ブレンソカチブの潜在的な免疫毒性についても評価されている（試験番号 BRE-AB-IM-001）。これらの包括的な評価に基づいて、ブレンソカチブは免疫毒性の可能性がないと判断された。

1.2. 総合的な安全性評価計画

「INS1007」はインスメッド米国本社の社内コードで、このコードで非臨床、第 I 相、第 II 相及び第 III 相臨床試験が行われている。「AZ13661057」及び「AZD7986」は AstraZeneca で使用されたコードで、このコードで非臨床及び第 I 相試験が行われている。世界保健機関は INS1007 に推奨される国際一般名として「brensocatib」を承認している。本邦における医薬品一般的名称は「ブレンソカチブ水和物」である。

上記のブレンソカチブの作用機序及び PLS の表現型、並びに特定の併存疾患及び NCFBE 患者に使用される併用薬を考慮し、規制当局との協議を経て、プログラム全体で歯周病、過角化、感染症及び肺炎の集中的なプロスペクティブモニタリングを実施した。

臨床開発プログラムの概要を 1.3 項に示す。総合的な臨床的安全性評価には、有害事象（AE）報告、心電図（ECG）、バイタルサイン、血液学的検査、生化学的検査、尿検査及び薬物相互作用試験を含む包括的な評価が含まれた。ブレンソカチブの作用機序、PLS 患者の症状及び非臨床試験の所見に基づき、AESI（歯肉炎／歯周炎、過角化、及び肺炎を含む感染症）を事前に定義し、臨床試験の実施中にモニタリングした（AESI の定義を 1.4.3 項に示す）。臨床プログラムでは、肝臓、腎臓及び筋肉の臨床検査パラメータの定期的なモニタリングも実施した。

1.3. 臨床開発プログラムの概要

1.3.1. 臨床データ

NCFBE 患者を対象としたブレンソカチブの臨床開発プログラムにおける主要な安全性評価は、NCFBE 患者を対象とした 2 つの試験［主要解析を完了した第 III 相 INS1007-301（ASPEN）試験（データカットオフ日：2024 年 3 月 28 日）及び完了した第 II 相 INS1007-201（WILLOW）試験］から構成されている（表 1）。

補足的な安全性データには、健康被験者（腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者を含む）を対象とした完了した第 I 相試験 9 試験、嚢胞性線維症（CF）患者を対象とした第 II 相 INS1007-211 試験、鼻茸を伴わない慢性副鼻腔炎（CRSsNP）患者を対象とした実施中の第 II 相 INS1007-221 試験、及び INS1007-301 試験又は INS1007-201 試験を完了した被験者が参加可能な実施中の拡大アクセスプログラム（EAP）の中間安全性データが含まれる（表 2）。

本モジュールにおいて、安全性データの評価は INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の併合データに焦点を当てる。包括的な安全性解析では、最初に併合した INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験を示し、次にその他の併合解析に含まれない試験から得た補足的な安全性データを示す（3 項、4 項及び 5 項参照）。併合方法に関する情報については 1.5 項に示す。日本人における安全性の結果は、INS1007-301 試験の日本人サブグループの結果として 2.1.3 項に示す。

本モジュールにおける安全性データの評価は、NCFBE を有する成人及び 12 歳以上の青少年患者の治療を目的としたブレンソカチブ使用の忍容性及び安全性を支持するものである。

表、図及びデータセットの付録を、Module 5.3.5.3 の Integrated Summary of Safety（ISS）に示す。

表 1:　　主要な安全性解析（NCFBE 患者を対象とした試験の併合データ）

Study ID Study Status	Study Description	Population Number of Participants	Duration of Treatment/Doses	Safety Assessments	Location of CSR in CTD
Pooled Studies					
INS1007-301 (ASPEN) Completed	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 participants with NCFBE	Adult (≥18 and ≤85 years) and adolescent (≥12 to <18 years) male and female participants with a history of NCFBE confirmed by chest CT scan and a postbronchodilator FEV1 ≥30% of predicted normal value. Participants were required to have documentation of at least 2 PEs (1 PE for adolescents) in the 12 months prior to Screening. Randomized and treated participants (SAS): Brensocatib: 10 mg: 582 participants (including 17 adolescent participants / 30 Japanese adult participants) 25 mg: 574 participants (including 16 adolescent participants / 28 Japanese adult participants) Placebo: 563 participants (including 8 adolescent participants / 29 Japanese adult participants)	52 weeks brensocatib (10 mg or 25 mg) or placebo PO QD before breakfast	AEs, AESIs, clinical laboratory evaluations, vital signs, 12-lead ECG	Module 5.3.5.1
INS1007-201 (WILLOW) Completed	A Phase 2, randomized, double-blind, placebo- controlled, parallel group, multi-center study to assess the efficacy, safety and tolerability, and pharmacokinetics of brensocatib administered once daily for 24 weeks in participants with NCFBE	Male or female, ages 18 to 85, BMI >18.5 kg/m^2, diagnosed with NCFBE confirmed by chest CT scan. Participants were required to have documentation of at least 2 PEs in the 12 months prior to Screening. Randomized and treated participants (SAS): Brensocatib: 10 mg: 81 participants 25 mg: 89 participants Placebo: 85 participants	24 weeks brensocatib (10 mg or 25 mg) or placebo PO QD before breakfast	AEs, AESIs, clinical laboratory evaluations, vital signs, 12-lead ECG	Module 5.3.5.1

AE = adverse event; BID = twice daily; BMI = body mass index; CF = cystic fibrosis; CSR = clinical study report; CT = computed tomography; CTD = common technical document; ECG = electrocardiogram; ER extended release; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; HR = heart rate; N/A = not applicable; NCFBE = non-cystic fibrosis bronchiectasis; PE = pulmonary exacerbation; PFTs = pulmonary function tests; PO = oral; $ppFV_1$ = percent predicted forced expiratory volume in 1 second; QD = once daily; SAE = serious adverse event; SAS = safety analysis set.

表 2:　補足的な安全性データ（併合データには含まれない）

Study ID Study Status	Study Description	Population Number of Participants	Duration of Treatment/Doses	Safety Assessments	Location of CSR in CTD
Phase 1 Studies in Healthy Volunteers					
D6190C00001 Completed	A Phase 1, randomized, single-blind, placebo-controlled, 2-part study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and food effect of single and multiple oral doses of brensocatib in healthy participants	Healthy male participants aged 18 to 50 years, with BMI between 18.5 to 30.0 kg/m^2 89 participants	Part 1a = single dose oral brensocatib (0, 5, 15, 35, 50, or 65 mg) administered under fasted conditions Part 1b = single dose oral brensocatib (0 or 35 mg) administered after a high-fat breakfast Part 2 = multiple doses oral brensocatib (0, 10 mg, 25 mg or 40 mg/day for 21 days [10 mg dose level] or 28 days [25 mg and 40 mg dose levels]) administered under fasted conditions	AEs; safety laboratory assessments; vital signs; 12-lead ECG; telemetry; physical examination	Module 5.3.3.1
D6190C00003 Completed	A Phase 1, open-label, non-randomized, fixed sequence study assessing the pharmacokinetics of brensocatib when administered alone and with multiple doses of verapamil and itraconazole or diltiazem in healthy participants	Healthy male participants aged 18 to 55 years, with BMI between 18.5 and 30 kg/m^2 inclusive 15 participants	All medications orally administered under fasted conditions Period 1 = single dose brensocatib (25 mg) Period 2 = verapamil (240 mg) on Days 1 to 10 plus single dose brensocatib (25 mg) on Day 5 Period 3 = itraconazole (200 mg) twice on Day 1 and then QD on Days 2 to 11 plus single dose brensocatib (25 mg) on Day 6	AEs, vital signs, ECG, laboratory assessments and physical examinations	Module 5.3.3.4

Study ID Study Status	Study Description	Population Number of Participants	Duration of Treatment/Doses	Safety Assessments	Location of CSR in CTD
INS1007-101 Completed	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 brensocatib in healthy Japanese and Caucasian participants	Males and females between 18 to 50 years of age, with BMI between 18.0 and 30.0 kg/m^2 (inclusive) 82 participants (42 Japanese participants)	Part A (30 days): All medications orally administered under fasted conditions brensocatib 10, 25, or 40 mg or placebo; a single dose on Day 1 followed by self-dosing on Days 4 to 29; multiple dose profile obtained on Day 30 Part B (Day 1 and Day 8): Sequence 1: Day 1 - brensocatib 40 mg, Fed Day 8 - brensocatib 40 mg, Fasted Sequence 2: Day 1 - brensocatib 40 mg, Fasted Day 8 - brensocatib 40 mg, Fed	AEs, clinical laboratory tests, vital signs, 12-lead ECG, change from baseline in the mean HR over 24 hours, physical examinations, renal toxicity	Module 5.3.3.1
INS1007-102 Completed	A Phase 1, open-label, single-dose parallel-group study of brensocatib following a single oral administration in participants with or without renal impairment	Male and female participants aged 18 to 80 years, inclusive with BMI 18 to 35 kg/m^2 (inclusive) 28 participants	Brensocatib 25 mg PO Single dose administered under fasted conditions	AEs, clinical laboratory test results, vital sign measurements, 12-lead ECG results, and physical examination.	Module 5.3.3.3
INS1007-103 Completed	A Phase 1, open-label study of the absorption, metabolism, and excretion of [^{14}C]-brensocatib following a single oral administration in healthy male participants	Males between 18 and 55 years of age with BMI between 18.0 and 32.0 kg/m^2 (inclusive) 7 participants	Brensocatib 40 mg single PO dose containing approximately 100 µCi of [^{14}C] administered under fasted conditions	AEs, clinical laboratory evaluations, vital signs, 12-lead ECG, physical examination	Module 5.3.3.1

Study ID Study Status	Study Description	Population Number of Participants	Duration of Treatment/Doses	Safety Assessments	Location of CSR in CTD
INS1007-104 Completed	A two-part, Phase 1, double-blind, placebo- and positive controlled crossover study to investigate the effects of brensocatib on QT interval in healthy participants	Healthy male and female participants aged between 18 and 65 years, with BMI between 18.0 and 32.0 kg/m^2 (inclusive) 48 participants	Single PO dose administered under fasted conditions Part 1: brensocatib (80 or 120 mg) or placebo Part 2: 4 sequences crossover design of brensocatib (40 and 120 mg), placebo, and moxifloxacin 400 mg	AEs, clinical laboratory evaluations, vital signs, 12-lead ECG, physical examination	Module 5.3.3.1
INS1007-105 Completed	An open-label, Phase 1 study to evaluate the pharmacokinetics and safety of a single dose of brensocatib in participants with normal hepatic function and participants with hepatic impairment	Male and female participants between 18 and 70 years of age, with BMI between 18.0 and 35.0 kg/m^2 (inclusive) 27 participants	Brensocatib 25 mg PO Single dose administered under fasted conditions	AEs, clinical laboratory evaluations, vital signs, 12-lead ECG, physical examination	Module 5.3.3.3
INS1007-106 Completed	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 participants	Healthy male and female participants aged between 18 and 55 years, with BMI between 18.0 and 30.0 kg/m^2 (inclusive). 32 participants	Brensocatib 25 mg PO (fasted) single doses with or without co-administration of rifampin (Part 1) or esomeprazole (Part 2). Part 1 (24 days): Brensocatib 25 mg on Days 1 and 17 (fasted) and rifampin 600 mg QD from Day 8 to Day 23 Part 2 (19 days): Brensocatib 25 mg on Days 1 and 12 (fasted) and esomeprazole 40 mg QD on Day 8 to 12	AEs, clinical laboratory evaluations, vital signs, 12-lead ECG, physical examination	Module 5.3.3.4

Study ID Study Status	Study Description	Population Number of Participants	Duration of Treatment/Doses	Safety Assessments	Location of CSR in CTD
INS1007-109 Completed	A Phase 1, open-label, fixed-sequence study to investigate the effect of clarithromycin, a strong CYP3A4 inhibitor, on brensocatib pharmacokinetics in healthy participants	Healthy male and female participants of nonchildbearing potential aged between 18 and 65 years (inclusive) with BMI between 18.0 and 32.0 kg/m^2 (inclusive), 22 participants	28 days Brensocatib 25 mg PO (fasted) single doses on Day 1 and Day 13 and Clarithromycin 500 mg PO BID between Day 8 to Day 19 (with food, except when co-administered with brensocatib)	AEs, clinical laboratory evaluations, vital signs, 12-lead ECG, physical examination	Module 5.3.3.4
INS1007-110 Completed	A Phase 1, open-label, randomized, two-period crossover study to assess the relative bioavailability of brensocatib oral solution to oral tablets following single oral doses in healthy participants.	Healthy male and female participants aged between 18 and 65 years (inclusive), with BMI between 18.0 and 32.0 kg/m^2 (inclusive), and a body weight of ≥ 50 kg. 24 participants	Single oral doses of 25 mg brensocatib solution or tablet formulations were administered on Day 1 of each treatment period (ie, Study Day 1 or Day 10).	AEs, clinical laboratory evaluations, vital signs, 12-lead ECG, physical examination	Module 5.3.1.2
Phase 2 Studies - Other Indications					
INS1007-211 Completed	A Phase 2a, single-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess safety, tolerability, and pharmacokinetics of brensocatib tablets in adults with cystic fibrosis	Male or female participants with a confirmed diagnosis of CF related lung disease and a $ppFEV_1$ between 40% to 90%, inclusive Brensocatib: 24 participants Pooled placebo: 5 participants	28 days Brensocatib (10, 25, or 40 mg) or placebo PO QD 28 days administered with or without food.	AEs, clinical laboratory evaluations, vital signs, ECGs, physical examination	Module 5.3.4.2

Study ID Study Status	Study Description	Population Number of Participants	Duration of Treatment/Doses	Safety Assessments	Location of CSR in CTD
INS1007-221 (BiRCh) Ongoing	A Phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of the efficacy and safety of brensocatib in participants with CRSsNP	Male and female, ages ≥ 18 to ≤ 75 years of age inclusive, who have at least a 12-week history before screening visit of CRSsNP and confirmed by endoscopy. Approximately 270 participants (approximately 90 participants per treatment group) are planned to be randomized in 1:1:1 ratio 23 participants randomized at data cut-off date 28 March 2024)	24 weeks Brensocatib 10 mg, 40 mg, or placebo QD by mouth for 24 weeks Background therapy: Stable daily dose regimen of mometasone furoate nasal spray.	AEs, clinical laboratory evaluations, vital signs, 12-lead ECG, physical examination	Blinded listings of SAEs are provided in Module 5.3.5.4 (data cut-off date 28 March 2024).
Expanded Access Program					
Participants who completed Study INS1007- 301	Open-label, expanded access program to brensocatib 10 mg QD is available for all participants who have completed Study INS1007-301 (including the End of Study Visit 12) and who did not experience any SAEs related to brensocatib during the study that required permanent discontinuation	Participants with NCFBE who have completed Study INS1007-301. As of data cutoff date of 28 March 2024, 383 participants are enrolled in this program.	Eligible, compliant participants may receive brensocatib in this program until the drug is commercially available or until the Sponsor terminates the program. Oral administration of brensocatib 10 mg QD	AEs, SAEs	brensocatib Interim Report Of Safety Information From The Expanded Access Program provided in Module 5.3.5.4 (Data cutoff date 28 March 2024)
Participants who completed Study INS1007- 201	Study participants from the completed Study INS1007-201 were allowed to continue with administration of brensocatib (10 mg or 25 mg) via single-participant pathways per the discretion of the Principal Investigator.	Participants with NCFBE who have completed Study INS1007-201. As of data cutoff date of 28 March 2024, 28 participants are enrolled in this program.	Eligible, compliant participants may receive brensocatib in this program until the drug is commercially available or until the Sponsor terminates the program. Oral administration of brensocatib 10 mg or 25 mg QD	AEs, SAEs	brensocatib Interim Report Of Safety Information From The Expanded Access Program provided in Module 5.3.5.4 (Data cutoff date 28 March 2024)

AE = adverse event; BID = twice daily; BMI = body mass index; CF = cystic fibrosis; CRSsNP = chronic rhinosinusitis without nasal polyps; CSR = clinical study report; CT = computed tomography; CTD = common technical document; ECG = electrocardiogram; ER extended release; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; HR = heart rate; N/A = not applicable; NCFBE = non-cystic fibrosis bronchiectasis; PFTs = pulmonary function tests; PO = oral; $ppFV_1$ = percent predicted forced expiratory volume in 1 second; QD = once daily; SAE = serious adverse event.

1.3.2. 試験に関する詳細

INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の詳細を以下に示す。第 I 相試験、第 II 相 INS1007-211 試験、実施中の第 II 相 INS1007-221 試験及び EAP の概要は表 2 に示す。

1.3.2.1. INS1007-301 試験

試験デザイン：INS1007-301 試験は、NCFBE 患者を対象として、ブレンソカチブを 52 週間投与したときの有効性、安全性と忍容性、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）をプラセボと比較、評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、国際共同試験第 III 相であった。本試験ではコンピュータ断層撮影（CT）スキャンで NCFBE と診断された成人患者（18 ～ 85 歳）及び青少年患者（12 歳以上 18 歳未満）を適格とした。成人患者は、慢性的な喀出既往歴があり現在も喀痰が出ていること、スクリーニング来院時に喀痰検体が提出できることのほか、スクリーニング前の過去 12 箇月間に 2 回以上の呼吸器疾患増悪（PEx）（PEx に関連する呼吸器症状治療のために抗生物質の処方が必要であった PEx と定義された）が生じていたこと（青少年患者では 1 回以上の PEx が生じていたこと）が記録されていなければならなかった。

組み入れられた被験者の安全性を確保するため、すべての AE 及び重篤な有害事象（SAE）を照査する独立した外部データモニタリング委員会（DMC）が設置された。安全性評価及びデータの収集については、1.4.2 項に要約した。

内訳及び人口統計学的特性：治験患者集団の要約を Module2.7.3 [2.1 項]に示す。

曝露量：被験者の治験薬曝露期間は 52 週間と計画された。全体の平均曝露期間は 340 日（全投与群で 339.4 ～ 340.8 日）であった。治験薬の曝露期間が 4 週間未満であった被験者はわずかであった［全投与群で 5 ～ 8 例（0.9% ～ 1.4%）］。累積曝露期間は、被験者の 90.6%（全投与群で 90.0% ～ 91.1%）で 36 週間以上であった。青少年患者の累積曝露期間は、40 例（97.6%）で 24 週間以上、29 例（70.7%）で 36 週間以上であった。

安全性の要約：ブレンソカチブの両用量（10 mg 及び 25 mg）とも、概ね良好な忍容性が認められた。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の全体の発現率は 3 つの投与群で同程度であった（10 mg 群で 77.7%、25 mg 群で 76.7%、プラセボ群で 79.6%）（表 3）。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。重度（Grade 3 以上）の事象の発現率は、プラセボ群と比較して 10 mg 群及び 25 mg 群で低かった［10 mg 群で 74 例（12.7%）、25 mg 群で 67 例（11.7%）、プラセボ群で 90 例（16.0%）］。

治験薬投与期間中、死亡に至った TEAE は合計 14 例に発現し、10 mg 群で 3 例（0.5%）、25 mg 群で 4 例（0.7%）、プラセボ群で 7 例（1.2%）であった。また、SAE はそれぞれ 101 例（17.4%）、97 例（16.9%）、108 例（19.2%）、投与中止に至った TEAE はそれぞれ 25 例（4.3%）、22 例（3.8%）、23 例（4.1%）、試験中止に至った TEAE はそれぞれ 14 例（2.4%）、16 例（2.8%）、16 例（2.8%）であり、発現率は全投与群で同程度であった。1 件の SAE（25 mg 群の好酸球性肺炎、INS1007-301 試験の治験総括報告書（CSR）[Section 13.3.2]に詳細な叙述を記

載した）を除き、いずれも治験薬と関連なしと判断された。投与群間の重要な差、明らかな傾向又は治験薬との因果関係は認められなかった。

AESI（過角化、重度の感染症、肺炎及び歯肉炎／歯周炎）の全体の発現率は、3 つの投与群で同程度であった［10 mg 群で 42 例（7.2%）、25 mg 群で 56 例（9.8%）、プラセボ群で 53 例（9.4%）］。ほとんどの AESI は軽度又は中等度であり、多くは治験薬投与に対する措置（中断、中止）なしに回復した。

- 過角化の AESI は、プラセボ群と比較してブレンソカチブ群で高頻度に発現し、10 mg 群で 8 例（1.4%）、25 mg 群で 17 例（3.0%）、プラセボ群で 4 例（0.7%）に発現した。
- 歯肉炎／歯周炎の AESI は、10 mg 群で 8 例（1.4%）、25 mg 群で 12 例（2.1%）、プラセボ群で 15 例（2.7%）に発現した。
- 重度の感染症の AESI は、10 mg 群で 4 例（0.7%）、25 mg 群で 7 例（1.2%）、プラセボ群で 4 例（0.7%）に発現した。
- 肺炎の AESI は最も高頻度に発現し、プラセボ群と比較して 10 mg 群及び 25 mg 群で発現率が低かった［10 mg 群で 23 例（4.0%）、25 mg 群で 27 例（4.7%）、プラセボ群で 33 例（5.9%）］。いずれかの投与群で被験者の 3.0%以上に発現した AESI［基本語（PT）］は、肺炎のみであった。

ブレンソカチブの主要循環代謝物であるチオシアン酸に関連する可能性がある TEAE の発現率は低く、3 つの投与群で同程度であった（各投与群の被験者の 2.5%未満）。チオシアン酸毒性に関連する可能性がある事象の発現時期に測定されたチオシアン酸の血漿中濃度は、施設基準値の上限（ULN）未満（0.339 ～ 8.53 µg/mL）であり、用量又は時間依存的な明らかな傾向は認められなかった。また、チオシアン酸の血漿中濃度と、チオシアン酸毒性に関連する可能性のある TEAE との間に相関は認められなかった（詳細については、INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2.2.8.1]を参照のこと）。

全体として、臨床検査、バイタルサイン及び ECG データから臨床的に意味のある傾向又はベースラインからの変化は確認されず、結果は全投与群で同程度であった。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG 測定値に関連した TEAE 及び SAE の発現率は低く、いずれも死亡に至った事象はなかった。Hy's law 又は潜在的な Hy's law の基準を満たした被験者はいなかった。

青少年被験者

INS1007-301 試験では、12 歳以上 18 歳未満の青少年被験者コホートの 41 例を評価した。青少年被験者における TEAE の発現率は、10 mg 群で 14 例（82.4%）、25 mg 群で 10 例（62.5%）、プラセボ群で 7 例（87.5%）であった。いずれの投与群でも 2 例超の青少年被験者に発現した TEAE（PT）はなかった。25 mg 群で発現した TEAE（重度の気管支拡張症 1 例）、プラセボ群で発現した TEAE（投与期間中の重度の気管支拡張症 1 例及び追跡調査期間中の重度のシュードモナス感染 1 例）を除き、すべての TEAE は軽度又は中等度であった。ほとんどの TEAE は治験

薬と関連なしと判断された（いずれの投与群でも、治験薬と関連ありであった TEAE は 25%以下）。いずれの青少年被験者においても、死亡に至った TEAE は報告されなかった。SAE［10 mg 群で 1 例（5.9%）、25 mg 群で 3 例（18.8%）、プラセボ群で 1 例（12.5%）］及び投与中止又は試験中止に至った TEAE［25 mg 群の 1 例（6.3%）が非重篤な有害事象により投与及び試験を中止した］の発現率は低かった。青少年被験者に発現した SAE はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

包括的な安全性の結果については、INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2]を参照のこと。

表 3: INS1007-301 試験：治験薬投与下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Characteristics	Brensocatib 10 mg QD (N=582) n (%)	Brensocatib 25 mg QD (N=574) n (%)	Pooled Brensocatib (N=1156) n (%)	Placebo (N=563) n (%)
Any TEAE	452 (77.7)	440 (76.7)	892 (77.2)	448 (79.6)
Severe TEAE	74 (12.7)	67 (11.7)	141 (12.2)	90 (16.0)
Related TEAE	72 (12.4)	85 (14.8)	157 (13.6)	73 (13.0)
Serious TEAE	101 (17.4)	97 (16.9)	198 (17.1)	108 (19.2)
Serious related TEAE	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
TEAE resulting in Death	3 (0.5)	4 (0.7)	7 (0.6)	7 (1.2)
TEAE leading to treatment discontinuation	25 (4.3)	22 (3.8)	47 (4.1)	23 (4.1)
TEAE leading to treatment interruption	46 (7.9)	63 (11.0)	109 (9.4)	58 (10.3)
TEAE leading to study discontinuation	14 (2.4)	16 (2.8)	30 (2.6)	16 (2.8)
TEAE of special interest	42 (7.2)	56 (9.8)	98 (8.5)	53 (9.4)
Hyperkeratosis	8 (1.4)	17 (3.0)	25 (2.2)	4 (0.7)
Periodontal/gingival	8 (1.4)	12 (2.1)	20 (1.7)	15 (2.7)
Infection - Severe	4 (0.7)	7 (1.2)	11 (1.0)	4 (0.7)
Infection - Pneumonia	23 (4.0)	27 (4.7)	50 (4.3)	33 (5.9)

Source: Study INS1007-301 [Table 25]
n=number of participants experiencing events, TEAE=Treatment-emergent adverse event.
Participants with two or more AEs are counted once.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator.

1.3.2.2. INS1007-201 試験

試験デザイン：INS1007-201 試験は、NCFBE 患者を対象として、ブレンソカチブを 24 週間、1 日 1 回（QD）投与したときの有効性、安全性と忍容性、PK 及び PD をプラセボと比較、評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、国際共同、第 II 相試験であった。本試験では、胸部 CT スキャンで NCFBE と診断され、慢性的な喀出既往歴があり現在喀痰が出ており、スクリーニング来院時に喀痰検体が提出できる成人患者（18 ～ 85 歳）を適格とした。また、スクリーニング前の過去 12 箇月間に 2 回以上の PEx（PEx に関連する呼吸器症状治療

のために抗生物質の処方が必要であった PEx と定義された）が生じていたことが記録されていなければならなかった。

組み入れられた被験者の安全性を確保するため、すべての AE 及び SAE をレビューする独立した外部 DMC が設置された。安全性評価及びデータの収集については、1.4.2 項に要約した。

内訳及び人口統計学的特性：治験患者集団の要約を Module2.7.3 [2.2 項]に示す。

曝露量：被験者の治験薬曝露期間は 24 週間と計画された。全投与群の平均投与期間は 152.2 ～ 157.0 日であり、投与期間の中央値は 168 ～ 169 日であった。

安全性の要約：ブレンソカチブの両用量（10 mg 及び 25 mg）とも、概ね良好な忍容性が認められた。TEAE は、プラセボ群と比較してブレンソカチブ群で多く報告された（10 mg 群で 92.6%、25 mg 群で 83.1%、プラセボ群で 78.8%）（表 4）。この不均衡は主に、ブレンソカチブ群でより多くみられた皮膚及び歯に関連する AESI によるものであった。ほとんどの TEAE が軽度から中等度であった。重度（Grade 3 以上）の AE は、プラセボ群でより高頻度に発現した［10 mg 群で 4 例（4.9%）、25 mg 群で 7 例（7.9%）、プラセボ群で 13 例（15.3%）］。

25 mg 群の 1 例に、死亡に至った TEAE（呼吸不全）が発現した（複数の併存疾患を有する被験者で、気管支拡張症の進行に起因し、治験薬と関連なしと判断された）。SAE 及び投与中止に至った TEAE は、ブレンソカチブの両用量群と比較してプラセボ群で高頻度に発現し、それぞれ 10 mg 群で 11 例（13.6%）、25 mg 群で 10 例（11.2%）、プラセボ群で 19 例（22.4%）、及び 6 例（7.4%）、6 例（6.7%）、9 例（10.6%）であった。試験中止に至った TEAE の発現率は全投与群で同程度であった［3 例（3.7%）、4 例（4.5%）、3 例（3.5%）］。2 例が AESI により試験を中止し、1 例はプラセボ群（肺炎）、もう 1 例は 25 mg 群（手掌紅斑）であった。

AESI（歯肉炎／歯周炎、過角化及び感染症）の発現率を以下に要約する。明らかな傾向は認められず、重篤と判断された皮膚又は歯の有害事象はなかった。

- 過角化：皮膚に関連する AESI（過角化に加えて、発赤、蕁麻疹、皮膚亀裂などのその他の治験担当医師の報告用語を含む）は、プラセボ群と比較してブレンソカチブ群で高頻度に発現したが、用量依存性は示されなかった（表 4）。過角化（PT）の事象は 5 例に発現し、プラセボ群で 1 例、10 mg 群で 3 例、25 mg 群で 1 例であった。過角化の事象はいずれも軽度又は中等度であり、治験終了時には消失又は回復しており、治験薬の投与が中断された事象はなかった。
- 歯肉炎／歯周炎：歯に関連する AESI は、プラセボ群と比較して実薬群で高頻度に発現したが、用量依存性は示されなかった（表 4）。しかし、歯科評価に基づくと、これらの差は歯肉炎／歯周炎の事象に起因するものではなかった。スクリーニング、Week 8 及び Week 24 時点で、すべての被験者に対し歯科医師による口腔軟部組織、歯肉及び歯の状態の評価を含む検査を実施した。歯肉の炎症を 0（軽度）から 3（高度）までスコアリングする Loe と Silness の歯肉炎指数（Loe and Silness Gingival Index）を用いて、歯周病を評価した。試験期間中、全投与群で歯肉の炎症スコアの低下が認められた。ベースライン時の歯肉の炎症スコアは、10 mg 群、25 mg 群及び

プラセボ群の被験者のそれぞれ 85.6%、88.1%及び 85.2%で 0 又は 1 であった。Week 24 までにスコアが 0 又は 1 であった被験者の割合は、それぞれ 92.6%、91.7%及び 90.7%であった。

- ベースライン時の歯周ポケットの深さ（PPD）は、全投与群で同程度であり、2.1 ± 0.95 mm ～ 2.1 ± 0.99 mm の範囲であった。全体として、ベースラインからの平均変化量は小さく、全投与群で同程度であり、標準誤差はすべての投与群及び時点で 0.01 に等しかった。95%信頼区間（CI）からは、投与群間で統計学的有意差は試験期間を通じて示されなかった。3 つ以上の領域で PPD のベースラインからの変化量が 2 mm 以上であった被験者の割合は全投与群で同程度であった。Week 8 時点でこれらの基準に合致したのは、10 mg 群で 10 例（13.5%）及び 25 mg 群で 10 例（13.9%）であったのに対し、プラセボ群では 9 例（12.7%）であった。Week 24 時点でこれらの基準に合致したのは、10 mg 群で 12 例（16.9%）、25 mg 群で 14 例（19.2%）、プラセボ群で 9 例（13.0%）であった。
- 感染症に関連した AESI の発現率は、プラセボ群と比較してブレンソカチブ群で低く、10 mg 群で 13.6%、25 mg 群で 16.9%、プラセボ群で 17.6%であった（表 4）。

血液学的検査、生化学的検査、尿検査及びバイタルサインについて、臨床的に重要な所見は認められなかった。

包括的な安全性の結果については、INS1007-201 試験の CSR [Section 12]を参照のこと。

表 4:　INS1007-201 試験：治験薬投与下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Brensocatib 10 mg (N=81) n (%)	**Brensocatib 25 mg (N=89) n (%)**	**Pooled Brensocatib (N=170) n (%)**	**Placebo (N=85) n (%)**
Any TEAE	75 (92.6)	74 (83.1)	149 (87.6)	67 (78.8)
Severe TEAE	3 (3.7)	6 (6.7)	9 (5.3)	13 (15.3)
Related TEAE	38 (46.9)	37 (41.6)	75 (44.1)	35 (41.2)
Serious TEAE	11 (13.6)	10 (11.2)	21 (12.4)	19 (22.4)
Serious related TEAE	3 (3.7)	0	3 (1.8)	5 (5.9)
TEAE resulting in Death	0	1 (1.1)	1 (0.6)	0
TEAE leading to discontinuation of treatment	6 (7.4)	6 (6.7)	12 (7.1)	9 (10.6)
TEAE leading to discontinuation of study	3 (3.7)	4 (4.5)	7 (4.1)	3 (3.5)
TEAE of Special Interest	27 (33.3)	35 (39.3)	62 (36.5)	23 (27.1)
Skin[1]	12 (14.8)	21 (23.6)	33 (19.4)	10 (11.8)
Dental	13 (16.0)	9 (10.1)	22 (12.9)	3 (3.5)

Infection	11 (13.6)	15 (16.9)	26 (15.3)	15 (17.6)

Source: Study INS1007-201 [Table 34] and INS1007-201 [Table 14.3.1.9]
Notes: n is the number of participants experiencing events. Percentages are calculated for n based on the total number of participants in the Safety Population by treatment.
[1] Skin: Included the preferred terms hyperkeratosis and other investigator reported skin-related terms such as erythema, urticaria, skin fissures (see INS1007-201 [Listing 16.2.7.5] for the complete listing of terms included under the Skin AESI).
AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

1.4. 安全性評価の概要

1.4.1. 非臨床安全性評価

非臨床プログラムは、ラット及びイヌを用いた一般毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、受胎能試験、胚・胎児発生毒性試験、雌雄の受胎能評価、光毒性リスクの評価から構成された。ブレンソカチブは、マウスを用いた *in vitro* 若しくは *in vivo* 試験、又はラットを用いた *in vivo* 骨髄小核試験において遺伝毒性を示さなかった。ラット及びイヌを用いた 6 箇月試験では、肝臓及び腎臓に顕微鏡的変化が認められたが、イヌを用いた 9 箇月試験では特記すべき所見は認められなかった。ラットを用いた 1 箇月試験では高用量群でのみ筋肉にも顕微鏡的変化が認められたが、6 箇月試験では認められなかった。ブレンソカチブに関連したすべての所見は可逆的であり、NCFBE で予定されている臨床用量よりも数倍高い用量で認められた。マウス及びラットを用いてそれぞれ 6 箇月及び 2 年のがん原性試験を実施した結果、ブレンソカチブのがん原性は示されなかった。ラットではブレンソカチブによる雌雄の受胎能に対する影響は認められず、ウサギでは胚・胎児毒性は認められなかった。*In vitro* 試験では、光毒性のリスクは示されなかった。非臨床試験では、過角化又は感染／膿瘍の徴候は認められず、イヌを用いた 6 箇月毒性試験の最高用量群で歯の病変及び歯周炎が認められた。イヌを用いた 9 箇月毒性試験では、歯の病変又は歯周炎は認められなかった。投与開始時の動物の年齢及び一般毒性試験で特定された標的臓器を考慮すると、現在実施されている非臨床毒性試験により、12 歳以上の青少年被験者を含む予定される NCFBE 患者集団におけるブレンソカチブの安全性が適切に特徴付けられていると判断される。詳細については、Module 2.4 を参照のこと。

1.4.2. 臨床安全性評価

全体として、INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の試験デザイン及び安全性評価項目は類似しており、両試験の適格性基準の差は最小限であった。治験患者集団を含む試験デザイン間の比較を Module2.7.3 [1.3 項]に要約する。

試験デザインの要素及び安全性評価項目を以下に示す。

- 両試験（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）とも、独立した DMC が試験の安全性を非盲検下で継続的にモニタリングした。安全性データの各検討会議では、安全性シグナルは特定されず、予定通り試験への組み入れが継続可能であった。
- AE は、被験者が同意説明文書に署名した時点から収集し、電子症例報告書の AE 報告フォームで報告した。スクリーニング期間中及び無作為化前に AE が発現した場合、当該事象が SAE の定義に該当しない限り、病歴として報告し、TEAE として報告

しなかった。被験者が追跡不能となった場合を除き、消失するか、安定するか又はその他の理由で事象が説明されるまで SAE を追跡した。

- INS1007-301 試験は 52 週間の投与期間であったのに対し、INS1007-201 試験は 24 週間の投与期間であった。本モジュール及び ISS の統計解析計画書（SAP）では、この両試験間の曝露量の差を説明するため、実際の投与期間及び曝露期間を患者-年で要約している。TEAE の発現率を曝露量で調整した発現率（EAIR）と比較して示す（ISS SAP [Section 4.4]）。
- 治験実施計画書に規定された来院時に、臨床検査パラメータ（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、体温、呼吸数、酸素飽和度を含む）、身体検査［身長、体重、体格指数（BMI）の測定を含む］及び心電図パラメータ（12 誘導 ECG）を収集した。詳細な情報については、治験実施計画書（INS1007-301 試験の CSR Appendix 16.1.1 [Section 9]及び INS1007-201 試験の CSR Appendix 16.1.1 [Section 7.7]）を参照のこと。

両試験における試験デザインの要素及び安全性評価項目の相違点を以下に示す。

- INS1007-301 試験では、12 歳以上 18 歳未満の青少年被験者をブレンソカチブ 10 mg、ブレンソカチブ 25 mg 及びプラセボに 2：2：1 の比率で無作為化したのに対し、INS1007-201 試験では 18 歳以上の成人被験者のみを対象としていた。
- AESI のモニタリングについて、2 つの試験間で歯科医による歯肉炎／歯周炎の歯科評価と感染症カテゴリーの定義の 2 つの領域が異なっていた。詳細については、1.4.3.1 項を参照のこと。
- 両試験間で検体採取時点が異なるため、臨床検査パラメータ及び ECG については、実測値又はベースラインからの変化量の併合した要約を提示しない。併合した試験から得られた臨床検査値の変化を評価するために、ベースラインからベースライン後の最も悪化した時点までのシフトテーブル（規定外の評価を含む）を示す。両試験で収集した臨床検査値のみを要約する（ISS SAP [Section 4.6]）。
- バイタルサイン及び身体検査のデータ収集は両試験で異なるため、これらのパラメータのデータは併合した要約としては提示せず、2 試験の結果を個別に提示する。INS1007-201 試験では、身体検査は治験実施計画書で定義された安全性評価項目であった。INS1007-301 試験では、身体検査は治験実施計画書で定義された評価項目ではなかったが、治験薬の初回投与前に認められた身体検査の異常は病歴として記録し、治験薬の初回投与後に認められた新たな異常又は異常の悪化は有害事象として記録した。
- 個々の試験では異なるバージョンの ICH 国際医薬用語集（MedDRA）（INS1007-301 試験はバージョン 27.0、INS1007-201 試験はバージョン 22.0）が使用されていたため、併合した INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の有害事象は MedDRA バージョン 27.0 を用いてプライマリー器官別大分類（SOC）及び PT にコード化した。

- 各試験で異なるバージョンの WHO-DD（INS1007-301 試験は 2024 年 3 月版、INS1007-201 試験は 2018 年 9 月 1 日版）を使用していたため、前治療薬及び併用薬の用語を最新版の WHO-DD（2024 年 3 月版）に読み替えて、併合したデータで使用した。

安全性評価及びデータの収集については、治験実施計画書（INS1007-301 試験の CSR Appendix 16.1.1 [Section 9]及び INS1007-201 試験の CSR Appendix 16.1.1 [Section 7.7]及び[Section 8]）に示す。

1.4.3. 特に注目すべき有害事象の解析

薬剤の作用機序に関連する潜在的なリスクに基づき（1.2 項）、臨床プログラムの被験者を以下の AESI について綿密にモニタリングした。

- 過角化：第 I 相試験では皮膚を綿密にモニタリングした。INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験では、来院をとおして皮膚をモニタリングし、治験担当医師の判断で過角化の可能性のある事象をより詳細に評価するため、被験者を皮膚科医に紹介した。
- 歯肉炎／歯周炎：歯肉炎／歯周炎の可能性のある事象（歯肉／歯周事象）の調査及び報告は、第 I 相試験の一環として実施された。INS1007-201 試験では、包括的な歯科安全性モニタリングプログラムが組み込まれた（スクリーニング、Week 8 及び Week 24 時点で歯科医師による歯科評価を実施）。INS1007-201 試験の結果に基づき、規制当局の合意を得て、第 III 相試験（INS1007-301 試験）の被験者を、治験担当医師の判断のみに基づき、より詳細な評価のために歯科医師に紹介した。
- 感染症（肺炎を含む）：第 I 相試験では、すべての感染症に関する事象（肺炎を含む）の発現に対する綿密なモニタリングを実施した。初期の臨床試験ではこの領域の安全性シグナルが認められなかったが、第 II 相及び第 III 相試験でも特定の感染症を AESI と定義し綿密なモニタリングを実施した。申請者は、その後のすべての臨床試験において入念な調査を行うために、感染症を AESI と定義することとした。
  - INS1007-301 試験では、AESI として報告された感染症は、重度の感染症及び特定のサブカテゴリーとしての肺炎であった。詳細については、INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2.2.7.2]を参照のこと。
  - INS1007-201 試験では、軟部組織感染及び尿路感染などの好中球減少に関連すると考えられる特定の感染症を含め、AESI としての感染症の可能性について、試験期間を通じて被験者のモニタリングを行った。詳細については INS1007-201 試験の CSR [Section 12.3.3.3]を参照のこと。

1.4.3.1. 併合した特に注目すべき有害事象（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）

INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の AESI を以下のとおり併合した。

過角化：両試験で報告された過角化の事象に対して体系的なアプローチをとるため、併合したデータセットでは包括的な検索アプローチを採用し、以下のクラスター用語［MedDRA 標準検索式（SMQ）又は高位語（HLT）］及び申請者により MedDRA 個別対応検索式（CMQ）用語として設定された各 PT を含めた。

- 過角化：HLT「過角化症」に含まれるすべての PT、並びに皮膚病変、剥脱性発疹、脂漏性角化症、湿疹、掌蹠角皮症［下層語（LLT）：掌蹠角化症］及び毛包毛包傍角化症の PT

歯肉炎／歯周炎：INS1007-201 試験では、全被験者をスクリーニング期間中（無作為化前）、Week 8 及び Week 24 時点で歯科医師が評価したのに対し、INS1007-301 試験では、歯肉／歯周に関連する事象が報告された場合にのみ歯科医師に紹介することとした。両試験で報告された歯周に関連する事象に対する体系的なアプローチをとるために、併合したデータセットでは包括的な検索アプローチを採用し、以下のクラスター用語（SMQ 又は HLT）及び申請者により CMQ 用語として設定された各 PT を含めた。

- 歯肉炎／歯周炎：SMQ「歯肉障害」に含まれるすべての PT、並びに歯周炎、口腔内痛、歯周破壊、歯周病及び歯周の炎症の PT

感染症：両試験の AESI としての感染症のマッピングは、試験間で AESI の感染症の定義が異なるために実施できなかった。併合解析では、AESI として肺炎のみをマッピングした。ただし、両試験の併合データを用いた SOC「感染症および寄生虫症」におけるすべての感染症の解析については、3.1.2.1 項に示す。

AESI 解析の詳細については、ISS SAP [Section 2.1.4]を参照のこと。各試験における AESI モニタリングの詳細については、治験実施計画書を参照のこと（INS1007-301 試験の CSR Appendix 16.1.1 [Section 9.10.3]及び INS1007-201 試験の CSR Appendix 16.1.1 [Section 8.3]）。

1.5. 統計手法

1.5.1. 併合方法

ブレンソカチブのプログラムから得られた安全性データの総合評価は、INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の併合データに焦点を当てている。併合方法の要約を表 5 に示す。詳細については、ISS SAP [Section 1.2]を参照のこと。

本モジュールに示す安全性の結果は、両試験の安全性解析対象集団に基づいている。

表 5:　安全性併合解析における併合方法の要約

Treatment Group	Safety Analysis Set (n)		
	Study INS1007-301[a]	Study INS1007-201[b]	Pooled Data[c]
Brensocatib 10 mg QD	582	81	663
Brensocatib 25 mg QD	574	89	663
Placebo	563	85	648
Total	1719	255	1974

[a] Planned exposure: 52 weeks (表 6) and INS1007-301 [Table 13]
[b] Planned exposure: 24 weeks (表 6) and INS1007-201 [Table 33]
[c] Exposure: 表 8
n = number of participants in Safety Analysis Set; QD = once daily

ISS SAP 第 1.0 版の最終承認後、INS1007-301 試験のデータベースロック前に以下のパラメータを更新した。

- ISS SAP Section 2.1.5：両試験とも、ISS SAP において TEAE を、治験薬の初回投与後に重症度が悪化した既存の有害事象、又は治験薬の初回投与時点若しくは初回投与後から治験薬の最終投与後 28 日間に発現した有害事象と定義した。ただし INS1007-201 試験の TEAE の定義については、治験薬の最終投与から 28 日後ではなく 30 日後までに発現した有害事象に更新した。これは、INS1007-201 試験の CSR で適用されている TEAE の定義に従うためであった。
- ISS SAP Appendix 1：リンパ球パラメータに関する臨床的に重要な可能性のある異常（PCSA）の基準を、0.5×10^9/L 未満又は 4.0×10^9/L 超に更新した。これは、INS1007-301 試験の定義に従うためであった。
- ISS SAP Appendix 1：クレアチニンパラメータに関する PCSA の基準を、ベースラインが基準値であった場合は基準値上限の 3.0 倍超、又はベースラインが異常値であった場合はベースラインの 3.0 倍超に更新した。これは、INS1007-301 試験の定義に従うためであった。
- ISS SAP Appendix 1:グルコースパラメータに関する PCSA の基準を、2.2 mmol/L 未満に更新した。これは、INS1007-301 試験の定義に従うためであった。
- ISS SAP Appendix 2：INS1007-301 試験では、喘息の病歴は、PT「喘息」だけでなく PT「遅発性喘息」によっても特定された。これは、INS1007-301 試験の CSR に適用された定義に従うためであった。

2. 医薬品への曝露

2.1. 全般的な曝露状況

これまでの臨床開発プログラムにおける全般的なブレンソカチブへの曝露について、表 6 に示す。これには、臨床試験でブレンソカチブの投与を 1 回以上受けた安全性解析対象集団の全被験者が含まれる。併合した INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験における曝露［試験期間及び曝露期間（日数及び患者-年）を含む］について、表 8 に示す。

CRSsNP 患者を対象とした第 II 相 INS1007-221 試験、及び INS1007-301 試験又は INS1007-201 試験を完了した被験者が参加可能な EAP は実施中である（EAP には日本からは参加していない）。2024 年 3 月 28 日のデータカットオフ日の時点で、INS1007-221 試験に 23 例が無作為化され、INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の EAP にそれぞれ 383 例及び 28 例が登録された（表 2）。

表 6:　　完了した試験におけるブレンソカチブへの曝露

Study	Dose and Schedule	Exposure					Disposition
		Total Participants Exposed n	**<12 weeks n**	**≥12 weeks n**	**≥24 weeks n**	**≥36 weeks n**	**52 Week Study Treatment Completed[a] n**
Phase 2/3 - NCFBE							
Phase 3 INS1007-301	10 mg QD for 52 weeks (Japanese Participants)	582 (30)	17 (0)	565 (30)	548 (29)	524 (29)	501 (28)
	25 mg QD for 52 weeks (Japanese Participants)	574 (28)	17 (0)	557 (28)	538 (27)	523 (27)	505 (26)
	Total/adolescents (Japanese Participants)	1156/33 (58/0)	34/1 (0/0)	1122/32 (58/0)	1086/32 (56/0)	1047/23 (56/0)	1006/19 (54/0)
Phase 2 INS1007-201	10 mg QD for 24 weeks	81	8	73	52	0	N/A
	25 mg QD for 24 weeks	89	10	79	57	0	N/A
	Total	170	18	152	109	0	N/A
Pooled INS1007-301 and INS1007-201 (Integrated Population for Safety Analysis)	10 mg	663	25	638	600	524	501
	25 mg	663	27	636	595	523	505
	Total Pooled	1326	52	1274	1195	1047	1006
Phase 1 in Healthy Volunteers (Including Participants With Hepatic or Renal Impairment)							
Total Phase 1 Studies	**Single doses (from 5 mg to 120 mg) or QD for up to 28 days (from 10 mg to 40 mg)**	296	296	0			N/A
D6190C00001 Part 1a/ Part 1b[a]	5 mg, 15mg, 35mg, 50mg, 65 mg (6 participants each dose)	30	30				N/A

Study	Dose and Schedule	Exposure					Disposition
		Total Participants Exposed n	<12 weeks n	≥12 weeks n	≥24 weeks n	≥36 weeks n	52 Week Study Treatment Completed[a] n
D6190C00001 Part 2[b]	10 mg (6 participants), 25 mg (8 participants), 40 mg (10 participants)	24	24				N/A
D6190C00003	25 mg (single dose)	15	15				N/A
INS1007-101 Caucasian Part A[b]	10 mg, 25 mg, 40 mg (8 participants each dose)	24	24				N/A
INS1007-101 Japanese Part A[b]	10 mg (8 participants), 25 mg (9 participants), 40 mg (8 participants)	25	25				N/A
INS1007-101 Caucasian Part B[c]	40 mg	10	10				N/A
INS1007-101 Japanese Part B[c]	40 mg	10	10				N/A
INS1007-102	25 mg (single dose)	28	28				N/A
INS1007-103	40 mg (single dose)	7	7				N/A
INS1007-104 Part 1[d]	80 mg, 120 mg (6 participants each dose)	12	12				N/A
INS1007-104 Part 2[d]	40 mg (30 participants) and 120 mg (32 participants); Crossover design where 30 of 32 participants received both 40 mg and 120 mg	32	32				N/A
INS1007-105	25 mg (single dose)	27	27				N/A
INS1007-106 Part 1	25 mg (single doses on Days 1 and 17)	16	16				N/A
INS1007-106 Part 2	25 mg (single doses on Days 1 and 12)	16	16				N/A
INS1007-109	25 mg (single doses on Days 1 and 13)	22	22				N/A

Study	Dose and Schedule	Exposure					Disposition
		Total Participants Exposed n	<12 weeks n	≥12 weeks n	≥24 weeks n	≥36 weeks n	52 Week Study Treatment Completed[a] n
INS1007-110	25 mg (single doses on Day 1 and 10)	24	24				N/A
Phase 2 - Other Indications							
INS1007-211 (CF)	10 mg, 25 mg, 40 mg (8 participants each dose)	24	24	0			N/A

Sources: INS1007-301 [Table 13], [Table 16.2.6-1a], [Table 5], and [Table 16.2.1-1b]; INS1007-201 [Table 14.1.5.1]; ISS [Table 1.4-1]; Study D6190C00001 [Table 12-1]; Study D6190C00003 [Table 12-1]; Study INS1007-101 [Table 12-1 and Table 12-2]; Study INS1007-102 [Appendix 16.2.5.1]; Study INS1007-103 [Appendix 16.2.5.1]; Study INS1007-104 [Appendix 16.2.5.1]; Study INS1007-105 [Appendix 16.2.5.1]; Study INS1007-106 [Appendix 16.2.5.1]; Study INS1007-109 [Appendix 16.2.5.1]; Study INS1007-110 [Appendix 16.2.5.1];Study INS1007-211 [Table 6].

[a] Exposure >52 weeks per 表 8 in this SCS is 538 participants (pooled brensocatib 10 mg and brensocatib 25 mg). Participants completing the 52-week study treatment (Week52 Visit) were 1006 (pooled brensocatib 10 mg and brensocatib 25 mg). The difference between the numbers is due to +/- 7 day window of the Week 52 visit allowed in the protocol.

[b] D6190C00001: Five participants from Part 1a were rolled into Part 1B; these participants received brensocatib 35 mg in both Part 1a and Part 1b but are counted only once. Part 1a = single dose (0, 5, 15, 35, 50, or 65 mg), Part 1b = single dose (0 or 35 mg), Part 2 = multiple doses (0, 10 mg, 25 mg or 40 mg/day for 21 days [10 mg dose level] or 28 days [25 mg and 40 mg dose levels]).

[c] INS1007-101: Part a = brensocatib 10, 25, or 40 mg; single dose on Day 1 followed by self-dosing on Days 4 to 29; multiple dose profile obtained on Day 30; Part b = single dose (Days 1 and 8)

[d] INS1007-104: Part 1 = Participants received either 80 mg or 120 mg. Part 2 = 4 sequences of brensocatib (40 and 120 mg).

CF = cystic fibrosis; n = number of participants; NCFBE = non-cystic fibrosis bronchiectasis; QD = once daily

2.1.1. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）

2.1.1.1. 併合データにおける被験者の内訳

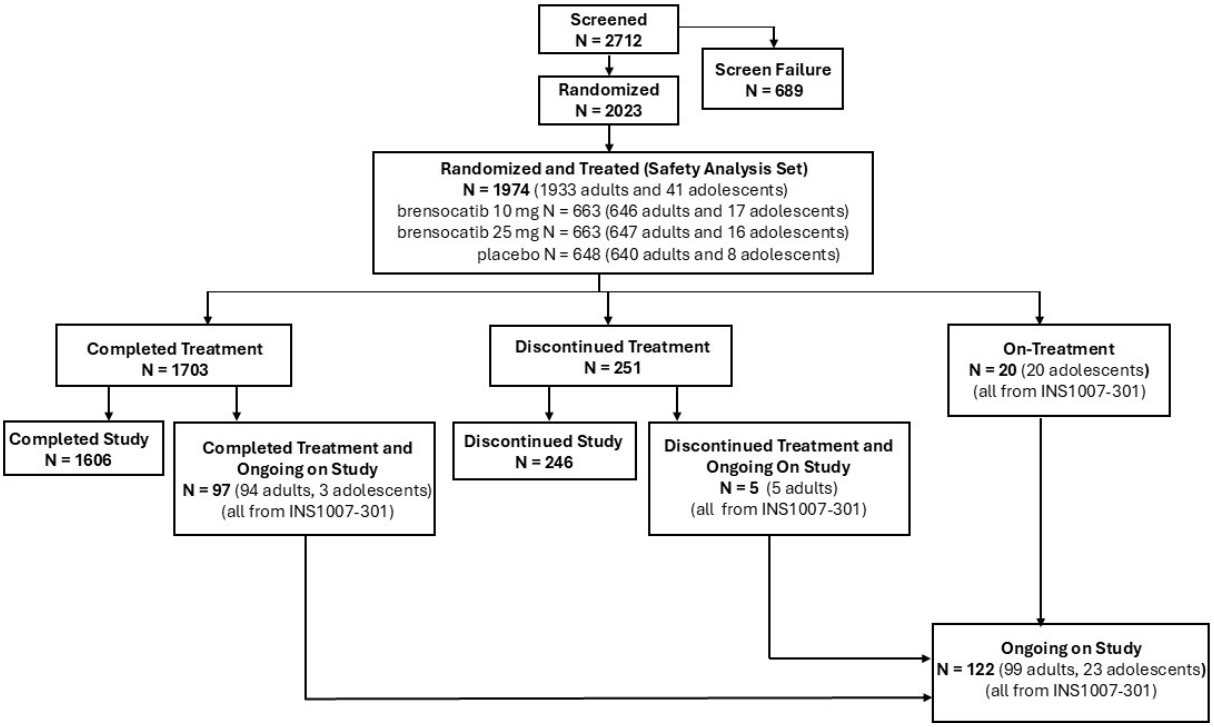
併合した INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の被験者の内訳の要約を、表 7 及び図 1 に示す。無作為化され、投与を受けた成人被験者計 1933 例及び青少年被験者 41 例を、安全性解析対象集団として解析した。INS1007-301 試験では、ウクライナからの全被験者（成人 44 例）が紛争のため中止となったことから、当該データは安全性解析対象集団に含まれなかった（なお、これらの被験者を安全性解析対象集団から除外することについては米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁と協議した）。また、INS1007-301 試験の米国の 1 施設の全被験者（成人被験者 2 例）は、治験実施医療機関による重大な医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の不遵守があったため、安全性解析対象集団から除外した。

INS1007-301 試験の治験実施計画書に基づき、データカットオフ日を最後の成人被験者が 52 週間の投与期間を完了した日（又は Week 52 以前に試験を中止した日）と定義した。データカットオフ時点で、合計 1703 例（86.3%）の被験者が投与を完了していた。データカットオフ時点で、INS1007-301 試験の被験者 122 例（6.2%）が試験継続中であり、投与中（青少年被験者 20 例）、又は Week 52 ～ 56 の来院までの投与終了後の追跡調査期間に移行していた（投与を完了した成人被験者 94 例及び青少年被験者 3 例、並びに投与中止したが追跡調査期間を継続した成人被験者 5 例）（図 1）。

データカットオフ日時点で、1606 例（81.4%）が試験を完了していた。試験を中止した 246 例（12.5%）では、被験者による同意撤回が中止の主な理由であった［124 例（6.3%）］。また、上述のとおり、122 例（6.2%）がデータカットオフ時点で試験継続中であった（全例が INS1007-301 試験）（図 1）。

投与を中止した 251 例（12.7%）では、被験者による同意撤回及び有害事象が投与中止の主な理由であった［それぞれ 108 例（5.5%）及び 88 例（4.5%）］。データカットオフ時点で 20 例（1.0%）が投与を継続していた（いずれも INS1007-301 試験の青少年被験者）（図 1）。

図 1:　　併合した INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の被験者の内訳



Data cutoff date for Study INS1007-301: 28 March 2024 (defined as the date last adult completed 52-week visit).
Participants ongoing on study: participants from Study INS1007-301 who had not completed the study at data cutoff date and they were either on treatment or were in the off-treatment follow-up period between Week 52 and Week 56 visit.
Safety Analysis Set: All adult and adolescent participants who were randomized and received at least 1 dose of brensocatib or placebo (excluding participants from Ukraine and site USA065 in Study INS1007-301)
N = number of participants

試験中止は、ブレンソカチブ群と比較してプラセボ群で多かった（10 mg 群で 12.5%、25 mg 群で 11.5%、プラセボ群で 13.4%）。治験薬の投与中止についても同様であった（10 mg 群で 12.5%、25 mg 群で 11.6%、プラセボ群で 14.0%）。

試験継続中の成人被験者はいずれも投与終了後の追跡調査期間に移行していたが、試験継続中の青少年被験者は投与中又は投与終了後の追跡調査中であった（表 7 及び INS1007-301 試験の CSR [Section 10.1]）。

表 7:　　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：被験者の内訳（安全性解析対象集団）

Characteristics	Brensocatib 10 mg QD n (%) (n=663)	Brensocatib 25 mg QD n (%) (n=663)	Placebo n (%) (n=648)	Pooled Brensocatib n (%) (n=1326)	All Participants n (%) (n=1974)
Adult participants[a]	646 (97.4)	647 (97.6)	640 (98.8)	1293 (97.5)	1933 (97.9)
Adolescent participants[a]	17 (2.6)	16 (2.4)	8 (1.2)	33 (2.5)	41 (2.1)
Participants completed the study[a]	533 (80.4)	543 (81.9)	530 (81.8)	1076 (81.1)	1606 (81.4)
Participants ongoing treatment at primary data cutoff[a]	9 (1.4)	7 (1.1)	4 (0.6)	16 (1.2)	20 (1.0)
Participants ongoing study at primary data cutoff[a]	47 (7.1)	44 (6.6)	31 (4.8)	91 (6.9)	122 (6.2)
Participants discontinued the study[a]	83 (12.5)	76 (11.5)	87 (13.4)	159 (12.0)	246 (12.5)
Primary reason for early study discontinuation based on eCRF[a]					
Adverse event	13 (2.0)	13 (2.0)	11 (1.7)	26 (2.0)	37 (1.9)
Death	2 (0.3)	5 (0.8)	8 (1.2)	7 (0.5)	15 (0.8)
Lack of efficacy[b]	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	11 (1.7)	2 (0.3)	4 (0.6)	13 (1.0)	17 (0.9)
Non-Compliance with study drug[b]	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Physician decision	2 (0.3)	3 (0.5)	4 (0.6)	5 (0.4)	9 (0.5)
Pregnancy	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.2	4 (0.2)
Study terminated by sponsor[b]	0	0	0	0	0
Withdrawal by parent/guardian[c]	0	0	0	0	0
Withdrawal by participant	42 (6.3)	36 (5.4)	46 (7.1)	78 (5.9)	124 (6.3)
Other	13 (2.0)	14 (2.1)	12 (1.9)	27 (2.0)	39 (2.0)

Characteristics	Brensocatib 10 mg QD n (%) (n=663)	Brensocatib 25 mg QD n (%) (n=663)	Placebo n (%) (n=648)	Pooled Brensocatib n (%) (n=1326)	All Participants n (%) (n=1974)
Participants completed study treatment[a]	571 (86.1)	579 (87.3)	553 (85.3)	1150 (86.7)	1703 (86.3)
Participants discontinued study treatment[a]	83 (12.5)	77 (11.6)	91 (14.0)	160 (12.1)	251 (12.7)
Primary reason for early study treatment discontinuation based on eCRF[a]					
Adverse event	31 (4.7)	28 (4.2)	29 (4.5)	59 (4.4)	88 (4.5)
Death	1 (0.2)	4 (0.6)	3 (0.5)	5 (0.4)	8 (0.4)
Lack of efficacy[c]	1 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.3)	9 (0.5)
Lost to follow-up	8 (1.2)	0	4 (0.6)	8 (0.6)	12 (0.6)
Non-Compliance with study drug	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.2)
Physician decision	5 (0.8)	4 (0.6)	5 (0.8)	9 (0.7)	14 (0.7)
Pregnancy	0	0	0	0	0
Protocol deviation	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	4 (0.2)
Randomized by mistake[c]	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor[b]	0	0	0	0	0
Withdrawal by parent/guardian[c]	0	0	0	0	0
Withdrawal by participant	34 (5.1)	33 (5.0)	41 (6.3)	67 (5.1)	108 (5.5)
Other	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	4 (0.2)

Source: ISS [Table 1.1-1].
Completed study treatment = For Study INS1007-301 End of Treatment CRF page answered question: Did the participant complete the planned treatment per protocol? with 'Yes'. For Study INS1007-201 End of Treatment CRF page answered question: Did the participant complete the study treatment? with 'Yes'. Participants from USA065 site are excluded from the safety analysis.
[a] Percentages are based on the number of participants in the safety analysis set per treatment.
[b] This category is only applicable for Study INS1007-201.
[c] This category is only applicable for Study INS1007-301.
CRF = case report form; eCRF = electronic case report form; QD = once daily.

2.1.1.2. 併合データにおける曝露

予定された治験薬投与期間は、INS1007-301 試験で 52 週間、INS1007-201 試験で 24 週間であった。併合データにおける被験者の曝露を表 8 に示す。併合データにおける曝露の解析の詳細については、ISS SAP [Section 4.3]を参照のこと。

INS1007-301 試験の最後の成人被験者が 52 週間の投与［投与終了時（EOT）来院］を完了した、又は Week 52 より前に試験を中止した時点（2024 年 3 月 28 日のデータカットオフ時点）で、併合データの曝露期間は投与群間で同程度であり、曝露期間の中央値は 364.0 日であった。曝露期間が 12 週間未満であった被験者はわずかであった（全投与群で 3.8% ～ 4.1%）。全体として、1557 例（78.9%）が少なくとも 36 週間（累積曝露期間）にわたり治験薬の投与を受けた［10 mg 群で 524 例（79.0%）、25 mg 群で 523 例（78.9%）、プラセボ群で 510 例（78.7%）］。

表 8:　　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：試験期間、投与期間及び曝露期間（安全性解析対象集団）

Characteristics	Brensocatib 10 mg QD n (%) (n=663)	Brensocatib 25 mg QD n (%) (n=663)	Placebo n (%) (n=648)	Pooled Brensocatib n (%) (n=1326)	All Participants n (%) (n=1974)
Study duration (Days)[a]					
Mean (SD)	350.5 (86.69)	347.3 (91.77)	347.1 (93.32)	348.9 (89.25)	348.3 (90.59)
Median	392.0	392.0	392.0	392.0	392.0
Min, Max	15, 504	16, 469	9, 574	15, 504	9, 574
Exposure duration (days)[b]					
Mean (SD)	317.4 (92.55)	315.5 (95.95)	314.9 (95.22)	316.5 (94.23)	315.9 (94.54)
Median	364.0	364.0	364.0	364.0	364.0
Min, Max	1, 418	5, 402	2, 405	1, 418	1, 418
Exposure duration (patient-years)[c]	576.1	572.7	558.6	1148.8	1707.5
Categories of exposure duration, n (%)					
<12 weeks	25 (3.8)	27 (4.1)	26 (4.0)	52 (3.9)	78 (4.0)
≥12 weeks to <24 weeks	38 (5.7)	41 (6.2)	43 (6.6)	79 (6.0)	122 (6.2)
≥24 weeks to <36 weeks	76 (11.5)	72 (10.9)	69 (10.6)	148 (11.2)	217 (11.0)
≥36 weeks to ≤52 weeks	251 (37.9)	258 (38.9)	248 (38.3)	509 (38.4)	757 (38.3)
>52 weeks	273 (41.2)	265 (40.0)	262 (40.4)	538 (40.6)	800 (40.5)
Cumulative duration of exposure, n (%)					
≥12 weeks	638 (96.2)	636 (95.9)	622 (96.0)	1274 (96.1)	1896 (96.0)
≥24 weeks	600 (90.5)	595 (89.7)	579 (89.4)	1195 (90.1)	1774 (89.9)
≥36 weeks	524 (79.0)	523 (78.9)	510 (78.7)	1047 (79.0)	1557 (78.9)

Characteristics	Brensocatib 10 mg QD n (%) (n=663)	Brensocatib 25 mg QD n (%) (n=663)	Placebo n (%) (n=648)	Pooled Brensocatib n (%) (n=1326)	All Participants n (%) (n=1974)
Actual treatment duration (days)[d]					
Mean (SD)	311.6 (92.29)	309.5 (95.89)	308.7 (94.28)	310.6 (94.08)	310.0 (94.12)
Median	358.0	358.0	358.0	358.0	358.0
Min, Max	1, 418	4, 394	2, 395	1, 418	1, 418
Actual treatment duration (patient-years)[e]	565.7	561.9	547.7	1127.6	1675.2
Categories of actual treatment duration, n (%)					
<12 weeks	29 (4.4)	29 (4.4)	27 (4.2)	58 (4.4)	85 (4.3)
≥12 weeks to <24 weeks	50 (7.5)	60 (9.0)	51 (7.9)	110 (8.3)	161 (8.2)
≥24 weeks to <36 weeks	62 (9.4)	54 (8.1)	62 (9.6)	116 (8.7)	178 (9.0)
≥36 weeks to ≤52 weeks	379 (57.2)	358 (54.0)	360 (55.6)	737 (55.6)	1097 (55.6)
>52 weeks	143 (21.6)	162 (24.4)	148 (22.8)	305 (23.0)	453 (22.9)
Cumulative duration of actual treatment, n (%)					
≥12 weeks	634 (95.6)	634 (95.6)	621 (95.8)	1268 (95.6)	1889 (95.7)
≥24 weeks	584 (88.1)	574 (86.6)	570 (88.0)	1158 (87.3)	1728 (87.5)
≥36 weeks	522 (78.7)	520 (78.4)	508 (78.4)	1042 (78.6)	1550 (78.5)

Source: ISS [Table 1.4-1]
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment or overall as the denominator.
[a] Study duration (days) = date of End-of-Study visit - date of randomization + 1.
[b] Exposure duration (days) = date of last dose - date of first dose + 1.
[c] Exposure duration (patient-years) = sum of exposure duration (years) contributed by all patients.
[d] Actual treatment duration (days) = exposure duration - number of missed doses due to any reasons
[e] Actual treatment duration (patient-years) = sum of actual treatment duration (years) contributed by all patients.
Max = maximum; Min = minimum; n = number of participants; QD = once daily; SD = standard deviation.

2.1.2. 補足的なデータ

第 I 相試験における健康成人被験者（腎機能障害及び肝機能障害を有する被験者を含む）の曝露を表 6 に示す。個々の第 I 相試験における投与情報については、各試験の CSR に示す（Module 5.3）。

INS1007-211 試験では、治験薬の曝露期間は 28 日間（EOT 来院は Day 28±2 日）と計画された。曝露期間の平均値［標準偏差（SD）］は、ブレンソカチブ 10 mg 群で 28.5（1.07）日、25 mg 群で 28.9（1.55）日、40 mg 群で 28.6（1.60）日、プラセボ群で 28.4（1.14）日であった。29 例中 28 例は 27 日間以上の投与を受け、1 例は 26 日間の投与を受けた（INS1007-211 試験の CSR [Listing 16.2.6.1.1]）。

試験実施中の盲検化された INS1007-221 試験では、2024 年 3 月 28 日時点で 23 例が 10 mg 群、40 mg 群又はプラセボ群に、1：1：1 の比率で無作為に割り付けられていた。

2024 年 3 月 28 日のデータカットオフ日時点で、INS1007-301 試験から移行した 383 例及び INS1007-201 試験から移行した 28 例が EAP に登録されていた。

2.1.3. 日本人サブグループ（INS1007-301 試験）

2.1.3.1. 日本人サブグループにおける被験者の内訳

INS1007-301 試験では、国内の 34 の治験実施施設で合計 101 例の日本人被験者をスクリーニングし、そのうち 87 例を 3 つの投与群に同程度の比率で無作為化した（10 mg 群で 30 例、25 mg 群で 28 例、プラセボ群で 29 例）。日本人被験者はすべて成人の NCFBE 患者であり、青少年の患者は組み入れられなかった。

データカットオフ時点で、すべての日本人被験者が投与を完了し、4 例（4.6%）が投与終了後の追跡調査期間中であった。

投与又は試験を早期に中止した被験者の割合に、投与群間で意味のある差は認められなかった。全体で、5 例（5.7%）が治験薬投与及び試験を早期に中止した［10 mg 群で 1 例（3.3%）、25 mg 群で 2 例（7.1%）、プラセボ群で 2 例（6.9%）］。

2.1.3.2. 日本人サブグループにおける曝露

データカットオフ時点で、日本人サブグループにおける二重盲検下での総曝露期間の平均値は約 350.6 日であった（全投与群で 345.7 ～ 355.0 日）。曝露期間が 4 週間未満であった被験者はいなかった。累積曝露期間は、95.4%の被験者で 36 週間以上であった（全投与群で 93.1% ～ 96.7%）（表 9）。

表 9: INS1007-301 試験：全体集団及び日本人サブグループにおけるブレンソカチブの累積曝露量（安全性解析対象集団）

		≥12 weeks N (%)	≥24 weeks N (%)	≥36 weeks N (%)
Overall population	Brensocatib 10 mg N = 582	565 (97.1)	548 (94.2)	524 (90.0)
	Brensocatib 25 mg N = 574	557 (97.0)	538 (93.7)	523 (91.1)
	Placebo N = 563	545 (96.8)	529 (94.0)	510 (90.6)
	All Participants N = 1719	1667 (97.0)	1615 (93.9)	1557 (90.6)
Japanese subgroup	Brensocatib 10 mg N = 30	30 (100.0)	29 (96.7)	29 (96.7)
	Brensocatib 25 mg N = 28	28 (100.0)	27 (96.4)	27 (96.4)
	Placebo N = 29	29 (100.0)	28 (96.6)	27 (93.1)
	All Participants N = 87	87 (100.0)	84 (96.6)	83 (95.4)

Source: INS1007-301 / Primary Analysis [Table 16.2.6-1], J-CTD / Primary Analysis [Table 16.2.6-1].

2.2. 治験患者集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.2.1. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）

2.2.1.1. 人口統計学的特性及びベースライン特性

INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の併合集団は、より幅広い NCFBE 患者集団を代表するものと考えられた。INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の被験者の人口統計学的特性は、3 投与群で同程度であった（表 10）。全体として、被験者の平均年齢は 60.7 歳（範囲：12 ～ 85 歳）であり、75 歳以上は 20%未満（15.6%）であった。被験者は主に女性（64.8%）、白人（75.5%）であり、非ヒスパニック／ラテン系であった（71.4%）。平均 BMI は 25.41 kg/m^2 であり、約 3 分の 1（30.1%）の被験者に喫煙歴があった（表 10）。

安全性解析対象集団におけるベースラインの疾患特性は全投与群で同程度であった（表 11）。全体として、約 3 分の 1（29.6%）の被験者が過去 12 箇月間に PEx が 3 回以上生じており、25.9%が過去 24 箇月間に PEx のために入院していた。被験者の約 3 分の 1（35.3%）がベースライン時の喀痰培養で緑膿菌陽性であった。被験者の 20%未満が併存疾患として喘息（19.5%）又は COPD（15.9%）を有していたか、スクリーニング時の末梢血中好酸球数が 300/mm^3 以上であった（19.3%）。抗生物質の長期使用及び吸入ステロイドの使用は、それぞれ被験者の 24.6%及び 55.4%で報告された。気管支拡張薬投与後の%予測 1 秒量（ppFEV$_1$）の平均値は 72.8%（範囲：20% ～ 156%）であり、気管支拡張症重症度指数（BSI）スコアの平均値は 7.2（範囲：0 ～ 20）であった。

いくつかの人口統計学的サブグループ及びベースラインの疾患特性のサブグループを含む特定の集団及び状況における安全性解析については、6 項に示す。

表 10:　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Characteristics	Brensocatib 10 mg QD n (%) (n=663)	Brensocatib 25 mg QD n (%) (n=663)	Placebo n (%) (N=648)	Pooled Brensocatib n (%) (N=1326)	All Participants n (%) (N=1974)
Stratification region					
North America	103 (15.5)	110 (16.6)	101 (15.6)	213 (16.1)	314 (15.9)
Europe[b]	264 (39.8)	250 (37.7)	253 (39.0)	514 (38.8)	767 (38.9)
Japan	30 (4.5)	28 (4.2)	29 (4.5)	58 (4.4)	87 (4.4)
Rest of World	266 (40.1)	275 (41.5)	265 (40.9)	541 (40.8)	806 (40.8)
Geographic region[a]					
South America	174 (26.2)	156 (23.5)	157 (24.2)	330 (24.9)	487 (24.7)
Eastern Europe	86 (13.0)	79 (11.9)	84 (13.0)	165 (12.4)	249 (12.6)
Western Countries	257 (38.8)	250 (37.7)	241 (37.2)	507 (38.2)	748 (37.9)
Asian Countries	85 (12.8)	95 (14.3)	97 (15.0)	180 (13.6)	277 (14.0)
Oceania	61 (9.2)	83 (12.5)	69 (10.6)	144 (10.9)	213 (10.8)
Age (years)					
Mean (SD)	60.4 (15.62)	61.1 (15.43)	60.5 (15.08)	60.7 (15.52)	60.7 (15.37)
Median	64.0	65.0	64.0	65.0	65.0
Min, Max	12, 85	12, 85	12, 85	12, 85	12, 85
Age group					
12 to <18 years	17 (2.6)	16 (2.4)	8 (1.2)	33 (2.5)	41 (2.1)
18 to <65 years	322 (48.6)	295 (44.5)	328 (50.6)	617 (46.5)	945 (47.9)
≥65 years	324 (48.9)	352 (53.1)	312 (48.1)	676 (51.0)	988 (50.1)
≥18 years	646 (97.4)	647 (97.6)	640 (98.8)	1293 (97.5)	1933 (97.9)
<75 years	560 (84.5)	565 (85.2)	542 (83.6)	1125 (84.8)	1667 (84.4)
≥75 years	103 (15.5)	98 (14.8)	106 (16.4)	201 (15.2)	307 (15.6)

Characteristics	Brensocatib 10 mg QD n (%) (n=663)	Brensocatib 25 mg QD n (%) (n=663)	Placebo n (%) (N=648)	Pooled Brensocatib n (%) (N=1326)	All Participants n (%) (N=1974)
Sex					
Male	223 (33.6)	240 (36.2)	232 (35.8)	463 (34.9)	695 (35.2)
Female	440 (66.4)	423 (63.8)	416 (64.2)	863 (65.1)	1279 (64.8)
Ethnicity					
Not Hispanic or Latino	469 (70.7)	482 (72.7)	458 (70.7)	951 (71.7)	1409 (71.4)
Hispanic or Latino	179 (27.0)	167 (25.2)	170 (26.2)	346 (26.1)	516 (26.1)
Not Reported	13 (2.0)	13 (2.0)	17 (2.6)	26 (2.0)	43 (2.2)
Unknown	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.2)	6 (0.3)
Race					
American Indian or Alaska Native	8 (1.2)	6 (0.9)	9 (1.4)	14 (1.1)	23 (1.2)
Asian	68 (10.3)	69 (10.4)	77 (11.9)	137 (10.3)	214 (10.8)
Black or African American	2 (0.3)	7 (1.1)	5 (0.8)	9 (0.7)	14 (0.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	5 (0.3)
White	506 (76.3)	510 (76.9)	474 (73.1)	1016 (76.6)	1490 (75.5)
Other	15 (2.3)	14 (2.1)	11 (1.7)	29 (2.2)	40 (2.0)
Unknown	17 (2.6)	13 (2.0)	14 (2.2)	30 (2.3)	44 (2.2)
Not Reported	30 (4.5)	32 (4.8)	45 (6.9)	62 (4.7)	107 (5.4)
Multiple[c]	15 (2.3)	11 (1.7)	11 (1.7)	26 (2.0)	37 (1.9)
Height (cm) at Screening, n					
Mean (SD)	164.07 (9.853)	164.78 (9.759)	164.09 (9.428)	164.42 (9.809)	164.31 (9.684)
Median	163.00	164.00	163.00	163.45	163.00
Min, Max	140.0, 196.0	142.0, 196.0	140.0, 193.0	140.0, 196.0	140.0, 196.0
BMI (kg/m^2) at Screening					
Mean (SD)	25.54 (5.424)	25.45 (5.167)	25.22 (5.034)	25.50 (5.295)	25.41 (5.211)

Characteristics	Brensocatib 10 mg QD n (%) (n=663)	Brensocatib 25 mg QD n (%) (n=663)	Placebo n (%) (N=648)	Pooled Brensocatib n (%) (N=1326)	All Participants n (%) (N=1974)
Median	24.42	24.65	24.34	24.51	24.46
Min, Max	15.2, 53.8	14.6, 45.7	15.2, 44.8	14.6, 53.8	14.6, 53.8
Smoking status					
Former smoker	190 (28.7)	192 (29.0)	212 (32.7)	382 (28.8)	594 (30.1)
Pack Years Smoked[d]	177	181	206	358	564
Mean (SD)	15.3 (17.36)	17.7 (23.15)	16.6 (20.68)	16.5 (20.50)	16.6 (20.55)
Median	10.0	10.0	9.3	10.0	10.0
Min, Max	0.0547, 91.0828	0.0009, 133.2389	0, 143.9890	0.0009, 133.2389	0, 143.9890
Never smoked	473 (71.3)	471 (71.0)	436 (67.3)	944 (71.2)	1380 (69.9)
Current smoker	0	0	0	0	0

Source: ISS [Table 1.2.1-1].
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment or overall as the denominator.
[a] Geographic regions: South America (Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico, and Peru); Eastern Europe (Bulgaria, Greece, Hungary, Latvia, Poland, Serbia, Slovakia, Turkey, Estonia, and Lithuania); Western Countries (Austria, Belgium, Canada, Denmark, France, Germany, Ireland, Italy, Netherlands, Portugal, Spain, United Kingdom, and United States); Asian countries (Israel, Japan, Korea (the Republic of), Malaysia, Taiwan, Thailand, and Singapore); Oceania (Australia and New Zealand).
[b] Ukraine participants were excluded of all safety analyses and are not included in the Safety Analysis Set.
[c] Multiple races can be selected by each participant.
[d] Pack years smoked is calculated as: Number of pack-years = (packs smoked per day) × (years as a smoker) defining 20 cigarettes as a single pack; 1 pipe a day = 2.5 cigarettes a day; 1 cigar a day = 4 cigarettes a day; 1 joint/pipe (cannabis) a day equals to 2.5 cigarettes per day
BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; PE = pulmonary exacerbations; QD = once daily; SD = standard deviation.

表 11:　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：ベースライン特性（安全性解析対象集団）

Characteristics	Brensocatib 10 mg QD n (%) (N=663)	Brensocatib 25 mg QD n (%) (N=663)	Placebo n (%) (N=648)	Pooled Brensocatib n (%) (N=1326)	All Participants n (%) (N=1974)
PE in prior 12 months, n (%)					
<3	469 (70.7)	463 (69.8)	457 (70.5)	932 (70.3)	1389 (70.4)
≥3	194 (29.3)	200 (30.2)	191 (29.5)	394 (29.7)	585 (29.6)
Pseudomonas aeruginosa in sputum, n (%)					
Positive	230 (34.7)	238 (35.9)	228 (35.2)	468 (35.3)	696 (35.3)
Negative	433 (65.3)	425 (64.1)	420 (64.8)	858 (64.7)	1278 (64.7)
Hospitalized in prior 24 months for PE, n (%)	176 (26.5)	165 (24.9)	171 (26.4)	341 (25.7)	512 (25.9)
FEV_1, post-bronchodilator (L)					
N	659	659	647	1318	1965
Mean (SD)	1.9164 (0.7452)	1.9683 (0.8350)	1.8961 (0.7900)	1.9424 (0.7915)	1.9271 (0.7911)
Median	1.7900	1.8490	1.7700	1.8180	1.8080
Min, Max	0.430, 5.467	0.540, 5.375	0.580, 4.920	0.430, 5.467	0.430, 5.467
FEV_1, post-bronchodilator (% predicted)					
N	659	659	647	1318	1965
Mean (SD)	73.3 (23.60)	73.8 (24.43)	71.3 (22.51)	73.5 (24.01)	72.8 (23.54)
Median	74.0	74.0	71.0	74.0	73.0
Min, Max	20, 156	25, 152	22, 144	20, 156	20, 156
FEV_1 (% predicted) <50%, post-bronchodilator, n (%)					
Yes	124 (18.7)	119 (17.9)	122 (18.8)	243 (18.3)	365 (18.5)
No	535 (80.7)	540 (81.4)	525 (81.0)	1075 (81.1)	1600 (81.1)

Characteristics	Brensocatib 10 mg QD n (%) (N=663)	Brensocatib 25 mg QD n (%) (N=663)	Placebo n (%) (N=648)	Pooled Brensocatib n (%) (N=1326)	All Participants n (%) (N=1974)
Missing	4 (0.6)	4 (0.6)	1 (0.2)	8 (0.6)	9 (0.5)
History of COPD, n (%)	91 (13.7)	99 (14.9)	123 (19.0)	190 (14.3)	313 (15.9)
History of asthma, n (%)	119 (17.9)	131 (19.8)	135 (20.8)	250 (18.9)	385 (19.5)
Eosinophil count, n (%)					
<300/mm^3	530 (79.9)	538 (81.1)	515 (79.5)	1068 (80.5)	1583 (80.2)
≥300/mm^3	131 (19.8)	122 (18.4)	128 (19.8)	253 (19.1)	381 (19.3)
Missing	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.8)	5 (0.4)	10 (0.5)
CT scan confirmation of bronchiectasis, n (%)					
Yes	663 (100.0)	663 (100.0)	648 (100.0)	1326 (100.0)	1974 (100.0)
Use of inhaled steroids, n (%)	352 (53.1)	352 (53.1)	389 (60.0)	704 (53.1)	1093 (55.4)
Chronic use of antibiotics, n (%)					
Number of participants taking antibiotics	159 (24.0)	175 (26.4)	151 (23.3)	334 (25.2)	485 (24.6)
Inhaled; Other	2 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.2)	5 (0.4)	6 (0.3)
Macrolides; Inhaled	16 (2.4)	16 (2.4)	17 (2.6)	32 (2.4)	49 (2.5)
Macrolides; Inhaled; Other	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)
Macrolides; Other	4 (0.6)	3 (0.5)	5 (0.8)	7 (0.5)	12 (0.6)
Macrolides	96 (14.5)	110 (16.6)	93 (14.4)	206 (15.5)	299 (15.1)
Inhaled	27 (4.1)	26 (3.9)	21 (3.2)	53 (4.0)	74 (3.7)
Other	13 (2.0)	16 (2.4)	13 (2.0)	29 (2.2)	42 (2.1)
BSI[a], n	659	659	647	1318	1965
Mean (SD)	7.2 (3.63)	7.2 (3.72)	7.2 (3.69)	7.2 (3.67)	7.2 (3.68)

Characteristics	Brensocatib 10 mg QD n (%) (N=663)	Brensocatib 25 mg QD n (%) (N=663)	Placebo n (%) (N=648)	Pooled Brensocatib n (%) (N=1326)	All Participants n (%) (N=1974)
Median	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Min, Max	1, 20	0, 19	0, 18	0, 20	0, 20
BSI score categories, n (%)[a]					
≤4	155 (23.4)	174 (26.2)	165 (25.5)	329 (24.8)	494 (25.0)
5-8	303 (45.7)	267 (40.3)	260 (40.1)	570 (43.0)	830 (42.0)
≥9	201 (30.3)	218 (32.9)	222 (34.3)	419 (31.6)	641 (32.5)
Missing	4 (0.6)	4 (0.6)	1 (0.2)	8 (0.6)	9 (0.5)
QoL-B respiratory symptoms domain score (adults), n	549	551	542	1100	1642
Mean (SD)	59.34 (17.132)	61.73 (17.243)	59.67 (16.716)	60.54 (17.221)	60.25 (17.056)
Median	59.26	62.96	59.26	62.96	61.11
Min, Max	11.1, 100.0	3.7, 100.0	7.4, 96.3	3.7, 100.0	3.7, 100.0

Source: ISS [Table 1.2.1-2].
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment or overall as the denominator.
Chronic use of antibiotics, History of chronic obstructive pulmonary disease and history of asthma were identified through coded terms defined in the statistical analysis plan for ISS.
For derivation of ‘Chronic use of antibiotics’ for Study INS1007-201 participants, dates of respective concomitant medications are used. In case of missing start date the value of this variable is set to missing
For pulmonary function tests, baseline is the most recent non-missing assessment determined as best effort prior to the first dose of the investigational product. Otherwise, baseline is the most recent non-missing value prior to the first dose of the investigational product.
[a] The BSI score is re-calculated programmatically for Study INS1007-301 and calculated for Study INS1007-201 in the same way.
BSI = bronchiectasis severity index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CRF = case report form; CT = computed tomography; ISS = integrated summary of safety; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; Max = maximum; Min = minimum; PE = pulmonary exacerbations; QD = once daily; QoL-B = quality of life questionnaire - bronchiectasis; SD = standard deviation.

2.2.1.2. 病歴

多くみられた病歴の PT（いずれかの投与群で 10%以上）は、高血圧（33.3%）、胃食道逆流性疾患（19.7%）、喘息（19.5%）、慢性閉塞性肺疾患（11.3%）及び骨粗鬆症（9.8%）であり、投与群間で意味のある差は認められなかった（ISS [Table 1.2.2-1]）。なお、ベースラインの疾患特性（表 11）に示した COPD の病歴を有する被験者の割合（15.9%）は、コーディングの違いによりわずかに異なる［ISS SAP によると、ベースラインの COPD の病歴には、PT「慢性閉塞性肺疾患」のほか、いくつかの PT のグループが含まれていた（ISS SAP [Appendix 2]）］。

2.2.1.3. 前治療薬及び併用薬

すべての薬剤を WHO-DD（2024 年 3 月版）を用いてコード化した。

前治療薬

前治療薬は、治験薬の初回投与前に開始された薬剤と定義した。ほとんどの被験者（99.4%）が治験薬の初回投与前に前治療を受けていた（ISS [Table 1.3-1]）。解剖治療化学分類（ATC）レベル別の前治療薬を ISS [Table 1.3-1]に要約した。

薬剤群別で多く使用されていた治療薬（全被験者の 5.0%以上）は、吸入ステロイド（60.8%）、長時間作用性 β2 アドレナリン受容体作動薬（48.0%）、長時間作用性ムスカリン受容体作動薬（15.6%）及びカルボシステイン又は N-アセチルシステイン（7.2%）であった。抗生物質は、ブレンソカチブ 10 mg 群、25 mg 群及びプラセボ群の被験者のそれぞれ 90.8%、89.9%及び 88.9%で使用されていた。多く使用された抗生物質は、フルオロキノロン（52.7%）、ペニシリン（38.9%）及びマクロライド（38.7%）であった。プラセボ群と比較して、10 mg 群及び 25 mg 群では、吸入ステロイド及び長時間作用性 β2 アドレナリン受容体作動薬を使用している被験者の割合は低かった（吸入ステロイド：65.7%対 57.9%及び 58.8% 、長時間作用性 β2 アドレナリン受容体作動薬：52.0%対 47.2%及び 44.8%）（ISS [Table 1.3-1a]）。

併用薬

併用薬は、治験薬の初回投与から最終投与の 28 日後までに使用された薬剤（投与中の薬剤）、又は治験薬の初回投与前に開始され初回投与後も継続された薬剤（ベースライン時の薬剤）と定義された。大半の被験者（99.4%）が併用薬を使用していた（ISS [Table 1.3-2]）。ATC レベル別の併用薬を ISS [Table 1.3-2]に要約した。

- ベースライン時の薬剤：薬剤群別に、治験薬投与開始前に開始された併用薬で多く使用されていた薬剤（全被験者の 5.0%以上）は、吸入ステロイド（59.0%）（この割合は、ベースライン時の人口統計学的特性（表 11）で報告された 55.4%の割合とは、コーディングの違いによりわずかに異なる。詳細は ISS SAP [Appendix 2]参照）、長時間作用性 β2 アドレナリン受容体作動薬（46.9%）、長時間作用性ムスカリン受容体作動薬（15.1%）及びカルボシステイン又は N-アセチルシステイン（6.1%）であった。抗生物質は、10 mg 群、25 mg 群及びプラセボ群の被験者のそれぞれ 25.6%、27.1%及び 24.2%で使用されていた。ベースライン時に多く使用されていた抗生物質は、マク

ロライド（18.5%）及び吸入抗生物質（6.8%）であった。プラセボ群と比較して、10 mg 群及び 25 mg 群の被験者では、吸入ステロイド及び長時間作用性 β2 アドレナリン受容体作動薬の使用頻度は低かった（吸入ステロイド：64.2%対 56.1%及び 56.9%、長時間作用性 β2 アドレナリン受容体作動薬：51.1%対 46.3%及び 43.4%）（ISS [Table 1.3-1b]）。

- 治験薬投与中の併用薬：薬剤群別に、治験薬投与期間中に開始された併用薬で多く使用されていた薬剤（全被験者の 5.0%以上）は、吸入ステロイド（21.2%）、長時間作用性 β2 アドレナリン受容体作動薬（7.0%）及びカルボシステイン又は N-アセチルシステイン（5.0%）であった。抗生物質は、10 mg 群、25 mg 群及びプラセボ群の被験者のそれぞれ 63.7%、65.8%及び 72.7%で使用されていた。多く使用された抗生物質は、フルオロキノロン（10 mg 群で 33.6%、25 mg 群で 34.5%、プラセボ群で 37.0%）及びペニシリン（28.2%、25.3%、29.6%）などの経口抗生物質で、次いでマクロライド（17.0%、17.2%、18.5%）、セファロスポリン（8.9%、10.6%、10.6%）であった。全体として、すべてのカテゴリーの抗生物質について、プラセボ群と比較して 10 mg 群及び 25 mg 群で治験薬投与中に使用されていた割合が低かった（ISS [Table 1.3-2a]）。

2.2.2. 補足的な試験

第 I 相試験のすべての人口統計学的特性及びベースライン特性については、それぞれの CSR に示す（Module 5.3）。

INS1007-211 試験では、人口統計学的特性及びベースライン特性は、成人 CF 患者集団と一致していた（Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2021）。ベースライン時の年齢中央値は 36.0 歳であり、試験対象集団の 72.4%が 30 歳以上であった。男性被験者は本集団の 62.1%を占めた。BMI の中央値は 23.6 kg/m^2 であった。$ppFEV_1$ の平均値（SD）は 64.9（9.94）%であった。被験者の合計 75.9%が膵酵素補充療法を受け、被験者の約半数［29 例中 17 例（58.6%）］がベースライン時に抗生物質の長期投与を受けていた。

嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子（CFTR）調節薬を層別化しベースライン特性を評価したところ、人口統計学的特性は、CFTR 調節薬の有無にかかわらず被験者間で類似していたが、例外として、調節薬を使用していない被験者では CFTR 調節薬を使用している被験者よりも $ppFEV_1$ が高く（平均値はそれぞれ 73.1%、61.6%）、CFTR 調節薬を使用している被験者では調節薬層を使用していない被験者よりも膵酵素補充療法の使用率［それぞれ 21 例中 17 例（81.0%）、8 例中 5 例（62.5%）］と、安定した CF に対する抗生物質の投与率が高かった［それぞれ 21 例中 13 例（61.9%）、8 例中 4 例（50.0%）］。

完全な人口統計学的特性及びベースラインの特性については、CSR（INS1007-211 試験の CSR [Table 5]）に示す。

第 II 相 INS1007-221 試験は実施中であり、2024 年 3 月 28 日のデータカットオフ時点で人口統計学的データは得られていない。INS1007-301 試験又は INS1007-201 試験のいずれかを完了した

被験者が参加可能な EAP の人口統計学的データについては、EAP の報告書 [Brensocatib Interim Report of Safety Information]に示す。

2.2.3. 日本人サブグループ（INS1007-301 試験）

全体集団及び日本人サブグループの人口統計学的特性及びその他のベースライン特性の要約を示す（表 12）。

日本人被験者の平均年齢（SD）は 66.4 歳（11.85）であり、75 歳以上は約 29.9%であった。被験者は女性の割合の方が大きかった（56.3%）。平均 BMI は 21.51 kg/m^2 であり、37.9%に喫煙歴があった。

BSI スコアの平均値（SD）は 8.2（4.12）であった。39.1%の被験者が過去 12 箇月間に PEx が 3 回以上生じており、31.0%が過去 24 箇月間に PEx のために入院していた。被験者の 47.1%がベースライン時の喀痰培養で緑膿菌陽性であり、17.2%でスクリーニング時の末梢血中好酸球数が 300/mm^3 以上であった。併存疾患として喘息（17.2%）又は COPD（5.7%）を有していた被験者は 20%未満であった。気管支拡張薬投与後の $ppFEV_1$ の平均値（SD）は 89.5%（25.52）、QOL に関する質問票-気管支拡張症（QOL-B）呼吸器症状ドメインスコアの平均値（SD）は 62.56（15.546）、気管支拡張症-コンピュータ断層撮影スコアの平均値（SD）は 10.7（3.36）であった。抗生物質の長期投与は被験者の 78.2%で行われ（全例がマクロライドを使用）、吸入ステロイドを使用していた被験者は 21.8%であった。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性について、日本人サブグループの 10 mg 群、25 mg 群及びプラセボ群の間では概ねバランスがとれており、全体集団と日本人サブグループでも同様であった。

表 12: INS1007-301 試験：全体集団及び日本人サブグループにおける人口統計学的特性及びその他のベースライン特性の要約（安全性解析対象集団）

	Overall				Japanese Subgroup			
	Brensocatib 10 mg QD N = 582	**Brensocatib 25 mg QD N = 574**	**Placebo N = 563**	**All Participants N = 1719**	**Brensocatib 10 mg QD N = 30**	**Brensocatib 25 mg QD N = 28**	**Placebo N = 29**	**All Participants N = 87**
Age, mean ± SD, years	59.8 ± 15.94	60.7 ± 15.79	60.0 ± 15.44	60.2 ± 15.72	66.9 ± 13.69	68.0 ± 10.70	64.3 ± 10.91	66.4 ± 11.85
Age ≥75 years, n (%)	83 (14.3)	84 (14.6)	93 (16.5)	260 (15.1)	12 (40.0)	9 (32.1)	5 (17.2)	26 (29.9)
Female sex, n (%)	384 (66.0)	359 (62.5)	362 (64.3)	1105 (64.3)	17 (56.7)	14 (50.0)	18 (62.1)	49 (56.3)
BMI, mean ± SD, kg/m2	25.48 ± 5.425	25.38 ± 5.130	25.13 ± 4.929	25.33 ± 5.167	21.56 ± 1.878	21.84 ± 2.844	21.12 ± 3.622	21.51 ± 2.844
Chronic antibiotic use, n (%)	146 (25.1)	154 (26.8)	133 (23.6)	433 (25.2)	24 (80.0)	21 (75.0)	23 (79.3)	68 (78.2)
Macrolides	110 (18.9)	114 (19.9)	105 (18.7)	329 (19.1)	24 (80.0)	21 (75.0)	23 (79.3)	68 (78.2)
Use of inhaled steroids, n (%)	323 (55.5)	323 (56.3)	352 (62.5)	998 (58.1)	3 (10.0)	9 (32.1)	7 (24.1)	19 (21.8)
Pseudomonas aeruginosa, in sputum (positive) n (%)	202 (34.7)	205 (35.7)	199 (35.3)	606 (35.3)	14 (46.7)	13 (46.4)	14 (48.3)	41 (47.1)
≥3 exacerbations in previous 12 months, n (%)	171 (29.4)	163 (28.4)	167 (29.7)	501 (29.1)	12 (40.0)	10 (35.7)	12 (41.4)	34 (39.1)
BSI, mean (SD)	7.1 (3.49)	7.1 (3.62)	7.1 (3.61)	7.1 (3.57)	7.9 (4.38)	8.3 (3.97)	8.4 (4.09)	8.2 (4.12)
Post-bronchodilator % predicted FEV1, mean (SD)	74.3 (23.38)	74.4 (24.60)	71.9 (22.23)	73.5 (23.44)	90.3 (18.56)	98.9 (29.22)	79.6 (25.10)	89.5 (25.52)
Blood eosinophil count ≥300/mm3, n (%)	115 (19.8)	111 (19.3)	106 (18.8)	332 (19.3)	6 (20.0)	7 (25.0)	2 (6.9)	15 (17.2)
History of COPD, n (%)	77 (13.2)	83 (14.5)	102 (18.1)	262 (15.2)	4 (13.3)	0	1 (3.4)	5 (5.7)
History of asthma, n (%)	101 (17.4)	109 (19.0)	111 (19.7)	321 (18.7)	2 (6.7)	9 (32.1)	4 (13.8)	15 (17.2)
History of smoking, n (%)	163 (28.0)	163 (28.4)	183 (32.5)	509 (29.6)	9 (30.0)	9 (32.1)	15 (51.7)	33 (37.9)
QOL-B RSS* (adults), mean (SD)	59.83 (16.955)	61.86 (17.212)	60.03 (16.810)	60.58 (17.008)	61.98 (19.427)	64.42 (14.409)	61.33 (11.931)	62.56 (15.546)

	Overall				Japanese Subgroup			
	Brensocatib 10 mg QD N = 582	**Brensocatib 25 mg QD N = 574**	**Placebo N = 563**	**All Participants N = 1719**	**Brensocatib 10 mg QD N = 30**	**Brensocatib 25 mg QD N = 28**	**Placebo N = 29**	**All Participants N = 87**
BE-CT score Mean (SD)	9.3 (3.27)	9.2 (3.08)	9.4 (3.39)	9.3 (3.25)	10.7 (3.58)	10.3 (2.58)	11.0 (3.84)	10.7 (3.36)

Source: INS1007-301 / Primary Analysis [Table 16.2.4.1-1b], [Table 16.2.4.1-4b], J-CTD / Primary Analysis [Table 16.2.4.1-1], [Table 16.2.4.1-2].
*: QOL-B Respiratory Symptoms Domain Score

3. 有害事象

3.1. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）

以下の安全性解析には、すべての有害事象及び臨床検査値に関連した有害事象の評価が含まれる。いずれの表においても、被験者は記録された最も重い重症度の TEAE 用語あたり 1 回のみ計数されている。本モジュールに要約する有害事象は、特に記載のない限り TEAE である。併合した INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験における TEAE の定義を 1.5.1 項に示す。

3.1.1. 治験薬投与下で発現した有害事象の要約

TEAE が発現した被験者の割合は全投与群で同程度であった。［ブレンソカチブ 10 mg 群で 527 例（79.5%）、25 mg 群で 514 例（77.5%）、プラセボ群で 515 例（79.5%）］（表 13）。治験薬と関連のある TEAE は、10 mg 群で 110 例（16.6%）、25 mg 群で 122 例（18.4%）及びプラセボ群で 108 例（16.7%）に発現した（3.1.2 項）。

SAE が発現した被験者の割合は、10 mg 群で 112 例（16.9%）、25 mg 群で 107 例（16.1%）、プラセボ群で 127 例（19.6%）であった（3.1.4 項）。合計 15 例に死亡に至った TEAE が発現したが、いずれも治験薬との関連はなかった［10 mg 群で 3 例（0.5%）、25 mg 群で 5 例（0.8%）、プラセボ群で 7 例（1.1%）］（3.1.3 項）。治験薬の投与中止又は試験中止に至った TEAE の発現率は低く（いずれの投与群でも 5%未満）、全投与群で同程度であった（3.1.5.1 項）。

AESI の全体の発現率は、全投与群で概ね低かった（表 13）。AESI のカテゴリーのうち、過角化はプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群でより高頻度に治験担当医師からの報告があり、用量依存性が示された［10 mg 群で 20 例（3.0%）、25 mg 群で 38 例（5.7%）、プラセボ群で 14 例（2.2%）］（表 13 及び 3.1.5.2 項）。過角化を CMQ 用語（CMQ 用語の定義については、1.4.3.1 項を参照のこと）を用いて評価したところ、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群でより高頻度に発現し、用量依存性が示された［10 mg 群で 29 例（4.4%）、25 mg 群で 39 例（5.9%）、プラセボ群で 20 例（3.1%）］（表 13 及び 3.1.5.2 項）。

表 13:　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：治験薬投与下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Brensocatib 10 mg QD (N=663)		Brensocatib 25 mg QD (N=663)		Pooled Brensocatib (N=1326)		Placebo (N=648)	
Characteristics	**n (%)**	**EAIR**	**n (%)**	**EAIR**	**n (%)**	**EAIR**	**n (%)**	**EAIR**
Any TEAE	527 (79.5)	204.482	514 (77.5)	206.401	1041 (78.5)	205.425	515 (79.5)	219.686
Related TEAE	110 (16.6)	19.737	122 (18.4)	22.211	232 (17.5)	20.965	108 (16.7)	19.853
Serious TEAE	112 (16.9)	19.810	107 (16.1)	19.027	219 (16.5)	19.420	127 (19.6)	23.436
Serious related TEAE	3 (0.5)	0.483	1 (0.2)	0.162	4 (0.3)	0.322	5 (0.8)	0.829
TEAE resulting in Death	3 (0.5)	0.482	5 (0.8)	0.808	8 (0.6)	0.645	7 (1.1)	1.159
TEAE leading to study treatment withdrawal	31 (4.7)	5.010	28 (4.2)	4.549	59 (4.4)	4.780	32 (4.9)	5.328
TEAE leading to study withdrawal	17 (2.6)	2.739	20 (3.0)	3.240	37 (2.8)	2.988	19 (2.9)	3.154
TEAE of special interest (investigator assessment)	59 (8.9)	9.947	79 (11.9)	13.658	138 (10.4)	11.779	66 (10.2)	11.486
Hyperkeratosis (investigator assessment)	20 (3.0)	3.273	38 (5.7)	6.319	58 (4.4)	4.784	14 (2.2)	2.339
Periodontal/gingival (investigator assessment)	21 (3.2)	3.427	21 (3.2)	3.447	42 (3.2)	3.437	18 (2.8)	3.027
Pneumonia	24 (3.6)	3.921	32 (4.8)	5.322	56 (4.2)	4.615	37 (5.7)	6.287
TEAE of special interest (CMQ term)	64 (9.7)	10.985	65 (9.8)	11.177	129 (9.7)	11.081	56 (8.6)	9.853
Hyperkeratosis (CMQ term)	29 (4.4)	4.809	39 (5.9)	6.524	68 (5.1)	5.663	20 (3.1)	3.382
Periodontal/gingival (CMQ term)	39 (5.9)	6.503	35 (5.3)	5.846	74 (5.6)	6.174	38 (5.9)	6.547

Source: ISS [Table 1.5.1-1].
EAIR = 100 x [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-year = sum of total time (year) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study drug + 1)/365.25
Participants without events for StudyINS1007-201: [minimum (date of last dose of study drug + 30, EOS date) - date of first dose of study drug + 1]/365.25
Participants without events for Study INS1007-301: [minimum (date of last dose of study drug + 28, EOS date) - date of first dose of study drug + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants with two or more AEs are counted once.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator. Related is defined as possibly, probably, or definitely related to study drug.
AE = adverse event; CMQ = Customized MedDRA Query; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; n = number of participants experiencing events; TEAE = treatment emergent adverse event; QD = once daily.

3.1.2. 治験薬投与下で発現した有害事象

全体として、ブレンソカチブ 10 mg の投与を受けた被験者の 79.5%、25 mg の投与を受けた被験者の 77.5%、プラセボの投与を受けた被験者の 79.5%に 1 件以上の TEAE が発現した。いずれかの投与群で被験者の 1%以上に発現した TEAE の SOC 及び PT 別の概要を表 14 に示す。TEAE の SOC 及び PT 別の説明を 3.1.2.1 項に示す。

高頻度に発現した TEAE（いずれかの投与群で被験者の 1.0%以上に発現した PT 別）の SOC は、「感染症および寄生虫症」（10 mg 群で 51.0%、25 mg 群で 50.4%、プラセボ群で 52.0%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（29.3%、28.5%、31.3%）、「胃腸障害」（25.3%、22.3%、27.2%）、「皮膚および皮下組織障害」（16.9%、21.4%、16,4%）、「筋骨格系および結合組織障害」（16.0%、14.2%、19.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（14.2%、15.4%、15.3%）、「神経系障害」（13.7%、15.7%、13.0%）、「傷害、中毒および処置合併症」（10.7%、11.0%、11.3%）、「臨床検査」（7.2%、7.4%、9.6%）、「血管障害」（7.5%、3.8%、5.2%）、「代謝および栄養障害」（6.0%、5.1%、6.2%）、「心臓障害」（3.8%、4.5%、3.5%）、「耳および迷路障害」（2.6%、3.5%、4.3%）、「精神障害」（3.3%、2.7%、3.5%）、並びに「免疫系障害」（2.6%、1.8%、1.7%）であった（表 14）。

併合データで高頻度に発現した PT 別の TEAE（いずれかのブレンソカチブ群で 5%超）は、COVID-19［10 mg 群で 92 例（13.9%）、25 mg 群で 120 例（18.1%）、プラセボで群 89 例（13.7%）］、頭痛［47 例（7.1%）、61 例（9.2%）、42 例（6.5%）］、咳嗽［56 例（8.4%）、47 例（7.1%）、46 例（7.1%）］、気管支拡張症［49 例（7.4%）、49 例（7.4%）、67 例（10.3%）］、上咽頭炎［49 例（7.4%）、38 例（5.7%）、46 例（7.1%）］であった（表 14）。

いずれかのブレンソカチブ群で被験者の 2.0%以上に発現し、プラセボ群との差が 1.0%以上であった TEAE を、表 15 に要約した。プラセボ群と比較して高頻度に発現した TEAE の多くは、非重篤で軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止又は投与中止には至らなかった（ISS [Table 1.5.1-1a]）。この TEAE 群は副作用の評価の根拠となったものであり、3.4 項で考察した。表 15 の TEAE（ブレンソカチブ群のいずれかで被験者の 2%以上に発現し、プラセボ群より 1%以上高い）のうち、10 mg 群及びプラセボ群よりも 25 mg 群で高頻度に発現した TEAE は、COVID-19［10 mg 群で 92 例（13.9%）、25 mg 群で 120 例（18.1%）、プラセボ群で 89 例（13.7%）］、頭痛［47 例（7.1%）、61 例（9.2%）、42 例（6.5%）］、発疹［19 例（2.9%）、27 例（4.1%）、15 例（2.3%）］、皮膚乾燥［11 例（1.7%）、20 例（3.0%）、11 例（1.7%）］、及び過角化［8 例（1.2%）、16 例（2.4%）、4 例（0.6%）］であった。しかし、ブレンソカチブの両用量群間で観察された差は小さく、これらの PT では、ほとんどの事象は軽度から中等度であり、死亡に至ったものはなく、試験中止又は投与中止に至った TEAE の発現率はブレンソカチブの両用量群で低かった（ISS [Table 1.5.1-2a]、[Table 1.5.1-4]、[Table 1.5.1-2c]、[Table 1.5.1-2d]及び[Table 1.5.1-2f]）。

さらに、用量依存性が認められ、かつ、差の程度に関わらずプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高頻度に発現したその他の PT については、重症度、重篤性及び因果関係に基づいて評価した。関連する事象については、3.1.2.1 項に示す。

曝露期間（人時間）で補正した TEAE の解析でも同様の結果が示された（表 14）。

治験担当医師による TEAE の重症度及び治験薬との関連性を 3.1.2.2 項及び 3.1.2.3 項に要約した。被験者別及び試験別の一覧表を、INS1007-301 試験の CSR [Listing 16.2.8.1-2a]及び INS1007-201 試験の CSR [Listing 16.2.7.1]に示す。

表 14: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：いずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10 mg QD (N=663)		Brensocatib 25 mg QD (N=663)		Pooled Brensocatib (N=1326)		Placebo (N=648)	
	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR
1件以上の該当する事象が発現した被験者	527 (79.5)	204.482	514 (77.5)	206.401	1041 (78.5)	205.425	515 (79.5)	219.686
感染症および寄生虫症	**338 (51.0)**	**79.752**	**334 (50.4)**	**78.960**	**672 (50.7)**	**79.356**	**337 (52.0)**	**83.978**
COVID-19	92 (13.9)	16.078	120 (18.1)	21.626	212 (16.0)	18.809	89 (13.7)	16.051
上咽頭炎	49 (7.4)	8.247	38 (5.7)	6.374	87 (6.6)	7.309	46 (7.1)	7.955
尿路感染	30 (4.5)	4.946	35 (5.3)	5.851	65 (4.9)	5.395	37 (5.7)	6.356
副鼻腔炎	33 (5.0)	5.442	29 (4.4)	4.819	62 (4.7)	5.132	34 (5.2)	5.820
上気道感染	29 (4.4)	4.778	25 (3.8)	4.125	54 (4.1)	4.452	20 (3.1)	3.377
肺炎	26 (3.9)	4.251	27 (4.1)	4.469	53 (4.0)	4.360	31 (4.8)	5.239
インフルエンザ	27 (4.1)	4.444	10 (1.5)	1.623	37 (2.8)	3.024	26 (4.0)	4.406
気管支炎	9 (1.4)	1.452	9 (1.4)	1.465	18 (1.4)	1.458	15 (2.3)	2.526
胃腸炎	10 (1.5)	1.619	8 (1.2)	1.306	18 (1.4)	1.463	3 (0.5)	0.497
口腔カンジダ症	11 (1.7)	1.784	7 (1.1)	1.139	18 (1.4)	1.462	6 (0.9)	0.999
鼻炎	10 (1.5)	1.621	7 (1.1)	1.135	17 (1.3)	1.378	7 (1.1)	1.166
ウイルス感染	8 (1.2)	1.296	8 (1.2)	1.301	16 (1.2)	1.299	8 (1.2)	1.338
急性副鼻腔炎	9 (1.4)	1.454	6 (0.9)	0.976	15 (1.1)	1.215	4 (0.6)	0.665
帯状疱疹	4 (0.6)	0.646	11 (1.7)	1.796	15 (1.1)	1.218	7 (1.1)	1.164
結膜炎	6 (0.9)	0.970	8 (1.2)	1.300	14 (1.1)	1.134	4 (0.6)	0.664
咽頭炎	7 (1.1)	1.131	6 (0.9)	0.974	13 (1.0)	1.053	5 (0.8)	0.831

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10 mg QD (N=663)		Brensocatib 25 mg QD (N=663)		Pooled Brensocatib (N=1326)		Placebo (N=648)	
	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR
耳感染	8 (1.2)	1.290	3 (0.5)	0.485	11 (0.8)	0.888	6 (0.9)	1.000
感染による気管支拡張症の増悪	5 (0.8)	0.805	4 (0.6)	0.648	9 (0.7)	0.727	9 (1.4)	1.495
シュードモナス感染	3 (0.5)	0.483	5 (0.8)	0.811	8 (0.6)	0.646	9 (1.4)	1.500
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**194 (29.3)**	**37.558**	**189 (28.5)**	**36.805**	**383 (28.9)**	**37.183**	**203 (31.3)**	**41.752**
咳嗽	56 (8.4)	9.469	47 (7.1)	7.867	103 (7.8)	8.664	46 (7.1)	7.923
気管支拡張症	49 (7.4)	8.253	49 (7.4)	8.299	98 (7.4)	8.276	67 (10.3)	11.837
喀血	25 (3.8)	4.094	19 (2.9)	3.118	44 (3.3)	3.607	28 (4.3)	4.778
呼吸困難	19 (2.9)	3.097	24 (3.6)	3.958	43 (3.2)	3.525	24 (3.7)	4.073
喀痰増加	19 (2.9)	3.095	20 (3.0)	3.269	39 (2.9)	3.182	16 (2.5)	2.677
口腔咽頭痛	14 (2.1)	2.268	15 (2.3)	2.462	29 (2.2)	2.364	11 (1.7)	1.844
アレルギー性鼻炎	8 (1.2)	1.293	8 (1.2)	1.304	16 (1.2)	1.298	6 (0.9)	0.999
喘鳴	6 (0.9)	0.967	7 (1.1)	1.138	13 (1.0)	1.052	6 (0.9)	1.000
鼻出血	4 (0.6)	0.645	8 (1.2)	1.301	12 (0.9)	0.972	4 (0.6)	0.664
鼻漏	5 (0.8)	0.807	7 (1.1)	1.139	12 (0.9)	0.973	17 (2.6)	2.865
湿性咳嗽	7 (1.1)	1.128	2 (0.3)	0.323	9 (0.7)	0.726	10 (1.5)	1.675
胃腸障害	**168 (25.3)**	**32.207**	**148 (22.3)**	**28.340**	**316 (23.8)**	**30.272**	**176 (27.2)**	**35.375**
下痢	31 (4.7)	5.118	24 (3.6)	3.965	55 (4.1)	4.541	36 (5.6)	6.193
悪心	15 (2.3)	2.451	13 (2.0)	2.130	28 (2.1)	2.291	25 (3.9)	4.251
便秘	15 (2.3)	2.451	11 (1.7)	1.797	26 (2.0)	2.124	15 (2.3)	2.518
腹痛	11 (1.7)	1.787	8 (1.2)	1.303	19 (1.4)	1.545	10 (1.5)	1.678

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10 mg QD (N=663)		Brensocatib 25 mg QD (N=663)		Pooled Brensocatib (N=1326)		Placebo (N=648)	
	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR
胃食道逆流性疾患	7 (1.1)	1.132	11 (1.7)	1.796	18 (1.4)	1.462	9 (1.4)	1.501
歯肉障害	10 (1.5)	1.624	8 (1.2)	1.304	18 (1.4)	1.464	9 (1.4)	1.507
歯肉痛	8 (1.2)	1.294	9 (1.4)	1.469	17 (1.3)	1.381	13 (2.0)	2.183
嘔吐	7 (1.1)	1.132	9 (1.4)	1.464	16 (1.2)	1.298	14 (2.2)	2.344
歯痛	5 (0.8)	0.808	10 (1.5)	1.630	15 (1.1)	1.217	7 (1.1)	1.166
上腹部痛	9 (1.4)	1.457	3 (0.5)	0.487	12 (0.9)	0.972	9 (1.4)	1.501
消化不良	9 (1.4)	1.460	3 (0.5)	0.486	12 (0.9)	0.972	9 (1.4)	1.506
歯肉出血	9 (1.4)	1.461	3 (0.5)	0.487	12 (0.9)	0.974	4 (0.6)	0.666
口内乾燥	5 (0.8)	0.809	5 (0.8)	0.814	10 (0.8)	0.811	9 (1.4)	1.504
齲歯	5 (0.8)	0.807	2 (0.3)	0.324	7 (0.5)	0.566	9 (1.4)	1.501
皮膚および皮下組織障害	**112 (16.9)**	**20.131**	**142 (21.4)**	**26.699**	**254 (19.2)**	**23.341**	**106 (16.4)**	**19.751**
発疹	19 (2.9)	3.102	27 (4.1)	4.467	46 (3.5)	3.780	15 (2.3)	2.519
皮膚乾燥	11 (1.7)	1.788	20 (3.0)	3.298	31 (2.3)	2.537	11 (1.7)	1.844
過角化	8 (1.2)	1.296	16 (2.4)	2.628	24 (1.8)	1.957	4 (0.6)	0.665
湿疹	11 (1.7)	1.792	11 (1.7)	1.794	22 (1.7)	1.793	8 (1.2)	1.338
そう痒症	11 (1.7)	1.784	11 (1.7)	1.793	22 (1.7)	1.789	13 (2.0)	2.190
脱毛症	7 (1.1)	1.133	8 (1.2)	1.302	15 (1.1)	1.217	3 (0.5)	0.498
皮膚剥脱	8 (1.2)	1.296	7 (1.1)	1.138	15 (1.1)	1.217	0	--
皮膚炎	6 (0.9)	0.970	8 (1.2)	1.302	14 (1.1)	1.135	1 (0.2)	0.166
紅斑	8 (1.2)	1.292	5 (0.8)	0.812	13 (1.0)	1.053	4 (0.6)	0.665

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10 mg QD (N=663)		Brensocatib 25 mg QD (N=663)		Pooled Brensocatib (N=1326)		Placebo (N=648)	
	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR
皮膚病変	4 (0.6)	0.644	9 (1.4)	1.464	13 (1.0)	1.052	6 (0.9)	1.000
蕁麻疹	1 (0.2)	0.161	11 (1.7)	1.798	12 (0.9)	0.972	3 (0.5)	0.498
筋骨格系および結合組織障害	**106 (16.0)**	**18.921**	**94 (14.2)**	**16.552**	**200 (15.1)**	**17.729**	**127 (19.6)**	**23.853**
関節痛	31 (4.7)	5.130	19 (2.9)	3.120	50 (3.8)	4.121	24 (3.7)	4.062
背部痛	14 (2.1)	2.278	19 (2.9)	3.122	33 (2.5)	2.698	38 (5.9)	6.528
四肢痛	15 (2.3)	2.442	9 (1.4)	1.466	24 (1.8)	1.954	20 (3.1)	3.359
筋肉痛	6 (0.9)	0.971	9 (1.4)	1.468	15 (1.1)	1.219	9 (1.4)	1.506
筋痙縮	6 (0.9)	0.968	7 (1.1)	1.137	13 (1.0)	1.053	6 (0.9)	0.999
変形性関節症	4 (0.6)	0.645	8 (1.2)	1.303	12 (0.9)	0.972	7 (1.1)	1.164
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	0.161	3 (0.5)	0.486	4 (0.3)	0.323	7 (1.1)	1.165
一般・全身障害および投与部位の状態	**94 (14.2)**	**16.534**	**102 (15.4)**	**18.275**	**196 (14.8)**	**17.397**	**99 (15.3)**	**18.385**
発熱	28 (4.2)	4.605	30 (4.5)	4.972	58 (4.4)	4.788	27 (4.2)	4.605
疲労	22 (3.3)	3.606	29 (4.4)	4.811	51 (3.8)	4.205	27 (4.2)	4.614
非心臓性胸痛	12 (1.8)	1.949	10 (1.5)	1.633	22 (1.7)	1.792	13 (2.0)	2.186
無力症	8 (1.2)	1.299	8 (1.2)	1.301	16 (1.2)	1.300	8 (1.2)	1.338
倦怠感	8 (1.2)	1.295	7 (1.1)	1.136	15 (1.1)	1.216	4 (0.6)	0.665
胸部不快感	6 (0.9)	0.969	7 (1.1)	1.138	13 (1.0)	1.053	2 (0.3)	0.332
末梢性浮腫	5 (0.8)	0.807	7 (1.1)	1.139	12 (0.9)	0.972	4 (0.6)	0.666
疼痛	8 (1.2)	1.296	3 (0.5)	0.486	11 (0.8)	0.891	6 (0.9)	1.001
胸痛	2 (0.3)	0.322	4 (0.6)	0.649	6 (0.5)	0.485	9 (1.4)	1.502

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10 mg QD (N=663)		Brensocatib 25 mg QD (N=663)		Pooled Brensocatib (N=1326)		Placebo (N=648)	
	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR
神経系障害	**91 (13.7)**	**16.199**	**104 (15.7)**	**18.788**	**195 (14.7)**	**17.484**	**84 (13.0)**	**15.183**
頭痛	47 (7.1)	7.973	61 (9.2)	10.493	108 (8.1)	9.224	42 (6.5)	7.281
浮動性めまい	14 (2.1)	2.279	16 (2.4)	2.634	30 (2.3)	2.455	12 (1.9)	2.008
片頭痛	7 (1.1)	1.135	3 (0.5)	0.485	10 (0.8)	0.810	2 (0.3)	0.332
傷害、中毒および処置合併症	**71 (10.7)**	**12.141**	**73 (11.0)**	**12.586**	**144 (10.9)**	**12.362**	**73 (11.3)**	**12.912**
歯牙破折	7 (1.1)	1.131	8 (1.2)	1.303	15 (1.1)	1.217	8 (1.2)	1.333
転倒	9 (1.4)	1.454	4 (0.6)	0.648	13 (1.0)	1.052	11 (1.7)	1.844
挫傷	7 (1.1)	1.130	5 (0.8)	0.813	12 (0.9)	0.972	10 (1.5)	1.673
臨床検査	**48 (7.2)**	**8.032**	**49 (7.4)**	**8.259**	**97 (7.3)**	**8.145**	**62 (9.6)**	**10.865**
体重減少	4 (0.6)	0.644	8 (1.2)	1.303	12 (0.9)	0.971	11 (1.7)	1.837
血管障害	**50 (7.5)**	**8.424**	**25 (3.8)**	**4.141**	**75 (5.7)**	**6.264**	**34 (5.2)**	**5.800**
高血圧	30 (4.5)	4.944	14 (2.1)	2.300	44 (3.3)	3.620	22 (3.4)	3.709
代謝および栄養障害	**40 (6.0)**	**6.646**	**34 (5.1)**	**5.670**	**74 (5.6)**	**6.159**	**40 (6.2)**	**6.844**
高血糖	7 (1.1)	1.132	0	--	7 (0.5)	0.566	3 (0.5)	0.498
心臓障害	**25 (3.8)**	**4.108**	**30 (4.5)**	**4.983**	**55 (4.1)**	**4.543**	**23 (3.5)**	**3.876**
心房細動	5 (0.8)	0.805	7 (1.1)	1.137	12 (0.9)	0.971	8 (1.2)	1.331
耳および迷路障害	**17 (2.6)**	**2.768**	**23 (3.5)**	**3.788**	**40 (3.0)**	**3.275**	**28 (4.3)**	**4.748**
回転性めまい	5 (0.8)	0.807	6 (0.9)	0.976	11 (0.8)	0.891	12 (1.9)	2.008
精神障害	**22 (3.3)**	**3.604**	**18 (2.7)**	**2.952**	**40 (3.0)**	**3.278**	**23 (3.5)**	**3.889**
不眠症	5 (0.8)	0.809	7 (1.1)	1.139	12 (0.9)	0.974	9 (1.4)	1.504

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10 mg QD (N=663)		Brensocatib 25 mg QD (N=663)		Pooled Brensocatib (N=1326)		Placebo (N=648)	
	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR
免疫系障害	**17 (2.6)**	**2.771**	**12 (1.8)**	**1.963**	**29 (2.2)**	**2.368**	**11 (1.7)**	**1.841**
季節性アレルギー	7 (1.1)	1.131	5 (0.8)	0.813	12 (0.9)	0.972	2 (0.3)	0.332

Source: ISS [Table 1.5.1-2k]
EAIR = 100 x [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-year = sum of total time (year) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study drug + 1)/365.25.
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study drug + 30, EOS date) - date of first dose of study drug + 1]/365.25.
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study drug + 28, EOS date) - date of first dose of study drug + 1]/365.25.
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator.
System organ classes and preferred terms within system organ class are sorted by decreasing frequency of pooled brensocatib column.
Adverse events were coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; TEAE = treatment emergent adverse event; QD = daily.

表 15: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：いずれかのブレンソカチブ群で被験者の 2%以上に発現し、プラセボ群との差が 1%以上であった治験薬投与下で発現した有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10 mg QD (N = 663) n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD (N = 663) n (%) EAIR	Pooled Brensocatib (N = 1326) n (%) EAIR	Placebo (N = 648) n (%) EAIR
1件以上の該当する事象が発現した被験者	527 (79.5) 204.482	514 (77.5) 206.401	1041 (78.5) 205.425	515 (79.5) 219.686
感染症および寄生虫症	**338 (51.0) 79.752**	**334 (50.4) 78.949**	**672 (50.7) 79.351**	**337 (52.0) 83.971**
COVID-19	92 (13.9) 16.078	120 (18.1) 21.626	212 (16.0) 18.809	89 (13.7) 16.051
上気道感染	29 (4.4) 4.778	25 (3.8) 4.125	54 (4.1) 4.452	20 (3.1) 3.377
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**194 (29.3) 37.558**	**189 (28.5) 36.805**	**383 (28.9) 37.183**	**203 (31.3) 41.752**
咳嗽	56 (8.4) 9.469	47 (7.1) 7.867	103 (7.8) 8.664	46 (7.1) 7.923
皮膚および皮下組織障害	**112 (16.9) 20.131**	**142 (21.4) 26.699**	**254 (19.2) 23.341**	**106 (16.4) 19.751**
発疹	19 (2.9) 3.102	27 (4.1) 4.467	46 (3.5) 3.780	15 (2.3) 2.519
皮膚乾燥	11 (1.7) 1.788	20 (3.0) 3.298	31 (2.3) 2.537	11 (1.7) 1.844
過角化	8 (1.2) 1.296	16 (2.4) 2.628	24 (1.8) 1.957	4 (0.6) 0.665
筋骨格系および結合組織障害	**106 (16.0) 18.921**	**94 (14.2) 16.552**	**200 (15.1) 17.729**	**127 (19.6) 23.853**
関節痛	31 (4.7) 5.130	19 (2.9) 3.120	50 (3.8) 4.121	24 (3.7) 4.062
神経系障害	**91 (13.7) 16.199**	**104 (15.7) 18.788**	**195 (14.7) 17.484**	**84 (13.0) 15.183**
頭痛	47 (7.1) 7.973	61 (9.2) 10.493	108 (8.1) 9.224	42 (6.5) 7.281
血管障害	**50 (7.5) 8.424**	**25 (3.8) 4.141**	**75 (5.7) 6.264**	**34 (5.2) 5.800**
高血圧	30 (4.5) 4.944	14 (2.1) 2.300	44 (3.3) 3.620	22 (3.4) 3.709

Source: Post hoc ISS [Table 1.5.1-2g].
EAIR = 100 x [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-year = sum of total time (year) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study drug + 1)/365.25.

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

3.1.2.1. 治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類別）

発現率が 1%以上の PT を含むすべての SOC を、本項に示す（表 14）。各 SOC 内で、いずれかの投与群間で 1%以上の発現率の差が認められた PT を記載する。さらに、用量依存性が認められ、かつ、差の程度に関わらずプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高頻度に発現したその他の PT については、重症度、重篤性及び関連性に基づいて評価した（ISS [Table 1.5.1-2a]）。

感染症および寄生虫症：本 SOC の TEAE を PT の発現率に基づいて要約する。また、ブレンソカチブの作用機序及び好中球機能への影響を考慮し、プラセボ群と比較していずれかのブレンソカチブ群で高頻度に発現したその他の感染症（差の大きさは問わない）について以下に記載する。

TEAE は、10 mg 群で 338 例（51.0%）、25 mg 群で 334 例（50.4%）、プラセボ群で 337 例（52.0%）に発現した。本 SOC でより高頻度に発現した TEAE を表 14 に示す。プラセボ群と比較していずれかのブレンソカチブ群で高頻度に発現した TEAE（いずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差が 1.0%以上）は、COVID-19 及び上気道感染であった。COVID-19 の発現率は、プラセボと比較してブレンソカチブの両用量群で高く、用量依存性が示された［10 mg 群で 92 例（13.9%）、25 mg 群で 120 例（18.1%）、プラセボ群で 89 例（13.7%）］。上気道感染の発現率はプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高かったが、用量依存性は示されなかった［29 例（4.4%）、25 例（3.8%）、20 例（3.1%）］。

ほとんどの感染症の事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、治験薬と関連があった TEAE に顕著な用量との関連性は認められなかった。重度の感染症および寄生虫症は、10 mg 群で 20 例（3.0%）、25 mg 群で 27 例（4.1%）、プラセボ群で 39 例（6.0%）に認められた。SAE は、10 mg 群で 42 例（6.3%）、25 mg 群で 46 例（6.9%）及びプラセボ群で 47 例（7.3%）に発現した。治験薬の投与中止は、10 mg 群で 6 例（0.9%）、25 mg 群で 4 例（0.6%）、プラセボ群で 7 例（1.1%）に認められ、試験中止は 10 mg 群で 5 例（0.8%）、25 mg 群で 2 例（0.3%）、プラセボ群で 5 例（0.8%）に認められた。ほとんどの事象は試験終了（EOS）時までに消失した。全体として、発現率は低く、全投与群で同程度であった。肺炎は AESI として評価されたため、3.1.5.2.3 項で別途考察した。

*ウイルス感染：*帯状疱疹の TEAE の発現率は、プラセボ群と比較して 25 mg 群で高かった［10 mg 群で 4 例（0.6%）、25 mg 群で 11 例（1.7%）、プラセボ群で 7 例（1.1%）］。報告された帯状疱疹のほとんどは皮膚症状であった。10 mg 群で帯状疱疹の SAE は報告されなかった。帯状疱疹の SAE は、25 mg 群で 2 件認められ、いずれも投与期間及び試験を完了し、回復した。7[redacted]歳の男性被験者 1 例は、頚椎神経の領域に沿った頭部の片側に発疹又は小水疱が生じて入院し、アシクロビル及び非ステロイド性抗炎症薬の静脈内投与を受けた。被験者は回復し、投与期間及び試験を完了した。別の 5[redacted]歳の男性被験者には重要な医学的事象と考えられる眼窩周囲の帯状疱疹の SAE が発現した。他の部位には認められず、経口抗ウイルス薬による治療を受けた。被験者は事象から回復し、投与期間及び試験を完了した。投与中止及び試験中止に至った事象は認められなかった。

プラセボ群で 1 件の SAE が報告され、被験者は入院したが回復し、投与期間及び試験を完了した。全投与群の被験者のほとんどで軽度から中等度の事象が発現し、経口抗ウイルス薬、経口抗てんかん薬、経口鎮痛薬、及び／又はその他の経口薬又は外用薬による治療を受けた。EOS 時に回復していなかったのは、25 mg 群の 1 例のみであった。当該被験者は、帯状疱疹後神経痛に対して適応となる、又は使用される複数の薬剤（プレガバリン、アミトリプチリン、外用カプサイシン）を使用していた。被験者は投与期間及び試験を完了した。

*新型コロナウイルス感染症（COVID-19）：*INS1007-201 試験は COVID-19 のパンデミック前に終了していた。INS1007-301 試験は COVID-19 のパンデミック中に開始された。本試験では、COVID-19 による活動性及びその時点での症候性感染を有する被験者、及び過去に感染が確認され、入院、重症 COVID-19、及び／又は COVID-19 による成人型呼吸窮迫症候群を発現した被験者を除外した。INS1007-301 試験の被験者の約 86.7%は、組み入れ時に COVID-19 に対するワクチンを 1 回以上接種しており、投与群間で差はなかったが（INS1007-301 試験の CSR [Table 16.2.5-1a]）、ワクチン接種の状況に関しては地理的に大きな差があった。

COVID-19 の TEAE の発現率は、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高く、用量依存性が示された［10 mg 群で 98 例（16.8%）、25 mg 群で 125 例（21.8%）、プラセボ群で 94 例（16.7%）］。COVID-19 の TEAE で死亡に至ったものはなく、2 例（10 mg 群、25 mg 群で各 1 例）を除くすべての被験者が回復した。いずれの事象も治験薬との関連はないと判断された。ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、投与群間で重症度に差は認められなかった（表 16）。

COVID-19 の事象のほとんどで治験薬の用量は変更されなかった。25 mg 群で試験中止に至った事象は 1 件のみであり、本事象は中等度であり、治験薬と関連なしと判断されたが、治験薬の投与は中止された。本事象は重篤ではないと判断され、被験者は治療を受けなかった。EOS 来院時、本事象は継続中であったが安定していた。

試験期間中に複数の事象が発現した被験者はほとんどいなかった（10 mg 群で 7 例、25 mg 群で 8 例、プラセボ群 5 例）。ほとんどの事象の持続期間は 10 日以下であった。青少年被験者 3 例（各投与群で 1 例）が試験期間中に COVID-19 の事象を発現したが、いずれも軽度であり、回復した。

報告された COVID-19 の全 TEAE のうち、SAE であったのは 23 件であった［10 mg 群で 6 例（1.0%）、25 mg 群で 9 例（1.6%）、プラセボ群で 8 例（1.4%）］（表 16 及び ISS [Table 1.5.1-2b]）。すべての事象は治験薬と関連なしと判断され、すべての被験者が入院し、治療を受けた。10 mg 群（SAE を発現した 6 例）のうち、5 例は治験薬投与を変更せず、1 例は投与終了後に発現した。25 mg 群（SAE を発現した 9 例）のうち、5 例は治験薬投与を変更せず、3 例は治験薬投与を中断し、1 例は治験薬投与を中止した（本事象は中等度と判断され、治験薬との関連はなく、事象は回復／消失した）。プラセボ群（SAE を発現した 8 例）のうち、3 例は治験薬の用量を変更せず、4 例が治験薬の投与を中断し、1 例は投与終了後に発現した。23 件の COVID-19 の SAE はいずれも、試験中止に至らなかった。10 mg 群の 1 例は未回復／未消失、25 mg 群の 1 例は EOS 時に後遺症を伴って回復／消失した。事象のほとんどが治療を必要とした。

本試験の運営面におけるこの公衆衛生上の緊急事態の影響の要約を、INS1007-301 試験の CSR [Section 14]に示す。

表 16: INS1007-301 試験：COVID-19 に関連する治験薬投与下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Brensocatib 10 mg QD (N = 582) n (%)	Brensocatib 25 mg QD (N = 574) n (%)	Pooled Brensocatib (N = 1156) n (%)	Placebo (N = 563) n (%)
Overall				
Any COVID-19 TEAE	98 (16.8)	125 (21.8)	223 (19.3)	94 (16.7)
Serious COVID-19 TEAE	6 (1.0)	9 (1.6)	15 (1.3)	8 (1.4)
Related COVID-19 TEAE	0	0	0	0
Serious related COVID-19 TEAE	0	0	0	0
COVID-19 TEAE leading to treatment withdrawal	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0
COVID-19 TEAE leading to study withdrawal	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
Severity				
Mild	56 (9.6)	75 (13.1)	131 (11.3)	60 (10.7)
Moderate	45 (7.7)	48 (8.4)	93 (8.0)	31 (5.5)
Severe	2 (0.3)	6 (1.0)	8 (0.7)	5 (0.9)

Source: INS1007-301 [Table 16.2.8.1-1c]
Participants are counted once within same month or overall. Participants are counted once in each category.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator.
COVID-19 TEAEs are identified through preferred terms as defined in the SAP. COVID-19 TEAEs were identified through the following MedDRA preferred terms COVID-19, SARS-COV-2 test positive, coronavirus infection, and COVID-19 pneumonia.
COVID-19 = coronavirus disease 2019; n = number of participants experiencing events; SAP = statistical analysis plan; TEAE = treatment-emergent adverse event.

*真菌感染：*報告された真菌感染のほとんどは、皮膚、爪、膣又は口に影響を及ぼす限局性の感染であった。概して、真菌感染は少なく、投与群間で同程度であった。全投与群の被験者の多くが軽度から中等度の事象として報告され、外用抗真菌薬による治療を受け、事象によって治験薬投与は変更されなかった。25 mg 群では SAE は報告されなかった。10 mg 群で 2 件の SAE（アスペルギルス感染及びアスペルギローマ）が報告された。1 例は複数の併存疾患を有する 6[redacted] 歳の女性被験者で、入院を必要とするアスペルギルス感染が発現し、その過程で重複感染（シュードモナス、アスペルギルス及びウイルス感染）と診断され、その結果、死亡した。もう 1 例は 6[redacted] 歳の女性被験者で、アスペルギローマ及び右上顎洞嚢胞の検査のために入院し、切除され、病理組織検査でアスペルギルスと診断された。アスペルギローマのために治験薬の投与を中断したが、その後消失し投与を再開した。被験者は投与期間及び試験を完了した。

*細菌感染：*投与群間で細菌が同定／分類された部位に不均衡は認められなかった。好中球減少症又は好中球機能異常のある患者で高頻度に報告されたグラム陰性菌（緑膿菌、肺炎桿菌、大腸菌、ステノトロフォモナス・マルトフィリア）による感染の発現率は、プラセボ群とブレンソカ

チブ群で差はなかった。同様に、SAE として同定された細菌感染を発現した被験者の割合も全投与群で同程度であった。細菌感染の SAE の発現率は低く、すべての SAE はいずれの投与群においても 1 例又は 2 例でのみ報告された。多くみられた細菌感染の SAE（いずれかの投与群で 2 例以上）は、シュードモナス感染［10 mg 群で 2 例（0.3%）、25 mg 群で 2 例（0.3%）、プラセボ群で 2 例（0.3%）］及び尿路感染［1 例（0.2%）、2 例（0.3%）、1 例（0.2%）］であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

呼吸器、胸郭および縦隔障害：本 SOC の TEAE は 10 mg 群で 194 例（29.3%）、25 mg 群で 189 例（28.5%）、プラセボ群で 203 例（31.3%）に発現した。本 SOC でより高頻度に発現した TEAE を表 14 に示す。本 SOC のほとんどの事象は、用量関連性を示さなかった。いずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差が 1.0%以上であった TEAE は、咳嗽、喀血及び鼻漏であった。これらの各事象の詳細を以下に要約する。

*咳嗽：*咳嗽の発現率は、プラセボ群と比較して 10 mg 群で高かった［10 mg 群で 56 例（8.4%）、25 mg 群で 47 例（7.1%）、プラセボ群で 46 例（7.1%）］。多くの事象は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、ほとんどの事象で投与の中断／中止は必要なかった。ほとんどの咳嗽は消失した。SAE は発現しなかった。治験薬と関連ありと判断されたのは 10 mg 群の 1 件のみであり、治験薬の用量は変更されず、事象は回復／消失しなかった。10 mg 群で発現した 1 件の事象により、治験薬の投与が中断された。25 mg 群では、2 件の咳嗽の事象のみが治験薬と関連ありと判定された。1 件目の事象では用量は変更されず、本事象は薬剤を投与せずに回復／消失した。2 件目の事象では治験薬投与は中止された。なお、本事象は PEx が報告された同日に報告され、薬剤は投与されなかった。プラセボ群で重度と判断された事象は 1 件のみであった（治験薬の用量は変更されず、本事象は薬剤を投与せずに回復／消失した）。

*喀血：*3 つの投与群の 72 例で 118 件の喀血が報告され、発現率はプラセボ群において最も高かった［10 mg 群で 25 例（3.8%）、25 mg 群で 19 例（2.9%）、プラセボ群で 28 例（4.3%）］。喀血は NCFBE 患者では高頻度にみられる症状であり、気管支拡張症患者の最大 25%で報告されている（Aksamit et al., 2017）。ほとんどの事象は回復／消失した。ほとんどの事象で治験薬の用量は変更されず、1 例では治験薬投与が中止され、14 例では EOT 後に事象が発現した。合計 12 例に SAE が発現した（10 mg 群で 3 例、25 mg で群 1 例、プラセボ群で 8 例）。治験薬と関連ありと判断された SAE はなかった。合計 5 例に重度の喀血が発現した（10 mg 群で 2 例、プラセボ群 3 例）。10 mg 群では、2 件の重度の事象のいずれも治験薬と関連なしと判断され、いずれも SAE（入院を必要とした）であった。1 件目の事象では被験者は塞栓術を受け、治験薬の投与が中断され、事象は回復／消失した。2 件目の事象でも被験者は塞栓術を受け、治験薬は変更されず、事象は回復した。プラセボ群では、3 件の重度の事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。1 件目の事象は SAE（入院を必要とした）であり、用量は変更されず、事象は回復した。2 件目の重度の事象は SAE（入院を必要とした）であり、被験者は塞栓術を受け、用量は変更されず、事象は回復した。3 件目の重度の事象は入院による SAE で、生命を脅かすものであり、死亡に至った。被験者は入院し、TEAE が報告された翌日に死亡した。被験者は入院当日に人工呼

吸器管理を開始した。主な死因は喀血であった。死亡の二次的な理由は血液量減少性ショックであった。剖検は行われなかった。

鼻漏： 3 つの投与群の 29 例で 34 件の鼻漏が報告され、発現率はプラセボ群で最も高かった［10 mg 群で 5 例（0.8%）、25 mg 群で 7 例（1.1%）、プラセボ群で 17 例（2.6%）］。すべての事象は軽度及び中等度であり、用量変更を必要としなかった。ほとんどの事象は治験薬と関連なしと判定され、回復／消失した。試験中止に至った事象はなく、いずれの事象も SAE ではなかった。

胃腸障害：本 SOC の TEAE は 10 mg 群で 168 例（25.3%）、25 mg 群で 148 例（22.3%）、プラセボ群で 176 例（27.2%）に発現した。本 SOC でより高頻度に発現した TEAE を表 14 に示す。いずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差が 1.0%以上であった TEAE は、下痢、悪心及び齲歯であった。これらの各事象の詳細を以下に要約する。

*下痢：*下痢の発現率はプラセボ群において最も高かった［10 mg 群で 31 例（4.7%）、25 mg 群で 24 例（3.6%）、プラセボ群で 36 例（5.6%）］。ほとんどの下痢の事象は、軽度又は中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験又は治験薬投与の中止には至らなかった。下痢の SAE は報告されなかった。

*悪心：*悪心の発現率はプラセボ群において最も高かった［10 mg 群で 15 例（2.3%）、25 mg 群で 13 例（2.0%）、プラセボ群で 25 例（3.9%）］。ほとんどの悪心は軽度又は中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験又は治験薬の投与中止には至らなかった。悪心の SAE は報告されなかった。

*齲歯：*齲歯の発現率はプラセボ群において最も高かった［10 mg 群で 5 例（0.8%）、25 mg 群で 2 例（0.3%）、プラセボ群で 9 例（1.4%）］。歯肉出血を含む歯肉／歯周事象を AESI として評価し、3.1.5.2 項に要約した。

皮膚および皮下組織障害：本 SOC の TEAE は 10 mg 群で 112 例（16.9%）、25 mg 群で 142 例（21.4%）、プラセボ群で 106 例（16.4%）に発現した。本 SOC でより高頻度に発現した TEAE を表 14 に示す。全体として、本 SOC はプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で多く認められた。いずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差が 1.0%以上であった TEAE は、発疹、皮膚乾燥、過角化、皮膚剥脱、皮膚炎及び蕁麻疹であった。さらに、前述したように、差の程度に関わらず用量依存性が認められ、かつ、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高頻度に発現したその他の PT については、重症度、重篤性及び関連性に基づいて評価した。脱毛症は臨床的に意義のある可能性があるか否かを評価し、以下に記載する。これらの各事象の詳細を以下に要約する。過角化の事象は AESI として評価し、3.1.5.2.1 項に要約した。

*発疹：*発疹の発現率は、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高く、用量依存性が示された［10 mg 群で 19 例（2.9%）、25 mg 群で 27 例（4.1%）、プラセボ群で 15 例（2.3%）］。全投与群のすべての事象が軽度から中等度であり、SAE として報告された事象はなかった。いずれの投与群でも、試験中止に至った事象はなかった。ブレンソカチブ群では、治験薬投与を中断した被験者は少数であった。

*皮膚乾燥：*皮膚乾燥の発現率は、プラセボ群と比較して 25 mg 群で高かった［10 mg 群で 11 例（1.7%）、25 mg 群で 20 例（3.0%）、プラセボ群で 11 例（1.7%）］。全投与群のすべての事象が軽度から中等度であり、投与中断、投与中止又は試験中止に至った事象はなかった。ブレンソカチブの両用量群の約半数の事象が治験薬と関連ありと判断された。ほとんどの事象は EOS 時までに回復し、重篤な事象はなかった。

*過角化：*過角化の発現率は、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高く、用量依存性が示された［10 mg 群で 8 例（1.2%）、25 mg 群で 16 例（2.4%）、プラセボ群で 4 例（0.6%）］。

*皮膚剥脱：*皮膚剥脱の発現率は、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高かったが、用量依存性は認められなかった［10 mg 群で 8 例（1.2%）、25 mg 群で 7 例（1.1%）、プラセボ群で 0 例］。いずれのブレンソカチブ群でも、すべての事象が軽度から中等度であり、SAE はなかった。また、投与中断、投与中止又は試験中止に至った皮膚剥脱は認められなかった。各ブレンソカチブ群において、4 例で治験薬と関連ありと判断された事象が報告され、2 例で回復しなかった皮膚剥脱の事象が報告された。皮膚剥脱が発現したブレンソカチブ群の被験者の多くは、本事象に対する治療を必要としなかった。

*皮膚炎：*皮膚炎の発現率は、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高く、用量依存性が示された［10 mg 群で 6 例（0.9%）、25 mg 群で 8 例（1.2%）、プラセボ群で 1 例（0.2%）］。全投与群のすべての事象が軽度から中等度であり、SAE はなかった。また、いずれの投与群においても、投与中断、投与中止又は試験中止に至った皮膚炎は認められなかった。10 mg 群では、2 例で 2 件の治験薬と関連ありと判断された皮膚炎が報告された。10 mg 群のすべての事象は回復した。25 mg 群では、4 例で 11 件の治験薬と関連ありと判断された事象が報告された。25 mg 群の 3 例に回復しなかった事象が認められた。プラセボ群では、1 例が軽度で治験薬と関連がない皮膚炎を報告したが、回復しなかった。

*蕁麻疹：*蕁麻疹の発現率は、プラセボ群と比較しても 25 mg 群で高かった［10 mg 群で 1 例（0.2%）、25 mg 群で 11 例（1.7%）、プラセボ群で 3 例（0.5%）］。10 mg 群の 1 例に 1 件の蕁麻疹が報告されたが、本事象は軽度であり、治験薬との関連はなく、重篤ではなく、被験者は事象から回復中であった。本事象は投与中断、投与中止又は試験中止には至らなかった。25 mg 群では、11 例で各 1 件の蕁麻疹が報告されたが、1 件の重度及び重篤な有害事象を除き、すべての事象が軽度又は中等度であった。この被験者は、緑膿菌感染に対する抗生物質の静脈内投与中に体幹及び下肢に蕁麻疹が発現したため入院した。この抗生物質の投与は中止され、蕁麻疹は回復した。治験薬に対する措置は取られなかった。蕁麻疹は治験薬との関連はなく、併用薬の抗生物質によるものと判断された。被験者は投与期間を完了し、データカットオフ時点で試験を継続中であった。25 mg 群で発現したその他のすべての蕁麻疹は、治験薬との関連はなく、SAE ではなかった。1 例は蕁麻疹から回復しなかった。25 mg 群の 1 例では、治験薬の投与が中断された。25 mg 群で、蕁麻疹により治験薬投与又は試験を中止した被験者はいなかった。プラセボ群では、3 例で各 1 件の蕁麻疹が報告されたが、すべて軽度であり、重篤な事象はなかった。プラセボ群の 1 例に 1 件の蕁麻疹が発現し、治験薬と関連ありと判断された。プラセボ群で蕁麻疹が発

現した被験者はすべて回復した。プラセボ群で投与中断、投与中止又は試験中止に至った蕁麻疹はなかった。

*脱毛症：*脱毛症の発現率は、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高かった［10 mg 群で 7 例（1.1%）、25 mg 群で 8 例（1.2%）、プラセボ群で 3 例（0.5%）］。ほとんどは女性であり、年齢範囲は 13 ～ 74 歳であった。これらの被験者における本事象の発現期間の中央値は 115 日（2 ～ 355 日）であった。10 mg 群の 2 例に発現した 2 件の中等度の事象を除き、すべての脱毛症は軽度であった。4 例（10 mg 群で 2 例、25 mg 群で 1 例、プラセボ群で 1 例）に治験薬と関連のある事象が発現した。9 例は EOS 時に回復し、2 例は回復中、7 例は未回復であった。未回復の被験者のうち、2 例は 10 mg 群、4 例は 25 mg 群、1 例はプラセボ群であった。2 例で治験薬投与が中止された（10 mg 群と 25 mg 群の各 1 例）。10 mg 群で投与を中止した被験者は、無作為化の 100 日後に脱毛症が発現した。本事象に関連する併存疾患又は併用薬はなく、試験期間中に発現したその他の TEAE はなかった。25 mg 群で投与を中止した被験者は、無作為化の 83 日後に脱毛症が発現した。本事象に関連する併存疾患又は併用薬はなく、脱毛症と同時に、他のいくつかの AE（過角化、歯周炎及びそう痒症）が報告された。25 mg 群の 1 例では、リスク因子として、脱毛のリスクを増加させることが知られている併用薬を使用していた。

筋骨格系および結合組織障害：本 SOC の TEAE は 10 mg 群で 106 例（16.0%）、25 mg 群で 94 例（14.2%）、プラセボ群で 127 例（19.6%）に発現した。本 SOC でより高頻度に発現した TEAE を表 14 に示す。いずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差が 1.0%以上であった TEAE は、関節痛、背部痛及び四肢痛であった。これらの各事象の詳細を以下に要約する。

*関節痛：*関節痛の発現率は、プラセボ群と比較してブレンソカチブ 10 mg 群で高かった［10 mg 群で 31 例（4.7%）、25 mg 群で 19 例（2.9%）、プラセボ群で 24 例（3.7%）］。すべての事象が軽度又は中等度と判断され、重度の事象はなかった。25 mg 群の 1 例に投与中止に至った 2 件の事象（頚部硬直及び関節炎の手の痛みの悪化）が発現したが、いずれも回復した。本被験者には、組み入れ時に関節リウマチ及び骨粗鬆症の病歴があった。プラセボ群の 1 例にも、投与中止に至った事象が 1 件発現したが、本事象は中等度で治験薬と関連があり、回復したと報告された。関節痛の SAE は 2 例で 3 件発現した。股関節痛の病歴を有する 1 例（25 mg 群）は、股関節痛／関節痛を発現し、人工関節置換術のために入院した。本事象は中等度と判断され、治験薬と関連はなく、治験薬の投与中断を必要としたが、回復した。関節痛の SAE が発現した別の被験者（プラセボ群）では、結晶誘発性関節症により中手指節関節及び右手首関節に軽度の疼痛が発現した。これらの事象は障害や永続的な損傷に至ったため重篤と判断され、治験薬との関連はなく、回復したと報告された。これらの事象では治験薬の投与中止は必要としなかった。

*背部痛：*背部痛の発現率は、プラセボ群において最も高かった［10 mg 群で 14 例（2.1%）、25 mg 群で 19 例（2.9%）、プラセボ群で 38 例（5.9%）］。ほとんどの背部痛の事象は軽度又は中等度であり、治験薬との関連はなく、EOS 時までに回復した（回復しなかった事象は EOS 時までに安定した）。試験又は投与中止に至った事象はなかった。いずれの投与群においても SAE はなかった。25 mg 群の 1 例のみが治験薬の投与を 7 日間中断し、プラセボ群の 2 例は重度と報告された。

*四肢痛：*四肢痛の発現率は、プラセボ群において最も高かった［10 mg 群で 15 例（2.3%）、25 mg 群で 9 例（1.4%）、プラセボ群で 20 例（3.1%）］。すべての四肢痛の事象は軽度又は中等度であり、ほとんどが治験薬との関連はなく、EOS 時までに回復した。試験又は投与中止に至った事象はなかった。いずれの投与群においても SAE はなかった。10 mg 群の 1 例のみが治験薬の投与を 12 日間中断した。

一般・全身障害および投与部位の状態：本 SOC の TEAE は 10 mg 群で 94 例（14.2%）、25 mg 群で 102 例（15.4%）、プラセボ群で 99 例（15.3%）に発現した。本 SOC でより高頻度に発現した TEAE を表 14 に示す。いずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差が 1.0%以上であった TEAE は、胸痛のみであり、プラセボ群で最も高頻度であった［10 mg 群で 2 例（0.3%）、25 mg 群で 4 例（0.6%）、プラセボ群で 9 例（1.4%）］。

ほとんどの胸痛の事象は軽度から中等度で、試験又は投与中止には至らず、回復した。いずれのブレンソカチブ群においても、ほとんどの事象が治験薬と関連なしと報告された。25 mg 群の 1 例に治験薬と関連ありと判断された事象が報告された。本事象は非重篤であり、用量を変更せず、回復した。SAE は報告されなかった。

神経系障害：本 SOC の TEAE は 10 mg 群で 91 例（13.7%）、25 mg 群で 104 例（15.7%）、プラセボ群で 84 例（13.0%）に発現した。本 SOC でより高頻度に発現した TEAE を表 14 に示す。いずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差が 1.0%以上であった TEAE は、頭痛のみであった。頭痛の発現率はプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高く、用量依存性が示された［10 mg 群で 47 例（7.1%）、25 mg 群で 61 例（9.2%）、プラセボ群で 42 例（6.5%）］。

頭痛の事象のほとんどは軽度又は中等度で、重篤な事象はなく、被験者の多くは治験薬投与中に回復した。重度の頭痛は 2 件報告され、いずれも 25 mg 群であった。頭痛の病歴を有する被験者はいなかった。1 件目の重度の事象は治験薬と関連があるかもしれないと判定されたが、用量は変更されず、治療を必要としたが、回復／消失した。被験者に頭痛の病歴はなく、本事象により試験中止には至らなかった。2 件目の重度の事象は、治験薬投与開始の 1 日後に報告された。本事象は治験薬と関連なしと判定され、用量は変更されなかった。治療（paracetamol）を必要としたが、回復／消失した。本事象により試験中止には至らなかった。

傷害、中毒および処置合併症：本 SOC の TEAE は 10 mg 群で 71 例（10.7%）、25 mg 群で 73 例（11.0%）、プラセボ群で 73 例（11.3%）に発現した。本 SOC でより高頻度に発現した TEAE を表 14 に示す。いずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差が 1.0%以上であった TEAE はなかった。

臨床検査：本 SOC の TEAE を PT の発現率に基づいて要約する。また、ブレンソカチブが新規化合物であることを考慮し、肝臓に関連する安全性プロファイルを注意深く説明する必要があることから、本 SOC における肝酵素に関する説明も以下に示す。本 SOC の TEAE は、10 mg 群で 48 例（7.2%）、25 mg 群で 49 例（7.4%）、プラセボ群で 2 例（9.6%）に発現した。本 SOC でより高頻度に発現した TEAE を表 14 に示す。いずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率

の差が 1.0%以上であった TEAE は、体重減少のみであった。体重減少の発現率はプラセボ群で最も高かった［4 例（0.6%）、8 例（1.2%）、11 例（1.7%）］。プラセボ群と比較してブレンソカチブ群で発現率が高かった TEAE は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及び心拍数増加であった。AST 増加はプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高く、用量依存性が示された［1 例（0.2%）、4 例（0.6%）、0 例］。心拍数増加はプラセボ群と比較して 10 mg 群で高かった［3 例（0.5%）、0 例、0 例］であった。

*体重減少：*すべての体重減少の事象は軽度及び中等度であり、多くは治験薬との関連はなかった。25 mg 群で発現した 1 件の試験中止に至った事象（治験薬と関連ありと判定された非重篤な事象で、回復した）を除き、いずれの事象も試験又は投与中止には至らなかった。25 mg 群で発現した 1 件の事象は重篤（医学的に重要な事象）であり、体重の減少は 12.3 kg（49.5 kg から 37.2 kg）であった。本被験者では、体重減少の原因と考えられる胃炎（治験薬と関連なしと判断された）の TEAE が発現した。本事象は回復し、治験薬に対する措置は取られず、体重減少に対する治療は不要であった。被験者は投与期間及び試験を完了した。

*肝臓関連の TEAE：*臨床検査の SOC において 16 例に肝臓関連の TEAE が 22 件報告された。これらが報告されたのは各群の被験者の 1%未満であり、10 mg 群で 7 例（1.1%）、25 mg 群で 5 例（0.8%）、プラセボ群で 4 例（0.6%）であった。いずれの事象も軽度又は中等度であり、EOS 時には回復していたか、回復中であった。25 mg 群の 1 例に発現した 2 件の事象［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及び AST 増加］は、治験薬と関連があった。25 mg 群の別の 1 例に発現した 2 件（ALT 増加及び AST 増加）は重篤であった。いずれの SAE も軽度であり、治験薬との関連はなく、治験薬の投与中断又は投与中止には至らず、回復した。本被験者は、組入れ前に複数の併存疾患の病歴があり、疼痛の病歴のためにアセトアミノフェンを使用していたが、ALT 増加及び AST 増加の SAE の前に 1 日 1 回に増量された。2 件の SAE のいずれにおいても用量を変更せず、両事象の重篤性の基準は他の重要な医学的事象と判断された。本被験者は、Tylenol 及びアルコールを控えるように指導され、ALT 及び AST は基準値の範囲内に戻った。本被験者は投与期間及び試験を完了した。肝胆道系障害の SOC における TEAE の要約については本項で後述する（肝臓関連の生化学的検査の結果については、4.1.2 項を参照のこと）。

血管障害：本 SOC の TEAE は 10 mg 群で 50 例（7.5%）、25 mg 群で 25 例（3.8%）、プラセボ群で 34 例（5.2%）に発現した。本 SOC でより高頻度に発現した TEAE を表 14 に示す。いずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差が 1.0%以上であった TEAE は高血圧のみであり、プラセボ群と比較して 10 mg 群で高かった［30 例（4.5%）、14 例（2.1%）、22 例（3.4%）］。

全投与群で、ほとんどの高血圧の事象は軽度又は中等度と判断された。いずれの投与群でも、投与中止又は試験中止に至った事象は認められなかった。10 mg 群では、治験薬と関連ありと判断された高血圧の事象はなかった。25 mg 群で発現した 2 件及びプラセボ群で発現した 2 件は、治験薬と関連ありと判断された。高血圧の TEAE を報告した被験者のほとんどは、組み入れ時点で治療中の高血圧の病歴があった。

25 mg 群で発現した高血圧 1 件は重度かつ重篤と判断され、入院を必要とした。本被験者は PEx 及び肺炎の重複する SAE を発現した。高血圧の事象は回復し、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与が再開され、被験者は投与期間及び治験を完了した。本被験者には、組み入れ時に治療中の高血圧の病歴があった。プラセボ群で発現した高血圧 1 件は重度かつ重篤と判断され、感染及び急性呼吸不全により入院が必要となった。SAE が同時に発現したため、治験薬の投与を中断した。高血圧の事象は治験薬と関連なしと判断され、回復した。治験薬の投与を再開し、被験者は投与期間及び試験を完了した。本被験者には、組み入れ時に治療中の高血圧の病歴があった。

代謝および栄養障害：本 SOC の TEAE は 10 mg 群で 40 例（6.0%）、25 mg 群で 34 例（5.1%）、プラセボ群で 40 例（6.2%）に発現した。本 SOC でより高頻度に発現した TEAE を表 14 に示す。いずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差が 1.0%以上であった TEAE はなかった。プラセボ群と比較していずれかのブレンソカチブ群で発現率が高かった TEAE は、高血糖であり、プラセボ群よりも 10 mg 群で高かった［7 件（1.1%）、0 件、3 件（0.5%）］。

心臓障害：本 SOC の TEAE は 10 mg 群で 25 例（3.8%）、25 mg 群で 30 例（4.5%）、プラセボ群で 23 例（3.5%）に発現した。本 SOC でより高頻度に発現した TEAE を表 14 に示す。本 SOC で投与群間の発現率の差が 1.0%以上であった TEAE はなかった。

眼障害：本 SOC の TEAE は 10 mg 群で 24 例（3.6%）、25 mg 群で 24 例（3.6%）、プラセボ群で 25 例（3.9%）に発現した。本 SOC でいずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差が 1.0%以上であった TEAE はなかった。

腎および尿路障害：本 SOC は、本項で前述した PT の発現率に基づく基準を満たしていなかった。しかし、完全性のために本 SOC の TEAE の詳細な評価を行った。本 SOC の TEAE は 10 mg 群で 23 例（3.5%）、25 mg 群で 25 例（3.8%）、プラセボ群で 16 例（2.5%）に発現した。SOC 別では、ブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率に 1%以上の差が認められたが、いずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差が 1.0%以上であった TEAE はなかった。本 SOC でプラセボ群と比較してブレンソカチブ群でより高頻度に発現した TEAE は血尿及び腎疝痛であった。血尿については用量依存性が示されず［10 mg 群で 5 例（0.8%）、25 mg 群で 4 例（0.6%）、プラセボ群で 1 例（0.2%）］、腎疝痛についてはプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高く、用量依存性が示された［1 例（0.2%）、4 例（0.6%）、0 例］であった。

*血尿：*10 例に事象が発現した［10 mg 群で 5 例（0.8%）、25 mg 群で 4 例（0.6%）、プラセボ群で 1 例（0.2%）］。すべての事象は非重篤で軽度又は中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、ほとんどが EOS までに回復した。10 mg 群の 1 例に発現した事象は治験薬と関連ありと判断され、追加の治療を必要とせずに回復した。25 mg 群の 2 例を除き、すべての事象が回復／消失した。全体として、血尿の事象は主に男性で報告され、いずれの事象も肉眼的血尿ではなかった。1 例は、3 ～ 5 倍の高倍率視野あたりの赤血球（RBC/HPF）がみられ、クレアチニンクリアランスは正常であり、最低値の蛋白尿（ディップスティックで 30 mg/dL）を併発していた。ほと

んどの被験者に糖尿病、高尿酸血症、良性の前立腺過形成などの素因が認められ、これらの事象は尿路結石症又は尿路感染と関連していた。

良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）：本 SOC は、本項で前述した PT の発現率に基づく基準を満たしていなかった。しかし、完全性のために本 SOC の TEAE の詳細な評価を行った。作用機序に関連する免疫監視機構の潜在的な機能障害を反映している可能性のある TEAE を検討するための保守的なアプローチとして、プラセボ群よりもブレンソカチブ群で高頻度に発現した TEAE（差の大きさは問わない）について記載する。本 SOC の TEAE は、10 mg 群で 20 例（3.0%）、25 mg 群で 26 例（3.9%）、プラセボ群で 15 例（2.3%）に発現した。いずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差が 1.0%以上であった TEAE はなかった。

本 SOC でプラセボ群よりもブレンソカチブ群で高頻度に発現した TEAE は、脂漏性角化症、基底細胞癌及び子宮平滑筋腫であった。脂漏性角化症及び基底細胞癌については用量依存性が示された［それぞれ 10 mg 群で 3 例（0.5%）及び 1 例（0.2%）、25 mg 群で 5 例（0.8%）及び 5 例（0.8%）、プラセボ群で 1 例（0.2%）及び 3 例（0.5%）］。子宮平滑筋腫はプラセボ群と比較して 10 mg 群で高かった［3 例（0.5%）、0 例、0 例］。いずれの事象も成人被験者で発現した。新生物の事象を固形がん、黒色腫以外の皮膚癌、良性腫瘍及び血液がんのグループに分けてレビューした。

- 固形がん：固形がんは、10 mg 群で 4 例、25 mg 群で 7 例、プラセボ群で 4 例に発現した。10 mg 群では、肛門扁平上皮癌、結腸癌、表皮内悪性黒色腫及び前立腺癌が報告された。25 mg 群では、結腸直腸癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、卵巣胚細胞奇形腫、甲状腺乳頭癌及び移行上皮癌が報告された。カポジ肉腫は[redacted]の 8[redacted]歳男性被験者で報告され、試験期間中の好中球数及びリンパ球数は正常であったが、この事象により試験が中止された。プラセボ群では、副腎新生物、脳新生物、肺の悪性新生物、前立腺癌及び汗腺腫瘍が発現した。10 例にはがんの病歴はなかった。事象の多くは SAE として報告され、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 黒色腫以外の皮膚癌：黒色腫以外の皮膚癌（扁平上皮癌及び基底細胞癌）が発現した被験者は 17 例であった［10 mg 群で 3 例、25 mg 群で 9 例、プラセボ群で 5 例］。いずれの事象も軽度又は中等度であり、治験薬の用量は変更されず、非重篤と判断された。ほとんどの事象は回復／消失し、治験薬との関連はなかった。黒色腫以外の皮膚癌が発現したのは各投与群の被験者の 2.0%未満であり、そのほとんどは、オーストラリア及びニュージーランド（一般的に日光への曝露量が高い国）の被験者であった。ボーエン病を発現した被験者は 3 例（25 mg 群で 1 例、プラセボ群で 2 例）であり、いずれの事象も非重篤で治験薬と関連なしと判断された。
- 良性腫瘍：良性腫瘍が発現した被験者は 29 例（10 mg 群で 13 例、25 mg 群で 10 例、プラセボ群で 6 例）であった。良性腫瘍は様々な部位で報告され、特異的なパターンは認められなかった。ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、非重篤で、治験薬と関連なしと判断された。治験薬と関連ありと判断された事象を発現した被験者は 5 例

であった［10 mg 群の 2 例（軽度の脂漏性角化症が発現し、投与中断又は投与中止には至らず回復した）、25 mg 群の 1 例（軽度の皮膚乳頭腫）、及びプラセボ群の 2 例（皮膚乳頭腫が発現し、EOS 時に継続中であり、非重篤と判断された）であった。良性腫瘍が発現したのは各投与群の被験者の 2.0%未満であった。

- 血液がん：INS1007-301 試験の 6[redacted] 歳の被験者に血液がんが発現した（マントル細胞リンパ腫の SAE を発現し、関連するがん病歴はなかった）。本事象は治験薬との関連はなく、EOS 時に回復／消失しなかった。本事象は最後の 6 箇月の投与期間内に発現した。治験薬の投与は治験担当医師により中止された。

全体として、SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物」についての傾向は認められず、いずれの投与群においてもわずかな数値の差が認められた。用量依存性のエビデンスはなかった。

耳および迷路障害：本 SOC の TEAE は 10 mg 群で 17 例（2.6%）、25 mg 群で 23 例（3.5%）、プラセボ群で 28 例（4.3%）に発現した。本 SOC でより高頻度に発現した TEAE を表 14 に示す。本 SOC の回転性めまいの TEAE は、いずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差が 1.0%以上であり、発現率はプラセボ群で最も高かった［5 例（0.8%）、6 例（0.9%）、12 例（1.9%）］。全投与群で、回転性めまいの事象のほとんどは治験薬との関連はなく、軽度又は中等度であり、用量は変更されず、回復／消失した。25 mg 群の 1 件の回転性めまい（重度で、関連があるかもしれないと判断された）では、用量は変更されず、事象は回復した。SAE はなかった。試験中止又は投与中止に至った事象はなかった。

精神障害：本 SOC の TEAE は 10 mg 群で 22 例（3.3%）、25 mg 群で 18 例（2.7%）、プラセボ群で 23 例（3.5%）に発現した。本 SOC でより高頻度に発現した TEAE を表 14 に示す。本 SOC でいずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差が 1.0%以上であった TEAE はなかった。

血液およびリンパ系障害：本 SOC は、本項で前述した PT の発現率に基づく基準を満たしていなかった。しかし、完全性のために本 SOC の TEAE の詳細な評価を行った。免疫不全を反映した TEAE を検討するための保守的なアプローチとして、プラセボ群よりもブレンソカチブ群で高頻度に発現した TEAE（差の大きさは問わない）について記載する。本 SOC の TEAE は、10 mg 群で 15 例（2.3%）、25 mg 群で 14 例（2.1%）、プラセボ群で 13 例（2.0%）に発現した。いずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差が 1.0%以上であった TEAE はなかった。

好酸球関連の TEAE について評価した。全体として、好酸球関連の TEAE が発現した被験者は 12 例（10 mg 群で 4 例、25 mg 群で 4 例、プラセボ群で 4 例）であった。PT 別では、好酸球増加症が発現した被験者は 4 例［1 例（0.2%）、3 例（0.5%）、0 例］、好酸球数増加が発現した被験者は 6 例［2 例（0.3%）、1 例（0.2%）、3 例（0.5%）］であった。また、10 mg 群の 1 例で好酸球性胃炎、プラセボ群の 1 例で好酸性食道炎が発現した。これらの事象について以下に記載する。25 mg 群の 1 例で発現した好酸球性肺炎については AESI と定義し、3.1.5.2.3 項に要約した。

*好酸球増加症：*好酸球増加症の発現率は、プラセボと比較してブレンソカチブの両用量群で高く、用量依存性が示された［10 mg 群で 1 例（0.2%）、25 mg 群で 3 例（0.5%）、プラセボ群で

0 例］。好酸球増加症が発現した被験者のうち、10 mg 群の被験者は、喘息の病歴があり、併用薬としてモンテルカストを使用していた。スクリーニング時の好酸球数は 0.420 × 10^9/L であり、投与期間中の最高値は Week 28 時点の 0.67 × 10^9/L であり、投与終了時の好酸球数は 0.12 × 10^9/L であった。25 mg 群では、1 例に寄生虫性胃腸炎の発現後に好酸球増加症が発現した。スクリーニング時の好酸球数は 1.23 × 10^9/L であり、鼻炎の病歴があった。寄生虫性胃腸炎の発現時点で好酸球数は 2.73 × 10^9/L であったが、胃腸炎の事象はアルベンダゾールで治療され、回復した。EOT 来院時の好酸球数は 1.97 × 10^9/L であった。治験薬の投与は中断されず、被験者は投与を完了した。25 mg 群の 2 例目は喘息、慢性副鼻腔炎及びダニ・粉塵アレルギーの病歴があった。スクリーニング時の好酸球数は 0.1 × 10^9/L であった。好酸球増加症発現時の好酸球数は 0.340 × 10^9/L であった。本事象は治療されず、治験薬は変更されず、EOS 時の好酸球数は 0.1 × 10^9/L であり、回復していなかった。25 mg 群の 3 例目は喘息及び鼻炎の病歴があった。スクリーニング時の好酸球数は 0.52 × 10^9/L であり、好酸球増加症と報告された。治験薬投与開始から 4 週間後に好酸球性肺炎が発現した際、好酸球数が 3.8 × 10^9/L であった。被験者は試験参加を中止し、治験薬投与は中止され、ステロイドの投与を受け、事象から回復した。

*好酸球数増加：*好酸球数増加の発現率は、プラセボ群で最も高かった［10 mg 群で 2 例（0.3%）、25 mg 群で 1 例（0.2%）、プラセボ群で 3 例（0.5%）］。好酸球数増加を発現した被験者のうち、10 mg 群の 1 例目では花粉症の病歴があった。スクリーニング時の好酸球数は 0.2 × 10^9/L であり、投与期間中の最高値は Visit 2（ベースライン）時点で 0.56 × 10^9/L、EOT 時の好酸球数は 0.54 × 10^9/L であった。本事象報告時（Visit 3）に、好酸球数は 0.55 × 10^9/L であり、0.33 × 10^9/L であった Visit 5 まで持続した。本事象は、軽度で治験薬と関連なしと判断され、用量は変更されず、治療せずに回復／消失した。10 mg 群の 2 例目は、喘息、慢性副鼻腔炎、環境アレルギー、アレルギー性鼻炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の病歴があり、併用薬としてモンテルカストを使用していた。スクリーニング時の好酸球数は 1.12 × 10^9/L であり、投与期間中の最高値は Visit 2（ベースライン）時の 1.62 × 10^9/L、EOT 時の好酸球数は 0.87 × 10^9/L であった。本事象報告時（Visit 9）に、好酸球数は 0.76 × 10^9/L であり、0.03 × 10^9/L であった Visit 12 まで持続した。本事象は、軽度で治験薬と関連なしと判断され、用量は変更されず、治療せずに回復／消失した。25 mg 群の 1 例は、併存疾患として潰瘍性大腸炎の病歴があった。本事象は軽度で治験薬と関連なしと判断され、用量の変更はなかった。本事象は後遺症を伴って回復／消失した。スクリーニング時から Visit 10 までの好酸球数は基準値範囲内であった。

プラセボ群の 1 例目では、アトピー性皮膚炎及び喘息の病歴があった。スクリーニング時の好酸球数は 0.32 × 10^9/L であり、投与期間中の最高値は、好酸球数増加の事象が報告された Visit 5 時点の 1.25 × 10^9/L であった。本事象は、軽度で治験薬と関連ありと判定され、治験薬の投与を中止し、回復／消失した。EOT 時の好酸球数は 1.16 × 10^9/L であったが、本被験者は試験を継続し、2 箇月半後の Visit 9 時点（好酸球数 0.3 × 10^3/L）に TEAE は回復したと判断された。本事象に対する治療は実施されなかった。プラセボ群の 2 例目では、慢性副鼻腔炎、軽度の末梢性好酸球増加症及び花粉症の病歴があった。スクリーニング時の好酸球数は 0.49 × 10^9/L、本事象報告時（Visit 2）の好酸球数は 0.5 × 10^9/L であり、投与期間中の最高値は Visit 7 の 0.68 × 10^9/L、EOT 時の好酸球数は 0.38 × 10^9/L であった。本事象は好酸球数が 0.45 × 10^9/L であった EOS 時に安定

していると判断された。本事象は、軽度で治験薬と関連ありと判定され、用量は変更されず、未回復／未消失であった。本事象に対する治療は実施されなかった。プラセボ群の 3 例目では、季節性アレルギーの病歴があった。スクリーニング時の好酸球数は 0.35 × 10^9/L であり、投与期間中の最高値は最初の事象報告時（Visit 5）の 0.85 × 10^9/L であった。本事象は、軽度で治験薬と関連なしと判定され、用量は変更されず、治療せずに回復／消失した。本事象は好酸球数が 0.18 × 10^9/L となった Visit 7 時に回復した。2 件目の好酸球数増加の TEAE は、好酸球数が 0.52 × 10^9/L であった Visit 11（EOT）時に報告された。本事象は、軽度で治験薬と関連なしと判定され、用量を変更せず、治療せずに回復／消失した。本事象は好酸球数が 0.38 × 10^9/L となった Visit 12 時に消失したと判断された。

*好酸球性胃炎：*好酸球性胃炎の発現率は、プラセボ群と比較して 10 mg 群で高かった［10 mg 群で 1 例（0.2%）、25 mg 群で 0 例、プラセボ群で 0 例］。本被験者には胃炎及び COPD の病歴があった。スクリーニング時の好酸球数は 0.18 × 10^9/L であり、投与期間中の最高値は Visit 3 の 0.37 × 10^9/L であった。好酸球性胃炎は Visit 10 と Visit 11 の間に報告された。本事象は、中等度で治験薬と関連なしと判断され、用量を変更せず、未回復／未消失であったが、EOS 時には安定していた。Visit 11 時の好酸球数は 0.03 × 10^9/L 未満であった。本被験者は胃内視鏡検査を受け、試験開始前に前治療薬であった pantoprazole の長期投与を継続した。

*好酸球性食道炎：*好酸球性食道炎の発現率は、プラセボ群で最も高かった［10 mg 群で 0 例、25 mg 群で 0 例、プラセボ群で 1 例（0.2%）］。本被験者には併存疾患としてビタミン D 欠乏、花粉症及び喘息があった。本事象は中等度で、治験薬の投与は中止され、治験薬と関連があるかもしれないと報告された。本事象は経口抗生物質（アムホテリシン）を 8 日間投与され、回復した。好酸球数は Visit 1 ～ 9 まで基準値の範囲内であった。Visit 10 時で 0.8 × 10^9/L の高値が報告されたが、本事象と関連しなかった。

併合データ全体で、好酸球数が 300/mm^3 超であった被験者数は、10 mg 群で 131 例（19.8%）、25 mg 群で 122 例（18.4%）、プラセボ群で 128 例（19.8%）であった。スクリーニング時に好酸球数が 1000/mm^3 超であった被験者は 14 例であった（10 mg 群で 3 例、25 mg 群で 4 例、プラセボ群で 7 例）。25 mg 群の 1 例（鼻炎の病歴がある 1[redacted] 歳の女性被験者）は、治験薬の投与開始から 373 日後に好酸球増加症が発現した。本被験者では、試験期間中に寄生虫性胃腸炎が発現した。好酸球数が 1500/mm^3 超であったのは 25 mg 群の 1 例のみであり、これは好酸球増加症の事象が発現する直前に認められた。本被験者はスクリーニング時の好酸球数（1230/mm^3）も高値であった。全体として、ベースライン時の正常な好酸球値からベースライン後の高値へのシフトは、プラセボ群でより高頻度に認められた（4.1.1 項参照）。

免疫系障害：本 SOC は、本項で前述した PT の発現率に基づく基準を満たさなかった。しかし、完全性のために本 SOC の TEAE の詳細な評価を行った。免疫系障害を反映した TEAE を検討するための保守的なアプローチとして、プラセボ群よりもブレンソカチブ群で高頻度に発現した TEAE（差の大きさは問わない）について記載する。本 SOC の TEAE は、10 mg 群で 17 例（2.6%）、25 mg 群で 12 例（1.8%）、プラセボ群で 11 例（1.7%）に発現した。本 SOC でより高頻度に発現した TEAE を表 14 に示す。いずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の

差が 1.0%以上であった TEAE はなかった。薬物過敏症の発現率は、プラセボ群と比較して 10 mg 群で高かった［5 例（0.8%）、3 例（0.5%）、2 例（0.3%）］。

*薬物過敏症／過敏症：*PT の薬物過敏症及び過敏症は、17 例に 21 件発現した（10 mg 群で 12 件、25 mg 群で 4 件、プラセボ群で 5 件）。10 mg 群に重篤かつ重度の事象が 1 件発現し、報告された事象は metamizole に対する過敏症であった。本被験者には、併存疾患として多嚢胞性卵巣症候群、リンパ球減少症、喘息、副鼻腔炎、ダニ、真菌及び動物対するアレルギー並びに鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎があった。PEx（関節痛及び悪心）のため、被験者は metamizole を内服し、薬物過敏症（metamizole に対するアレルギー反応）のため入院した。10 mg 群で薬物過敏症の重度の TEAE が発現した別の被験者も、治験薬と関連なしと判断され、回復／消失した。過敏症及び／又は薬物過敏症のすべての事象は、治験薬と関連なしと判断された。薬物過敏症を発現した被験者のうち、好酸球増加症を発現した被験者はいなかった。投与中止に至った事象はなかった。薬物過敏症を発現した 2 例については、薬剤名が報告用語に含まれていなかった。上述の事象を除き、重篤な薬物過敏症は発現しなかった。

全体として、報告用語に併用薬に関連する情報が含まれている事象（例：metamizole に対する過敏症、クラリスロマイシンに対するアレルギー、nimesulide に対するアレルギー反応）が 10 件認められた。すべての事象は治験薬と関連なしと判断された。

<u>肝胆道系障害：</u>本 SOC は、本項で前述した PT の発現率に基づく基準を満たさなかった。しかし、完全性のために本 SOC の TEAE の詳細な評価を行った。本 SOC の TEAE は、10 mg 群で 2 例（0.3%）、25 mg 群で 11 例（1.7%）、プラセボ群で 2 例（0.3%）に発現した。いずれかのブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差が 1.0%以上であった TEAE はなかった。

*脂肪肝：*最も高頻度に発現した PT は脂肪肝であり、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で発現率が高く、用量依存性が示された［10 mg 群で 1 例（0.2%）、25 mg 群で 3 例（0.5%）、プラセボ群で 0 例］。25 mg 群の 4[redacted] 歳の男性被験者 1 例［重度かつ重篤な事象を発現し（腹部超音波による診断）、回復した］を除き、すべての事象は軽度から中等度であった。いずれの被験者でも用量は変更されなかった。脂肪肝を発現した 4 例のいずれの事象も治験薬と関連がなく、すべての被験者が投与期間及び試験を完了した。

*胆石症：*2 番目に多く発現した PT で、プラセボ群と比較して 25 mg 群で発現率が高かった［10 mg 群で 0 例、25 mg 群で 2 例（0.3%）、プラセボ群で 1 例（0.2%）］。いずれの事象も軽度又は中等度であり、治験薬との関連はなかった。25 mg 群の 1 例は、胆嚢摘出術を実施したため重篤となった。本被験者には胆石症の病歴もあった。胆石症が発現したすべての被験者は事象から回復し、治験薬投与に対する措置は取られなかった。本事象を発現したすべての被験者は、投与期間及び試験を完了した。

SOC「肝胆道系障害」におけるその他の TEAE： 25 mg 群の 1 例に、胆管炎、胆管結石及び胆管嚢胞の事象が発現した。被験者には胆石症の病歴があり、胆嚢摘出術の手術歴があった。3 件とも治験薬投与を中断した。胆管炎及び胆管嚢胞の事象は重度かつ重篤であった。3 件の事象は

すべて回復し、治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。本被験者は全身性浮腫の TEAE のために投与又は試験期間を完了しなかった。

SOC「肝胆道系障害」におけるその他の TEAE には、胆道疝痛、胆嚢ポリープ、肝線維症及び非アルコール性脂肪性肝炎も含んでいた。これらの事象はいずれも軽度であり、治験薬との関連はなく、プラセボ群で発現した胆道仙痛 1 件を除き、非重篤であった。これらの事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。これらの事象が発現した被験者はいずれも、投与期間及び試験を完了した。

SOC「肝胆道系障害」における残りの TEAE は、25 mg 群で各 1 例に発現した肝機能異常、高ビリルビン血症及び高トランスアミナーゼ血症を含む肝酵素異常に関連する TEAE であった。1 例に、重度かつ重篤であり、肺炎の TEAE に対するレボフロキサシン投与と関連すると判断された肝機能異常が発現した。レボフロキサシンの投与は中断され、治験薬投与は中止され、肝機能検査値は基準値範囲内に戻った。1 例に、治験薬の最終投与日に高ビリルビン血症の TEAE が発現した。本事象は軽度で、治験薬との関連はなく、非重篤であった。被験者は事象から回復し、投与期間及び試験を完了した。1 例に高トランスアミナーゼ血症の TEAE が発現した。本事象は軽度で、治験薬との関連はなく、非重篤であり、治験薬に対する措置は取られなかった。スクリーニング時及び試験期間を通じて、被験者のアルカリホスファターゼ値は高かった。被験者は事象から回復し、投与期間及び試験を完了した。

3.1.2.2. 治験薬投与下で発現した有害事象（治験担当医師の判断による因果関係別）

TEAE の多くは、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者の割合は、全投与群で同程度であった［10 mg 群で 110 例（16.6%）、25 mg 群で 122 例（18.4%）、プラセボ群で 108 例（16.7%）］。高頻度に発現したブレンソカチブと関連ありと判断された TEAE（いずれかのブレンソカチブ群で 1%以上）は、頭痛［10 mg 群で 8 例（1.2%）、25 mg 群で 15 例（2.3%）、プラセボ群で 10 例（1.5%）］、過角化［7 例（1.1%）、14 例（2.1%）、2 例（0.3%）］、皮膚乾燥［5 例（0.8%）、10 例（1.5%）、3 例（0.5%）］、発疹［7 例（1.1%）、5 例（0.8%）、3 例（0.5%）］、下痢［7 例（1.1%）、4 例（0.6%）、5 例（0.8%）］、歯肉痛［3 例（0.5%）、7 例（1.1%）、8 例（1.2%）］、歯肉出血［7 例（1.1%）、1 例（0.2%）、2 例（0.3%）］及び疲労［2 例（0.3%）、7 例（1.1%）、5 例（0.8%）］であった（ISS [Table 1.5.1-3a]）。

SOC 別では、ブレンソカチブと関連ありと判断された TEAE を発現した被験者の割合が高かった SOC（いずれかの投与群で 1.0%以上）は、「皮膚および皮下組織障害」［10 mg 群で 39 例（5.9%）、25 mg 群で 58 例（8.7%）、プラセボ群で 27 例（4.2%）］であり、次いで「胃腸障害」［46 例（6.9%）、41 例（6.2%）、45 例（6.9%）］、「神経系障害」［15 例（2.3%）、24 例（3.6%）、14 例（2.2%）］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［5 例（0.8%）、13 例（2.0%）、7 例（1.1%）］（ISS [Table 1.5.1-3a]）であった。

要約すると、TEAE の多くは治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。治験薬と関連のある TEAE は、プラセボ群と比較してブレンソカチブ群で高頻度に発現し、10 mg 群と比較

して 25 mg 群で高頻度に発現した。治験薬と関連のある TEAE（いずれかの投与群で 1%以上）のうち、10 mg 群と比較して 25 mg 群で発現率が高く、用量依存性が示されたものは、過角化及び皮膚乾燥であった。

3.1.2.3. 治験薬投与下で発現した有害事象（重症度別）

TEAE の多くは軽度又は中等度であった。重度の TEAE の発現率は全投与群で低く、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で発現率が低かった［10 mg 群で 78 例（11.8%）、25 mg 群で 74 例（11.2%）、プラセボ群で 103 例（15.9%）］。いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した重度の TEAE は、気管支拡張症［10 mg 群で 35 例（5.3%）、25 mg 群で 34 例（5.1%）、プラセボ群で 53 例（8.2%）］及び肺炎［6 例（0.9%）、10 例（1.5%）、17 例（2.6%）］のみであり、いずれもプラセボ群でより高頻度に認められた（表 17）。その他のすべての重度の TEAE の発現率は、すべての投与群で 1%未満であり、ブレンソカチブ群とプラセボ群との間に意味のある差はなく、ブレンソカチブの用量群間ではわずかな差が認められた（ISS [Table 1.5.1-4]）。

いずれかのブレンソカチブ群で 2 例以上に発現し、10 mg 群及びプラセボ群と比較して 25 mg 群で高頻度に発現した重度の TEAE は、COVID-19［10 mg 群で 2 例（0.3%）、25 mg 群で 6 例（0.9%）、プラセボ群で 3 例（0.5%）］、尿路感染［0 例、2 例（0.3%）、1 例（0.2%）］、肺膿瘍［0 例、2 例（0.3%）、1 例（0.2%）］、腸閉塞［1 例（0.2%）、2 例（0.3%）、0 例］、急性心筋梗塞［0 例、2 例（0.3%）、0 例］及び頭痛［0 例、2 例（0.3%）、0 例］であった（ISS [Table 1.5.1-4]）。

SOC 別では、重度の TEAE を発現した被験者の割合が高かった SOC（いずれかの投与群で被験者の 0.5%以上）は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［10 mg 群で 40 例（6.0%）、25 mg 群で 38 例（5.7%）、プラセボ群で 60 例（9.3%）］、「感染症および寄生虫症」［20 例（3.0%）、27 例（4.1%）、39 例（6.0%）］、「胃腸障害」［4 例（0.6%）、5 例（0.8%）、7 例（1.1%）］、「傷害、中毒および処置合併症」［6 例（0.9%）、3 例（0.5%）、6 例（0.9%）］、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」［5 例（0.8%）、3 例（0.5%）、2 例（0.3%）］、「筋骨格系および結合組織障害」［4 例（0.6%）、4 例（0.6%）、3 例（0.5%）］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［0 例、3 例（0.5%）、3 例（0.5%）］、「神経系障害」［3 例（0.5%）、4 例（0.6%）、1 例（0.2%）］、「心臓障害」［4 例（0.6%）、7 例（1.1%）、6 例（0.9%）］及び「肝胆道系障害」［0 例、3 例（0.5%）、0 例］であった。その他すべての SOC における重度の TEAE の発現率は、いずれの投与群でも 0.5%未満であった（ISS [Table 1.5.1-4]）。

SOC 及び PT 別の TEAE（重度の TEAE を含む）については、3.1.2.1 項を参照のこと。

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

表 17: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した重度の治験薬投与下で発現した有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Severity	Brensocatib 10 mg QD (N = 663) n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD (N = 663) n (%) EAIR	Pooled Brensocatib (N = 1326) n (%) EAIR	Placebo (N = 648) n (%) EAIR
1件以上の該当する事象が発現した被験者	Mild	436 (65.8) 134.010	421 (63.5) 128.845	857 (64.6) 131.422	419 (64.7) 138.362
	Moderate	304 (45.9) 68.340	284 (42.8) 64.300	588 (44.3) 66.327	275 (42.4) 62.021
	Severe	78 (11.8) 13.460	74 (11.2) 12.792	152 (11.5) 13.127	103 (15.9) 18.747
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**Mild**	**112 (16.9)**	**117 (17.6)**	**229 (17.3)**	**119 (18.4)**
	Moderate	**66 (10.0)**	**53 (8.0)**	**119 (9.0)**	**62 (9.6)**
	Severe	**40 (6.0)**	**38 (5.7)**	**78 (5.9)**	**60 (9.3)**
気管支拡張症	Mild	0	0	0	1 (0.2)
	Moderate	14 (2.1)	15 (2.3)	29 (2.2)	13 (2.0)
	Severe	35 (5.3)	34 (5.1)	69 (5.2)	53 (8.2)
感染症および寄生虫症	**Mild**	**220 (33.2)**	**215 (32.4)**	**435 (32.8)**	**223 (34.4)**
	Moderate	**157 (23.7)**	**151 (22.8)**	**308 (23.2)**	**135 (20.8)**
	Severe	**20 (3.0)**	**27 (4.1)**	**47 (3.5)**	**39 (6.0)**
肺炎	Mild	6 (0.9)	2 (0.3)	8 (0.6)	2 (0.3)
	Moderate	14 (2.1)	15 (2.3)	29 (2.2)	12 (1.9)
	Severe	6 (0.9)	10 (1.5)	16 (1.2)	17 (2.6)

Source: ISS [Table 1.5.1.4] and ISS [Table 1.5.1-2h]
EAIR = 100 x [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study drug +1)/365.25.
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study drug +30, EOS date) - date of first dose of study drug+1]/365.25.
Participants without events INS1007-301: [minimum (date of last dose of study drug + 28, EOS date) - date of first dose of study drug+1]/365.25.
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted with maximum severity only once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator.
System organ classes and preferred terms within system organ class are sorted by decreasing frequency of pooled brensocatib column. Adverse events were coded using MedDRA version 27.0.
AE Severity in Study INS1007-201 (CTCAE Grade) was mapped as follows: Grade 1 (mild) = mild, Grade 2 (moderate) = moderate, Grade 3 (Severe) = Severe, Grade 4 (Life threatening) = Severe, Grade 5 (Death) = Severe
AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = once daily; TEAE = treatment- emergent adverse event

3.1.3. 死亡

投与期間中に死亡に至った TEAE が発現した被験者は 15 例であり、死亡に至った TEAE を発現した被験者はプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で少なかった［10 mg 群で 3 例（0.5%）、25 mg 群で 5 例（0.8%）、プラセボ群で 7 例（1.1%）］。死亡に至った TEAE の多くは、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の SOC であった［10 mg 群で 2 例（0.3%）、で 25 mg 群で 1 例（0.2%）、プラセボ群で 3 例（0.5%）］（表 18）。治験薬と関連ありと判断された死亡に至った TEAE は認められなかった（INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2.2.4]及び INS1007-201 試験の CSR [Section 12.3.1]）。

また、INS1007-301 試験の成人被験者 1 例（プラセボ群）に、投与後に死亡に至った呼吸不全の TEAE が発現した（INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2.2.4]）。

死亡に至った TEAE に関する各被験者の一覧は、添付資料中の一覧 1 及び一覧 2 に示す。また、詳細な叙述については、INS1007-301 試験の CSR [Section 13.3.2]（死亡に至った TEAE 14 件）及び INS1007-201 試験の CSR [Section 14.3.3]（死亡に至った呼吸不全の TEAE 1 件）に示す。

要約すると、死亡例数はプラセボ群と比較してブレンソカチブ群で少なかった。

表 18: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：死亡に至った治験薬投与下で発現した有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

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

Source: ISS [Table 1.5.1-2c]
EAIR = 100 x [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study drug +1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study drug + 30, EOS date) - date of first dose of study drug+1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study drug + 28, EOS date) - date of first dose of study drug+1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator.
System organ classes and preferred terms within system organ class are sorted by decreasing frequency of pooled brensocatib column. Adverse events were coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse event; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

3.1.4. その他の重篤な有害事象

SAE の発現率は全投与群で同程度であった［10 mg 群で 112 例（16.9%）、25 mg 群で 107 例（16.1%）、プラセボ群で 127 例（19.6%）］（表 19）。高頻度に発現した SAE（いずれかの投与群で被験者の 2%以上）は、気管支拡張症［10 mg 群で 47 例（7.1%）、25 mg 群で 48 例（7.2%）、プラセボ群で 67 例（10.3%）］及び肺炎［11 例（1.7%）、17 例（2.6%）、19 例（2.9%）］であり、いずれもプラセボ群でより高頻度に発現し、投与群間の発現率の差が 1.0%超であった SAE はこの 2 事象のみであった（ISS [Table 1.5.1-2b]）。

いずれかのブレンソカチブ群で 2 例以上に発現し、プラセボ群と比較してブレンソカチブ群で高頻度に発現したすべての SAE を表 19 に示す。いずれかのブレンソカチブ群で 2 例超に発現し、プラセボ群よりも高頻度に発現した唯一の SAE は COVID-19 であった［10 mg 群で 4 例（0.6%）、25 mg 群で 9 例（1.4%）、プラセボ群で 6 例（0.9%）］。プラセボ群と比較してブレンソカチブ群で高頻度に発現したその他の SAE はすべて、それぞれ 1 例又は 2 例でのみ報告された（表 19）。SOC 別の SAE を含む事象の詳細については、3.1.2.1 項に示す。

いずれかのブレンソカチブ群で 2 例以上に発現し、10 mg 群及びプラセボ群と比較して 25 mg 群で高頻度に発現した SAE は、COVID-19［10 mg 群で 4 例（0.6%）、25 mg 群で 9 例（1.4%）、プラセボ群で 6 例（0.9%）］、尿路感染［1 例（0.2%）、2 例（0.3%）、1 例（0.2%）］、帯状疱疹［0 例、2 例（0.3%）、1 例（0.2%）］、肺膿瘍［0 例、2 例（0.3%）、1 例（0.2%）］及び腸閉塞［1 例（0.2%）、2 例（0.3%）、0 例］であった（ISS [Table 1.5.1-2b]）。

SOC 別にブレンソカチブ群とプラセボ群の SAE の発現率に 1%以上の差が認められたのは、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［10 mg 群で 55 例（8.3%）、25 mg 群で 55 例（8.3%）、プラセボ群で 76 例（11.7%）］及び「感染症および寄生虫症」［42 例（6.3%）、46 例（6.9%）、47 例（7.3%）］であり、いずれもプラセボ群においてより高頻度に認められた（ISS [Table 1.5.1-2b]）。

治験薬と関連ありと判断された SAE の発現率は低く、SAE は 10 mg 群の 3 例（0.5%）（リンパ球増加症、感染による気管支拡張症の増悪及び一過性脳虚血発作）、25 mg 群の 1 例（0.2%）（好酸球性肺炎）、プラセボ群の 5 例（0.8%）（大腸炎、胆道仙痛、感染による気管支拡張症の増悪、細菌性肺炎、肺浸潤及び呼吸不全の 6 件）に発現した（ISS [Table 1.5.1-3b]）。

死亡に至った SAE については、3.1.3 項に示す。SAE に関する各被験者の詳細な叙述については、INS1007-301 試験の CSR [Section 13.3.2]及び INS1007-201 試験の CSR [Section 14.3.3]に示す。

すべての SAE に関する被験者別及び試験別の一覧表を、INS1007-301 試験の CSR [Listing 16.2.8.1-3]及び INS1007-201 試験の CSR [Listing 16.2.7.3]に示す。

要約すると、プラセボと比較してブレンソカチブの両用量群において、SAE の発現率が低かった。

表 19: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：いずれかのブレンソカチブ群で 2 例以上に発現し、プラセボ群と比較して高頻度に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10 mg QD (N = 663) n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD (N = 663) n (%) EAIR	Pooled Brensocatib (N = 1326) n (%) EAIR	Placebo (N = 648) n (%) EAIR
1件以上のTEAEを発現した被験者	112 (16.9) 19.810	107 (16.1) 19.027	219 (16.5) 19.420	127 (19.6) 23.436
感染症および寄生虫症	**42 (6.3) 6.956**	**46 (6.9) 7.705**	**88 (6.6) 7.328**	**47 (7.3) 8.020**
COVID-19	4 (0.6) 0.644	9 (1.4) 1.464	13 (1.0) 1.052	6 (0.9) 0.998
尿路感染	1 (0.2) 0.161	2 (0.3) 0.324	3 (0.2) 0.242	1 (0.2) 0.166
虫垂炎	2 (0.3) 0.322	0	2 (0.2) 0.161	1 (0.2) 0.166
帯状疱疹	0	2 (0.3) 0.324	2 (0.2) 0.161	1 (0.2) 0.166
肺膿瘍	0	2 (0.3) 0.324	2 (0.2) 0.161	1 (0.2) 0.166
副鼻腔炎	2 (0.3) 0.322	0	2 (0.2) 0.161	0
傷害、中毒および処置合併症	**11 (1.7) 1.780**	**4 (0.6) 0.647**	**15 (1.1) 1.213**	**7 (1.1) 1.165**
関節脱臼	2 (0.3) 0.322	0	2 (0.2) 0.161	0
半月板損傷	2 (0.3) 0.322	0	2 (0.2) 0.161	0
胃腸障害	**2 (0.3) 0.322**	**6 (0.9) 0.974**	**8 (0.6) 0.647**	**8 (1.2) 1.330**
腸閉塞	1 (0.2) 0.161	2 (0.3) 0.324	3 (0.2) 0.242	0

Source: ISS [Table 1.5.1-2b]
EAIR = 100 x [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study drug +1)/365.25.
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study drug +30, EOS date) - date of first dose of study drug +1]/365.25.
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study drug + 28, EOS date) - date of first dose of study drug +1]/365.25.
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator.
System organ classes and preferred terms within system organ class are sorted by decreasing frequency of pooled brensocatib column.
Adverse events were coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS= end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

3.1.5. その他の重要な有害事象

3.1.5.1. 中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象

全体として、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は低かった［10 mg 群で 31 件（4.7%）、25 mg 群で 28 件（4.2%）、プラセボ群で 32 件（4.9%）］。投与中止に至った TEAE の発現率は、いずれの投与群においても各 SOC 及び PT で 1.5%未満であった。高頻度にみられた投与中止に至った TEAE は、気管支拡張症［10 mg 群で 2 例（0.3%）、25 mg 群で 2 例（0.3%）、プラセボ群で 4 例（0.6%）］及び頭痛［2 例（0.3%）、5 例（0.8%）、0 例］であった（ISS [Table 1.5.1-2d]）。

試験中止に至った TEAE の発現率は低かった［10 mg 群で 17 例（2.6%）、25 mg 群で 20 例（3.0%）、プラセボ群で 19 例（2.9%）］（表 20）。試験中止に至った TEAE の発現率は、いずれの投与群においても各 SOC 及び PT で 1.0%未満であった。最も高頻度にみられた試験中止に至った TEAE は、肺炎［10 mg 群で 1 例（0.2%）、25 mg 群で 1 例（0.2%）、プラセボ群で 3 例（0.5%）］であった（ISS [Table 1.5.1-2f]）。いずれかのブレンソカチブ群で 2 例以上に発現した試験中止に至ったすべての TEAE を、表 20 に示す。試験中止に至った TEAE はすべて、1 例又は 2 例に発現した。SOC 別の事象の詳細については、3.1.2.1 項に示す。

中止に至った TEAE に関する被験者の詳細な叙述については、INS1007-301 試験の CSR [Section 13.3.2]及び INS1007-201 試験の CSR [Section 14.3.3]に示す。

要約すると、治験薬の投与中止又は試験中止に至った TEAE を発現した被験者の割合は低く、全投与群で同程度であった。

表 20: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：いずれかのブレンソカチブ群で 2 例以上に発現した試験中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10 mg QD (N = 663) n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD (N = 663) n (%) EAIR	Pooled Brensocatib (N = 1326) n (%) EAIR	Placebo (N = 648) n (%) EAIR
1件以上のTEAEを発現した被験者	17 (2.6) 2.739	20 (3.0) 3.240	37 (2.8) 2.988	19 (2.9) 3.154
胃腸障害	**5 (0.8)**	**3 (0.5)**	**8 (0.6)**	**2 (0.3)**
下痢	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0
悪心	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**4 (0.6)**	**4 (0.3)**	**0**
疲労	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0
神経系障害	**1 (0.2)**	**3 (0.5)**	**4 (0.3)**	**0**
頭痛	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	0

Source: ISS [Table 1.5.1-2f]
EAIR = 100 x [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study drug +1)/365.25.
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study drug +30, EOS date) - date of first dose of study drug +1]/365.25.
Participants without events INS1007-301: [minimum (date of last dose of study drug + 28, EOS date) - date of first dose of study drug +1]/365.25.
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator.
System organ classes and preferred terms within system organ class are sorted by decreasing frequency of pooled brensocatib column. Adverse events were coded using MedDRA version 27.0.
AE Severity in Study INS1007-201 (CTCAE Grade) was mapped as follows: Grade 1 (mild) = mild, Grade 2 (moderate) = moderate, Grade 3 (Severe) = Severe, Grade 4 (Life threatening) = Severe, Grade 5 (Death) = Severe
AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event

3.1.5.2. 特に注目すべき有害事象

INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験における AESI の定義、マッピングルール及び併合方法については、1.4.3 項に示す。

各カテゴリー（治験担当医師の報告及び CMQ 用語による）で報告された AESI の全体の発現率は、全投与群で低かった（表 21）。各 AESI カテゴリーの要約については、3.1.5.2.1 項（過角化）、3.1.5.2.2 項（歯肉／歯周事象）及び 3.1.5.2.3 項（肺炎）に示す。ほとんどの AESI は軽度又は中等度であり、ほとんどが治験薬投与に対する措置（中断、中止）なしに回復した。プラセボ群と比較してブレンソカチブ群で高頻度に発現した過角化の AESI（治験担当医師の報告及び CMQ 用語による）を除き、特定の傾向は認められず、その多くは試験期間中に回復した（表 21）。

表 21: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：治験担当医師の報告及び CMQ 用語による特に注目すべき治験薬投与下で発現した有害事象の統計解析（安全性解析対象集団）

Characteristics	Brensocatib 10 mg QD (N = 663) n (%) m	Brensocatib 25 mg QD (N = 663) n (%) m	Placebo (N = 648) n (%) m
TEAE of Special Interest by Investigator			
Any TEAE of special interest by investigator	59 (8.9) 87	79 (11.9) 116	66 (10.2) 88
過角化	20 (3.0) 30	38 (5.7) 47	14 (2.2) 15
Risk difference brensocatib vs placebo (%)	0.8561	3.5710	-
Exact 95% confidence interval	-0.9332, 2.7014	1.2714, 5.8319	-
歯肉／歯周事象	21 (3.2) 22	21 (3.2) 25	18 (2.8) 22
Risk difference brensocatib vs placebo (%)	0.3896	0.3896	-
Exact 95% confidence interval	-1.5382, 2.3283	-1.5382, 2.3283	-
肺炎	24 (3.6) 35	32 (4.8) 44	37 (5.7) 51
Risk difference brensocatib vs placebo (%)	-2.0900	-0.8833	-
Exact 95% confidence interval	-4.4960, 0.2073	-3.3953, 1.5764	-
TEAE of Special Interest by CMQ			
Any TEAE of special interest by CMQ	64 (9.7) 72	65 (9.8) 91	56 (8.6) 65
過角化	29 (4.4) 31	39 (5.9) 50	20 (3.1) 20
Risk difference brensocatib vs placebo (%)	1.2876	2.7959	-
Exact 95% confidence interval	-0.8043, 3.4479	0.4672, 5.1643	-
歯肉／歯周事象	39 (5.9) 41	35 (5.3) 41	38 (5.9) 45
Risk difference brensocatib vs placebo (%)	0.0182	-0.5852	-
Exact 95% confidence interval	-2.6097, 2.6332	-3.1522, 1.9516	-

Source: ISS [Table 1.5.1-8a] and ISS [Table 1.5.1-8b]
CMQ = Customized MedDRA Query; m = number of events; n = number of participants experiencing events; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse events.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator.

3.1.5.2.1. 過角化

過角化の AESI の発現率は概ね低かったが、ブレンソカチブの両用量群でより高頻度に発現した。治験担当医師の報告による過角化の AESI は、10 mg 群で 20 例（3.0%）及び 25 mg 群で 38 例（5.7%）に発現したのに対し、プラセボ群では 14 例（2.2%）に発現した。プラセボ群と比較していずれかのブレンソカチブ群で、より高頻度に発現した治験担当医師の報告による PT 別の過角化の AESI は、過角化［10 mg 群で 8 例（1.2%）、25 mg 群で 16 例（2.4%）、プラセボ群で 3 例（0.5%）］、次いで湿疹［0 例、4 例（0.6%）、0 例］及び皮膚剥脱［3 例（0.5%）、0 例、0 例］であった（表 22）。その他のすべての過角化の AESI は、いずれの投与群でも被験者の

0.3%未満に発現した。プラセボ群と比較した 10 mg 群及び 25 mg 群の治験担当医師の報告による過角化のリスク差の推定値（未調整、%）及び正確な 95% CI は、それぞれ 0.8561（95% CI：–0.9332、2.7014）及び 3.5710（CI：1.2714、5.8319）であった（表 21）。EAIR についても、同様の結果が認められた（表 22）。

CMQ 用語（CMQ の定義については 1.4.3.1 項を参照）による過角化の AESI については、発現率は 10 mg 群で 29 例（4.4%）、25 mg 群で 39 例（5.9%）、プラセボ群で 20 例（3.1%）であり、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で、より高頻度に発現した治験担当医師の報告による過角化の AESI と同様の傾向が示された（表 22）。プラセボ群と比較してブレンソカチブ群で最も高頻度に発現した CMQ 用語による過角化の AESI の PT は、過角化［10 mg 群で 8 例（1.2%）、25 mg 群で 16 例（2.4%）、プラセボ群で 4 例（0.6%）］であり、次いで湿疹［11 例（1.7%）、11 例（1.7%）、8 例（1.2%）］、皮膚病変［4 例（0.6%）、9 例（1.4%）、6 例（0.9%）］であった。プラセボ群と比較した 10 mg 群及び 25 mg 群の CMQ 用語による過角化のリスク差の推定値（未調整、%）及び正確な 95% CI は、それぞれ 1.2876（95% CI：–0.8043、3.4479）及び 2.7959（CI：0.4672、5.1643）であった（表 21）。

治験担当医師の報告による過角化の AESI は、いずれも非重篤かつ軽度又は中等度であり、ほとんどが治験薬と関連ありと判断され、ほとんどが治験薬投与に対する措置なしに回復した。しかし、一部の事象では、投与中断／中止、試験中止などの措置が取られた。5 例（10 mg 群で 1 例、25 mg 群で 4 例）に過角化の AESI が認められ、投与中断に至った。25 mg 群の 1 例に投与中止に至った軽度の過角化の AESI が発現し（本事象は消失した）、25 mg 群の 1 例に投与中止及び試験中止に至った中等度の過角化の AESI が発現した（無作為化の 12 日後に発現し、本事象は消失した）。過角化の AESI のほとんどは無作為化後 6 箇月以内に発現し、ほとんどが試験期間中に消失した。治験担当医師の報告による過角化の AESI を発現した被験者の約半数は治療を受けなかった。治療を受けた被験者の多くは外用保湿剤又は外用コルチコステロイドによる治療を受けており、注射による治療は実施されなかった。SOC「皮膚および皮下組織障害」の TEAE の PT 別の詳細な要約については、3.1.2.1 項に示す。

びまん性の掌蹠角化症を特徴とする PLS とは異なり、72 例中 7 例（10 mg 群で 4 例、25 mg 群で 3 例）のみに、両手掌及び足蹠に過角化の AESI が発現した（ISS [Listing 1.5.1-5]）。治験担当医師の報告による過角化の AESI の部位及び症状別の要約を ISS [Table 1.5.1-5a] に示す。

詳細については、INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2.2.7.1]及び INS1007-201 試験の CSR [Section 12.3.3.3.1]を参照のこと。AESI に関する被験者の詳細な叙述については、INS1007-301 試験の CSR [Section 13.3.2]及び INS1007-201 試験の CSR [Section 14.3.3]に示す。

要約すると、治験担当医師の報告又は CMQ 用語によって特定した過角化の AESI は、10 mg 群及びプラセボ群と比較して 25 mg 群で高頻度に発現した。治験担当医師の報告による過角化の AESI は、いずれも非重篤であり、軽度又は中等度であった。SOC「皮膚および皮下組織障害」の TEAE は、10 mg 群及びプラセボ群と比較して 25 mg 群で高頻度に発現した。本 SOC において、3 つの投与群でより高頻度に発現した AESI の PT は過角化であり、10 mg 群及びプラセボ群と比較して 25 mg 群で高頻度に発現した。

表 22: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：治験担当医師の報告及び CMQ 用語による過角化の AESI の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10 mg QD (N = 663) n (%) m	Brensocatib 25 mg QD (N = 663) n (%) m	Pooled Brensocatib (N = 1326) n (%) m	Placebo (N = 648) n (%) m
治験担当医師の報告による過角化のAESI				
1件以上の過角化のAESIを発現した被験者、n（%）m EAIR	20 (3.0) 30 3.273	38 (5.7) 47 6.319	58 (4.4) 77 4.784	14 (2.2) 15 2.339
皮膚および皮下組織障害	**18 (2.7) 28**	**35 (5.3) 43**	**53 (4.0) 71**	**10 (1.5) 10**
過角化	8 (1.2) 8	16 (2.4) 18	24 (1.8) 26	3 (0.5) 3
湿疹	0	4 (0.6) 4	4 (0.3) 4	0
皮膚炎	2 (0.3) 2	1 (0.2) 1	3 (0.2) 3	0
皮膚乾燥	1 (0.2) 1	2 (0.3) 3	3 (0.2) 4	2 (0.3) 2
紅斑性皮疹	2 (0.3) 3	1 (0.2) 1	3 (0.2) 4	0
皮膚剥脱	3 (0.5) 3	0	3 (0.2) 3	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.2) 1	1 (0.2) 1	2 (0.2) 2	0
紅斑	1 (0.2) 1	1 (0.2) 1	2 (0.2) 2	0
手掌紅斑	0	2 (0.3) 2	2 (0.2) 2	1 (0.2) 1
掌蹠角皮症	2 (0.3) 2	0	2 (0.2) 2	0
発疹	2 (0.3) 2	0	2 (0.2) 2	1 (0.2) 1
皮膚病変	0	2 (0.3) 2	2 (0.2) 2	0
光線角化症	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	1 (0.2) 1
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	0
接触皮膚炎	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	0
斑状出血	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	0
毛孔性角化症	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	0
斑	1 (0.2) 1	0	1 (0.1) 1	0
爪甲剥離症	1 (0.2) 1	0	1 (0.1) 1	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	0
そう痒症	1 (0.2) 1	0	1 (0.1) 1	0
乾癬	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2) 1	0	1 (0.1) 1	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	0
皮膚亀裂	1 (0.2) 1	0	1 (0.1) 1	0
皮膚色素過剰	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10 mg QD (N = 663) n (%) m	Brensocatib 25 mg QD (N = 663) n (%) m	Pooled Brensocatib (N = 1326) n (%) m	Placebo (N = 648) n (%) m
蕁麻疹	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	0
剥脱性発疹	0	0	0	1 (0.2) 1
乾皮症	0	0	0	1 (0.2) 1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2 (0.3) 2**	**1 (0.2) 1**	**3 (0.2) 3**	**2 (0.3) 2**
脂漏性角化症	2 (0.3) 2	1 (0.2) 1	3 (0.2) 3	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	2 (0.3) 2
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (0.2) 1**	**1 (0.1) 1**	**1 (0.2) 1**
末梢性浮腫	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	0
末梢腫脹	0	0	0	1 (0.2) 1
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (0.2) 1**	**1 (0.1) 1**	**2 (0.3) 2**
毛包炎	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	1 (0.2) 1
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (0.2) 1
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1 (0.2) 1**	**1 (0.1) 1**	**0**
皮膚擦過傷	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	0
CMQ用語による過角化のAESI				
1件以上の過角化のAESIを発現した被験者、n（%）m EAIR	29 (4.4) 31 4.809	39 (5.9) 50 6.524	68 (5.1) 81 5.663	20 (3.1) 20 3.382
皮膚および皮下組織障害	**26 (3.9) 28**	**34 (5.1) 41**	**60 (4.5) 69**	**19 (2.9) 19**
過角化	8 (1.2) 8	16 (2.4) 18	24 (1.8) 26	4 (0.6) 4
湿疹	11 (1.7) 13	11 (1.7) 11	22 (1.7) 24	8 (1.2) 8
皮膚病変	4 (0.6) 4	9 (1.4) 11	13 (1.0) 15	6 (0.9) 6
掌蹠角皮症	2 (0.3) 2	0	2 (0.2) 2	0
毛孔性角化症	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	0
苔癬様角化症	1 (0.2) 1	0	1 (0.1) 1	0
剥脱性発疹	0	0	0	1 (0.2) 1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**3 (0.5) 3**	**5 (0.8) 9**	**8 (0.6) 12**	**1 (0.2) 1**
脂漏性角化症	3 (0.5) 3	5 (0.8) 9	8 (0.6) 12	1 (0.2) 1

Source: ISS [Table 1.5.1-5b] and ISS [Table 1.5.1-5c]
Participants are counted once within same preferred term.
EAIR = 100 x [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study drug +1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study drug +30, EOS date) - date of first dose of study drug+1]/365.25

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

3.1.5.2.2. 歯肉／歯周事象

歯肉及び／又は歯周に関連する AESI の発現率は低く、全投与群で同程度であった［治験担当医師の報告による AESI は 10 mg 群で 21 例（3.2%）、25 mg 群で 21 例（3.2%）、プラセボ群で 18 例（2.8%）、CMQ 用語による AESI が 39 例（5.9%）、35 例（5.3%）、38 例（5.9%）］（表 23）。EAIR でも、同様の結果が認められた（表 23）。

高頻度に発現した治験担当医師の報告による歯肉／歯周事象の AESI は歯肉障害［10 mg 群で 5 例（0.8%）、25 mg 群で 6 例（0.9%）、プラセボ群で 7 例（1.1%）］、次いで歯周病［2 例（0.3%）、5 例（0.8%）、1 例（0.2%）］及び歯肉痛［0 例、4 例（0.6%）、1 例（0.2%）］であった。その他のすべての TEAE は、いずれの投与群でも被験者の 0.5%以下に発現し、ブレンソカチブ群とプラセボ群の発現率の差は 0.5%以下であった（表 23）。プラセボ群と比較した 10 mg 群及び 25 mg 群の治験担当医師の報告による歯肉／歯周事象のリスク差の推定値（未調整、%）及び正確な 95% CI は、それぞれ 0.3896（95% CI：–1.5382、2.3283）及び 0.3896（95% CI：–1.5382、2.3283）であった（表 21）。

CMQ 用語（CMQ の定義については 1.4.3.1 項を参照）による歯肉／歯周事象の AESI について、高頻度に発現した PT は、歯肉障害［10 mg 群で 10 例（1.5%）、25 mg 群で 8 例（1.2%）、プラセボ群で 9 例（1.4%）］、歯肉痛［8 例（1.2%）、9 例（1.4%）、13 例（2.0%）］及び歯肉出血［9 例（1.4%）、3 例（0.5%）、4 例（0.6%）］であった。その他のすべての TEAE は、いずれの投与群でも被験者の 1%以下に発現した（表 23）。ブレンソカチブ群とプラセボ群の間で発現率に大きな差が認められたのは、歯肉出血（10 mg 群で発現率が高い）及び歯肉痛（プラセボ群で発現率が高い）であった。プラセボ群と比較した 10 mg 群及び 25 mg 群の CMQ 用語による歯肉／歯周事象のリスク差の推定値（未調整、%）及び正確な 95% CI は、それぞれ 0.0182（95% CI：–2.6097、2.6332）及び–0.5852（95% CI：–3.1522、1.9516）であり（表 21）、特定の傾向は認められなかった。

プラセボ群で発現した重度の事象 1 件を除き、すべての歯肉／歯周事象は、非重篤かつ軽度又は中等度であった。投与中止に至った事象は合計 4 例（10 mg 群で 1 例、25 mg 群で 1 例、プラセボ群で 2 例）に発現した。10 mg 群の別の 2 例に、投与中止及び試験中止に至った事象が発現した。25 mg 群の 2 例に投与中断に至った事象が発現した。詳細については、INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2.2.7.3]及び INS1007-201 試験の CSR [Section 12.3.3.3.2]を参照のこと。

INS1007-201 試験では、スクリーニング、Week 8 及び Week 24 時点で、すべての被験者に対し歯科医師による検査（Loe and Silness Gingival Index を用いた評価を含む）を実施した。試験期間中、全投与群で歯肉の炎症スコアの低下が認められた。ベースライン時の歯肉炎症スコアは全投

与群の 85% ～ 88%で 0 又は 1 であり、約 12% ～ 15%で 2 又は 3 であり、Week 24 までに 90%以上で 0 又 1、10%未満で 2 又は 3 であった。全体として、PPD のベースラインからの変化量が 2 mm 以上であった被験者の割合の増加は少なかった。Week 24 時点で、合計 25 例（10.9%）に 3 つ以上の領域で PPD の 2 mm 以上の増加が認められ、10 mg 群の 8 例（11.2%）で合計 59 の増加（範囲：被験者 1 例あたり 2 ～ 34）、25 mg 群の 9 例（12.3%）で合計 39 の増加（範囲：被験者 1 例あたり 2 ～ 10）が認められたのに対し、プラセボ群の 8 例（11.5%）では 40 の増加（範囲：被験者 1 例あたり 2 ～ 11）が認められた。要約すると、投与群間で歯周病の進行に差があることを示すエビデンスは認められなかった。3 つ以上の領域で PPD の 2 mm 以上の増加が認められ、かつ PPD の絶対値が 5 mm 以上で、ステージ III の歯周病（Papapanou et al., 2018）に分類される被験者の割合は、ブレンソカチブ群とプラセボ群で同程度であり、ブレンソカチブは歯周病の進行に影響しないことが示唆された。さらに、歯肉の炎症は試験期間中に改善したことから、ブレンソカチブの治療による DPP1 阻害は歯肉に影響を及ぼさない可能性が高く、試験期間中にすべての歯のある被験者が受けた定期的な治療により、全体として口腔衛生が改善したことが示された（INS1007-201 試験の CSR [Section 12.3.3.3.2]）。

INS1007-301 試験では、治験担当医師又は歯科医師／歯周治療専門医が評価した歯科的評価の特徴に関して、投与群間で意味のある差は認められなかった（INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2.2.7.3]）。

併合データにおける、治験担当医師が評価した歯科的評価の要約を ISS [Table 1.5.1-7a]に示す。歯科的評価の被験者一覧を ISS [Listing 1.5.1-7]に示す。AESI に関する被験者の詳細な叙述については、INS1007-301 試験の CSR [Section 13.3.2]及び INS1007-201 試験の CSR [Section 14.3.3]に示す。

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

表 23:　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：歯肉／歯周事象の AESI の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class **Preferred Term**	**Brensocatib 10 mg QD (N = 663) n (%) m**	**Brensocatib 25 mg QD (N = 663) n (%) m**	**Pooled Brensocatib (N = 1326) n (%) m**	**Placebo (N = 648) n (%) m**
治験担当医師の報告による歯肉／歯周事象のAESI				
1件以上の歯肉／歯周事象のAESIが発現した被験者、n（%）m EAIR	21 (3.2) 22 3.427	21 (3.2) 25 3.447	42 (3.2) 47 3.437	18 (2.8) 22 3.027
胃腸障害	**12 (1.8) 12**	**18 (2.7) 21**	**30 (2.3) 33**	**14 (2.2) 15**
歯肉障害	5 (0.8) 5	6 (0.9) 6	11 (0.8) 11	7 (1.1) 8
歯周病	2 (0.3) 2	5 (0.8) 5	7 (0.5) 7	1 (0.2) 1
歯肉痛	0	4 (0.6) 6	4 (0.3) 6	1 (0.2) 1
歯肉出血	3 (0.5) 3	0	3 (0.2) 3	1 (0.2) 1

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10 mg QD (N = 663) n (%) m	Brensocatib 25 mg QD (N = 663) n (%) m	Pooled Brensocatib (N = 1326) n (%) m	Placebo (N = 648) n (%) m
口腔粘膜紅斑	2 (0.3) 2	0	2 (0.2) 2	0
歯肉退縮	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	0
歯の知覚過敏	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	0
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	0
口腔内痛	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	0
歯肉不快感	0	0	0	1 (0.2) 1
非感染性歯肉炎	0	0	0	2 (0.3) 2
歯痛	0	0	0	1 (0.2) 1
感染症および寄生虫症	**5 (0.8) 6**	**4 (0.6) 4**	**9 (0.7) 10**	**5 (0.8) 7**
歯周炎	2 (0.3) 2	2 (0.3) 2	4 (0.3) 4	3 (0.5) 3
歯肉炎	1 (0.2) 1	2 (0.3) 2	3 (0.2) 3	1 (0.2) 3
口腔カンジダ症	1 (0.2) 1	0	1 (0.1) 1	0
口腔ヘルペス	1 (0.2) 2	0	1 (0.1) 2	0
歯冠周囲炎	0	0	0	1 (0.2) 1
傷害、中毒および処置合併症	**2 (0.3) 2**	**0**	**2 (0.2) 2**	**0**
歯牙破折	2 (0.3) 2	0	2 (0.2) 2	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (0.2) 1**	**0**	**1 (0.1) 1**	**0**
口腔乳頭腫	1 (0.2) 1	0	1 (0.1) 1	0
血管障害	**1 (0.2) 1**	**0**	**1 (0.1) 1**	**0**
血管破裂	1 (0.2) 1	0	1 (0.1) 1	0
CMQによる歯肉／歯周事象のAESI				
1件以上の歯肉／歯周事象のAESIが発現した被験者、n（%）m EAIR	39 (5.9) 41 6.503	35 (5.3) 41 5.846	74 (5.6) 82 6.174	38 (5.9) 45 6.547
胃腸障害	**35 (5.3) 37**	**31 (4.7) 35**	**66 (5.0) 72**	**34 (5.2) 39**
歯肉障害	10 (1.5) 11	8 (1.2) 8	18 (1.4) 19	9 (1.4) 11
歯肉痛	8 (1.2) 8	9 (1.4) 12	17 (1.3) 20	13 (2.0) 15
歯肉出血	9 (1.4) 10	3 (0.5) 4	12 (0.9) 14	4 (0.6) 4
歯周病	2 (0.3) 2	5 (0.8) 5	7 (0.5) 7	1 (0.2) 1
口腔内痛	2 (0.3) 2	3 (0.5) 3	5 (0.4) 5	0
歯肉不快感	2 (0.3) 2	1 (0.2) 1	3 (0.2) 3	3 (0.5) 3
歯肉退縮	2 (0.3) 2	1 (0.2) 1	3 (0.2) 3	1 (0.2) 1
歯肉潰瘍	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	1 (0.2) 1

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10 mg QD (N = 663) n (%) m	Brensocatib 25 mg QD (N = 663) n (%) m	Pooled Brensocatib (N = 1326) n (%) m	Placebo (N = 648) n (%) m
歯肉紅斑	0	0	0	1 (0.2) 1
非感染性歯肉炎	0	0	0	2 (0.3) 2
感染症および寄生虫症	**3 (0.5) 3**	**5 (0.8) 5**	**8 (0.6) 8**	**4 (0.6) 6**
歯肉炎	1 (0.2) 1	3 (0.5) 3	4 (0.3) 4	1 (0.2) 3
歯周炎	2 (0.3) 2	2 (0.3) 2	4 (0.3) 4	3 (0.5) 3
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.2) 1**	**1 (0.2) 1**	**2 (0.2) 2**	**0**
歯肉損傷	1 (0.2) 1	1 (0.2) 1	2 (0.2) 2	0

Source: ISS [Table 1.5.1-7b] and ISS [1.5.1-7c]
Participants are counted once within same preferred term.
EAIR = 100 × [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study drug +1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study drug +30, EOS date) - date of first dose of study drug +1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study drug + 28, EOS date) - date of first dose of study drug +1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator.
System organ classes and preferred terms within system organ class are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column. Adverse events were coded using MedDRA version 27.0. Events collected on the 'AESI - Periodontal/gingival - Investigator's assessment' CRF page.
AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CMQ = Customized MedDRA Query; CRF = case report form; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; m = number of events; MedDRA = medical dictionary for regulatory affairs; n = number of participants experiencing events; QD = once daily.

3.1.5.2.3. 肺炎

併合解析では、感染症のうち肺炎のみを AESI として解析した（根拠については 1.4.3.1 項に示す）。重度の感染症を含む SOC「感染症および寄生虫症」におけるその他の種類の感染症の発現率については、3.1.2 項を参照のこと。

肺炎の AESI の発現率は、プラセボ群と比較して 10 mg 群及び 25 mg 群で低く［10 mg 群で 24 例（3.6%）、25 mg 群で 32 例（4.8%）、プラセボ群で 37 例（5.7%）］、いずれの PT についても投与群間で意味のある差は認められなかった。肺炎の AESI の発現率は、いずれの投与群でも、各 PT で 5%未満であった（表 24）。最も高頻度に発現した PT は、肺炎［10 mg 群で 24 例（3.6%）、25 mg 群で 27 例（4.1%）、プラセボ群で 31 例（4.8%）］、次いで細菌性肺炎［0 例、2 例（0.3%）、3 例（0.5%）］であり、いずれもプラセボ群でより高頻度に発現した。肺炎の AESI のうち、プラセボ群と比較してブレンソカチブ群で高頻度に発現した PT は、壊死性肺炎、シュードモナス性肺炎及び好酸球性肺炎であった（いずれも 25 mg 群で各 1 例であったのに対し、10 mg 群及びプラセボ群では 0 例であった）（ISS [Table 1.5.1-6]）。プラセボ群と比較した 10 mg 群及び 25 mg 群のリスク差の推定値（未調整、%）及び正確な 95% CI は、それぞれ –2.0900（95% CI：–4.4960、0.2073）及び–0.8833（95% CI：–3.3953、1.5764）であり（表 21）、特定の傾向は認められなかった。

肺炎の AESI のほとんどは中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。以下の多くの肺炎の PT について、重度の肺炎の事象はプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で発現率が低かった：肺炎［10 mg 群で 6 例（0.9%）、25 mg 群で 10 例（1.5%）、プラセボ群で 17 例（2.6%）］、細菌性肺炎［0 例、1 例（0.2%）、1 例（0.2%）］、壊死性肺炎［0 例、1 例（0.2%）、0 例］、肺炎球菌性肺炎［0 例、0 例、1 例（0.2%）］、シュードモナス性肺炎［0 例、1 例（0.2%）、0 例］、誤嚥性肺炎［0 例、0 例、2 例（0.3%）］及び好酸球性肺炎［0 例、1 例（0.2%）、0 例］（ISS [Table 1.5.1-4]）。死亡に至った肺炎の AESI は 2 件発現した（いずれも PT は肺炎で、25 mg 群で 1 件及びプラセボ群で 1 件発現し、いずれも治験薬と関連なしと判断された）（INS1007-301 試験の CSR [Section 13.3.2]）。

全体として、多くの肺炎の PT について、肺炎の重篤な AESI はプラセボ群と比較して 10 mg 群及び 25 mg 群で発現率が低かった。より高頻度に発現した PT 別の肺炎の重篤な AESI は肺炎であった［10 mg 群で 11 例（1.7%）、25 mg 群で 17 例（2.6%）、プラセボ群で 19 例（2.9%）］。その他のすべての肺炎の重篤な AESI は 1 例又は 2 例でのみ報告された：細菌性肺炎［0 例、1 例（0.2%）、2 例（0.3%）］、壊死性肺炎［0 例、1 例（0.2%）、0 例］、シュードモナス性肺炎［0 例、1 例（0.2%）、0 例］、誤嚥性肺炎［0 例、0 例、2 例（0.3%）］、インフルエンザ性肺炎［0 例、0 例、1 例（0.2%）］、肺炎球菌性肺炎［0 例、0 例、2 例（0.3%）］及び好酸球性肺炎［0 例、1 例（0.2%）、0 例］（ISS [Table 1.5.1-6]及び[Table 1.5.1-2b]）。肺炎の事象により、18 例（10 mg 群で 3 例、25 mg 群で 8 例、プラセボ群で 7 例）が投与を中断し、6 例が（1 例、2 例、3 例）が投与を中止した。プラセボ群の 1 例に、投与中止及び試験中止に至った事象が 1 件発現した。プラセボ群の 2 件を除くすべての事象が回復し、事象の多くは治験薬投与に対する措置が取られなかった。

肺炎に関する被験者の詳細な叙述については、INS1007-301 試験の CSR [Section 13.3.2]及び INS1007-201 試験の CSR [Section 14.3.3]に示す。肺炎の AESI を発現した被験者一覧を ISS [Listing 1.5.1-6]に示す。

要約すると、肺炎の AESI の発現率は、いずれかのブレンソカチブ群と比較してプラセボ群でわずかに高かった。

表 24:　INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：肺炎の AESI の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class **Preferred Term**	**Brensocatib 10 mg QD (N = 663) n (%) m**	**Brensocatib 25 mg QD (N = 663) n (%) m**	**Pooled Brensocatib (N = 1326) n (%) m**	**Placebo (N = 648) n (%) m**
1件以上の肺炎のAESIを発現した被験者、n（%）m EAIR	24 (3.6) 35 3.921	32 (4.8) 44 5.322	56 (4.2) 79 4.615	37 (5.7) 51 6.287
感染症および寄生虫症	**24 (3.6) 35**	**31 (4.7) 43**	**55 (4.1) 78**	**37 (5.7) 51**
肺炎	24 (3.6) 35	27 (4.1) 37	51 (3.8) 72	31 (4.8) 42
細菌性肺炎	0	2 (0.3) 2	2 (0.2) 2	3 (0.5) 3

壊死性肺炎	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	0
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.2) 2	1 (0.1) 2	1 (0.2) 1
シュードモナス性肺炎	0	1 0.2) 1	1 (0.1) 1	0
β溶血性レンサ球菌感染	0	0	0	1 (0.2) 1
誤嚥性肺炎	0	0	0	1 (0.2) 1
インフルエンザ性肺炎	0	0	0	1 (0.2) 1
肺結核	0	0	0	1 (0.2) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**1 (0.2) 1**	**1 (0.1) 1**	**0**
好酸球性肺炎	0	1 (0.2) 1	1 (0.1) 1	0

Source: ISS [Table 1.5.1-6]
Participants are counted once within same preferred term.
EAIR = 100 × [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study drug +1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study drug +30, EOS date) - date of first dose of study drug +1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study drug + 28, EOS date) - date of first dose of study drug +1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator.
System organ classes and preferred terms within system organ class are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column. Adverse events were coded using MedDRA version 27.0.
Events collected on the Study INS1007-301 'AESI - Infection - Pneumonia' CRF page and events on the Study INS1007-201 'AE' CRF page with Term 'Pneumonia'.
AE = adverse event; CRF = case report form; CRF = case report form; CTCAE = common terminology criteria for adverse event; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; m = number of events; MedDRA = medical dictionary for regulatory affairs; n = number of participants experiencing events; QD = once daily.

3.2. 補足的なデータ

INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験により、NCFBE の患者集団におけるブレンソカチブの安全プロファイルが確立された。第 I 相試験と第 II 相 INS1007-211 試験（CF）から、INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験（個別又は併合データ）で観察されたものと同様の安全性プロファイルが示された。

個々の試験の表の作成には MedDRA バージョン 18.1 以上を使用した。

第 II 相 INS1007-221 試験（CRSsNP）は、2024 年 3 月 28 日のデータカットオフ日時点で実施中である。2024 年 3 月 28 日時点の INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験からの EAP の中間データを 3.2.6 項に示す。

3.2.1. 治験薬投与下で発現した有害事象

ブレンソカチブは、第 I 相試験（単独投与又は併用投与）及び第 II 相 INS1007-211 試験で評価した用量で良好な忍容性を示した。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、非重篤で、投与中止には至らなかった（表 25）。これらの補足的な試験において、死亡に至った事象は認められなかった。SAE の要約については 3.2.3 項、中止に至った TEAE については 3.2.4 項、AESI については 3.2.5 項に示す。さらなる情報については、各試験の CSR の Module 5.3 を参照のこと。

表 25:　補足的な安全性データ：INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験以外の試験における治験薬投与下で発現した有害事象

Study	Treatment Group	TEAE N (%)	Related TEAE N (%)	SAE N (%)	Related SAE N (%)	Death N (%)	TEAE Leading to Treatment or Study Discontinuation N (%)	Notes
D6190C00001								
Part 1a	Brensocatib (all doses), N = 30	8 (26.7)	4 (13.3)	0	0	0	0	Most common TEAE in participants treated with brensocatib was headache (3 [10.0%] in Part 1a, 2 [40.0%] in Part 1b, and 6 [25.0%] in Part 2). For TEAE leading to discontinuation refer to Section 3.2.4.
	Placebo, N = 15	8 (53.3)	5 (33.3)	0	0	0	0	
Part 1b[a]	Brensocatib, N = 5	2 (40.0)	2 (40.0)	0	0	0	0	
	Placebo, N = 3	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	
Part 2	Brensocatib (all doses), N = 24	23 (95.8)	15 (62.5)	0	0	0	1 (4.2)	
	Placebo, N = 12	8 (66.7)	8 (66.7)	0	0	0	0	
D6190C00003								
	Brensocatib, N = 15	5 (33.3)	2 (13.3)	0	0	0	0	Most common TEAE was headache (5 [33.3%] participants).
	Verapamil, N = 15	3 (20.0)	2 (13.3)	0	0	0	0	
	Brensocatib + Verapamil, N = 15	7 (46.7)	6 (40.0)	0	0	0	0	
	Itraconazole, N = 15	6 (40.0)	5 (33.3)	0	0	0	0	
	Brensocatib + Itraconazole, N = 15	5 (33.3)	3 (20.0)	0	0	0	0	
INS1007-101								
Part A Caucasian	Pooled Brensocatib, N = 24	16 (66.7)	10 (41.7)	0	0	0	0	Most common TEAEs in participants treated with brensocatib were headache (4 [16.7%]) among Caucasian participants, and dizziness (2 [8.0%], headache (3 [12.0%]), and skin exfoliation (3 [12.0%)]) among Japanese participants. For TEAEs leading to discontinuation refer to Section 3.2.4.
	Pooled placebo, N = 6	0	0	0	0	0	0	
Part A Japanese	Pooled Brensocatib, N = 25	11 (44.0)	8 (32.0)	0	0	0	1 (4.0)	
	Pooled placebo, N = 7	4 (57.1)	2 (28.6)	0	0	0	1 (14.3)	
Part B Caucasian	Brensocatib, N = 10	3 (30.0)	3 (30.0)	0	0	0	0	No preferred terms were reported in >1 participant
Part B Japanese	Brensocatib, N = 10	3 (30.0)	3 (30.0)	0	0	0	0	
INS1007-102								
	Brensocatib 25 mg, N = 28	0	0	0	0	0	0	-

Study	Treatment Group	TEAE N (%)	Related TEAE N (%)	SAE N (%)	Related SAE N (%)	Death N (%)	TEAE Leading to Treatment or Study Discontinuation N (%)	Notes
INS1007-103								
	Brensocatib[b], N = 7	3 (42.9%)	1 (4.3%)	0	0	0	0	The 3 participants experienced a TEAE of diarrhoea
INS1007-104								
Part 1	Brensocatib 80 mg, N = 6	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	One participant experienced 2 treatment-related TEAEs of headache and nausea.
	Brensocatib 120 mg, N = 6	0	0	0	0	0	0	
	Placebo, N = 4	0	0	0	0	0	0	
Part 2	Brensocatib 40 mg, N = 30	5 (16.7)	1 (3.3)	0	0	0	0	Most common TEAEs were headache (3 [9.4%] participants) and medical device dermatitis (3 [9.4%] participants). TEAE considered related to brensocatib was headache. For TEAE leading to discontinuation refer to Section 3.2.4.
	Brensocatib 120 mg, N = 32	4 (12.5)	0	0	0	0	1 (3.1)	
	Placebo, N = 30	3 (10.0)	0	0	0	0	0	
	Moxifloxacin, N = 31	5 (16.1)	0	0	0	0	0	
INS1007-105								
	Brensocatib, N = 27	4 (14.8)	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	1 (3.7)	Two TEAEs were considered Grade 3 (severe) and were reported as SAEs (refer to Section 3.2.3).
INS1007-106								
Part 1	Brensocatib, N = 16	2 (12.5)	0	0	0	0	0	No preferred terms were reported in >1 participant
	Rifampin, N = 15	3 (20.0)	1 (6.7%)	0	0	0	0	
	Brensocatib + Rifampin, N = 14	1 (7.1)	0	0	0	0	0	
Part 2	Brensocatib, N = 16	0	0	0	0	0	0	-
	Esomeprazole, N = 16	1 (6.3)	0	0	0	0	0	
	Brensocatib + Esomeprazole, N = 16	0	0	0	0	0	0	
INS1007-109								
	Brensocatib 25 mg, N = 22	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	No preferred terms were reported in >1 participant.
	Clarithromycin, N = 22	2 (9.1%)	2 (9.1%)	0	0	0	0	

Study	Treatment Group	TEAE N (%)	Related TEAE N (%)	SAE N (%)	Related SAE N (%)	Death N (%)	TEAE Leading to Treatment or Study Discontinuation N (%)	Notes
	Brensocatib 25 mg + Clarithromycin, N = 22	0	0	0	0	0	0	
INS1007-110								
	Brensocatib 25 mg (oral solution) N = 24	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	
	Brensocatib 25 mg (oral tablet) N = 24	3 (12.5%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	
INS1007-211 (CF)								
	Brensocatib 10 mg N = 8	4 (50.0%)	0	0	0	0	0	Most common TEAEs: headache (3 [10.3%]) and Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis (3 [10.3%]). TEAEs related to COVID 19: 1 (12.5%) participant each in the brensocatib 25 mg and 40 mg treatment groups. For SAE refer to Section 3.2.3.
	Brensocatib 25 mg N = 8	5 (62.5%)	1 (12.5)	0	0	0	0	
	Brensocatib 40 mg N = 40	4 (50.0%)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	
	Placebo N =5	2 (40.0%)	1 (20.0)	0	0	0	0	
INS1007-221 (CRSsNP) (data cut-off date 28 March 2024).								
	23 participants randomized and treated	N/A	N/A	0	0	0	N/A	Blinded listings of SAEs are provided in Module 5.3.5.4.
EAP for participants who completed Studies INS1007-301 and INS1007-201 (data cut-off date 28 March 2024).								
Refer to Section 3.2.6 and Brensocatib Interim Report of Safety Information from the Expanded Access Program (Module 5.3.5.4)								

Sources: Study D6190C00001 [Section 12.1], Study D6190C00003 [Section 12.2], Study INS1007-101 [Section 14.3], Study INS1007-102 [Section 12.1], Study INS1007-103 [Section 12.1], Study INS1007-104 [Section 12.1], Study INS1007-105 [Section 12.1]. Study INS1007-106 [Section 12.1], Study INS1007-109 [Section 12.1], Study INS007-110 [Section 12.1], Study INS1007-211 [Section 11.2].

[a] Selected from a cohort that participated in Part 1a.

[b] [^{14}C]-brensocatib.

AE = adverse event; BID = twice daily; CF = cystic fibrosis; CRSsNP = chronic rhinosinusitis without nasal polyps; EAP = expanded access program; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

3.2.2. 死亡

第 I 相試験（D6190C00001、D6190C00003、INS1007-101、INS1007-102、INS1007-103、INS1007-104、INS1007-105、INS1007-106、INS1007-109 及び INS1007-110 試験）では死亡例は報告されなかった。

第 II 相 INS1007-211 試験（CF）で死亡例は報告されなかった。

実施中の INS1007-221 試験（CRSsNP）では、2024 年 3 月 28 日の臨床データカットオフ日時点で死亡例は報告されなかった。

3.2.3. その他の重篤な有害事象

D6190C00001、D6190C00003、INS1007-101、INS1007-102、INS1007-103、INS1007-104、INS1007-106、INS1007-109 及び INS1007-110 試験では SAE は報告されなかった。

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

INS1007-211 試験（CF）では、ブレンソカチブ 40 mg の投与を受けた 1 例に 1 件の SAE が発現した。本事象は嚢胞性線維症における肺感染増悪であり、EOS 時までに消失し、治験薬と関連なしと判断された（INS1007-211 試験の CSR [Section 11.2.2.5]）。

実施中の INS1007-221 試験（CRSsNP）では、2024 年 3 月 28 日のデータカットオフ日時点で報告された SAE はなかった。盲検化された一覧表を Module 5.3.5.4 に示す。

3.2.4. 中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象

D6190C00003、INS1007-102、INS1007-103、INS1007-106、INS1007-109 及び INS1007-110 試験において、TEAE のために治験薬を投与中止した被験者及び試験を中止した被験者はいなかった。

D6190C00001 試験では、ブレンソカチブ 25 mg を投与されたパート 2［反復漸増投与（MAD）］の 1 例に、治験薬の投与中止に至った苔癬様薬物反応の TEAE が発現した（D6190C00001 試験の CSR [Section 12.2.1]）。本事象の詳細を、3.2.5 項に示す。

INS1007-101 試験では、日本人被験者 42 例中 2 例（4.8%）が 3 件の TEAE により試験中止に至った。その内訳は、ブレンソカチブ 40 mg 群の 1 例に発現した呼吸困難及び咽喉乾燥（いずれも軽度と判断され、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された）、並びにプラセボ群の 1 例に発現した貧血（軽度と判断され、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された）であった（INS1007-101 試験の CSR [Section 12.2.1]及び[Section 14.3.3]）。

INS1007-104 試験では、パート 2 の投与期間 1 のブレンソカチブ 120 mg の投与後に 1 例に手足口病が認められたが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。この被験者は試験を中止し、投与期間 2、3、4 の投与は受けなかった（INS1007-104 試験の CSR [Section 12.1.1]）。

INS1007-105 試験では、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類スコア 10 ～ 15）を有する被験者 1 例において、Day 6 に低ナトリウム血症の SAE（治験薬と関連なし）が発現した。本被験者では、Day 4 に肝硬変の悪化の SAE（治験薬と関連なし）も発現した。本被験者は、Day 30 に低ナトリウム血症により試験を中止した（INS1007-105 試験の CSR [Section 12.2]）。

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

3.2.5. 特に注目すべき有害事象

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

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

過角化／皮膚関連事象

第 I 相試験では皮膚関連事象を綿密にモニタリングした。D6190C00001 試験のパート 1a において、ブレンソカチブ 5 mg 投与後に 1 例（16.7%）で軽度の皮膚刺激の TEAE が発現し、治験担当医師によりブレンソカチブと関連なしと判断された。プラセボを投与された 1 例（6.7%）に軽度の皮膚刺激が発現した。

D6190C00001 試験の MAD コホート 1（10 mg）では、皮膚関連の TEAE を発現した被験者はいなかった。MAD コホート 2（25 mg）では、ブレンソカチブの投与を受けた 2 例で皮膚関連の TEAE が発現した。扁平苔癬の病歴がある 1 例（4.2%）は、治験担当医師によりブレンソカチブと関連あるかもしれないと判断された皮膚関連の TEAE（苔癬様薬物反応）のために中止し、1 例（4.2%）では軽度の皮膚過角化／剥脱が発現し、治験担当医師により DPP1 活性の低下と関連があるかもしれないと判断された。プラセボの投与を受けた 1 例に軽度の皮膚剥脱が発現したが、自然に回復した。

D6190C00001 試験の MAD コホート 3（40 mg）では、ブレンソカチブの投与を受けた 2 例（8.3%）に皮膚関連の TEAE が発現した。1 例（4.2%）で軽度の両踵骨部の皮膚剥脱が発現し、治験担当医師によりブレンソカチブと関連ありと判断され、1 例（4.2%）で両手の乾燥した角化性を伴う鱗屑性斑状皮疹及び軽度の皮膚肥厚、並びに足親指の皮膚剥脱を発現し、治験担当医師によりブレンソカチブと関連ありと判断された（D6190C00001 試験の CSR [Section 12.2.3]）。

D6190C00003 試験における皮膚関連の TEAE は、皮膚乾燥［3 例（20.0%）］、接触皮膚炎及び多汗症［各 1 例（6.7%）］であった。皮膚乾燥の TEAE は、治験担当医師によりブレンソカチブと関連があるかもしれないと判断された。しかし、本試験ではブレンソカチブが投与期間 1 で

1 回投与されたのみであったことから、本事象は DPP1 活性の低下との関連はないと考えられた（D6190C00003 試験の CSR [Section 12.6]）。

INS1007-101 試験において、皮膚関連の AESI はパート A（合計 62 例）のうち、白人被験者 3 例及び日本人被験者 2 例の計 5 例（いずれも皮膚剥脱の TEAE）、並びにパート B（合計 20 例）のうち、白人被験者 3 例及び日本人被験者 1 例の計 4 例（皮膚剥脱の TEAE が 2 件、皮膚病変の TEAE が 1 件、皮膚乾燥の TEAE が 1 件）で報告された。1 件の中等度の AESI（ブレンソカチブ 25 mg 群の日本人被験者で発現した皮膚剥脱）を除き、試験全体で AESI のうち投与中止に至ったものはなく、AESI の多くは軽度であった（INS1007-101 試験の CSR [Section 12.3.1.3]）。

INS1007-104 試験では、1 例（3.1%）に丘疹性皮疹が発現した（INS1007-104 試験の CSR [Section 14.3]）。

INS1007-110 試験では、1 例（4.2%）に皮膚乾燥が発現した（INS1007-110 試験の CSR [Section 12.1.2]）。

第 II 相 INS1007-211 試験（CF）では過角化の事象は認められなかった。TEAE として報告されたその他の表皮及び真皮／皮膚付属器の疾患は、10 mg 群の多汗症（Day 14）及び接触皮膚炎（Day 4）、25 mg 群の脱毛症（Day 22）及び発疹（Day 33）であった。いずれの事象も軽度であり、治験薬との関連はなく、EOS 時までに回復／消失した。これらの事象はいずれも AESI とは判断されなかった（INS1007-211 試験の CSR [Listing 16.2.8.1-1]）。

歯肉／歯周事象

D6190C00001 試験のパート 1a［単回漸増投与（SAD）］において、ブレンソカチブの投与を受けた被験者で歯肉出血を発現した者はいなかった。プラセボの投与を受けた被験者 1 例（6.7%）に、治験担当医師により治験薬投与と関連があるかもしれないと判断された軽度の歯肉出血の TEAE が発現した。

D6190C00001 試験のパート 1b（単回投与時の食事の影響を評価した）において、ブレンソカチブ 35 mg の投与を受けた 1 例（20.0%）に軽度の歯肉出血が発現し、治験担当医師によりブレンソカチブと関連があるかもしれないと判断された。プラセボの投与を受けた被験者のうち、1 例（33.3%）に軽度の歯肉出血が発現し、治験担当医師により治験薬投与と関連があるかもしれないと判断された。

D6190C00001 試験のパート 2（MAD）において、ブレンソカチブの投与を受けた被験者 3 例（12.5%）（10 mg 群で 2 例、25 mg 群で 1 例、40 mg 群で 0 例）に歯肉出血が発現したが、これらの事象は軽度であり、治験担当医師によりブレンソカチブと関連があるかもしれないと判断された。プラセボの投与を受けた被験者のうち、1 例（8.3%）に軽度の歯肉痛が発現し、2 例（16.7%）に軽度の歯肉出血が発現し、治験担当医師により治験薬投与と関連があるかもしれないと判断された。全体として、ブレンソカチブとプラセボとの間に差は認められなかった（D6190C00001 試験の CSR [Section 12.2.3]）。

D6190C00003 試験では、1 例（6.7%）に歯肉出血の TEAE が発現し、治験担当医師によりブレンソカチブと関連があるかもしれないと判断された。しかし、本試験ではブレンソカチブが投与期間 1 に 1 回投与されたのみであったことから、本事象は DPP1 活性の低下との関連はないと考えられた（D6190C00003 試験の CSR [Section 12.6]）。

INS1007-101 試験のパート A（62 例）では、ブレンソカチブ 25 mg 群の日本人被験者 1 例に歯肉炎の AESI が発現した（軽度で、投与中止には至らなかった）（INS1007-101 試験の CSR [Section 12.3.1.3]）。

第 II 相 INS1007-211 試験（CF）では、歯に関連した AESI は報告されなかった。ブレンソカチブ 10 mg 群で Day 14 に歯痛の TEAE が 1 件報告された。本事象は軽度であり、治験薬と関連はないと判断され、治験薬の投与中止を必要とせず、Day 16 に回復／消失した。本事象は AESI ではないと判断された（INS1007-211 試験の CSR [Listing 16.2.8.1-1]）。

重度の感染症／肺炎

D6190C00001、D6190C00003、INS1007-102、INS1007-103、INS1007-104、INS1007-105、INS1007-106、INS1007-109 及び INS1007-110 試験において、重度の感染症及び肺炎の事象は報告されなかった。

第 II 相 INS1007-211 試験（CF）において、重篤な感染症及び肺炎の事象は発現しなかった。

INS1007-221 試験（CRSsNP）は実施中であり、AESI のデータは 2024 年 3 月 28 日のデータカットオフ時点では得られていない。

3.2.6. その他の補足的なデータ：拡大アクセスプログラム

INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験を完了した被験者を対象とした実施中の EAP において、ブレンソカチブの追加の長期曝露及び安全性データが得られている（EAP の報告書 [Brensocatib Interim Report of Safety Information]）。

2024 年 3 月 28 日のデータカットオフ日までに、合計 411 例の患者が EAP プログラムに登録された。INS1007-201 試験から 28 例が登録され、INS1007-301 試験から 383 例が登録された。23 例がブレンソカチブ 25 mg QD の投与を受け、388 例がブレンソカチブ 10 mg QD の投与を受けた。411 例のうち、親試験（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）で受けた投与の内訳は、142 例が 10 mg、149 例が 25 mg、120 例がプラセボであった。

EAP での平均曝露期間は、25 mg QD の投与を受けた 23 例で 769 日、10 mg QD の投与を受けた 388 例で 240 日であった。総曝露量は、25 mg で 48.46 人年、10 mg で 255.12 人年であった。10 mg 及び 25 mg の累積曝露量は 303.58 人年であった。411 例中 18 例（4.4%）が 24 箇月を超える期間、ブレンソカチブの投与を受けており、ほとんど［411 例中 134 例（32.6%）］が 0 ～ 3 箇月間であった。曝露期間の範囲は、10 mg で 1 ～ 1627 日、25 mg で 76 ～ 1361 日であった。

EAP で報告された AE の多くは軽度から中等度［123 件中 85 件（69.11%）］であり、転帰のほとんどは回復、軽快又は後遺症を伴う回復に分類された［123 件中 96 件（78.05%）］。多く認められた SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。

EAP で高頻度に発現した有害事象（3 例以上の患者に発現）は、ブレンソカチブ 10 mg の投与を受けた患者では気管支拡張症［388 例中 17 例（4.38%）］、肺炎［388 例中 3 例（0.77%）］、喘鳴［388 例中 3 例（0.77%）］及び COVID-19［388 例中 2 例（0.52%）］であり、ブレンソカチブ 25 mg の投与を受けた患者では肺炎及び COVID-19［それぞれ 23 例中 1 例（4.35%）］であった。

16 例で 31 件の SAE が報告された（全体の発現率：3.89%）。すべての SAE は、主に SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「感染症および寄生虫症」からの各 1 件の報告であった。いずれも、強力な交絡因子及び合理的な他の病因により、申請者により関連なしと判断された。

EAP では 3 例が死亡した。併存疾患を有する高齢患者 3 例に致死的な心血管イベントが発現し、ブレンソカチブと関連なしと判断された。

EAP では過角化の報告はなかった。4 例で歯肉不快感及び歯肉肥厚が各 1 件、歯肉炎が 2 件報告された。これらの事象の発現率は 0.97%であった。いずれの事象も非重篤と判断された。4 例全例が EAP で 10 mg の投与を受けていた。1 例は親試験で 25 mg の投与を受けており、残りの 3 例は親試験で 10 mg の投与を受けていた。これらの参加者のうち、親試験で歯肉炎又は歯周炎の AESI が発現した患者はいなかった。

親試験で組み入れられた群にかかわらず、EAP の患者間に大きな差は認められなかった。概して、両用量（10 mg 及び 25 mg）の忍容性は良好であり、良好な安全性プロファイルを示した。EAP データの中間レビューでは、ブレンソカチブに新たな安全性シグナルは特定されなかった。

3.3. 代謝物の毒性

ブレンソカチブは中程度に代謝され、INS1007-103 試験で検出された主要な代謝物はチオシアン酸塩（M8）のみであった。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）化合物である。チオシアン酸塩の血中濃度は、喫煙及び特定の食物の摂取によって影響を受ける可能性があり、基準値範囲は 3 ～ 15 µg/mL である。INS1007-102 試験（腎機能障害）、INS1007-104 試験（QT/QTc 評価）、INS1007-105 試験（肝機能障害）及び INS1007-201 試験（NCFBE）で採取した特定の血漿 PK 検体を用いて、チオシアン酸塩について分析した。血漿中濃度データから、ブレンソカチブ 25 mg QD 投与又は 120 mg までの単回投与は、健康被験者、腎機能障害若しくは肝機能障害を有する被験者、又は NCFBE 患者におけるチオシアン酸塩の曝露に影響を及ぼさず、観察されたチオシアン酸塩の血漿中濃度は主に内因性であった。詳細については Module 2.7.2 [2.9 項]を参照のこと。

INS1007-301 試験では、甲状腺機能低下、血圧低下及び神経毒性の事象について、試験実施中に規制当局から得たフィードバックに基づいて、チオシアン酸塩との潜在的な関連を評価した。これらの事象は、SAP に記載されているとおり、MedDRA FDA 検索式（FMQ）、MedDRA SMQ 及び CMQ の階層的アプローチを用いて特定した。投与群間でこれらの事象に意味のある不均衡は認められず、チオシアン酸塩濃度と潜在的な代謝物の毒性に関連した事象との間に相関は認められなかった（INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2.2.8.1]）。

3.4. 副作用

3.4.1. 潜在的な副作用の評価

INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の併合解析対象集団を対象に、副作用（ADR）の主要な評価を実施した。ADR は複数の過程を経て選択した。ブレンソカチブによる治療との因果関係の妥当性を確認するため、TEAE 用語を個別に検討した。発現率がスクリーニング基準（発現率が 2%以上の PT、かつプラセボ群と比較していずれかのブレンソカチブ群で発現率が 1%以上高い）を満たす場合に、TEAE 用語を選択した（表 15）。上述の ADR の評価に加えて、追加の TEAE について、重症度、因果関係、重篤性、死亡に至った TEAE 及び投与中止に至った TEAE 別に評価し、ADR を選択した。

3.4.2. 潜在的な副作用として評価した治験薬投与下で発現した有害事象

前述のスクリーニング基準により抽出された以下の TEAE を、表 15 に記載されている順に評価した。以下の各 PT に関する詳細な情報については、3.1.2.1 項を参照のこと。

COVID-19：申請者は、COVID-19 を潜在的な ADR とは考えていない。COVID-19 の発現率は、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高く、用量依存性が示された［10 mg 群で 92 例（13.9%）、25 mg 群で 120 例（18.1%）、プラセボ群で 89 例（13.7%）］。併合集団では 25 mg 群とプラセボ群の間に数値の差が認められたが、10 mg 群はプラセボと同程度であった。ほとんどの事象は軽度から中等度であり、試験中止又は投与中止に至った事象の発現率はいずれのブレンソカチブ群でも低かった（10 mg 群及びプラセボ群で 0.25%、25 mg 群で 0.30%）。SAE は全投与群で少なく、10 mg 群で 4 件（0.6%）、25 mg 群で 9 件（1.4%）、プラセボ群で 6 件（0.9%）であった。治験薬と関連ありと判断された SAE はなかった。全体として、SOC「感染症および寄生虫症」の発現率は、いずれのブレンソカチブ群でもプラセボよりも低かった。インフルエンザ及び RS ウイルスを含む他の呼吸器ウイルス感染症についての特定の傾向は認められなかった。COVID-19 感染の数値的不均衡は、軽度から中等度の事象のリスクとブレンソカチブ曝露との間の潜在的な関連性を示すのではなく、INS1007-301 試験中に継続的に進化した変異株を有する新規ウイルスによるパンデミック中のランダムな発現を反映していると考えられる。さらに、当時開発中又は被験者が利用可能であったワクチンは、経時的に（例えば、6 箇月以内に）有効性が低下し、新たな変異株に対する有効性が異なっており、このようなワクチンによる不規則な追加接種では完全には対処されなかった。INS1007-301 試験の実施と同時期に実施された試験レベルのメタ解析においてこれらの現象が世界的に集約されており、数値的不均衡はランダムである可能性が高く、急速に進展するパンデミックの特徴及び非重篤な COVID-19 感染に対する個々の患者の感受性と関連していることが裏付けられている（Wu et al., 2023）。

上気道感染（URTI）：申請者は URTI を潜在的な ADR とは考えていない。上気道感染の発現率はプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高かったが、用量依存性は示されなかった［10 mg 群で 29 例（4.4%）、25 mg 群で 25 例（3.8%）、プラセボ群で 20 例（3.1%）］。発現率の差は 10 mg 群の方が大きかったが、全体的に差は小さかった。ほとんどの事象は、治験担当

医師により治験薬と関連なしと判断された。重篤な事象は認められなかった。申請者は、臨床的に関連する可能性は低いと結論付けた。

咳嗽：申請者は咳嗽を潜在的な ADR とは考えていない。咳嗽の発現率は、プラセボ群よりも 10 mg 群で高く、用量依存性は示されなかった［10 mg 群で 56 例（8.4%）、25 mg 群で 47 例（7.1%）、プラセボ群で 46 例（7.1%）］。咳嗽は NCFBE の自然経過に内在するものである。ほとんどの事象は軽度から中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止及び治験薬の投与中止には至らなかった。

発疹：申請者は発疹を潜在的な ADR であると考えている。発疹の発現率はプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高く、用量依存性が示された［10 mg 群で 19 例（2.9%）、25 mg 群で 27 例（4.1%）、プラセボ群で 15 例（2.3%））］。ほとんどの事象は軽度で、治験薬と関連はなく、治験薬の投与中止又は試験中止に至った事象はなく、すべての事象は EOS 時までに回復した。

皮膚乾燥：申請者は皮膚乾燥を潜在的な ADR であると考えている。発現率は 10 mg 群とプラセボ群で同程度であったが、25 mg 群ではプラセボ群よりも発現率が高かった［10 mg 群で 11 例（1.7%）、25 mg 群で 20 例（3.0%）、プラセボ群で 11 例（1.7%）］。いずれの事象も軽度から中等度であり、治験薬の投与中断、投与中止又は試験中止に至った事象はなかった。ブレンソカチブの両用量群の約半数の事象が治験薬と関連ありと判断された。ほとんどの事象は EOS 時までに回復し、重篤な事象はなかった。

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

関節痛：申請者は関節痛を潜在的な ADR とは考えていない。関節痛は、プラセボ群と比較して 10 mg 群では高頻度に発現したが、25 mg 群では発現率は低かった［10 mg 群で 31 例（4.7%）、25 mg 群で 19 例（2.9%）、プラセボ群で 24 例（3.7%）］。ほとんどの関節痛の事象は軽度と判断され、重度の事象はなかった。25 mg 群の 1 例（交絡因子となる病歴あり）に投与中止に至った 2 件の事象が発現し、プラセボ群の 1 例が投与中止に至った。SAE はいずれの投与群でも少なかった［10 mg 群で 0 例、25 mg 群で 1 例（0.2%）、プラセボ群で 1 例（0.2%）］。

頭痛：申請者は、頭痛を潜在的な ADR であると考えている。頭痛の発現率はプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高く、用量依存性が示された［10 mg 群で 47 例（7.1%）、25 mg 群で 61 例（9.2%）、プラセボ群で 42 例（6.5%）］。頭痛の事象の多くは軽度又は中等度で、重篤な事象はなく、被験者の多くは治験薬投与中に回復した。重度の頭痛の事象は 2 件認められたが、これらの被験者には治験薬投与に対する措置は取られず、両被験者が事象から回復した。

高血圧：申請者は、高血圧を潜在的な ADR とは考えていない。高血圧はプラセボ群と比較して 10 mg 群では高頻度に発現したが、25 mg 群では発現率が低かった［10 mg 群で 30 例

（4.5%）、25 mg 群で 14 例（2.1%）、プラセボ群で 22 例（3.4%）］。ほとんどの事象は軽度又は中等度と判断され、試験中止又は治験薬の投与中止には至らなかった。2 件の事象（25 mg 群で 1 件、プラセボ群で 1 件）は、重度かつ重篤（交絡因子あり）と判断された。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。

3.4.3. 副作用と考えられる治験薬投与下で発現した有害事象

上記の評価に基づき（3.4.2 項）、の推奨用量（ブレンソカチブ 25 mg QD）について、申請者が ADR とみなした TEAE を表 26 に示す。

表 26: 副作用

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

Source: Post hoc ISS [Table 1.5.1-2g] and ISS [Table 1.5.1-5c] for hyperkeratosis terms.
*Hyperkeratosis includes events coded to the following preferred terms: hyperkeratosis, skin lesion, eczema, keratosis pilaris, exfoliative rash, seborrhoeic keratosis
QD=once daily

3.5. 詳細な叙述

死亡、SAE、AESI、投与中止に至った有害事象及び治験薬投与下で発現した妊娠（報告なし）に関する詳細な叙述を、各試験の最終 CSR に示す（該当する場合のみ）（表 27）。

表 27: 各臨床試験の治験総括報告書における詳細な叙述の記載箇所

Study ID	Module Number	Location
INS1007-301	Module 5.3.5.1	INS1007-301 [Section 13.3.2]
INS1007-201	Module 5.3.5.1	INS1007-201 [Section 14.3.3]
D6190C00001	Module 5.3.3.1	D6190C00001 [Section 12.3.2]
D6190C00003	Module 5.3.3.4	N/A
INS1007-101	Module 5.3.3.1	INS1007-101 [Section 14.3.3]
INS1007-102	Module 5.3.3.3	N/A
INS1007-103	Module 5.3.3.1	N/A
INS1007-104	Module 5.3.3.1	INS1007-104 [Section 14.4]
INS1007-105	Module 5.3.3.3	INS1007-105 [Section 14.4]
INS1007-106	Module 5.3.3.4	N/A
INS1007-109	Module 5.3.3.4	N/A

INS1007-110	Module 5.3.1.2	N/A
INS1007-211	Module 5.3.4.2	INS1007-211 [Section 13.3.2.3]

N/A = not applicable

3.6. 結論：有害事象

INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の併合データの有害事象解析から、被験者に発現した TEAE の発現率は全投与群で同程度であることが示された。TEAE の多くは軽度から中等度であった。重度の TEAE の発現率は全投与群で概ね低く、その割合はプラセボ群よりもブレンソカチブの両用量群で低かった。治験薬の投与中止又は試験中止に至った TEAE を発現した被験者の割合は低く、全投与群で同程度であった。

SAE の発現率は、プラセボと比較してブレンソカチブの両用量群で低かった。同様に、死亡例数もプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で少なかった。

TEAE を SOC 別に包括的に解析したところ、薬物性肝障害又は薬物過敏症を示すエビデンスは認められなかった。全体として、いずれの用量のブレンソカチブを投与された被験者にも生体防御機能の低下を示すエビデンスは認められず、感染リスクの増加も認められなかった。

AESI については、過角化（治験担当医師の報告又は CMQ 用語によって特定した）が、10 mg 群及びプラセボ群と比較して 25 mg 群で高頻度に認められた。INS1007-301 試験で発現したほとんどの過角化の事象は、投与開始後 6 箇月以内に発現し、ブレンソカチブへの曝露期間の長さに伴って事象の発現率が高くなることは示唆されず、事象のほとんどは試験期間中に回復した。INS1007-301 試験で軽度の過角化の AESI を発現した 1 例のみが、この AESI のために治験薬投与を中止した。掌蹠角化症の発現率は低かった。したがって、被験者の多くは、PLS のような DPP1 の欠損でみられる特徴的なパターンを示さなかった。歯肉／歯周事象（治験担当医師の報告又は CMQ 用語よって特定した）の発現率は、全投与群で同程度であった。肺炎は、ブレンソカチブ群の両用量群と比較してプラセボ群でわずかに高頻度に発現した。

いずれかのブレンソカチブ群で被験者の 2%以上に発現し、プラセボ群と比較していずれかのブレンソカチブ群で発現率が 1%以上高い TEAE のうち、10 mg 群及びプラセボ群よりも 25 mg 群で高頻度に発現した TEAE は、COVID-19［10 mg 群で 92 例（13.9%）、25 mg 群で 120 例（18.1%）、プラセボ群で 89 例（13.7%）］、頭痛［47 例（7.1%）、61 例（9.2%）、42 例（6.5%）］、発疹［19 例（2.9%）、27 例（4.1%）、15 例（2.3%）］、皮膚乾燥［11 例（1.7%）、20 例（3.0%）、11 例（1.7%）］及び過角化［8 例（1.2%）、16 例（2.4%）、4 例（0.6%）］であった。しかし、ブレンソカチブの両用量群間で認められた差は小さく、これらの PT では、ほとんどの事象は軽度から中等度であり、死亡に至った事象はなく、試験中止又は治験薬の投与中止に至った事象の発現率はブレンソカチブの両用量群で低かった。

ADR の選択については、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高頻度に発現し（PT 別で 2%以上）、かつプラセボ群と比較して 25 mg 群で高頻度に発現した（発現率が 1%以上高い）TEAE（表 15）をさらに解析し、ブレンソカチブによる治療との因果関係の臨床的重要性及び妥当性を検討した。また、その他の TEAE についても重症度、因果関係、重篤度、死亡に

至った TEAE 及び投与中止に至った TEAE 別に評価し、ADR 選択の過程を説明した。この評価の結果、選択された ADR は頭痛、過角化、発疹及び皮膚乾燥であった。

青少年被験者集団において、新たな安全性シグナル又は年齢に関連した安全性シグナルが検出されたことを示すエビデンスはなかった。

チオシアン酸塩濃度と潜在的な代謝物の毒性に関連した事象との間に相関は認められなかった。

補足的な安全性データにおいて新たな安全性所見は認められなかった（第 I 相試験、他の適応症を対象とした第 II 相試験、及び INS1007-301 試験又は INS1007-201 試験のいずれかを完了した被験者を対象とした EAP）。概して、ブレンソカチブはすべての評価用量で良好な忍容性を示した。

結論として、臨床プログラムから得られた全体的なデータから、検討した用量においてブレンソカチブの忍容性が良好であることが示された。観察された AE のほとんどは、適応となる患者集団でよくみられるもの、及び／又はブレンソカチブに関連する、試験中止に至ることはまれな既知の有害事象であり、ほとんどの事象は被験者がブレンソカチブを投与されている間に消失／回復した。開発プログラムにおいて AE によるブレンソカチブの投与中止率は全体的に低かったことから、AE の多くは、ブレンソカチブの投与が継続していても経時的に管理可能であった、又は改善／消失したことが示された。

4. 臨床検査の評価

血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の各臨床検査パラメータに、懸念すべき傾向は認められなかった。個々の試験の詳細については、表 28 に要約した CSR の各項で考察した。

表 28: 各臨床試験の総括報告書における臨床検査値の評価の記載箇所

Study ID	Module Number	Location
INS1007-301	Module 5.3.5.1	INS1007-301 [Section 11.2.3]
INS1007-201	Module 5.3.5.1	INS1007-201 [Section 12.4]
D6190C00001	Module 5.3.3.1	D6190C00001 [Section 12.4]
D6190C00003	Module 5.3.3.4	D6190C00003 [Section 12.4]
INS1007-101	Module 5.3.3.1	INS1007-101 [Section 12.4]
INS1007-102	Module 5.3.3.3	INS1007-102 [Section 12.3]
INS1007-103	Module 5.3.3.1	INS1007-103 [Section 12.3]
INS1007-104	Module 5.3.3.1	INS1007-104 [Section 12.3]
INS1007-105	Module 5.3.3.3	INS1007-105 [Section 12.3]
INS1007-106	Module 5.3.3.4	INS1007-106 [Section 12.3]
INS1007-109	Module 5.3.3.4	INS1007-109 [Section 12.3]
INS1007-110	Module 5.3.1.2	INS1007-110 [Section 12.3]
INS1007-211	Module 5.3.4.2	INS1007-211 [Section 11.2.3]

4.1. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）

全体として、得られたデータからは、血液学的検査値、生化学的査値又は尿検査値に臨床的に意味のある傾向や変化は認められなかった。結果は全投与群で同程度であった。

4.1.1. 血液学的検査

試験期間中、好中球数を含む血液学的検査パラメータの平均値は概ね安定しており、投与群間でのばらつきはほとんどなく、ベースラインからの臨床的に意味のある変化に不均衡は認められなかった。ベースラインからベースライン後の最悪値までの変化を、低値の方向については ISS [Table 1.6-1a]に、高値の方向については ISS [Table 1.6-1b]に要約した。

ほとんどの血液学的検査パラメータはベースライン時に正常であった。ベースライン時に低値又は高値を示した被験者の割合が高かったパラメータ（いずれか投与群で被験者の 10%超）は、平均赤血球血色素濃度（ベースライン時に低値：10 mg 群で 49.9%、25 mg 群で 46.3%、プラセボ群で 49.3%）、平均赤血球容積（ベースライン時に高値：17.3%、15.5%、16.0%）、赤血球数（ベースライン時に低値：8.4%、10.4%、10.4%）、ヘマトクリット（ベースライン時に高値：16.6%、12.3%、12.3%）及び白血球分画（好中球／白血球%）（ベースライン時に高値：11.0%、9.6%、11.4%）であったが、ベースライン値に投与群間で意味のある差は認められなかった。ベースライン時の好酸球数は、全投与群の多くの被験者で正常であった（ISS [Table 1.6-1a]）。

ベースラインからの変化については、投与群間でわずかな数値の差が認められた。プラセボ群と比較してブレンソカチブ群でベースラインからの変化の発現率が高かった血液学的パラメータは、平均赤血球血色素量（正常値からベースライン後に高値：10 mg 群で 1.8%、ブレンソカチブ 25 mg 群で 1.6%、プラセボ群で 0.7%）、ヘマトクリット（正常値からベースライン後に高値：16.9%、18.8%、17.6%）、白血球分画（単球／白血球%）（正常値からベースライン後に高値：14.1%、13.4%、11.6%）及び白血球分画（好中球／白血球%）（正常値からベースライン後に高値：25.2%、23.2%、20.1%）であった（ISS [Table 1.6-1a]及び[Table 1.6-1b]）。好酸球数については、ベースライン時の正常値からベースライン後の高値に変化した被験者の割合は全投与群で同程度であり、プラセボ群ではベースラインからの変化の発現率が高かった（10 mg 群で 3.1%、25 mg 群で 2.6%、プラセボ群で 4.5%）（ISS [Table 1.6-1b]）。全体として、投与群間に意味のある差は認められなかった。

血液学的検査における PCSA の発現率は、リンパ球数［4.0×10^9/L 超（10 mg 群で 4.7%、25 mg 群で 3.2%、プラセボ群で 3.1%）］を除くすべてのパラメータで低く（いずれかの投与群の被験者の 1%未満）、臨床的に意味のある投与群間差は認められなかった（表 29）。血液学的検査における PCSA（リンパ球数：4.0×10^9/L 超）を発現した被験者では、そのほとんどがベースラインと同程度の値又は大幅な変化のない値で、単一の時点で認められ、TEAE との関連はなく、治験薬を投与中断することなく基準値範囲内に回復した（ISS [Listing 1.6-5]）。

血液学的異常に関連する TEAE については、各投与群の被験者の 2%未満で報告された。TEAE として報告された血液学的検査所見について、投与群間の差は認められなかった（SOC 別の TEAE については 3.1.2.1 項に要約した）。血液学的検査値に関連する TEAE の多くは、軽度又は中等度で、治験薬と関連はなく、非重篤であり、回復した。血液学的検査所見に関連する SAE は、貧血（1007-301 試験のプラセボ群の 1 例）及びリンパ球増加症（1007-201 試験の 10 mg 群の 1 例、SAE により投与中止に至った）の計 2 件が報告された。被験者は 8[redacted] 歳の男性で、慢性リンパ性白血病の病歴があった。白血球数は 20.4×10^3/μL（基準値範囲：3.5 ～ 11.0×10^3/μL）、リンパ球絶対数は 9.76×10^3/μL（基準値範囲：0.9 ～ 3.30×10^3/μL）であった。本事象は消失し、リンパ球絶対数は 3.59×10^3/μL となった（ISS [Table 1.5.1-2b]、INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2.3.1]及び INS1007-201 試験の CSR [Section 12.3.2]）。SAE に関する被験者の詳細な叙述については、INS1007-301 試験の CSR [Section 13.3.2]及び INS1007-201 試験の CSR [Section 14.3.3]に示す。

表 29: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：臨床的に重要な可能性のある血液学的検査値異常の要約（安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)	Results	Brensocatib 10 mg QD (N = 663) n (%)	Brensocatib 25 mg QD (N = 663) n (%)	Pooled Brensocatib (N = 1326) n (%)	Placebo (N = 648) n (%)
Hematology		42 (6.3)	30 (4.5)	72 (5.4)	29 (4.5)
Hemoglobin (g/L)	<80.0	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.5)
	CHG>40.0	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
Leukocytes (10^9/L)	<2.0	0	0	0	0
Lymphocytes (10^9/L)	<0.5	2 (0.3)	4 (0.6)	6 (0.5)	1 (0.2)
	>4.0	31 (4.7)	21 (3.2)	52 (3.9)	20 (3.1)
Neutrophils (10^9/L)	<1.0	4 (0.6)	3 (0.5)	7 (0.5)	4 (0.6)
Platelets (10^9/L)	<50.0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0

Source: ISS [Table 1.6-5]
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator. Criteria for potentially Clinically Significant Abnormalities (PCSA) are defined in the statistical analysis plan of ISS. If the baseline result is normal, the multiple to the ULN is considered. If the baseline result is greater than the ULN, the multiple to the baseline result is considered. Only parameters included in both studies are displayed. Value determination includes scheduled and for Study INS1007-301 study additionally unscheduled assessments.
CHG = Absolute change from baseline; ISS = integrated summary of safety; n = number of participants with at least one laboratory result post-baseline below or above the parameter’s reference range; PCSA = potentially clinically significant abnormalities; QD = once daily

4.1.2. 生化学的検査

試験期間中、生化学的検査パラメータの平均値は概ね安定しており、投与群間のばらつきはほとんどなく、ベースラインからの臨床的に意味のある変化に不均衡は認められなかった。ベースラインからベースライン後の最悪値までの変化の傾向は認められなかった［ISS [Table 1.6-2a]（低値の方向）及び[Table 1.6-2b]（高値の方向）］。

ほとんどの生化学的検査パラメータはベースライン時に正常であり、ベースライン時に低値又は高値であった被験者の発現率が高かったパラメータは、全投与群で同程度であった。ベースラインからの変化には、投与群間でわずかな数値の差が認められた。ベースラインからの変化の発現率に関してブレンソカチブ群とプラセボ群でより大きな差が認められた生化学的検査パラメータは、ALT（正常値からベースライン後に高値：10 mg 群で 11.3%、25 mg 群で 11.2%、プラセボ群で 10.0%）、AST（正常値からベースライン後に高値：9.3%、8.2%、5.7%）、アルカリホスファターゼ（正常値からベースライン後に高値：12.2%、16.2%、11.2%）、ビリルビン（正常値からベースライン後に高値：2.3%、3.8%、2.3%）、血中尿素窒素（正常値からベースライン後に高値：18.1%、17.0%、15.1%）、ナトリウム（正常値からベースライン後に高値：3.5%、2.4%、1.6%）及びグルコース（正常値からベースライン後に高値：27.1%、26.8%、23.1%、正常値からベースライン後に低値：3.8%、4.6%、3.1%）であった。投与群間に意味のある差は認められなかった（ISS [Table 1.6-2a]及び[Table 1.6-2b]）。

生化学的検査における PCSA の発現率は、ULN の 1.0 倍超の乳酸脱水素酵素（10 mg 群で 4.2%、25 mg 群で 4.8%、プラセボ群で 3.9%）を除くすべてのパラメータで低かった（各投与群の被験者の 1.0%未満）（表 30）。各被験者について PCSA の一覧を ISS [Listing 1.6-5]に示す。

4.1.2.1. 肝機能検査

臨床開発プログラム全体を通じて、Hy's law 又は潜在的な Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった（表 31、ISS [Figure 1.6-2a]及び[Figure 1.6-2b]）。

表 30 に示すように、併合解析において 25 mg 群（0.2%）で ALT が ULN の 5 倍超であった被験者の報告が 1 件、10 mg 群（0.2%）で AST が ULN の 5 倍超であった被験者の報告が 1 件あった。両症例ともベースライン時には基準値範囲内であり、一時点のみで臨床検査値異常が認められ、同じ来院時点での他の肝機能検査値異常は認められなかった（ALT が ULN の 5 倍超であった 25 mg 群の被験者では、同じ来院時点での AST が ULN の 2 倍となり、SAE として報告された。詳細については本項を参照）。ALT が ULN の 5 倍超及び AST が ULN の 5 倍超は、いずれも単回の来院時の値であり、再検査時（ブレンソカチブ 25 mg 群の被験者は 8 及び 20 日後、10 mg 群の被験者は 8 日後）には、被験者は治験薬投与を中断することなく継続していたにもかかわらず、臨床検査値は完全に正常化した。いずれの事象も治験薬と関連はなかった（ISS [Listing 1.6-4]、INS1007-301 試験の CSR [Listing 16.2.8.1.3]及び[Listing 16.2.8.1-2a]）。25 mg 群の ULN の 5 倍超の ALT は SAE「ALT 増加」として報告され、10 mg 群の ULN の 5 倍超の AST は TEAE「肝酵素上昇」として報告された。

表 31 に示すように、ALT 値が ULN の 3 倍以上及び ULN の 5 倍未満であった被験者の割合は、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高かった［10 mg 群で 9 例（1.4%）、25 mg 群で 4 例（0.6%）、プラセボ群で 1 例（0.2%）］。AST 値が ULN の 3 倍以上及び ULN の 5 倍未満であった被験者の割合は、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で高かった［2 例（0.3%）、3 例（0.5%）、1 例（0.2%）］。4 例（10 mg 群及び 25 mg 群の各 2 例）で、AST 値と ALT 値のいずれもが ULN の 3 倍以上及び ULN の 5 倍未満に上昇し、10 mg 群の 1 例では Day 1 の来院時に発現した。その他の 3 例は、Week 16 及び Week 28 の来院時、並びに Week 28 の来院から 18 日後の規定外来院時に発現した（ISS [Listing 1.6-4]）。ALT 値と AST 値はいずれも、すべての被験者で次の規定来院時までに ULN の 2 倍未満まで低下したか、基準値範囲内に戻った（4 例は、ALT 値及び AST 値のいずれもがそれぞれ 12、28、29 及び 67 日後に ULN の 2 倍未満まで戻った）。これらの被験者では、試験期間中のいずれの時点においても総ビリルビン値が ULN の 2 倍超になることはなかった。4 例中 3 例は非重篤な TEAE として報告され、25 mg 群で Week 28 時に発現した 1 件（AST 増加の TEAE）は治験薬投与と関連ありと報告された。3 件の TEAE はいずれも治験薬の投与中断又は中止を必要としなかった（INS1007-301 試験の CSR [Listing 16.2.8.1-2a]及び INS1007-201 試験の CSR [Listing 16.2.7.1]）。

10 mg 群の 2 例（0.3%）で、総ビリルビンが ULN の 2 倍超に上昇した。うち 1 例は併存疾患としてジルベール症候群を有しており、総ビリルビン値はスクリーニング時及び EOS 時（Week 56）に ULN の 2 倍超であり、治験開始以降ロスバスタチンの投与を受けていた。もう 1 例は、2021 年から継続中の併存疾患として肝嚢胞を有しており、投与期間最終日（Week 52）に総ビリ

ルビンが ULN の 2 倍超に上昇した時点（Week 56 時に基準値範囲内に低下した）で、右肺炎（レボフロキサシンにより治療）の TEAE が発現していた。いずれの事象も治験薬とは関連していなかった。併合解析では、いずれの投与群においてもアルカリホスファターゼの上昇は認められなかった（表 30）。

肝臓機能検査に関連する SAE は、25 mg 群の 1 例に Week 4（Day 29）時に発現し、ALT 増加及び AST 増加の SAE を併発していたが、いずれも軽度で治験薬と関連はなく、投与中断又は中止には至らず、いずれも 21 日後に回復した（INS1007-301 試験の CSR [Listing 16.2.8.1.3]）。

肝機能異常の SAE が、25 mg 群の 1 例で Day 288 に報告された。本被験者は肺炎の TEAE が発現し、レボフロキサシンによる治療を受けた。数日後、被験者は肺炎及び肝機能異常のため入院した。AST、ALT、アルカリホスファターゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ及び乳酸脱水素酵素の高値が認められた。被験者は、これらの事象により入院した。レボフロキサシンの投与を中断し、治験薬の投与を中止した。肝機能異常の事象は回復／消失し、肝機能検査は基準値範囲内に回復した。本事象は、重度で治験薬と関連なしと判断された（INS1007-301 試験の CSR [Listing 16.2.8.1.3]）。

SOC「肝胆道系障害」の TEAE の詳細については、3.1.2.1 項に示す。肝機能パラメータ異常の一覧を ISS [Listing 1.6-4]に示す。SAE に関する被験者の詳細な叙述については、INS1007-301 試験の CSR [Section 13.3.2]に示す。

全体として、全投与群で生化学的検査値の臨床的に意味のある傾向又はベースラインからの変化は認められなかった。

表 30: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：臨床的に重要な可能性のある生化学的検査値異常の要約（安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)	Results	Brensocatib 10 mg QD (N = 663) n (%)	Brensocatib 25 mg QD (N = 663) n (%)	Pooled Brensocatib (N = 1326) n (%)	Placebo (N = 648) n (%)
Chemistry		34 (5.1)	35 (5.3)	69 (5.2)	30 (4.6)
Alanine aminotransferase (unit)	>5.0 x ULN if baseline normal	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
	>5.0 x baseline if baseline abnormal	0	0	0	0
Alkaline phosphatase (unit)	>5.0 x ULN if baseline normal	0	0	0	0
	>5.0 x baseline if baseline abnormal	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase (unit)	>5.0 x ULN if baseline normal	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
	>5.0 x baseline if baseline abnormal	0	0	0	0
Bilirubin, total (µmol/L)	>3.0 x ULN if baseline normal	0	0	0	0
	>3.0 x baseline if baseline abnormal	0	0	0	0
Calcium (mmol/L)	<1.75	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)
	>3.1	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
Creatinine (µmol/L)	>3.0 x ULN if baseline normal	0	0	0	1 (0.2)
	>3.0 x baseline if baseline abnormal	0	0	0	0
Glucose (mmol/L)	<2.2	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
Lactate dehydrogenase (U/L)	>1.0 x ULN	28 (4.2)	32 (4.8)	60 (4.5)	25 (3.9)
Potassium (mmol/L)	<3.0	0	0	0	0
	>6.0	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	2 (0.3)
Sodium (mmol/L)	<120.0	0	0	0	0
	>155.0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0

Source: ISS [Table 1.6-5]
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator. Criteria for potentially Clinically Significant Abnormalities (PCSA) are defined in the statistical analysis plan of ISS. If the baseline result is normal, the multiple to the ULN is considered. If the baseline result is greater than the ULN, the multiple to the baseline result is considered. Only parameters included in both studies are displayed. Value determination includes scheduled and for Study INS1007-301 study additionally unscheduled assessments.
ISS = integrated summary of safety; n = number of participants with at least one laboratory result post-baseline below or above the parameter's reference range; PCSA = potentially clinically significant abnormalities; QD = once daily; ULN = upper limit of normal

表 31: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：肝機能パラメータ異常の要約（安全性解析対象集団）

Characteristics	Brensocatib 10 mg QD (N = 663) n (%)	Brensocatib 25 mg QD (N = 663) n (%)	Pooled Brensocatib (N = 1326) n (%)	Placebo (N = 648) n (%)
ALT ≥3 × ULN and TBili >2 × ULN	0	0	0	0
ALT ≥5 × ULN	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
ALT ≥3 × ULN and <5 × ULN	9 (1.4)	4 (0.6)	13 (1.0)	1 (0.2)
ALT ≥3 × ULN and TBili >2 × ULN and ALP ≤2 × ULN	0	0	0	0
AST ≥3 × ULN and TBili >2 × ULN	0	0	0	0
AST ≥5 × ULN	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)
AST ≥3 × ULN and <5 × ULN	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)	1 (0.2)
AST ≥3 × ULN and TBili >2 × ULN and ALP ≤2 × ULN	0	0	0	0
TBili >2 × ULN	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0

Source: ISS [Table 1.6-4]
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator. The elevations do not have to occur at the same time or within a specified time frame.
Only parameters included in both studies are displayed.
Value determination includes scheduled assessments and for Study INS1007-301 additionally unscheduled assessments. ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; n = number of participants with observations; QD = once daily; TBili = total bilirubin; ULN = upper limit of normal.

4.1.3. 尿検査

尿検査の結果の多くは試験期間中に異常所見を示さず、値は全投与群で概ね安定していた。ベースラインからベースライン後の最悪値までの変化について、特定の傾向は認められなかった（ISS [Table 1.6-3]）。

尿検査における PCSA の発現率に臨床的に意味のある投与群間差は認められず、14.0 mg/dL 超の尿蛋白（10 mg 群で 24.9%、25 mg 群で 25.2%、プラセボ群で 25.8%）及び尿糖陽性（3.8%、5.6%、4.9%）が認められた（表 32）。尿糖が陽性であった被験者の割合は、10 mg 群及びプラセボ群と比較して 25 mg 群で高かったが、2 型糖尿病の病歴を有する被験者の割合も 10 mg 群及びプラセボ群と比較して 25 mg 群で高かった（4.7%、6.3%、4.9%）（ISS [Table 1.2.2-1]）。各被験者について PCSA の一覧を ISS [Listing 1.6-5]に示す。

尿検査関連の TEAE の発現率は低く、用量依存性の傾向は認められなかった。SOC 別の TEAE を 3.1.2.1 項に要約した。プラセボ群の 1 例（0.2%）に尿沈渣異常の SAE が 1 件発現した。

全体として、全投与群で尿検査値の臨床的に意味のある傾向又はベースラインからの変化は認められなかった。

表 32: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：臨床的に重要な可能性のある尿検査値異常の要約（安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)	Results	Brensocatib 10 mg QD (N = 663) n (%)	Brensocatib 25 mg QD (N = 663) n (%)	Pooled Brensocatib (N = 1326) n (%)	Placebo (N = 648) n (%)
Urinalysis		177 (26.7)	180 (27.1)	357 (26.9)	185 (28.5)
Glucose, Urine (mg/dL)	Present	25 (3.8)	37 (5.6)	62 (4.7)	32 (4.9)
Protein, Urine (mg/dL)	>14.0	165 (24.9)	167 (25.2)	332 (25.0)	167 (25.8)

Source: ISS [Table 1.6-5]
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator. Criteria for potentially Clinically Significant Abnormalities (PCSA) are defined in the statistical analysis plan of ISS. If the baseline result is normal, the multiple to the ULN is considered. If the baseline result is greater than the ULN, the multiple to the baseline result is considered. Only parameters included in both studies are displayed. Value determination includes scheduled and for Study INS1007-301 study additionally unscheduled assessments.
ISS = integrated summary of safety; n = number of participants with at least one laboratory result post-baseline below or above the parameter's reference range; PCSA = potentially clinically significant abnormalities; QD = once daily

4.2. 補足的なデータ

第 I 相試験（D6190C00001、D6190C00003、INS1007-101、INS1007-102、INS1007-103、INS1007-104、INS1007-106 及び INS1007-109 試験）では、生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の各臨床検査パラメータに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。各試験の CSR 中の記載箇所を表 28 に示す。

第 I 相 INS1007-105 試験では、肝機能障害に関連する基礎疾患を有している被験者を組み入れたため、肝機能が正常な被験者と肝機能障害を有する被験者の間で、いくつかの臨床検査パラメータ（ナトリウム、アルブミン、ビリルビン、国際標準化比、ヘモグロビンなど］のベースライン値に差が認められた。しかし、ブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与したとき、試験期間中の生化学的検査、血液学的検査又は凝固検査の各パラメータのベースラインからの平均変化量に、肝機能の程度によって明らかな差は認められなかった。個々の被験者における臨床検査値の一部の結果は基準値範囲外であったが、これらの所見は概して一過性であり、単一の時点でのみ認められた。以下の 2 例に TEAE と判断された臨床検査値異常が認められた（INS1007-105 試験の CSR [Section 12.3]）。

- 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類スコア 10 ～ 15）を有する被験者 1 例に、Day 6 から Grade 3（重度）の低ナトリウム血症の SAE が発現した（118 mmol/L、スクリーニング値：132 mmol/L）。本 TEAE は、治験担当医師によりブレンソカチブと関連なしと判断されたが、本被験者は試験参加を中止した。

- 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類スコア 7 ～ 9）を有する被験者 1 例に、Day 4 から Grade 1（軽度）の低血糖の TEAE が発現した（107 mg/dL、ベースライン値：178 mg/dL）。本 TEAE は治験担当医師によりブレンソカチブと関連なしと判断された。

第 II 相 INS1007-211 試験では、臨床検査値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（INS1007-211 試験の CSR [Section 11.2.3]）。CFTR 調節薬の層別に臨床検査パラメータを評価したところ、CFTR 調節薬の有無を問わず被験者間でパラメータは同程度であった。血液学的検査、生化学的検査、凝固検査及び尿検査の一覧を INS1007-211 試験の CSR [Listing 16.2.8.2.2]、[Listing 16.2.8.2.3]、[Listing 16.2.8.2-5]及び[Listing 16.2.8.2-6]にそれぞれ示した。

第 II 相 INS1007-221 試験は実施中であり、2024 年 3 月 28 日のデータカットオフ時点で臨床検査データは得られていない。INS1007-301 試験又は INS1007-201 試験のいずれかを完了した被験者を対象とした EAP では、臨床検査値異常の報告はなかった。

4.3. 結論：臨床検査の評価

ブレンソカチブのいずれの用量においても、臨床検査値に臨床的に意味のある傾向又は変化は認められなかった。

血液学的検査、生化学的検査及び尿検査の結果に投与群間で差は認められず、用量依存性の傾向も認められなかった。

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

5. バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の観察項目

5.1. バイタルサイン

バイタルサインについてはデータを併合せず、INS1007-301 試験と INS1007-201 試験で個別に提示した（詳細については 1.4.2 項を参照のこと）。

5.1.1. INS1007-301 試験

INS1007-301 試験では、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、呼吸数及び酸素飽和度）の平均値は試験期間中概ね安定しており、投与群間のばらつきはほとんどなく、臨床的に意味のあるベースラインからの変化量に不均衡は認められなかった。バイタルサインの異常に関連する AE は、INS1007-301 試験の AE の要約に示す（INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2.4.1]）。

5.1.2. INS1007-201 試験

INS1007-201 試験では、いずれの投与群においても、試験期間中に臨床的に問題となるバイタルサインの変化は認められなかった（INS1007-201 試験の CSR [Section 12.5]）。

5.1.3. 補足的なデータ

第 I 相試験（D6190C00001、D6190C00003、INS1007-101、INS1007-102、INS1007-103、INS1007-104、INS1007-106、INS1007-109 及び INS1007-110 試験）では、バイタルサインに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。一部の被験者では、単一の時点でのみバイタルサインに一過性の変化が認められたが、いずれの所見も臨床的に重要ではなかった。各試験の CSR 中の記載箇所を表 28 に示す。追加情報については、Module5.3 の個々の CSR を参照のこと。

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

- 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類スコア 10 ～ 15）を有する被験者 1 例に、Day 6 に Grade 1（軽度）の低血圧の TEAE が発現した（INS1005-105 試験の CSR [Section 12.4.1]）。
- 別の重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類スコア 10 ～ 15）を有する被験者 1 例では、Day 3 に Grade 1（軽度）の低血圧の TEAE が発現した（INS1005-105 試験の CSR [Section 12.4.1]）。

第 II 相 INS1007-211 試験では、一部の被験者で単一の時点でのみバイタルサインに一過性の変化が認められたが、いずれの所見も臨床的に重要ではなかった（INS1007-211 試験の CSR [Section 11.2.4.1]）。バイタルサインの測定結果を INS1007-211 試験の CSR [Listing 16.2.8.3-1]に示す。

第 II 相 INS1007-221 試験、及び INS1007-301 試験又は INS1007-201 試験を完了した被験者を対象とした EAP は現在実施中であり、2024 年 3 月 28 日のデータカットオフ時点でバイタルサインのデータは得られていない。

5.2. 12 誘導心電図及びテレメトリー

5.2.1. 併合データ（INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験）

12 誘導 ECG を治験実施計画書に規定した来院時に測定した。両試験の ECG 測定値の平均値［心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB）、Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）、RR 間隔等］は概ね安定しており、投与群間のばらつきはほとんどなく、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。

併合データでは、試験期間中のいずれかの時点で QTcF 間隔が 450 ms 超であった、又はベースラインから変化量が 30 ms 超であったのは、いずれの投与群においても被験者の 10%未満であった（表 33）。

ECG 関連の TEAE の発現率は低く、全投与群で同程度であった。いずれかの投与群の被験者の 1.0%超で報告された SOC「心臓障害」の唯一の TEAE は心房細動であり、10 mg 群で 5 例（0.8%）、25 mg 群で 7 例（1.1%）、プラセボ群で 8 例（1.2%）に発現した。心電図 QT 延長の TEAE は、10 mg 群で 2 例（0.3%）、25 mg 群で 1 例（0.2%）、プラセボ群で 0 例に発現した（ISS [Table 1.5.1-2a]）。

表 33: INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験：12 誘導心電図の要約－ベースライン時の異常値及びベースライン後の最大値（安全性解析対象集団）

Visit	Abnormalities	Brensocatib 10 mg QD (N = 663) n (%)	Brensocatib 25 mg QD (N = 663) n (%)	Pooled Brensocatib (N = 1326) n (%)	Placebo (N = 648) n (%)
Baseline	QTcF >450 ms and ≤480 ms	20 (3.0)	18 (2.7)	38 (2.9)	24 (3.7)
	QTcF >480 ms and ≤500 ms	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	1 (0.2)
	QTcF >500 ms	0	0	0	2 (0.3)
Postbaseline	QTcF >450 ms and ≤480 ms	43 (6.5)	43 (6.5)	86 (6.5)	43 (6.6)
	QTcF >480 ms and ≤500 ms	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	9 (1.4)
	QTcF > 500 ms	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)	2 (0.3)
	CFB in QTcF >30 ms and ≤60 ms	43 (6.5)	54 (8.1)	97 (7.3)	58 (9.0)
	CFB in QTcF >60 ms	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.8)

Source: ISS [Table 1.7-1]
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator. Baseline is the most recent non-missing value prior to the first dose of the investigational product. Post-Baseline is the maximum value at any post-baseline visit excluding unscheduled visits.
CFB = change from baseline, ECG = electrocardiogram; n = number of participants with observations; QD = once daily; QTcF = corrected QT interval by Fridericia.

5.2.2. 補足的なデータ

第 I 相試験（D6190C00001、D6190C00003、INS1007-101、INS1007-102、INS1007-103、INS1007-104、INS1007-105、INS1007-106、INS1007-109 及び INS1007-110 試験）では、ECG の全般的な評価において臨床的に重要な傾向は認められなかった。ECG の異常値はすべて臨床的に重要ではないと判断された。追加情報については、Module5.3 の各試験の CSR を参照のこと。

第 I 相 D6190C00001 試験では、ECG 及びテレメトリーデータの全般的な評価で特定の傾向は認められなかった。パート 1a（プラセボ）で中等度の動悸及び中等度の洞性頻脈の AE が報告され、パート 2 で軽度の胸部不快感（ブレンソカチブ 25 mg）及び軽度の動悸（ブレンソカチブ 40 mg）の AE が報告された。これらの AE は、治験担当医師により、投与された治験薬と因果関係があると判断された。詳細については、D6190C00001 試験の CSR [Appendix 16.2.10.1]及び[Appendix 16.2.10.3]）を参照のこと。パート 1a において、プラセボ群の 1 例に、Day 1 の投与前の評価で臨床的に重要なテレメトリーの所見が認められた。本被験者では症状を伴う洞性頻脈が発現したが、これは臨床的に重要であり、TEAE としても報告された。本被験者は Day 1 の投与後の ECG 評価中にも洞性頻脈が発現した。本所見は臨床的に重要であった。

第 I 相 INS1007-104 試験では、パート 1 又は 2 におけるブレンソカチブの投与で、ECG の平均値や各被験者の ECG パラメータに投与に関連する傾向は認められなかった。QT 間隔に関するモキシフロキサシンの既知の影響から予想されるとおり、パート 2 では、モキシフロキサシンの投与後 2 時間及び 24 時間の QTcF は、それぞれ 6.0 ms 及び 2.3 ms の平均増加量であったのに対し、プラセボ、ブレンソカチブ 40 mg、ブレンソカチブ 120 mg の投与後 2 時間及び 24 時間ではそれぞれ–3.2 ms 及び–0.9 ms、–4.8 ms 及び–1.3 ms、–0.6 ms 及び–1.8 ms の平均減少量であった（INS1007-104 試験の CSR [Table 14.3.4.1b]及び[Figure 14.3.4.1b]）。

第 II 相 INS1007-211 試験では、治験担当医師により臨床的に重要と判断された ECG の異常値は認められなかった。ECG の異常値（QTcF が 450 msec 超）を報告した被験者はいなかった。心電図パラメータは INS1007-211 試験の CSR [Listing 16.2.8.4-1]に示し、[Table 16.2.8.4-1]に要約した。

第 II 相 INS1007-221 試験は実施中であり、ECG データは 2024 年 3 月 28 日のデータカットオフ時点では得られていない。

5.3. 身体検査所見

身体検査所見についてはデータを併合せず、INS1007-301 試験と INS1007-201 試験で個別に提示した（詳細については 1.4.2 項を参照のこと）。

5.3.1. INS1007-301 試験

INS1007-301 試験では、皮膚関連及び歯科関連の AESI を除き、臨床的に意味のある身体検査所見は認められなかった（INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2.4]）。体重のベースライン値及び Week 52 時のベースラインからの平均変化量は、全投与群で同程度であった［ベースラインか

らの変化量の平均値（SD）：10 mg 群で–0.146（3.4930）kg、25 mg 群で 0.086（3.5570）、プラセボ群で–0.202（3.3072）kg］（INS1007-301 試験の CSR [Table 16.2.8.3-1]）。

25 mg 群の 1 例に体重減少の SAE が発現した（ISS [Table 1.5.1-2b]）。本事象は中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、治験薬投与に対する措置は取られず、被験者は事象から回復した（INS1007-301 試験の CSR [Listing 16.2.8.1-3]）。本被験者では、体重減少の原因と考えられる胃炎の TEAE が報告されていた。被験者は投与期間及び試験を完了した（本 SAE の詳細については、3.1.2.1 項の臨床検査の SOC を参照）。SAE に関する被験者の詳細な叙述については、INS1007-301 試験の CSR [Section 13.3.2]に示す。

5.3.2. INS1007-201 試験

INS1007-201 試験では、ブレンソカチブ群で数値的に高かった皮膚関連及び歯科関連の AESI を除き、身体検査所見に臨床的に意味のある傾向又は変化は認められなかった（INS1007-201 試験の CSR [Appendix 16.2.8]）。

5.3.3. 補足的なデータ

第 I 相試験（D6190C00001、D6190C00003、INS1007-101、INS1007-102、INS1007-103、INS1007-104、INS1007-106、INS1007-109 及び INS1007-110 試験）では、いずれの身体検査所見も臨床的に重要ではないと判断された（ただし、3.2.5 項で既に考察したように、いくつかの臨床的に重要な皮膚所見を除く）。有害事象として報告された身体検査所見については、3.2.1 項で考察した。追加情報については、Module5.3 の個々の CSR を参照のこと。

第 I 相 INS1007-105 試験では、Grade 3（重度）の肝硬変の悪化の SAE が発現した被験者（Child-Pugh 分類スコア 10 ～ 15）で早期中止評価時（Day 6）に認められた臨床的に重要な腹水を除き、臨床的に重要な身体検査所見は認められなかった。本被験者では、Day 30 の追跡調査来院時にも臨床的に重大な腹水が認められた。INS1007-105 試験の身体検査の結果を、INS1007-105 試験の CSR [Listing 16.2.8.8]に被験者別に示す。

第 II 相 INS1007-211 試験において TEAE の基準を満たしたベースライン後の身体検査所見を、関連する TEAE の一覧表に示した。INS1007-211 試験の身体検査の結果を、INS1007-211 試験の CSR [Listing 16.2.8.3-3]）に被験者別に示す。

第 II 相 INS1007-221 試験、及び INS1007-301 試験又は INS1007-201 試験のいずれかを完了した被験者を対象とした EAP は現在実施中であり、2024 年 3 月 28 日のデータカットオフ時点では身体検査に関連するデータは得られていない。

5.4. 結論：バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

ブレンソカチブのいずれの用量においても、バイタルサイン、ECG、身体検査所見又は安全性に関連する他の観察項目に臨床的に意味のある傾向又は変化は認められなかった。用量に関連する傾向は認められなかった。

TEAE として報告されたバイタルサイン、ECG 又は身体検査所見の発現率は低かった。多くは軽度又は中等度であり、治験薬と関連はなく、非重篤であり、消失した。

6. 特別な患者集団及び特別な状況下における安全性

6.1. 日本人サブグループ

INS1007-301 試験には日本人の成人被験者が合計 87 例組み入れられた（ブレンソカチブ 10 mg 群 30 例、ブレンソカチブ 25 mg 群 28 例、プラセボ群 29 例）。以下に日本人サブグループの安全性について詳述する。

6.1.1. 日本人サブグループにおける安全性の概略

INS1007-301 試験における日本人サブグループの AE の概略を、全体集団と比較して表 34 に示す。

TEAE が発現した日本人被験者の割合は、すべての投与群で同程度であった［10 mg 群で 27 例（90.0%）、25 mg 群で 24 例（85.7%）、プラセボ群で 26 例（89.7%）］。全体集団と同様、ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。重度の事象は、10 mg 群で 2 例（6.7%）、25 mg 群で 1 例（3.6%）、プラセボ群で 0 例に発現した。

治験薬と関連のある TEAE は、10 mg 群で 2 例（6.7%）、25 mg 群で 6 例（21.4%）、プラセボ群で 6 例（20.7%）に発現した。

SAE の発現率は、10 mg 群で 6 例（20.0%）、25 mg 群で 3 例（10.7%）、プラセボ群で 9 例（31.0%）であった。日本人サブグループでは、治験薬と関連のある SAE は認められなかった。日本人サブグループでは、死亡例は報告されなかった。

投与中止に至った TEAE（全投与群で 3.3% ～ 7.1%）又は治験中止に至った TEAE（全投与群で 0% ～ 3.4%）の発現率は低く、発現率は投与群間で同程度であった。

AESI は、10 mg 群で 1 例（3.3%）、25 mg 群で 6 例（21.4%）、プラセボ群で 5 例（17.2%）に発現した。AESI のカテゴリーのうち、過角化は 25 mg 群［4 例（14.3%）］のみで報告され、10 mg 群及びプラセボ群では報告されなかった。歯肉／歯周事象の発現率は、10 mg 群［0 例］及び 25 mg 群［2 例（7.1%）］と比較してプラセボ群［3 例（10.3%）］で高かった。重度の感染症はいずれの投与群でも報告されなかった。肺炎の発現率はすべての投与群でほぼ同程度であった［10 mg 群で 1 例（3.3%）、25 mg 群で 2 例（7.1%）及びプラセボ群で 2 例（6.9%）］。

日本人サブグループと全体集団を比較すると、AE の発現に特定の傾向は見られなかった。過角化の AESI についても、10 mg 群及びプラセボ群と比較して 25 mg 群で高頻度に発現した点で、日本人サブグループと全体集団で同様の傾向を示した（6.1.7 項を参照）。

表 34:　INS1007-301 試験：全体集団及び日本人サブグループにおける有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Overall Population				Japanese Subgroup			
	Brensocatib 10mg QD (N = 582) n (%)	Brensocatib 25mg QD (N = 574) n (%)	Pooled Brensocatib (N = 1156) n (%)	Placebo (N = 563) n (%)	Brensocatib 10mg QD (N = 30) n (%)	Brensocatib 25mg QD (N = 28) n (%)	Pooled Brensocatib (N = 58) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
Any TEAE	452 (77.7)	440 (76.7)	892 (77.2)	448 (79.6)	27 (90.0)	24 (85.7)	51 (87.9)	26 (89.7)
Severe TEAE	74 (12.7)	67 (11.7)	141 (12.2)	90 (16.0)	2 (6.7)	1 (3.6)	3 (5.2)	0
Related TEAE	72 (12.4)	85 (14.8)	157 (13.6)	73 (13.0)	2 (6.7)	6 (21.4)	8 (13.8)	6 (20.7)
Serious TEAE	101 (17.4)	97 (16.9)	198 (17.1)	108 (19.2)	6 (20.0)	3 (10.7)	9 (15.5)	9 (31.0)
Serious related TEAE	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0
TEAE resulting in Death	3 (0.5)	4 (0.7)	7 (0.6)	7 (1.2)	0	0	0	0
TEAE leading to IP withdrawal	25 (4.3)	22 (3.8)	47 (4.1)	23 (4.1)	1 (3.3)	2 (7.1)	3 (5.2)	1 (3.4)
TEAE leading to IP interruption	46 (7.9)	63 (11.0)	109 (9.4)	58 (10.3)	2 (6.7)	2 (7.1)	4 (6.9)	2 (6.9)
TEAE leading to study withdrawal	14 (2.4)	16 (2.8)	30 (2.6)	16 (2.8)	1 (3.3)	0	1 (1.7)	1 (3.4)
COVID-19 TEAE	98 (16.8)	125 (21.8)	223 (19.3)	94 (16.7)	1 (3.3)	2 (7.1)	3 (5.2)	4 (13.8)
TEAE of special interest	42 (7.2)	56 (9.8)	98 (8.5)	53 (9.4)	1 (3.3)	6 (21.4)	7 (12.1)	5 (17.2)
Hyperkeratosis	8 (1.4)	17 (3.0)	25 (2.2)	4 (0.7)	0	4 (14.3)	4 (6.9)	0
Periodontal/gingival	8 (1.4)	12 (2.1)	20 (1.7)	15 (2.7)	0	2 (7.1)	2 (3.4)	3 (10.3)
Infection - Severe	4 (0.7)	7 (1.2)	11 (1.0)	4 (0.7)	0	0	0	0
Infection - Pneumonia	23 (4.0)	27 (4.7)	50 (4.3)	33 (5.9)	1 (3.3)	2 (7.1)	3 (5.2)	2 (6.9)

Source: INS1007-301 / Primary Analysis [Table 16.2.8.1.1a], J-CTD / Primary Analysis [Table 16.2.8.1.1]

6.1.2. 日本人サブグループにおける治験薬投与下で発現した有害事象

日本人サブグループでは、10 mg 群の 27 例（90.0%）、25 mg 群の 24 例（85.7%）、及びプラセボ群の 26 例（89.7%）で 1 件以上の TEAE が発現した（表 35）。ほとんどの TEAE は軽度から中等度であった。

高頻度に発現した TEAE（いずれかの投与群で被験者の 10%以上に発現した PT 別）の SOC は、「感染症および寄生虫症」（10mg 群で 40.0%、25 mg 群で 64.3%、プラセボ群で 51.7%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（16.7%、25.0%、27.6%）、「胃腸障害」（30.0%、17.9%、48.3%）、「皮膚および皮下組織障害」（16.9%、21.4%、16.4%）、「筋骨格系及び結合組織障害」（16.7%、28.6%、17.2%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（13.3%、17.9%、17.2%）、「神経系障害」（16.7%、17.9%、6.9%）、「眼障害」（16.7%、7.1%、13.8%）であった（表 35）。

日本人サブグループにおいて、いずれかのブレンソカチブ群で被験者の 5%（2 例以上）、かつプラセボ群と比較して高頻度に発現した TEAE を表 36 に要約した。特に高頻度に発現した 3 つの TEAE は、上咽頭炎［10 mg 群で 2 例（6.7%）、25 mg 群で 6 例（21.4%）、プラセボ群で 3 例（10.3%）］、発疹［0 例、4 例（14.3%）、2 例（6.9%）］、頭痛［4 例（13.3%）、3 例（10.7%）、0 例］であった。プラセボ群と比較していずれかのブレンソカチブ群で高頻度に発現したこれらすべての TEAE は非重篤であり、軽度又は中等度であった。これらの事象のほとんどは治験薬との関連はなく、消失し、試験又は治験薬投与の中止には至らなかった。

表 35: INS1007-301 試験：日本人サブグループにおいていずれかの投与群で 10%以上の被験者に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	**Brensocatib 10mg QD (N = 30) n (%)**	**Brensocatib 25mg QD (N = 28) n (%)**	**Pooled Brensocatib (N = 58) n (%)**	**Placebo (N = 29) n (%)**
1 件以上の該当する事象が発現した被験者	27 (90.0)	24 (85.7)	51 (87.9)	26 (89.7)
感染症および寄生虫症	12 (40.0)	18 (64.3)	30 (51.7)	15 (51.7)
上咽頭炎	2 (6.7)	6 (21.4)	8 (13.8)	3 (10.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (3.3)	2 (7.1)	3 (5.2)	4 (13.8)
咽頭炎	0	3 (10.7)	3 (5.2)	0
皮膚および皮下組織障害	7 (23.3)	11 (39.3)	18 (31.0)	9 (31.0)
発疹	0	4 (14.3)	4 (6.9)	2 (6.9)
皮脂欠乏性湿疹	0	3 (10.7)	3 (5.2)	0
胃腸障害	9 (30.0)	5 (17.9)	14 (24.1)	14 (48.3)
便秘	1 (3.3)	2 (7.1)	3 (5.2)	3 (10.3)
齲歯	1 (3.3)	0	1 (1.7)	3 (10.3)
筋骨格系および結合組織障害	5 (16.7)	8 (28.6)	13 (22.4)	5 (17.2)
背部痛	2 (6.7)	2 (7.1)	4 (6.9)	4 (13.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (16.7)	7 (25.0)	12 (20.7)	8 (27.6)
気管支拡張症	2 (6.7)	0	2 (3.4)	6 (20.7)
神経系障害	5 (16.7)	5 (17.9)	10 (17.2)	2 (6.9)
頭痛	4 (13.3)	3 (10.7)	7 (12.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (13.3)	5 (17.9)	9 (15.5)	5 (17.2)
発熱	3 (10.0)	3 (10.7)	6 (10.3)	3 (10.3)
眼障害	5 (16.7)	2 (7.1)	7 (12.1)	4 (13.8)
角膜炎	3 (10.0)	0	3 (5.2)	0

Source: J-CTD / Primary Analysis [Table 16.2.8.1-2a]
Adverse events were coded using MedDRA version 27.0.

表 36: INS1007-301 試験：日本人サブグループにおいていずれかのブレンソカチブ群で被験者の 5%かつプラセボ群と比較して高頻度に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Brensocatib 10mg QD (N = 30) n (%)	Brensocatib 25mg QD (N = 28) n (%)	Pooled Brensocatib (N = 58) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
上咽頭炎	2 (6.7)	6 (21.4)	8 (13.8)	3 (10.3)
発疹	0	4 (14.3)	4 (6.9)	2 (6.9)
頭痛	4 (13.3)	3 (10.7)	7 (12.1)	0
発熱	3 (10.0)	3 (10.7)	6 (10.3)	3 (10.3)
咽頭炎	0	3 (10.7)	3 (5.2)	0
皮脂欠乏性湿疹	0	3 (10.7)	3 (5.2)	0
角膜炎	3 (10.0)	0	3 (5.2)	0
肺炎	2 (6.7)	2 (7.1)	4 (6.9)	2 (6.9)
上気道感染	1 (3.3)	2 (7.1)	3 (5.2)	0
尿路感染	0	2 (7.1)	2 (3.4)	0
過角化	0	2 (7.1)	2 (3.4)	0
結膜炎	0	2 (7.1)	2 (3.4)	0
喘息	0	2 (7.1)	2 (3.4)	1 (3.4)
歯肉障害	0	2 (7.1)	2 (3.4)	1 (3.4)
関節痛	0	2 (7.1)	2 (3.4)	0
四肢痛	2 (6.7)	1 (3.6)	3 (5.2)	0
接触皮膚炎	2 (6.7)	0	2 (3.4)	0
関節リウマチ	2 (6.7)	0	2 (3.4)	0

Source: J-CTD / Primary Analysis [Table 16.2.8.1-2a]
Adverse events were coded using MedDRA version 27.0.

6.1.3. 治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象

日本人サブグループでは、10 mg 群の 2 例（6.7%）、25 mg 群の 6 例（21.4%）及びプラセボ群の 6 例（20.7%）で治験薬との関連のある TEAE が発現した。

SOC 別では、「皮膚および皮下組織障害」の治験薬と関連のある TEAE が 25 mg 群で多く認められた［10 mg 群で 0 例、25mg 群で 4 例（14.3%）、プラセボ群で 2 例（6.9%）］。その他の SOC では、治験薬と関連のある TEAE の発現率に特定の傾向は認められなかった（表 37）。

PT 別では、SOC「皮膚および皮下組織障害」に分類される治験薬と関連のある TEAE は、ブレンソカチブ群ではすべて 25 mg 群のみで発現しており、過角化が 2 例（7.1%）、湿疹が 1 例（3.6%）、発疹が 1 例（3.6%）に発現した。その他の治験薬と関連のある TEAE に関しては、頭痛が 10 mg 群で 2 例（6.7%）、25 mg 群で 1 例（3.6%）、プラセボ群で 0 例に発現したが、それ以外はいずれかの投与群に 1～2 例ずつ認められ、特定の傾向は認められなかった。全体として、治験薬と関連のある TEAE は各投与群で 0～2 例（7.1%）と、その発現率は高くなかった（表 37）。

SOC「皮膚および皮下組織障害」に分類される治験薬と関連のある TEAE の発現率は全体集団と同様であり、日本人サブグループで特別な傾向は認められなかった。

表 37: INS1007-301 試験：日本人サブグループにおける治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mg QD (N=30) n (%)	Brensocatib 25mg QD (N=28) n (%)	Pooled Brensocatib (N=58) n (%)	Placebo (N=29) n (%)
1件以上の該当する事象が発現した被験者	2 (6.7)	6 (21.4)	8 (13.8)	6 (20.7)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**4 (14.3)**	**4 (6.9)**	**2 (6.9)**
過角化	0	2 (7.1)	2 (3.4)	0
湿疹	0	1 (3.6)	1 (1.7)	0
発疹	0	1 (3.6)	1 (1.7)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (3.4)
うっ滞性皮膚炎	0	0	0	1 (3.4)
神経系障害	**2 (6.7)**	**1 (3.6)**	**3 (5.2)**	**1 (3.4)**
頭痛	2 (6.7)	1 (3.6)	3 (5.2)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (3.4)
胃腸障害	**1 (3.3)**	**0**	**1 (1.7)**	**3 (10.3)**
歯肉出血	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
歯肉障害	0	0	0	1 (3.4)
悪心	0	0	0	1 (3.4)
歯周病	0	0	0	1 (3.4)
臨床検査	**0**	**1 (3.6)**	**1 (1.7)**	**1 (3.4)**
赤血球数減少	0	1 (3.6)	1 (1.7)	0
好酸球数増加	0	0	0	1 (3.4)
腎および尿路障害	**0**	**1 (3.6)**	**1 (1.7)**	**0**
腎機能障害	0	1 (3.6)	1 (1.7)	0

Source: INS1007-301 / Primary Analysis Table 16.2.8.1-2d
Adverse events were coded using MedDRA version 27.0.

6.1.4. 死亡

日本人サブグループでは、死亡例は報告されなかった。

6.1.5. その他の重篤な有害事象

日本人サブグループでは、10 mg 群の 6 例（20.0%）、25 mg 群の 3 例（10.7%）、プラセボ群の 9 例（31.0%）で SAE が発現した（表 38）。いずれの SAE も、治験薬との関連は否定されており、発現率は全体集団と同様であった。日本人サブグループにおけるすべての SAE は添付資料の一覧 3 に一覧として示す。

表 38: INS1007-301 試験：日本人サブグループにおける治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mg QD (N=30)	Brensocatib 25mg QD (N=28)	Pooled Brensocatib (N=58)	Placebo (N=29)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1件以上のTEAEを発現した被験者	6 (20.0)	3 (10.7)	9 (15.5)	9 (31.0)
感染症および寄生虫症	**1 (3.3)**	**2 (7.1)**	**3 (5.2)**	**1 (3.4)**
肺炎	1 (3.3)	1 (3.6)	2 (3.4)	1 (3.4)
眼内炎	0	1 (3.6)	1 (1.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (6.7)**	**1 (3.6)**	**3 (5.2)**	**6 (20.7)**
気管支拡張症	2 (6.7)	0	2 (3.4)	6 (20.7)
鼻茸	0	1 (3.6)	1 (1.7)	0
喀血	0	0	0	1 (3.4)
眼障害	**1 (3.3)**	**1 (3.6)**	**2 (3.4)**	**3 (10.3)**
白内障	1 (3.3)	0	1 (1.7)	2 (6.9)
緑内障	0	1 (3.6)	1 (1.7)	0
核性白内障	0	0	0	1 (3.4)
黄斑円孔	0	0	0	1 (3.4)
肝胆道系障害	**0**	**1 (3.6)**	**1 (1.7)**	**0**
肝機能異常	0	1 (3.6)	1 (1.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	**1 (3.3)**	**0**	**1 (1.7)**	**0**
半月板損傷	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
神経系障害	**1 (3.3)**	**0**	**1 (1.7)**	**0**
失神寸前の状態	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
生殖系および乳房障害	**1 (3.3)**	**0**	**1 (1.7)**	**0**
骨盤内臓器脱	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**1 (3.4)**
完全房室ブロック	0	0	0	1 (3.4)
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**1 (3.4)**
吸収不良	0	0	0	1 (3.4)

Source: INS1007-301 / Primary Analysis Table 16.2.8.1-2c
Adverse events were coded using MedDRA version 27.0.

6.1.6. 中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象

日本人サブグループでは、10 mg 群で 1 例が肺炎（中等度、治験薬との関連なし）及び気管支拡張症（中等度、治験薬との関連なし）により治験薬投与を中止し、治験中止となった。25 mg 群では 1 例に肝機能異常（重度かつ重篤であり、肺炎の TEAE に対するレボフロキサシン投与と関連すると判断された）が発現し、治験薬投与を中止した。レボフロキサシンの投与は中断され、治験薬投与は中止され、肝機能検査は基準値範囲内に戻った（3.1.2.1 項）。別の 1 例が過角化（軽度、治験薬との関連あり）により治験薬投与を中止した。25 mg 群では治験中止に至った TEAE は無かった。プラセボ群でも 1 例が好酸球数増加（軽度、治験薬との関連あり）により治験薬投与を中止し、治験中止となった。各投与群における治験薬投与中止に至った TEAE（3.3% ～ 7.1%）又は治験中止に至った TEAE（0 ～ 3.4%）の発現率は投与群間で同程度であり、全体集団と同様であった。

6.1.7. 特に注目すべき有害事象

日本人サブグループでは、10 mg 群の 1 例（3.3%）、25 mg 群の 6 例（21.4%）、プラセボ群の 5 例（17.2%）で AESI が発現した。以下にカテゴリーごとの概略を示す。

過角化

過角化の AESI は 25 mg 群でのみ、4 例（14.3%）で 5 件発現した。治験担当医師の評価では、すべての事象が軽度であった。以下に各事象の詳細を示す（INS1007-301 試験の CSR [Listing 16.2.8.1-2a]）。

- [redacted]（7[redacted] 歳、男性）：過角化が 2 件発現した。1 件（部位：両手足の甲）は治験薬投与開始の 15 日後に発現し、本事象により治験薬投与を中断した。本事象は治験担当医師により、軽度で治験薬と関連ありと判断された。本事象に対し、外用薬（プロペト、アンテベート軟膏 0.0.5%、ヒルドイドソフト軟膏 0.3%）が投与された。本事象は皮膚科医にてさらに評価を受け、中等度から重度と判断された。もう 1 件（部位：両足底）は治験薬投与開始の 273 日後に発現した。本事象は治験担当医師により、軽度で治験薬と関連ありと判断された。本事象に対し、外用薬（アンテベート軟膏 0.0.5%、ヒルドイドソフト軟膏 0.3%）が投与された。本事象は皮膚科医にてさらに評価を受け、軽度と判断された。両事象とも治験薬投与開始の 399 日後に消失していることが確認された。
- [redacted]（7[redacted] 歳、男性）：過角化（部位：膝、アキレス腱、肘）が治験薬投与開始の 105 日後に発現した。本事象は治験担当医師により、軽度で治験薬と関連ありと判断され、治験薬投与を中止した。本事象に対する治療は行われなかった。本事象は皮膚科医にてさらに評価を受け、軽度と判断された。治験薬投与開始の 143 日後に消失した。
- [redacted]（7[redacted] 歳、女性）：湿疹（部位：左前腕）が治験薬投与開始の 194 日後に発現した。治験担当医師により、軽度で治験薬と関連ありと判断された。本事象に対し、外用コルチコステロイド（アンテベート軟膏、デルモベート軟膏）が投与された。本事象は皮膚科医にてさらに評価を受け、中等度と判断された。本事象は未回復であった。
- [redacted]（6[redacted] 歳、男性）：皮脂欠乏性湿疹（部位：報告なし）が治験薬投与開始の 220 日後に発現した。治験担当医師により、軽度で治験薬と関連なしと判断された。本事象に対する治療は行われなかった。本事象は皮膚科医にてさらに評価を受け、中等度と判断された。本事象は未回復であった。

歯肉炎／歯周炎

歯肉炎／歯周炎の AESI は 25 mg 群の 2 例（7.1%）、及びプラセボ群の 3 例（10.3%）で発現した。25 mg 群の 2 例はいずれも歯肉障害が発現し、治験担当医師により軽度で治験薬と関連なしと判断された。両事象とも歯科医には紹介されず、消失した。プラセボ群では歯肉障害、歯周

炎、及び歯周病が発現し、軽度と判断された。歯周病は消失したが、他の 2 つの事象は未回復であった（INS1007-301 試験の CSR [Listing 16.2.8.1-2a]）。

感染症

日本人サブグループにおいて、重度の感染症はいずれの投与群でも報告されなかった。

肺炎

肺炎の AESI は 10 mg 群の 1 例（3.3%）（1 件）、25 mg 群の 2 例（7.1%）（5 件）、プラセボ群の 2 例（6.9%）（2 件）で発現した。すべての事象が軽度又は中等度であり、治験薬との関連なしと判断された。10 mg 群の 1 例、25 mg 群の 1 例、プラセボ群の 1 例で発現した肺炎は重篤と判断され、そのうち 10 mg 群の 1 例は当該事象により治験を中止した。

6.1.8. 臨床検査の評価

血液学的検査（J-CTD / Primary Analysis [Table 16.2.8.2-1a]、[Table 16.2.8.2-1b]及び[Table 16.2.8.2-1c]）、生化学的検査（J-CTD / Primary Analysis [Table 16.2.8.2-2a]、[Table 16.2.8.2-2b]、[Table 16.2.8.2-2c]及び[Table 16.2.8.2-4]）、及び尿検査（J-CTD / Primary Analysis [Table 16.2.8.2-3a]、[Table 16.2.8.2-3b]及び[Table 16.2.8.2-3c]）の各臨床検査パラメータに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。上述のとおり、25 mg 群の 1 例が肝機能異常（重度かつ重篤であり、肺炎の TEAE に対するレボフロキサシン投与と関連すると判断された）のため治験薬投与を中止した。レボフロキサシンの投与は中断され、治験薬投与は中止され、肝機能検査は基準値範囲内に戻った（3.1.2.1 項）。

6.1.9. バイタルサイン及び 12 誘導心電図

6.1.9.1. バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、酸素飽和度）の平均値は試験期間中は概ね安定しており、投与群間でのばらつきはほとんどなく、臨床的に意味のあるベースラインからの変化量については不均衡は認められなかった。

6.1.9.2. 12 誘導心電図及びテレメトリー

ECG 測定値の平均値（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB、QTcF、RR 間隔）は概ね安定しており、投与群間のばらつきはほとんどなく、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。

ベースライン以降、試験期間中のいずれかの時点で QTcF 間隔が 450 ms 超 480 ms 以下であった被験者は 10 mg 群で 1 例（3.3%）、25 mg 群で 2 例（7.1%）、プラセボ群で 8 例（27.6%）であり、QTcF 間隔が 480 ms 超 500 ms 以下であった被験者はそれぞれ 0 例、1 例（3.6%）、4 例（13.8%）であり、500 ms 超であった被験者はいなかった。また、ベースラインからの変化量が 30 ms 超であった被験者はそれぞれ 1 例（3.3%）、2 例（7.1%）、2 例（6.9%）で、60 ms 超であった被験者はいなかった。全体として、日本人サブグループにおいて全体集団の結果と有意な差はなかった（表 39）。

表 39: INS1007-301 試験：日本人サブグループにおける 12 誘導心電図の要約－ベースライン時の異常値及びベースライン後の最大値（安全性解析対象集団）

Visit	Abnormalities	Brensocatib 10 mg QD (N = 30) n (%)	Brensocatib 25 mg QD (N =28) n (%)	Pooled Brensocatib (N = 58) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
Baseline	QTcF > 450 ms and ≤ 480 ms	0	1 (3.6)	1 (1.7)	5 (17.2)
	QTcF > 480 ms and ≤ 500 ms	0	1 (3.6)	1 (1.7)	0
	QTcF > 500 ms	0	0	0	0
Any Post-baseline	QTcF > 450 ms and ≤ 480 ms	1 (3.3)	2 (7.1)	3 (5.2)	8 (27.6)
	QTcF > 480 ms and ≤ 500 ms	0	1 (3.6)	1 (1.7)	4 (13.8)
	QTcF > 500 ms	0	0	0	0
	CFB in QTcF > 30 ms and ≤ 60 ms	1 (3.3)	2 (7.1)	3 (5.2)	2 (6.9)
	CFB in QTcF > 60 ms	0	0	0	0

Source: J-CTD / Primary Analysis [Table 16.2.8.4-3]
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator. Baseline is the most recent non-missing value prior to the first dose of the investigational product. Post-Baseline is the maximum value at any post-baseline visit excluding unscheduled visits.
CFB = change from baseline, ECG = electrocardiogram; n = number of participants with observations; QD = once daily; QTcF = corrected QT interval by Fridericia.

6.1.10. 結論：日本人サブグループの安全性

日本人サブグループで問題となるような安全性上の懸念や新たな安全性シグナルは特定されなかった。

- TEAE が発現した日本人被験者の割合はすべての投与群で同程度であり、全体集団とも同様であった。全体集団と同様に、ほとんどの TEAE が軽度又は中等度であった。
- 日本人サブグループにおいて特に高頻度に発現した 3 つの TEAE は、上咽頭炎、発疹、頭痛であった。プラセボ群と比較していずれかのブレンソカチブ群で高頻度に発現したこれらすべての TEAE は非重篤であり、軽度又は中等度であった。これらの事象のほとんどは治験薬との関連はなく、消失し、試験又は治験薬投与の中止には至らなかった。
- ブレンソカチブ 25 mg 群において、治験薬と関連のある SOC「皮膚および皮下組織障害」の TEAE が高頻度に発現した。SOC「皮膚および皮下組織障害」では、治験薬と関連のある TEAE の発現率は全体集団と同様であり、日本人サブグループにおいて特定の全体集団と異なる傾向は認められなかった。

- 日本人サブグループにおける SAE の発現率は、両ブレンソカチブ群と比較してプラセボ群で高かった。SAE の発現率は全体集団と日本人サブグループの間で同程度であり、日本人サブグループにおいて治験薬と関連のある SAE は報告されなかった。
- 日本人サブグループでは、死亡例は報告されなかった。
- 治験薬投与中止に至った TEAE 又は治験中止に至った TEAE の発現率は低く、発現率は日本人サブグループの投与群間で同程度であった。
- 日本人サブグループにおいて、過角化の AESI は 25 mg 群でのみ発現し、いずれも軽度又は中等度であった。全体集団と同じく、歯肉炎／歯周炎の AESI の発現率はブレンソカチブ群と比較してプラセボ群で高かった。重度の感染症はいずれの投与群でも報告されなかった。肺炎の AESI の発現率は、投与群間で同程度であった。全体集団と同様に、過角化を除いて AESI の発現率に特定の傾向は認められなかった。
- 全体集団と日本人サブグループ間で異なる被験者の人口統計学的要因による影響については、内因性要因（6.2 項）及び外因性要因（6.3 項）で述べるように、安全性に影響を与える要因は特定されなかった。
- 日本人サブグループにおいて、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG について、特に問題は認められなかった。

結論として、全体集団と同様に、日本人サブグループにおいても両ブレンソカチブ群の忍容性は良好であり、日本人被験者に特有の安全性上の懸念は特定されず、安全性プロファイルは全体集団と一貫していた。

6.2. 内因性要因

INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験の併合データについて、内因性要因の解析を実施した。TEAE 及び SAE の発現率の要約を、性別、年齢、BMI、人種、民族的要因及びベースラインの BSI スコアに基づく被験者のサブグループについて検討した。全体として、TEAE 及び SAE の発現率は、内因性要因のサブグループ間で差はなく、全体的な安全性プロファイルと同程度であった。

なお、NCFBE の病因に基づく事前に規定したサブグループ解析は行わなかった。

6.2.1. 性別

併合データについて、性別ごとに安全性解析を行った。全体の TEAE の発現率は、男女共に投与群間で同程度であった。10 mg 群の女性の 81.4%及び男性の 75.8%、25 mg 群の女性の 80.6%及び男性の 72.1%、プラセボ群の女性の 81.5%及び男性の 75.9%に 1 件以上の TEAE が報告された（表 40）。併合データで多くみられた TEAE（いずれかの投与群の被験者の 5%以上）を、性別ごとに表 40 に要約した。投与群間で性別ごとの TEAE の発現率に意味のある差は認められなかった（ISS [Table 1.8-1a]）。

投与群間で性別ごとの SAE の発現率に特定の傾向は認められなかった（表 41 及び ISS [Table 1.8-1b]）。

表 40: いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及び性別別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Sex	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	Male	223	240	463	232
	Female	440	423	863	416
1件以上の該当する事象が発現した被験者	Male	169 (75.8) 171.713	173 (72.1) 160.421	342 (73.9) 165.809	176 (75.9) 200.050
	Female	358 (81.4) 224.727	341 (80.6) 241.522	699 (81.0) 232.618	339 (81.5) 231.482
COVID-19	Male	22 (9.9) 11.042	43 (17.9) 20.600	65 (14.0) 15.932	29 (12.5) 14.660
	Female	70 (15.9) 18.769	77 (18.2) 22.244	147 (17.0) 20.442	60 (14.4) 16.823
頭痛	Male	12 (5.4) 5.991	12 (5.0) 5.416	24 (5.2) 5.689	9 (3.9) 4.335
	Female	35 (8.0) 8.992	49 (11.6) 13.619	84 (9.7) 11.215	33 (7.9) 8.938
咳嗽	Male	14 (6.3) 6.970	12 (5.0) 5.372	26 (5.6) 6.129	11 (4.7) 5.262
	Female	42 (9.5) 10.754	35 (8.3) 9.357	77 (8.9) 10.070	35 (8.4) 9.421
気管支拡張症	Male	18 (8.1) 9.167	17 (7.1) 7.774	35 (7.6) 8.433	29 (12.5) 14.620
	Female	31 (7.0) 7.802	32 (7.6) 8.607	63 (7.3) 8.191	38 (9.1) 10.336
上咽頭炎	Male	16 (7.2) 7.981	15 (6.3) 6.833	31 (6.7) 7.381	15 (6.5) 7.324
	Female	33 (7.5) 8.383	23 (5.4) 6.106	56 (6.5) 7.269	31 (7.5) 8.301
尿路感染	Male	1 (0.4) 0.478	5 (2.1) 2.214	6 (1.3) 1.380	4 (1.7) 1.882
	Female	29 (6.6) 7.296	30 (7.1) 8.057	59 (6.8) 7.664	33 (7.9) 8.929
副鼻腔炎	Male	9 (4.0) 4.398	6 (2.5) 2.656	15 (3.2) 3.484	11 (4.7) 5.334
	Female	24 (5.5) 5.975	23 (5.4) 6.119	47 (5.4) 6.044	23 (5.5) 6.085
下痢	Male	7 (3.1) 3.415	6 (2.5) 2.680	13 (2.8) 3.031	9 (3.9) 4.306
	Female	24 (5.5) 5.988	18 (4.3) 4.719	42 (4.9) 5.369	27 (6.5) 7.253
背部痛	Male	4 (1.8) 1.930	7 (2.9) 3.101	11 (2.4) 2.541	12 (5.2) 5.799
	Female	10 (2.3) 2.455	12 (2.8) 3.134	22 (2.5) 2.784	26 (6.3) 6.929

Source: ISS [Table 1.8-1a] and ISS [Table 1.5.1-2e]
Preferred terms included in this table were selected based on the cutoff of ≥5% of participants in any treatment group in the pooled studies (≥5% of total participants in any treatment group, as presented in ISS [Table 1.5.1-2e]). EAIR = 100 × [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study treatment + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study treatment + 30, EOS date) - date of first dose of IP + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study treatment + 28, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25

In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator.
Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib
AE = adverse events; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily

表 41: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及び性別別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Sex	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	Male	223	240	463	232
	Female	440	423	863	416
1件以上の該当する事象が発現した被験者	Male	46 (20.6) 24.808	35 (14.6) 16.656	81 (17.5) 20.478	56 (24.1) 29.811
	Female	66 (15.0) 17.371	72 (17.0) 20.441	138 (16.0) 18.848	71 (17.1) 20.054
気管支拡張症	Male	17 (7.6) 8.615	17 (7.1) 7.774	34 (7.3) 8.173	29 (12.5) 14.620
	Female	30 (6.8) 7.540	31 (7.3) 8.325	61 (7.1) 7.919	38 (9.1) 10.336
肺炎	Male	2 (0.9) 0.960	6 (2.5) 2.652	8 (1.7) 1.841	9 (3.9) 4.289
	Female	9 (2.0) 2.202	11 (2.6) 2.853	20 (2.3) 2.518	10 (2.4) 2.580
喀血	Male	0	0	0	5 (2.2) 2.363
	Female	3 (0.7) 0.730	1 (0.2) 0.257	4 (0.5) 0.500	3 (0.7) 0.772

Source: ISS [Table 1.8-1b]
EAIR = 100 × [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study treatment + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study treatment + 30, EOS date) - date of first dose of IP + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study treatment + 28, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily

6.2.2. 年齢

12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上の年齢群の被験者を対象に、併合データの安全性解析を実施した。成人と青少年の TEAE の発現率の比較においては、青少年被験者数（10 mg 群で 17 例、25 mg 群で 16 例、プラセボ群で 8 例）が少ないことを考慮する必要がある。INS1007-301 試験の 12 歳以上 18 歳未満の青少年被験者の安全性の要約を 6.2.2.1 項に示す。

TEAE の全発現率は、すべての年齢サブグループにおいて投与群間で同程度であった。10 mg 群で 1 件以上の TEAE が発現したのは、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上の年齢サブグループの被験者で、それぞれ 82.4%、80.4%、78.4%、79.1%及び 81.6%であった。25 mg 群ではそれぞれ 62.5%、75.6%、79.8%、77.2%及び 79.6%、プラセボ群ではそれぞれ 87.5%、78.7%、80.1%、78.8%及び 83.0%であった（表 42）。併合データで多くみられた TEAE（いずれかの投与群で被験者の 5%以上）を年齢別に表 42 に要約した。投与群間で年齢別の TEAE の発現率に意味のある差は認められなかった（ISS [Table 1.8-2a]）。

投与群間で年齢別の SAE の発現率に臨床的に意味のある差は認められなかった（表 43）。成人被験者と青少年被験者の SAE の発現率を比較する際には、青少年被験者数が少ないことを考慮する必要がある。

表 42:　いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及び年齢別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Age (years)	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	12 to <18	17	16	33	8
	≥18	646	647	1293	640
	18 to <65	322	295	617	328
	≥65	324	352	676	312
	<75	560	565	1125	542
	≥75	103	98	201	106
1件以上の該当する事象が発現した被験者	12 to <18	14 (82.4) 265.086	10 (62.5) 174.260	24 (72.7) 217.789	7 (87.5) 521.786
	≥18	513 (79.4) 203.214	504 (77.9) 207.159	1017 (78.7) 205.150	508 (79.4) 217.947
	18 to <65	259 (80.4) 202.037	223 (75.6) 188.060	482 (78.1) 195.321	258 (78.7) 208.969
	≥65	254 (78.4) 204.428	281 (79.8) 225.319	535 (79.1) 214.893	250 (80.1) 228.059
	<75	443 (79.1) 199.048	436 (77.2) 201.039	879 (78.1) 200.030	427 (78.8) 214.442
	≥75	84 (81.6) 238.874	78 (79.6) 242.567	162 (80.6) 240.638	88 (83.0) 249.259

Preferred Term	Age (years)	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
COVID-19	12 to <18	1 (5.9) 6.587	1 (6.3) 7.636	2 (6.1) 7.073	1 (12.5) 14.740
	≥18	91 (14.1) 16.337	119 (18.4) 21.964	210 (16.2) 19.111	88 (13.8) 16.068
	18 to <65	47 (14.6) 16.817	58 (19.7) 23.802	105 (17.0) 20.070	47 (14.3) 16.639
	≥65	44 (13.6) 15.853	61 (17.3) 20.462	105 (15.5) 18.240	41 (13.1) 15.459
	<75	78 (13.9) 16.084	104 (18.4) 21.923	182 (16.2) 18.971	74 (13.7) 16.021
	≥75	14 (13.6) 16.047	16 (16.3) 19.876	30 (14.9) 17.885	15 (14.2) 16.201
頭痛	12 to <18	2 (11.8) 14.000	2 (12.5) 16.262	4 (12.1) 15.046	1 (12.5) 15.025
	≥18	45 (7.0) 7.823	59 (9.1) 10.368	104 (8.0) 9.089	41 (6.4) 7.191
	18 to <65	25 (7.8) 8.663	30 (10.2) 11.676	55 (8.9) 10.082	24 (7.3) 8.107
	≥65	20 (6.2) 6.978	29 (8.2) 9.292	49 (7.2) 8.184	17 (5.4) 6.201
	<75	38 (6.8) 7.587	49 (8.7) 9.834	87 (7.7) 8.707	37 (6.8) 7.672
	≥75	9 (8.7) 10.154	12 (12.2) 14.449	21 (10.4) 12.231	5 (4.7) 5.288
咳嗽	12 to <18	0	1 (6.3) 7.497	1 (3.0) 3.462	0
	≥18	56 (8.7) 9.724	46 (7.1) 7.875	102 (7.9) 8.793	46 (7.2) 8.025
	18 to <65	28 (8.7) 9.656	18 (6.1) 6.721	46 (7.5) 8.247	21 (6.4) 6.967
	≥65	28 (8.6) 9.793	28 (8.0) 8.853	56 (8.3) 9.299	25 (8.0) 9.199
	<75	43 (7.7) 8.526	37 (6.5) 7.200	80 (7.1) 7.857	40 (7.4) 8.257
	≥75	13 (12.6) 14.927	10 (10.2) 11.970	23 (11.4) 13.480	6 (5.7) 6.241
気管支拡張症	12 to <18	0	2 (12.5) 15.270	2 (6.1) 6.983	1 (12.5) 14.201
	≥18	49 (7.6) 8.475	47 (7.3) 8.141	96 (7.4) 8.308	66 (10.3) 11.807
	18 to <65	23 (7.1) 7.768	22 (7.5) 8.335	45 (7.3) 8.035	32 (9.8) 10.936
	≥65	26 (8.0) 9.217	25 (7.1) 7.977	51 (7.5) 8.564	34 (10.9) 12.764
	<75	43 (7.7) 8.533	39 (6.9) 7.667	82 (7.3) 8.098	55 (10.1) 11.608
	≥75	6 (5.8) 6.683	10 (10.2) 12.234	16 (8.0) 9.328	12 (11.3) 13.015

Preferred Term	Age (years)	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
上咽頭炎	12 to <18	1 (5.9) 6.497	0	1 (3.0) 3.459	2 (25.0) 33.788
	≥18	48 (7.4) 8.294	38 (5.9) 6.521	86 (6.7) 7.405	44 (6.9) 7.688
	18 to <65	28 (8.7) 9.543	22 (7.5) 8.373	50 (8.1) 8.990	29 (8.8) 9.829
	≥65	20 (6.2) 7.010	16 (4.5) 5.001	36 (5.3) 5.948	15 (4.8) 5.409
	<75	44 (7.9) 8.734	34 (6.0) 6.668	78 (6.9) 7.695	44 (8.1) 9.179
	≥75	5 (4.9) 5.533	4 (4.1) 4.633	9 (4.5) 5.094	2 (1.9) 2.023
尿路感染	12 to <18	1 (5.9) 6.675	1 (6.3) 7.987	2 (6.1) 7.272	1 (12.5) 15.860
	≥18	29 (4.5) 4.902	34 (5.3) 5.806	63 (4.9) 5.351	36 (5.6) 6.252
	18 to <65	14 (4.3) 4.644	8 (2.7) 2.950	22 (3.6) 3.842	14 (4.3) 4.635
	≥65	15 (4.6) 5.170	26 (7.4) 8.270	41 (6.1) 6.782	22 (7.1) 8.036
	<75	23 (4.1) 4.438	26 (4.6) 5.044	49 (4.4) 4.740	24 (4.4) 4.900
	≥75	7 (6.8) 7.924	9 (9.2) 10.890	16 (8.0) 9.357	13 (12.3) 14.079
副鼻腔炎	12 to <18	0	0	0	1 (12.5) 15.295
	≥18	33 (5.1) 5.586	29 (4.5) 4.930	62 (4.8) 5.259	33 (5.2) 5.713
	18 to <65	14 (4.3) 4.632	12 (4.1) 4.478	26 (4.2) 4.560	17 (5.2) 5.655
	≥65	19 (5.9) 6.584	17 (4.8) 5.308	36 (5.3) 5.913	16 (5.1) 5.775
	<75	32 (5.7) 6.223	24 (4.2) 4.649	56 (5.0) 5.435	31 (5.7) 6.374
	≥75	1 (1.0) 1.086	5 (5.1) 5.845	6 (3.0) 3.378	3 (2.8) 3.065
下痢	12 to <18	2 (11.8) 14.860	0	2 (6.1) 7.414	0
	≥18	29 (4.5) 4.896	24 (3.7) 4.055	53 (4.1) 4.476	36 (5.6) 6.273
	18 to <65	15 (4.7) 4.993	11 (3.7) 4.082	26 (4.2) 4.563	18 (5.5) 6.002
	≥65	14 (4.3) 4.797	13 (3.7) 4.033	27 (4.0) 4.396	18 (5.8) 6.569
	<75	27 (4.8) 5.258	22 (3.9) 4.251	49 (4.4) 4.752	28 (5.2) 5.741
	≥75	4 (3.9) 4.337	2 (2.0) 2.278	6 (3.0) 3.333	8 (7.5) 8.552
背部痛	12 to <18	0	0	0	1 (12.5) 15.723
	≥18	3 (2.8) 3.069	19 (2.9) 3.193	30 (2.3) 2.515	37 (5.8) 6.426
	18 to <65	3 (2.8) 3.069	10 (3.4) 3.709	11 (1.8) 1.901	14 (4.3) 4.627
	≥65	6 (1.9) 2.032	9 (2.6) 2.765	19 (2.8) 3.094	23 (7.4) 8.418
	<75	10 (1.8) 1.913	17 (3.0) 3.266	26 (2.3) 2.491	31 (5.7) 6.361
	≥75	4 (3.9) 4.358	2 (2.0) 2.268	5 (2.5) 2.809	7 (6.6) 7.381

Source: ISS [Table 1.8-2a] and ISS [Table 1.5.1-2e]
Preferred terms included in this table were selected based on the cutoff of ≥5% of participants in any treatment group in the pooled studies ((≥5% of total participants in any treatment group, as presented in ISS [Table 1.5.1-2e]).
EAIR = 100 x [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of IP + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of IP + 30, EOS date) - date of first dose of IP + 1]/365.25

Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of IP + 28, EOS date) - date of first dose of IP + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily

表 43: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及び年齢別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Age (years)	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	12 to <18	17	16	33	8
	18 to <65	322	295	617	328
	≥65	324	352	676	312
	<75	560	565	1125	542
	≥75	103	98	201	106
1件以上の該当する事象が発現した被験者	12 to <18	1 (5.9) 6.839	3 (18.8) 24.796	4 (12.1) 14.969	1 (12.5) 14.201
	18 to <65	50 (15.5) 17.611	44 (14.9) 17.200	94 (15.2) 17.416	53 (6.2) 18.722
	≥65	61 (18.8) 22.861	60 (17.0) 20.377	121 (17.9) 21.558	73 (23.4) 28.995
	<75	94 (16.8) 19.562	86 (15.2) 17.632	180 (16.0) 18.590	96 (17.7) 21.025
	≥75	18 (17.5) 21.216	21 (21.4) 28.145	39 (19.4) 24.458	31 (29.2) 36.337
気管支拡張症	12 to <18	0	2 (12.5) 15.270	2 (6.1) 6.983	1 (12.5) 14.201
	18 to <65	23 (7.1) 7.768	22 (7.5) 8.335	45 (7.3) 8.035	32 (9.8) 10.936
	≥65	24 (7.4) 8.462	24 (6.8) 7.643	48 (7.1) 8.032	34 (10.9) 12.764
	<75	42 (7.5) 8.319	38 (6.7) 7.461	80 (7.1) 7.888	55 (10.1) 11.608
	≥75	5 (4.9) 5.534	10 (10.2) 12.234	15 (7.5) 8.717	12 (11.3) 13.015
肺炎	12 to <18	0	1 (6.3) 7.537	1 (3.0) 3.471	0
	18 to <65	5 (1.6) 1.631	5 (1.7) 1.826	10 (1.6) 1.723	10 (3.0) 3.239
	≥65	6 (1.9) 2.035	11 (3.1) 3.388	17 (2.5) 2.744	9 (2.9) 3.199
	<75	10 (1.8) 1.909	14 (2.5) 2.668	24 (2.1) 2.289	16 (3.0) 3.203
	≥75	1 (1.0) 1.074	3 (3.1) 3.446	4 (2.0) 2.221	3 (2.8) 3.063

Preferred Term	Age (years)	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
COVID-19	12 to <18	0	0	0	0
	18 to <65	1 (0.3) 0.325	6 (2.0) 2.189	7 (1.1) 1.203	2 (0.6) 0.644
	≥65	3 (0.9) 1.008	3 (0.9) 0.918	6 (0.9) 0.961	4 (1.3) 1.413
	<75	3 (0.5) 0.568	9 (1.6) 1.711	12 (1.1) 1.138	3 (0.6) 0.596
	≥75	1 (1.0) 1.075	0	1 (0.5) 0.550	3 (2.8) 3.065
感染による気管支拡張症の増悪	12 to <18	0	0	0	0
	18 to <65	2 (0.6) 0.648	3 (1.0) 1.092	5 (0.8) 0.857	2 (0.6) 0.643
	≥65	3 (0.9) 1.010	1 (0.3) 0.304	4 (0.6) 0.639	7 (2.2) 2.468
	<75	3 (0.5) 0.568	4 (0.7) 0.757	7 (0.6) 0.662	6 (1.1) 1.191
	≥75	2 (1.9) 2.162	0	2 (1.0) 1.104	3 (2.8) 3.053
シュードモナス感染	12 to <18	0	1 (6.3) 7.989	1 (3.0) 3.564	1 (12.5) 13.639
	18 to <65	2 (0.6) 0.649	0	2 (0.3) 0.343	0
	≥65	0	1 (0.3) 0.304	1 (0.1) 0.159	1 (0.3) 0.351
	<75	2 (0.4) 0.379	2 (0.4) 0.378	4 (0.4) 0.378	1 (0.2) 0.198
	≥75	0	0	0	1 (0.9) 1.010
ウイルス性咽頭炎	12 to <18	1 (5.9) 6.839	0	1 (3.0) 3.554	0
	18 to <65	0	0	0	0
	≥65	0	0	0	0
	<75	1 (0.2) 0.189	0	1 (0.1) 0.094	0
	≥75	0	0	0	0

Source: ISS [Table 1.8-2b]
EAIR = 100 × [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study treatment + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study treatment + 30, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study treatment + 28, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily

6.2.2.1. 青少年被験者（INS1007-301 試験）

INS1007-301 試験では、12 歳以上 18 歳未満の青少年被験者 41 例のコホートが無作為化された。青少年被験者では、ブレンソカチブのいずれの用量も、増悪及び肺機能を含む有効性評価項目において一貫した治療効果を示した（Module 2.7.3）。経時的な平均濃度に基づくと、青少年被験者の全身曝露量は成人被験者よりもわずかに高かった。青少年集団における累積曝露期間

は、40 例（97.6%）で 24 週間以上（全投与群で 93.8% ～ 100%）、29 例（70.7%）で 36 週間以上（全投与群で 62.5% ～ 76.5%）であった（INS1007-301 試験の CSR [Section 10.6.1]）。

青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満）のほとんどに、1 件以上の TEAE が発現した［10 mg 群で 14 例（82.4%）、25 mg 群で 10 例（62.5%）、プラセボ群で 7 例（87.5%）］。いずれの投与群でも、PT 別の TEAE で 2 例超の青少年被験者に報告された事象はなかった（INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2.2.1]）。

INS1007-301 試験における青少年被験者と全体集団の安全性プロファイルの比較を表 44 に示す。両コホートを比較する際には、青少年被験者数が少ないことを考慮する必要がある。青少年被験者では、治験薬と関連のある TEAE が、10 mg 群で 3 例（17.6%）、25 mg 群で 4 例（25.0%）、プラセボ群で 2 例（25.0%）に発現した（表 44）。

いずれの投与群でも、青少年被験者に発現した TEAE のほとんどは軽度又は中等度であった。青少年被験者 2 例に重度の TEAE が発現した。25 mg 群の 1 例は治験薬投与中に重度の気管支拡張症を発現し、SAE として報告された。本事象は、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中断又は中止には至らず、回復／消失した。被験者はデータカットオフ時点で投与を継続していた。プラセボ群の 1 例では、追跡調査期間中に緑膿菌による重度の感染が発現し、SAE として報告された。本事象は治験薬と関連なしと判断され、回復／消失した（INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2.2.2]）。

いずれの青少年被験者においても、死亡に至った TEAE は報告されなかった。青少年被験者 5 例に 1 件以上の SAE が発現し、その内訳は 10 mg 群で 1 例（5.9%、ウイルス性咽頭炎）、25 mg 群で 3 例［18.8%、シュードモナス感染（1 例）、気管支拡張症（1 例）、気管支拡張症及び肺炎の両方（1 例）］、プラセボ群で 1 例（12.5%、シュードモナス感染及び気管支拡張症の両方）であった（表 43）。これらの SAE のうち、死亡に至ったもの、試験中止又は投与中止に至ったもの、治験薬と関連ありと判断されたものはなく、すべての事象が回復／消失した（INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2.2.4]及び[Section 11.2.2.5]）。

全体として、青少年被験者におけるブレンソカチブの安全性及び忍容性プロファイルは全体集団と同程度であり、青少年集団に特有の年齢に関連した安全シグナルは検出されなかった。プラセボ群では、歯肉／歯周事象を含め、青少年被験者の全体的な AESI の発現が全体集団と異なることを示す徴候は認められなかった。

表 44:　INS1007-301 試験：青少年被験者及び全体集団における治験薬投与下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Characteristics	Brensocatib 10 mg QD		Brensocatib 25 mg QD		Pooled Brensocatib		Placebo	
	Adolescents (N=17)	Overall Population (N=582)	Adolescents (N=16)	Overall Population (N=574)	Adolescents (N=33)	Overall Population (N=1156)	Adolescents (N=8)	Overall Population (N=563)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any TEAE	14 (82.4)	452 (77.7)	10 (62.5)	440 (76.7)	24 (72.7)	892 (77.2)	7 (87.5)	448 (79.6)
Severe TEAE	0	74 (12.7)	1 (6.3)	67 (11.7)	1 (3.0)	141 (12.2)	1 (12.5)	90 (16.0)
Related TEAE	3 (17.6)	72 (12.4)	4 (25.0)	85 (14.8)	7 (21.2)	157 (13.6)	2 (25.0)	73 (13.0)
Serious TEAE	1 (5.9)	101 (17.4)	3 (18.8)	97 (16.9)	4 (12.1)	198 (17.1)	1 (12.5)	108 (19.2)
Serious related TEAE	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
TEAE resulting in Death	0	3 (0.5)	0	4 (0.7)	0	7 (0.6)	0	7 (1.2)
TEAE leading to study treatment withdrawal	0	25 (4.3)	1 (6.3)	22 (3.8)	1 (3.0)	47 (4.1)	0	23 (4.1)
TEAE leading to study interruption	1 (5.9)	46 (7.9)	1 (6.3)	63 (11.0)	2 (6.1)	109 (9.4)	0	58 (10.3)
TEAE leading to study withdrawal	0	14 (2.4)	1 (6.3)	16 (2.8)	1 (3.0)	30 (2.6)	0	16 (2.8)
TEAE of special interest	1 (5.9)	42 (7.2)	2 (12.5)	56 (9.8)	3 (9.1)	98 (8.5)	0	53 (9.4)
Hyperkeratosis	1 (5.9)	8 (1.4)	0	17 (3.0)	1 (3.0)	25 (2.2)	0	4 (0.7)
Periodontal/gingival	0	8 (1.4)	1 (6.3)	12 (2.1)	1 (3.0)	20 (1.7)	0	15 (2.7)
Infection - Severe	0	4 (0.7)	0	7 (1.2)	0	11 (1.0)	0	4 (0.7)
Infection - Pneumonia	0	23 (4.0)	1 (6.3)	27 (4.7)	1 (3.0)	50 (4.3)	0	33 (5.9)

Source: Study INS1007-301 [Table 16.2.8.1 1a] and [Table 16.2.8.1-1b].
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator. Participants with two or more AEs are counted once.
AE = adverse event; n = number of participants experiencing events; TEAE = treatment emergent adverse event; QD = once daily

6.2.3. BMI

BMI のサブグループ［18.5 kg/m^2 未満（低体重）、18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満（正常）、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満（過体重）、30 kg/m^2 以上（肥満）］を対象に併合データの安全性解析を実施した。低体重 BMI サブグループにおいて PT 別の TEAE の発現率を比較する際には、このサブグループの被験者数（10 mg 群で 7 例、25 mg 群で 12 例、プラセボ群で 4 例）が少ないことを考慮する必要がある。

TEAE の全発現率は、すべての BMI サブグループにおいて投与群間で同程度であった。10 mg 群で 1 件以上の TEAE が発現したのは、低体重、正常、過体重及び肥満のサブグループの被験者で、それぞれ 85.7%、84.1%、74.1%及び 73.2%であった。25 mg 群ではそれぞれ 75.0%、77.9%、77.0%及び 77.6%、プラセボ群ではそれぞれ 100%、81.0%、76.7%及び 78.1%であった（表 45）。併合データで多くみられた TEAE（いずれかの投与群で被験者の 5%以上）を BMI 別に表 45 に要約した。投与群間で BMI 別の TEAE の発現率に意味のある差は認められなかった（ISS [Table 1.8-3a]）。

投与群間で BMI 別の SAE の発現率に臨床的に意味のある差は認められなかった（表 46）。

表 45: いずれかの投与群の被験者の 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及び BMI 別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	BMI	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	<18.5 kg/m^2	7	12	19	4
	≥18.5 kg/m^2 to <25 kg/m^2	359	335	694	358
	≥25 kg/m^2 to <30 kg/m^2	150	209	379	172
	≥30 kg/m^2	127	107	234	114
1件以上の該当する事象が発現した被験者	<18.5 kg/m^2	6 (85.7) 273.596	9 (75.0) 265.101	15 (78.9) 268.435	4 (100.0) 773.016
	≥18.5 kg/m^2 to <25 kg/m^2	302 (84.1) 228.556	261 (77.9) 215.168	563 (81.1) 222.148	290 (81.0) 237.181
	≥25 kg/m^2 to <30 kg/m^2	126 (74.1) 191.326	161 (77.0) 190.247	287 (75.7) 190.719	132 (76.7) 190.460
	≥30 kg/m^2	93 (73.2) 161.623	83 (77.6) 209.031	176 (75.2) 180.980	89 (78.1) 210.240

Preferred Term	BMI	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
COVID-19	<18.5 kg/m^2	0	1 (8.3) 9.982	1 (5.3) 6.053	1 (25.0) 32.409
	≥18.5 kg/m^2 to <25 kg/m^2	302 (84.1) 228.556	61 (18.2) 21.607	121 (17.4) 20.474	54 (15.1) 17.891
	≥25 kg/m^2 to <30 kg/m^2	126 (74.1) 191.326	37 (17.7) 20.980	54 (14.2) 16.924	26 (15.1) 17.433
	≥30 kg/m^2	93 (73.2) 161.623	21 (19.6) 24.363	36 (15.4) 17.955	8 (7.0) 7.967
頭痛	<18.5 kg/m^2	0	2 (16.7) 21.689	2 (10.5) 12.720	0
	≥18.5 kg/m^2 to <25 kg/m^2	25 (7.0) 7.689	32 (9.6) 10.759	57 (8.2) 9.156	23 (6.4) 7.282
	≥25 kg/m^2 to <30 kg/m^2	15 (8.8) 10.586	18 (8.6) 9.758	33 (8.7) 10.118	12 (7.0) 7.678
	≥30 kg/m^2	7 (5.5) 6.026	9 (8.4) 9.973	16 (6.8) 7.751	7 (6.1) 6.928
咳嗽	<18.5 kg/m^2	0	1 (8.3) 9.745	1 (5.3) 5.965	1 (25.0) 38.610
	≥18.5 kg/m^2 to <25 kg/m^2	31 (8.6) 9.596	24 (7.2) 7.865	55 (7.9) 8.755	28 (7.8) 8.826
	≥25 kg/m^2 to <30 kg/m^2	16 (9.4) 11.025	16 (7.7) 8.497	32 (8.4) 9.597	10 (5.8) 6.314
	≥30 kg/m^2	9 (7.1) 7.711	6 (5.6) 6.401	15 (6.4) 7.127	7 (6.1) 6.840
気管支拡張症	<18.5 kg/m^2	1 (14.3) 16.342	2 (16.7) 19.959	3 (15.8) 18.588	1 (25.0) 29.914
	≥18.5 kg/m^2 to <25 kg/m^2	21 (5.8) 6.363	18 (5.4) 5.885	39 (5.6) 6.133	45 (12.6) 14.768
	≥25 kg/m^2 to <30 kg/m^2	16 (9.4) 11.277	21 (10.0) 11.533	37 (9.8) 11.421	11 (6.4) 6.927
	≥30 kg/m^2	11 (8.7) 9.512	8 (7.5) 8.651	19 (8.1) 9.129	10 (8.8) 10.086
上咽頭炎	<18.5 kg/m^2	0	0	0	0
	≥18.5 kg/m^2 to <25 kg/m^2	28 (7.8) 8.618	23 (6.9) 7.590	51 (7.3) 8.122	28 (7.8) 8.907
	≥25 kg/m^2 to <30 kg/m^2	14 (8.2) 9.577	12 (5.7) 6.398	26 (6.9) 7.790	11 (6.4) 6.943
	≥30 kg/m^2	7 (5.5) 6.006	3 (2.8) 3.153	10 (4.3) 4.724	7 (6.1) 6.877

Preferred Term	BMI	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
尿路感染	<18.5 kg/m^2	1 (14.3) 16.832	1 (8.3) 10.590	2 (10.5) 13.001	0
	≥18.5 kg/m^2 to <25 kg/m^2	14 (3.9) 4.195	15 (4.5) 4.841	29 (4.2) 4.506	17 (4.7) 5.281
	≥25 kg/m^2 to <30 kg/m^2	5 (2.9) 3.319	11 (5.3) 5.832	16 (4.2) 4.716	16 (9.3) 10.404
	≥30 kg/m^2	10 (7.9) 8.600	8 (7.5) 8.869	18 (7.7) 8.717	4 (3.5) 3.892
副鼻腔炎	<18.5 kg/m^2	0	0	0	0
	≥18.5 kg/m^2 to <25 kg/m^2	23 (6.4) 6.989	18 (5.4) 5.865	41 (5.9) 6.447	13 (3.6) 4.022
	≥25 kg/m^2 to <30 kg/m^2	5 (2.9) 3.314	7 (3.3) 3.687	12 (3.2) 3.522	12 (7.0) 7.724
	≥30 kg/m^2	5 (3.9) 4.171	4 (3.7) 4.231	9 (3.8) 4.198	9 (7.9) 8.826
下痢	<18.5 kg/m^2	0	0	0	0
	≥18.5 kg/m^2 to <25 kg/m^2	19 (5.3) 5.717	15 (4.5) 4.852	34 (4.9) 5.300	20 (5.6) 6.291
	≥25 kg/m^2 to <30 kg/m^2	9 (5.3) 6.130	7 (3.3) 3.666	16 (4.2) 4.737	9 (5.2) 5.674
	≥30 kg/m^2	3 (2.4) 2.498	2 (1.9) 2.110	5 (2.1) 2.327	7 (6.1) 6.927
	≥30 kg/m^2	6 (4.7) 5.142	2 (1.9) 2.101	8 (3.4) 3.776	3 (2.6) 2.912
背部痛	<18.5 kg/m^2	0	0	0	0
	≥18.5 kg/m^2 to <25 kg/m^2	7 (1.9) 2.071	10 (3.0) 3.206	17 (2.4) 2.616	24 (6.7) 7.572
	≥25 kg/m^2 to <30 kg/m^2	3 (1.8) 1.985	8 (3.8) 4.191	11 (2.9) 3.216	12 (7.0) 7.626
	≥30 kg/m^2	4 (3.1) 3.360	1 (0.9) 1.048	5 (2.1) 2.331	2 (1.8) 1.920

Source: ISS [Table 1.8-3a] and [Table 1.5.1-2e]
Preferred terms included in this table were selected based on the cutoff of ≥5% of participants in any treatment group in the pooled studies (≥5% of total participants in any treatment group, as presented in ISS [Table 1.5.1-2e]).
EAIR = 100 × [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study treatment + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study treatment + 30, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study treatment + 28, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily.

表 46: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及び BMI 別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	BMI	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	<18.5 kg/m^2	7	12	19	4
	≥18.5 kg/m^2 to <25 kg/m^2	359	335	694	358
	≥25 kg/m^2 to <30 kg/m^2	170	209	379	172
	≥30 kg/m^2	127	107	234	114
1件以上の該当する事象が発現した被験者	<18.5 kg/m^2	1 (14.3) 18.208	2 (16.7) 19.959	3 (15.8) 19.339	1 (25.0) 29.914
	≥18.5 kg/m^2 to <25 kg/m^2	57 (15.9) 18.156	44 (13.1) 15.053	101 (14.6) 16.659	78 (21.8) 26.784
	≥25 kg/m^2 to <30 kg/m^2	30 (17.6) 22.153	40 (19.1) 23.130	70 (18.5) 22.701	27 (15.7) 17.617
	≥30 kg/m^2	24 (18.9) 21.721	21 (19.6) 24.112	45 (19.2) 22.775	21 (18.4) 22.322
気管支拡張症	<18.5 kg/m^2	1 (14.3) 16.342	2 (16.7) 19.959	3 (15.8) 18.588	1 (25.0) 29.914
	≥18.5 kg/m^2 to <25 kg/m^2	20 (5.6) 6.042	18 (5.4) 5.885	38 (5.5) 5.966	45 (12.6) 14.768
	≥25 kg/m^2 to <30 kg/m^2	15 (8.8) 10.531	21 (10.0) 11.533	36 (9.5) 11.093	11 (6.4) 6.927
	≥30 kg/m^2	11 (8.7) 9.512	7 (6.5) 7.520	18 (7.7) 8.623	10 (8.8) 10.086
肺炎	<18.5 kg/m^2	1 (14.3) 18.208	1 (8.3) 9.813	2 (10.5) 12.753	0
	≥18.5 kg/m^2 to <25 kg/m^2	7 (1.9) 2.068	8 (2.4) 2.550	15 (2.2) 2.300	11 (3.1) 3.364
	≥25 kg/m^2 to <30 kg/m^2	3 (1.8) 1.977	4 (1.9) 2.076	7 (1.8) 2.033	4 (2.3) 2.453
	≥30 kg/m^2	0	4 (3.7) 4.201	4 (1.7) 1.847	4 (3.5) 3.853
敗血症	<18.5 kg/m^2	1 (14.3) 16.342	0	1 (5.3) 6.039	0
	≥18.5 kg/m^2 to <25 kg/m^2	0	0	0	1 (0.3) 0.302
	≥25 kg/m^2 to <30 kg/m^2	0	0	0	0
	≥30 kg/m^2	0	0	0	0

Source: ISS [Table 1.8-3b]
EAIR = 100 × [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study treatment + 1)/365.25

Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study treatment + 30, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study treatment + 28, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily

6.2.4. 人種

併合データの被験者は主に白人（75.5%）であり（2.2.1.1 項）、これは米国の NCFBE 患者集団を代表している［米国の NCFBE 患者の 91%が白人である（Aksamit, 2024）］。2 つの人種のサブグループ（「白人」及び「その他」）について安全性解析を実施した。人種別の曝露量の差については、Module 2.7.2 [3.4.2 項]を参照のこと。

人種別の TEAE の発現率に臨床的に意味のある差は認められなかった。10 mg 群で 1 件以上の TEAE が発現したのは、「白人」及び「その他」の人種サブグループで、それぞれ 79.2%及び 86.3%であった。25 mg 群ではそれぞれ 77.5%及び 81.4%、プラセボ群ではそれぞれ 79.7%及び 78.8%であった（表 47）。併合データで多くみられた TEAE（いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現）を、人種別に表 47 に要約した。投与群間で人種別の TEAE の発現率に意味のある差は認められなかった（ISS [Table 1.8-4a]）。

投与群間で人種別の SAE の発現率に意味のある差は認められなかった（表 48）。しかし、このサブグループにおいて PT 別の TEAE の発現率を比較する際には、非白人サブグループの被験者数が少ないことを考慮する必要がある。

表 47: いずれかの投与群の被験者の 5%以上で発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及び人種別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Race	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	White	506	510	1016	474
	Other	95	97	192	104
1件以上の該当する事象が発現した被験者	White	401 (79.2) 207.079	395 (77.5) 212.856	796 (78.3) 209.906	378 (79.7) 218.567
	Other	82 (86.3) 247.935	79 (81.4) 204.108	161 (83.9) 224.302	82 (78.8) 242.357
COVID-19	White	71 (14.0) 16.555	92 (18.0) 21.934	163 (16.0) 19.215	64 (13.5) 15.649
	Other	12 (12.6) 13.957	16 (16.5) 18.547	28 (14.6) 16.256	15 (14.4) 18.653

Preferred Term	Race	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
頭痛	White	34 (6.7) 7.675	50 (9.8) 11.443	84 (8.3) 9.546	29 (6.1) 6.844
	Other	11 (11.6) 12.922	9 (9.3) 10.005	20 (10.4) 11.423	7 (6.7) 7.970
咳嗽	White	45 (8.9) 10.160	41 (8.0) 9.117	86 (8.5) 9.635	33 (7.0) 7.768
	Other	4 (4.2) 4.404	4 (4.1) 4.342	8 (4.2) 4.373	7 (6.7) 7.809
気管支拡張症	White	38 (7.5) 8.569	37 (7.3) 8.292	75 (7.4) 8.430	51 (10.8) 12.279
	Other	8 (8.4) 8.970	7 (7.2) 7.700	15 (7.8) 8.329	13 (12.5) 15.468
上咽頭炎	White	40 (7.9) 9.045	28 (5.5) 6.195	68 (6.7) 7.605	37 (7.8) 8.752
	Other	7 (7.4) 7.795	9 (9.3) 10.194	16 (8.3) 8.984	5 (4.8) 5.636
尿路感染	White	26 (5.1) 5.748	30 (5.9) 6.663	56 (5.5) 6.204	31 (6.5) 7.277
	Other	2 (2.1) 2.175	3 (3.1) 3.230	5 (2.6) 2.705	2 (1.9) 2.229
副鼻腔炎	White	28 (5.5) 6.189	25 (4.9) 5.516	53 (5.2) 5.852	31 (6.5) 7.270
	Other	3 (3.2) 3.284	2 (2.1) 2.136	5 (2.6) 2.703	0
下痢	White	23 (4.5) 5.073	19 (3.7) 4.141	42 (4.1) 4.605	29 (6.1) 6.799
	Other	4 (4.2) 4.395	3 (3.1) 3.274	7 (3.6) 3.833	6 (5.8) 6.922
背部痛	White	9 (1.8) 1.953	14 (2.7) 3.039	23 (2.3) 2.496	28 (5.9) 6.566
	Other	2 (2.1) 2.165	3 (3.1) 3.234	5 (2.6) 2.700	7 (6.7) 7.901

Source: ISS [Table 1.8-4a] and ISS [Table 1.5.1-2e]
Preferred terms included in this table were selected based on the cutoff of ≥5% of participants in any treatment group in the pooled studies (≥5% of total participants in any treatment group, as presented in ISS [Table 1.5.1-2e]).
EAIR = 100 × [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study treatment + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study treatment + 30, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study treatment + 28, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily.

表 48: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及び人種別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Race	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	White	506	510	1016	474
	Other	95	97	192	104
1件以上の該当する事象が発現した被験者	White	86 (17.0) 20.449	82 (16.1) 19.340	168 (16.5) 19.892	92 (19.4) 22.943
	Other	18 (18.9) 21.063	15 (15.5) 17.231	33 (17.2) 19.129	23 (22.1) 28.946
気管支拡張症	White	37 (7.3) 8.325	36 (7.1) 8.057	73 (7.2) 8.191	51 (10.8) 12.279
	Other	7 (7.4) 7.800	7 (7.2) 7.700	14 (7.3) 7.749	13 (12.5) 15.468
肺炎	White	9 (1.8) 1.954	10 (2.0) 2.155	19 (1.9) 2.055	14 (3.0) 3.194
	Other	2 (2.1) 2.145	3 (3.1) 3.226	5 (2.6) 2.685	4 (3.8) 4.420
COVID-19	White	4 (0.8) 0.861	5 (1.0) 1.072	9 (0.9) 0.967	5 (1.1) 1.131
	Other	0	3 (3.1) 3.226	3 (1.6) 1.609	1 (1.0) 1.108
半月板損傷	White	0	0	0	0
	Other	2 (2.1) 2.158	0	2 (1.0) 1.071	0

Source: ISS [Table 1.8-4b]
EAIR = 100 × [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study treatment + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study treatment + 30, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study treatment + 28, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily

6.2.5. 民族

併合データの被験者は、主に非ヒスパニック／ラテン系（71.4%）であった（2.2.1.1 項）。2 つの民族的要因サブグループ（「ヒスパニック又はラテン系」及び「非ヒスパニック又はラテン系」）について安全性解析を実施した。

全体として、TEAE は「非ヒスパニック又はラテン系」サブグループでより高頻度に発現した。10 mg 群で 1 件以上の TEAE が発現したのは、「ヒスパニック又はラテン系」及び「非ヒスパニック又はラテン系」の民族サブグループで、それぞれ 63.1%及び 85.7%であった。25 mg 群ではそれぞれ 64.1%及び 82.2%、プラセボ群ではそれぞれ 71.8%及び 81.7%であった（表 49）。併合データで多くみられた TEAE（いずれかの投与群で被験者の 5%以上）を民族サブグループ別に表 49 に要約した。民族サブグループ間で TEAE の発現率に差が認められ（すべての

TEAE、COVID-19、頭痛及び咳嗽の発現率は、「ヒスパニック又はラテン系」と比較して「非ヒスパニック又はラテン系」で高かった）、これらの差は全投与群で同様であった（表 49）。

2 つの民族サブグループで 10 mg 群及びプラセボ群と比較して 25 mg 群で高頻度に発現した TEAE のパターンは、併合した安全性解析対象集団全体でも同様であった。例えば、COVID-19（「ヒスパニック又はラテン系」では 10 mg 群で 8.9%、25 mg 群で 12.0%、プラセボ群で 8.8%、「非ヒスパニック又はラテン系」で 15.1%、20.1%、15.1%）及び頭痛（「ヒスパニック又はラテン系」で 4.5%、5.4%、2.4%、「非ヒスパニック又はラテン系」で 8.3%、10.6%、7.9%）（表 49 及び ISS [Table 1.8-5a]）については、発現率の差は全投与群で同様であった。投与群間で民族別の TEAE の発現率に意味のある差は認められなかった（ISS [Table 1.8-5a]）。

民族サブグループ間で認められた SAE の発現率の差は、全投与群で同様であった（表 50）。

表 49: いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及び民族別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ethnic Origin	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	Hispanic or Latino	179	167	346	170
	Not Hispanic or Latino	469	482	951	458
1件以上の該当する事象が発現した被験者	Hispanic or Latino	113 (63.1) 114.689	107 (64.1) 118.689	220 (63.6) 116.600	122 (71.8) 142.607
	Not Hispanic or Latino	402 (85.7) 260.833	396 (82,2) 255.217	798 (83.9) 258.015	374 (81.7) 258.513
COVID-19	Hispanic or Latino	16 (8.9) 9.497	20 (12.0) 12.786	36 (10.4) 11.080	15 (8.8) 9.175
	Not Hispanic or Latino	71 (15.1) 18.143	97 (20.1) 25.040	168 (17.7) 21.574	69 (15.1) 18.452
頭痛	Hispanic or Latino	8 (4.5) 4.668	9 (5.4) 5.548	17 (4.9) 5.096	4 (2.4) 2.351
	Not Hispanic or Latino	39 (8.3) 9.674	51 (10.6) 12.508	90 (9.5) 11.099	36 (7.9) 9.278
咳嗽	Hispanic or Latino	4 (2.2) 2.276	7 (4.2) 4.222	11 (3.2) 3.220	1 (0.6) 0.581
	Not Hispanic or Latino	49 (10.4) 12.157	38 (7.9) 9.044	87 (9.1) 10.568	40 (8.7) 10.249
気管支拡張症	Hispanic or Latino	11 (6.1) 6.386	12 (7.2) 7.354	23 (6.6) 6.857	20 (11.8) 12.479
	Not Hispanic or Latino	37 (7.9) 9.081	36 (7.5) 8.660	73 (7.7) 8.868	45 (9.8) 11.615

Preferred Term	Ethnic Origin	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
上咽頭炎	Hispanic or Latino	7 (3.9) 3.996	5 (3.0) 3.021	12 (3.5) 3.522	10 (5.9) 6.002
	Not Hispanic or Latino	42 (9.0) 10.397	30 (6.2) 7.137	72 (7.6) 8.735	34 (7.4) 8.671
尿路感染	Hispanic or Latino	12 (6.7) 6.951	10 (6.0) 6.181	22 (6.4) 6.579	12 (7.1) 7.311
	Not Hispanic or Latino	18 (3.8) 4.296	25 (5.2) 5.896	43 (4.5) 5.101	25 (5.5) 6.282
副鼻腔炎	Hispanic or Latino	9 (5.0) 5.196	7 (4.2) 4.293	16 (4.6) 4.758	7 (4.1) 4.139
	Not Hispanic or Latino	22 (4.7) 5.249	22 (4.6) 5.161	44 (4.6) 5.205	26 (5.7) 6.564
下痢	Hispanic or Latino	7 (3.9) 4.035	5 (3.0) 3.025	12 (3.5) 3.543	3 (1.8) 1.760
	Not Hispanic or Latino	22 (4.7) 5.262	19 (3.9) 4.443	41 (4.3) 4.848	33 (7.2) 8.444
背部痛	Hispanic or Latino	1 (0.6) 0.563	5 (3.0) 3.023	6 (1.7) 1.749	2 (1.2) 1.162
	Not Hispanic or Latino	12 (2.6) 2.839	14 (2.9) 3.249	26 (2.7) 3.046	34 (7.4) 8.684

Source: ISS [Table 1.8-5a] and ISS [Table 1.5.1-2e]
Preferred terms included in this table were selected based on the cutoff of ≥5% of participants in any treatment group in the pooled studies (≥5% of total participants in any treatment group, as presented in ISS [Table 1.5.1-2e]).
EAIR = 100 x [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of IP + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of IP + 30, EOS date) - date of first dose of IP + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of IP + 28, EOS date) - date of first dose of IP + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily.

表 50: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及び民族別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ethnic Origin	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	Hispanic or Latino	179	167	346	170
	Not Hispanic or Latino	469	482	951	458

1件以上の該当する事象が発現した被験者	Hispanic or Latino	23 (12.8) 13.891	20 (12.0) 12.722	43 (12.4) 13.322	28 (16.5) 17.998
	Not Hispanic or Latino	86 (18.3) 22.258	86 (17.8) 21.849	172 (18.1) 22.052	96 (21.0) 26.080
気管支拡張症	Hispanic or Latino	11 (6.1) 6.386	12 (7.2) 7.354	23 (6.6) 6.857	20 (11.8) 12.479
	Not Hispanic or Latino	35 (7.5) 8.558	35 (7.3) 8.407	70 (7.4) 8.482	45 (9.8) 11.615
肺炎	Hispanic or Latino	3 (1.7) 1.697	2 (1.2) 1.185	5 (1.4) 1.447	8 (4.7) 4.728
	Not Hispanic or Latino	7 (1.5) 1.645	15 (3.1) 3.484	22 (2.3) 2.570	11 (2.4) 2.694
感染による気管支拡張症の増悪	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	5 (1.1) 1.170	4 (0.8) 0.917	9 (0.9) 1.042	9 (2.0) 2.198

Source: ISS [Table 1.8-5b]
EAIR = 100 × [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study treatment + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study treatment + 30, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study treatment + 28, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily

6.2.6. ベースラインの BSI スコア

ベースラインの BSI スコア（4 以下、5 ～ 8 及び 9 以上）別にデータの安全性解析を実施した。併合データで多くみられた TEAE（いずれかの投与群で被験者の 5%以上）を BSI スコア別に表 51 に要約した。気管支拡張症の TEAE については数値の差が認められ、ベースラインの BSI スコアが 9 以上被験者では、全投与群で発現率が高かった（10 mg ではベースラインの BSI スコアが 4 以下の被験者で 1.3%、5 ～ 8 の被験者で 4.0%、9 以上の被験者で 17.4%、25 mg では 0、6.4%、14.7%、プラセボでは 3.0%、6.2%、20.7%）。投与群間でベースラインの BSI スコア別の TEAE の発現率に、臨床的に意味のある差は認められなかった（表 51 及び ISS [Table 1.8-6a]）。

投与群間でベースラインの BSI スコア別の SAE 発現率に、臨床的に意味のある差は認められなかった（表 52）。ベースラインの BSI スコアが 9 以上であった被験者では、全投与群において気管支拡張症の重篤な事象の発現率が高かった。

表 51: いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象（PT 及びベースラインの BSI スコア別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Baseline BSI Score	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	≤4	155	174	329	165
	5-8	303	267	570	260
	≥9	201	218	419	222
1件以上の該当する事象が発現した被験者	≤4	123 (79.4) 205.940	131 (75.3) 185.062	254 (77.2) 194.616	132 (80.0) 217.636
	5-8	228 (75.2) 169.142	194 (72.7) 170.958	422 (74.0) 169.972	200 (76.9) 201.846
	≥9	172 (85.6) 273.703	186 (85.3) 293.450	358 (85.4) 283.619	182 (82.0) 243.714
COVID-19	≤4	22 (14.2) 17.043	28 (16.1) 19.561	50 (15.2) 18.367	27 (16.4) 19.067
	5-8	42 (13.9) 15.456	47 (17.6) 20.408	89 (15.6) 17.728	30 (11.5) 13.594
	≥9	27 (13.4) 16.060	43 (19.7) 24.144	70 (16.7) 20.219	32 (14.4) 16.698
頭痛	≤4	10 (6.5) 7.358	15 (8.6) 9.925	25 (7.6) 8.710	14 (8.5) 9.371
	5-8	19 (6.3) 6.779	23 (8.6) 9.622	42 (7.4) 8.087	13 (5.0) 5.616
	≥9	17 (8.5) 9.955	23 (10.6) 12.307	40 (9.5) 11.184	15 (6.8) 7.676
咳嗽	≤4	15 (9.7) 11.044	6 (3.4) 3.784	21 (6.4) 7.133	10 (6.1) 6.507
	5-8	23 (7.6) 8.216	27 (10.1) 11.249	50 (8.8) 9.616	22 (8.5) 9.687
	≥9	17 (8.5) 9.805	14 (6.4) 7.195	31 (7.4) 8.425	14 (6.3) 7.027
気管支拡張症	≤4	2 (1.3) 1.403	0	2 (0.6) 0.658	5 (3.0) 3.228
	5-8	12 (4.0) 4.171	17 (6.4) 6.942	29 (5.1) 5.445	16 (6.2) 7.009
	≥9	35 (17.4) 21.858	32 (14.7) 17.776	67 (16.0) 19.698	46 (20.7) 25.234
上咽頭炎	≤4	15 (9.7) 10.968	11 (6.3) 7.169	26 (7.9) 8.959	13 (7.9) 8.687
	5-8	25 (8.3) 8.994	14 (5.2) 5.722	39 (6.8) 7.463	19 (7.3) 8.369
	≥9	9 (4.5) 5.111	13 (6.0) 6.707	22 (5.3) 5.948	14 (6.3) 6.964
尿路感染	≤4	6 (3.9) 4.297	5 (2.9) 3.196	11 (3.3) 3.715	6 (3.6) 3.919
	5-8	16 (5.3) 5.587	14 (5.2) 5.723	30 (5.3) 5.650	16 (6.2) 6.998
	≥9	8 (4.0) 4.514	16 (7.3) 8.299	24 (5.7) 6.486	15 (6.8) 7.505
副鼻腔炎	≤4	6 (3.9) 4.262	5 (2.9) 3.145	11 (3.3) 3.669	8 (4.8) 5.247
	5-8	15 (5.0) 5.221	12 (4.5) 4.881	27 (4.7) 5.064	15 (5.8) 6.524
	≥9	12 (6.0) 6.859	12 (5.5) 6.231	24 (5.7) 6.530	11 (5.0) 5.465

Preferred Term	Baseline BSI Score	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
下痢	≤4	10 (6.5) 7.231	9 (5.2) 5.756	19 (5.8) 6.448	9 (5.5) 5.908
	5-8	9 (3.0) 3.122	7 (2.6) 2.813	16 (2.8) 2.979	10 (3.8) 4.327
	≥9	12 (6.0) 6.826	8 (3.7) 4.085	20 (4.8) 5.382	17 (7.7) 8.618
背部痛	≤4	4 (2.6) 2.823	5 (2.9) 3.157	9 (2.7) 3.000	12 (7.3) 8.005
	5-8	4 (1.3) 1.371	6 (2.2) 2.415	10 (1.8) 1.851	10 (3.8) 4.276
	≥9	6 (3.0) 3.372	8 (3.7) 4.050	14 (3.3) 3.729	16 (7.2) 8.087

Source: ISS [Table 1.8-6a] and ISS [Table 1.5.1-2e]
Preferred terms included in this table were selected based on the cutoff of ≥5% of participants in any treatment group in the pooled studies (≥5% of total participants in any treatment group, as presented in ISS [Table 1.5.1-2e]).
EAIR = 100 x [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of IP + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of IP + 30, EOS date) - date of first dose of IP + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of IP + 28, EOS date) - date of first dose of IP + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily.

表 52: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及びベースラインの BSI スコア別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Baseline BSI Score	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	≤4	155	174	329	165
	5-8	303	267	570	260
	≥9	201	218	419	222
1件以上の該当する事象が発現した被験者	≤4	16 (10.3) 11.682	10 (5.7) 6.337	26 (7.9) 8.820	13 (7.9) 8.619
	5-8	34 (11.2) 12.253	36 (13.5) 15.303	70 (12.3) 13.653	39 (15.0) 17.867
	≥9	60 (29.9) 40.558	61 (28.0) 36.965	121 (28.9) 38.663	74 (33.3) 42.961
気管支拡張症	≤4	2 (1.3) 1.403	0	2 (0.6) 0.658	5 (3.0) 3.228
	5-8	11 (3.6) 3.814	16 (6.0) 6.518	27 (4.7) 5.057	16 (6.2) 7.009
	≥9	34 (16.9) 21.130	32 (14.7) 17.776	66 (15.8) 19.359	46 (20.7) 25.234
肺炎	≤4	2 (1.3) 1.406	2 (1.1) 1.246	4 (1.2) 1.321	0
	5-8	3 (1.0) 1.024	5 (1.9) 1.992	8 (1.4) 1.471	8 (3.1) 3.410
	≥9	6 (3.0) 3.364	10 (4.6) 5.103	16 (3.8) 4.274	10 (4.5) 4.885

COVID-19	≤4	0	0	0	0
	5-8	2 (0.7) 0.682	5 (1.9) 1.988	7 (1.2) 1.285	0
	≥9	2 (1.0) 1.104	4 (1.8) 2.026	6 (1.4) 1.585	6 (2.7) 2.923
感染による気管支拡張症の増悪	≤4	0	0	0	0
	5-8	1 (0.3) 0.340	0	1 (0.2) 0.183	0
	≥9	4 (2.0) 2.221	4 (1.8) 2.010	8 (1.9) 2.110	9 (4.1) 4.361

Source: ISS [Table 1.8-6b]
EAIR = 100 × [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study treatment + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study treatment + 30, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study treatment + 28, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator.
Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column. Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily

6.3. 外因性要因

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

より重度の疾患の予測因子である吸入抗生物質の長期使用、マクロライド系抗生物質の長期使用及び喫煙歴に該当する被験者では、全投与群において TEAE の発現率が高かった。

6.3.1. 吸入抗生物質の長期使用

吸入抗生物質の長期使用に基づき、併合データの安全性解析を実施した。吸入抗生物質を長期使用した被験者数を表 11 に示す。

多くみられた TEAE（いずれかの投与群で被験者の 5%以上）を、吸入抗生物質の長期使用の有無別に表 53 に要約した。いずれの投与群においても、吸入抗生物質を長期使用していた被験者で TEAE の発現率が高かった（10 mg 群では長期使用していた被験者で 89.1%、長期使用していなかった被験者で 78.8%、25 mg 群では 89.1%、76.7%、プラセボ群では 90.0%、78.8%）。PT 別に COVID-19 及び気管支拡張症の TEAE の発現率は、吸入抗生物質を長期使用していた被験者の方が概して高かった（表 53）。全体として、両サブグループにおける TEAE の発現率は投与群間で同様であった（ISS [Table 1.8-1a]）。

SAE の発現率は、全投与群において吸入抗生物質を長期使用していた被験者で高かった（10 mg 群では長期使用していた被験者で 26.1%、長期使用していなかった被験者で 16.2%、

25 mg 群では 21.7%、15.7%、プラセボ群では 25.0%、19.2%）。両サブグループで多く報告された SAE を表 54 に要約した。SAE の発現率は投与群間で同様であった。

表 53: いずれかの投与群で 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及び吸入抗生物質の長期使用別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Chronic Use of Inhaled Antibiotics	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	Yes	46	46	92	40
	No	617	617	1234	608
1件以上の該当する事象が発現した被験者	Yes	41 (89.1) 416.442	41 (89.1) 321.013	82 (89.1) 362.553	36 (90.0) 352.142
	No	486 (78.8) 196.063	473 (76.7) 200.205	959 (77.7) 198.084	479 (78.8) 213.646
COVID-19	Yes	9 (19.6) 23.398	12 (26.1) 32.755	21 (22.8) 27.963	5 (12.5) 14.231
	No	83 (13.5) 15.551	108 (17.5) 20.839	191 (15.5) 18.156	84 (13.8) 16.175
頭痛	Yes	4 (8.7) 9.895	5 (10.9) 12.408	9 (9.8) 11.150	3 (7.5) 8.431
	No	43 (7.0) 7.831	56 (9.1) 10.350	99 (8.0) 9.082	39 (6.4) 7.206
咳嗽	Yes	5 (10.9) 12.439	3 (6.5) 7.275	8 (8.7) 9.824	4 (10.0) 10.732
	No	51 (8.3) 9.252	44 (7.1) 7.911	95 (7.7) 8.578	42 (6.9) 7.731
気管支拡張症	Yes	6 (13.0) 15.159	6 (13.0) 15.490	12 (13.0) 15.322	7 (17.5) 21.024
	No	43 (7.0) 7.760	43 (7.0) 7.794	86 (7.0) 7.777	60 (9.9) 11.263
上咽頭炎	Yes	5 (10.9) 12.622	3 (6.5) 7.270	8 (8.7) 9.891	3 (7.5) 8.541
	No	44 (7.1) 7.935	35 (5.7) 6.307	79 (6.4) 7.121	43 (7.1) 7.917
尿路感染	Yes	1 (2.2) 2.359	1 (2.2) 2.375	2 (2.2) 2.367	2 (5.0) 5.488
	No	29 (4.7) 5.140	34 (5.5) 6.115	63 (5.1) 5.624	35 (5.8) 6.414
副鼻腔炎	Yes	4 (8.7) 9.844	3 (6.5) 7.505	7 (7.6) 8.684	3 (7.5) 8.195
	No	29 (4.7) 5.126	26 (4.2) 4.628	55 (4.5) 4.878	31 (5.1) 5.661
下痢	Yes	4 (8.7) 9.867	0	4 (4.3) 4.791	4 (10.0) 11.220
	No	27 (4.4) 4.777	24 (3.9) 4.268	51 (4.1) 4.523	32 (5.3) 5.865
背部痛	Yes	2 (4.3) 4.792	3 (6.5) 7.064	5 (5.4) 5.938	4 (10.0) 11.061
	No	12 (1.9) 2.095	16 (2.6) 2.826	28 (2.3) 2.458	34 (5.6) 6.227

Source: ISS [Table 1.8-7a] and ISS [Table 1.5.1-2e]
Preferred terms included in this table were selected based on the cutoff of ≥5% of participants in any treatment group in the pooled studies (≥5% of total participants in any treatment group, as presented in ISS [Table 1.5.1-2e]).
EAIR = 100 x [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of IP + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of IP + 30, EOS date) - date of first dose of IP + 1]/365.25

Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of IP + 28, EOS date) - date of first dose of IP + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column.
Chronic use of inhaled antibiotics is identified through coded terms defined in the statistical analysis plan for ISS.
For derivation of 'Chronic use of inhaled antibiotics' for INS1007-201 participants, dates of respective CMs are used. In case of missing start date the value of this variable is set to missing.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; CM = concomitant medication; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily.

表 54: いずれかの投与群で 3%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及び吸入抗生物質の長期使用別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Chronic Use of Inhaled Antibiotics	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	Yes	46	46	92	40
	No	617	617	1234	608
1件以上の該当する事象が発現した被験者	Yes	12 (26.1) 33.412	10 (21.7) 26.713	22 (23.9) 29.993	10 (25.0) 31.719
	No	100 (16.2) 18.888	97 (15.7) 18.479	197 (16.0) 18.684	117 (19.2) 22.924
気管支拡張症	Yes	6 (13.0) 15.159	6 (13.0) 15.490	12 (13.0) 15.322	7 (17.5) 21.024
	No	41 (6.6) 7.379	42 (6.8) 7.604	83 (6.7) 7.491	60 (9.9) 11.263
肺炎	Yes	1 (2.2) 2.384	2 (4.3) 4.759	3 (3.3) 3.573	1 (2.5) 2.650
	No	10 (1.6) 1.739	15 (2.4) 2.633	25 (2.0) 2.184	18 (3.0) 3.216

Source: ISS [Table 1.8-7b]
EAIR = 100 × [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study treatment + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study treatment + 30, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study treatment + 28, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily

6.3.2. マクロライド系抗生物質の長期使用

ベースライン時のマクロライド系抗生物質の長期使用に基づき、併合データの安全性解析を実施した。マクロライド系抗生物質を長期使用していた被験者の数を表 55 に示す。

多くみられた TEAE（いずれかの投与群で被験者の 5%以上）を、マクロライド系抗生物質の長期使用の有無別に表 55 に要約した。TEAE の発現率は、全投与群でマクロライド系抗生物質を長期使用していた被験者で高かった（10 mg 群では長期使用していた被験者で 87.2%、長期使

用をしていなかった被験者で 77.8%、25 mg 群では 88.5%、74.9%、プラセボ群では 89.7%、77.3%）。気管支拡張症について、サブグループ間で数値上の差（全投与群のサブグループ間で 5%以上の差）が報告され、全投与群でマクロライド系抗生物質を長期使用していた被験者で発現率が高かった（10 mg 群では 12.8%、6.2%、25 mg 群では 12.3%、6.2%、プラセボ群では 18.1%、8.6%）。上咽頭炎、疲労、発疹、呼吸困難、背部痛及び悪心（いずれかの投与群でマクロライド系抗生物質を長期使用していた被験者でより高頻度に発現したすべての TEAE）についても、いずれかの投与群で 5%以上の差が報告された（表 55）。全体として、両サブグループにおける TEAE の発現率は投与群間で同様であった（ISS [Table 1.8-8a]）。

SAE の発現率は、全投与群でマクロライド系抗生物質を長期使用していた被験者で高かった。多く報告された SAE（いずれかの投与群で被験者の 2%以上）を、マクロライド系抗生物質の長期使用の有無別に表 56 に要約した。SAE の発現率は投与群間で同様であった。

表 55: いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及びベースライン時のマクロライド系抗生物質の長期使用別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Chronic Use of Macrolides at Baseline	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	Yes	117	130	247	116
	No	546	533	1079	532
1件以上の該当する事象が発現した被験者	Yes	102 (87.2) 231.185	115 (88.5) 347.110	217 (87.9) 280.902	104 (89.7) 355.641
	No	425 (77.8) 198.966	399 (74.9) 184.809	824 (76.4) 191.850	411 (77.3) 200.309
COVID-19	Yes	16 (13.7) 14.781	21 (16.2) 18.810	37 (15.0) 16.827	17 (14.7) 16.893
	No	76 (13.9) 16.381	99 (18.6) 22.335	175 (16.2) 19.290	72 (13.5) 15.865
頭痛	Yes	11 (9.4) 10.271	18 (13.8) 16.392	29 (11.7) 13.370	9 (7.8) 8.652
	No	36 (6.6) 7.463	43 (8.1) 9.119	79 (7.3) 8.281	33 (6.2) 6.980
咳嗽	Yes	8 (6.8) 7.297	11 (8.5) 9.506	19 (7.7) 8.432	9 (7.8) 8.534
	No	48 (8.8) 9.963	36 (6.8) 7.473	84 (7.8) 8.718	37 (7.0) 7.788
気管支拡張症	Yes	15 (12.8) 13.858	16 (12.3) 14.140	31 (12.6) 14.002	21 (18.1) 21.123
	No	34 (6.2) 7.004	33 (6.2) 6.914	67 (6.2) 6.959	46 (8.6) 9.859
上咽頭炎	Yes	11 (9.4) 10.050	14 (10.8) 12.255	25 (10.1) 11.176	11 (9.5) 10.511
	No	38 (7.0) 7.840	24 (4.5) 4.980	62 (5.7) 6.414	35 (6.6) 7.390

Preferred Term	Chronic Use of Macrolides at Baseline	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
尿路感染	Yes	3 (2.6) 2.641	6 (4.6) 5.036	9 (3.6) 3.867	3 (2.6) 2.754
	No	27 (4.9) 5.477	29 (5.4) 6.054	56 (5.2) 5.761	34 (6.4) 7.186
副鼻腔炎	Yes	3 (2.6) 2.611	9 (6.9) 7.766	12 (4.9) 5.199	6 (5.2) 5.589
	No	30 (5.5) 6.105	20 (3.8) 4.116	50 (4.6) 5.116	28 (5.3) 5.872
下痢	Yes	5 (4.3) 4.418	8 (6.2) 6.796	13 (5.3) 5.631	8 (6.9) 7.596
	No	26 (4.8) 5.278	16 (3.0) 3.281	42 (3.9) 4.285	28 (5.3) 5.883
背部痛	Yes	6 (5.1) 5.285	8 (6.2) 6.797	14 (5.7) 6.055	14 (12.1) 13.525
	No	8 (1.5) 1.597	11 (2.1) 2.241	19 (1.8) 1.915	24 (4.5) 5.014

Source: ISS [Table 1.8-8a] and ISS [Table 1.5.1-2e]
Preferred terms included in this table were selected based on the cutoff of ≥5% of participants in any treatment group in the pooled studies (≥5% of total participants in any treatment group, as presented in ISS [Table 1.5.1-2e]).
EAIR = 100 x [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of IP + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of IP + 30, EOS date) - date of first dose of IP + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of IP + 28, EOS date) - date of first dose of IP + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator.
Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column.
Chronic use of macrolides at baseline is identified through coded terms defined in the statistical analysis plan for ISS.
For derivation of 'Chronic use of macrolides at baseline' for INS1007-201 participants, dates of respective CMs are used. In case of completely missing start and end date the value of this variable is set to missing.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily.

表 56: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及びベースライン時のマクロライド系抗生物質の長期使用別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Chronic Use of Macrolides at Baseline	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	Yes	117	130	247	116
	No	546	533	1079	532
1件以上の該当する事象が発現した被験者	Yes	27 (23.1) 26.491	31 (23.8) 29.145	58 (23.5) 27.846	31 (26.7) 32.516
	No	85 (15.6) 18.341	76 (14.3) 16.667	161 (14.9) 17.511	96 (18.0) 21.498
気管支拡張症	Yes	15 (12.8) 13.858	16 (12.3) 14.140	31 (12.6) 14.002	21 (18.1) 21.123
	No	32 (5.9) 6.571	32 (6.0) 6.696	64 (5.9) 6.633	46 (8.6) 9.859

肺炎	Yes	1 (0.9) 0.864	6 (4.6) 5.020	7 (2.8) 2.975	2 (1.7) 1.811
	No	10 (1.8) 1.995	11 (2.1) 2.235	21 (1.9) 2.114	17 (3.2) 3.490

Source: ISS [Table 1.8-8b]
EAIR = 100 × [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study treatment + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study treatment + 30, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study treatment + 28, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator.
Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column. Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily

6.3.3. 喫煙歴

喫煙歴に基づき、併合データの安全性解析を実施した。各投与群の喫煙歴のある被験者数を表 57 に示す。

多くみられた TEAE（いずれかの投与群で被験者の 5%以上）を、喫煙歴別に表 57 に要約した。全体として、TEAE の発現率は喫煙歴にかかわらず投与群間で均衡していた（ISS [Table 1.8-9a]）。

喫煙歴に基づく SAE の発現率に臨床的に意味のある差は認められず、投与群間で均衡していた（表 58）。

表 57: いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及び喫煙歴別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Smoking History	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	Yes	190	192	382	212
	No	473	471	944	436
1件以上の該当する事象が発現した被験者	Yes	149 (78.4) 202.366	159 (82.8) 247.390	308 (80.6) 223.350	171 (80.7) 227.483
	No	378 (79.9) 205.328	355 (75.4) 192.143	733 (77.6) 198.724	344 (78.9) 216.005
COVID-19	Yes	37 (19.5) 23.580	39 (20.3) 24.824	76 (19.9) 24.203	28 (13.2) 15.348
	No	55 (11.6) 13.244	81 (17.2) 20.362	136 (14.4) 16.726	61 (14.0) 16.396

Preferred Term	Smoking History	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
頭痛	Yes	15 (7.9) 9.045	15 (7.8) 8.796	30 (7.9) 8.919	16 (7.5) 8.588
	No	32 (6.8) 7.553	46 (9.8) 11.198	78 (8.3) 9.347	26 (6.0) 6.658
咳嗽	Yes	18 (9.5) 10.929	17 (8.9) 9.918	35 (9.2) 10.414	16 (7.5) 8.450
	No	38 (8.0) 8.905	30 (6.4) 7.042	68 (7.2) 7.974	30 (6.9) 7.668
気管支拡張症	Yes	16 (8.4) 9.754	11 (5.7) 6.394	27 (7.1) 8.034	23 (10.8) 12.344
	No	33 (7.0) 7.680	38 (8.1) 9.082	71 (7.5) 8.372	44 (10.1) 11.589
上咽頭炎	Yes	13 (6.8) 7.793	10 (5.2) 5.775	23 (6.0) 6.765	11 (5.2) 5.776
	No	36 (7.6) 8.424	28 (5.9) 6.619	64 (6.8) 7.526	35 (8.0) 9.033
尿路感染	Yes	9 (4.7) 5.265	9 (4.7) 5.206	18 (4.7) 5.235	11 (5.2) 5.755
	No	21 (4.4) 4.820	26 (5.5) 6.114	47 (5.0) 5.459	26 (6.0) 6.650
副鼻腔炎	Yes	7 (3.7) 4.070	10 (5.2) 5.798	17 (4.5) 4.935	9 (4.2) 4.671
	No	26 (5.5) 5.986	19 (4.0) 4.426	45 (4.8) 5.211	25 (5.7) 6.385
下痢	Yes	9 (4.7) 5.222	5 (2.6) 2.850	14 (3.7) 4.025	10 (4.7) 5.186
	No	22 (4.7) 5.076	19 (4.0) 4.420	41 (4.3) 4.749	26 (6.0) 6.693
背部痛	Yes	6 (3.2) 3.480	7 (3.6) 4.022	13 (3.4) 3.753	8 (3.8) 4.133
	No	8 (1.7) 1.809	12 (2.5) 2.761	20 (2.1) 2.281	30 (6.9) 7.720

Source: ISS [Table 1.8-9a] and ISS [Table 1.5.1-2e]
Preferred terms included in this table were selected based on the cutoff of ≥5% of participants in any treatment group in the pooled studies (≥5% of total participants in any treatment group, as presented in ISS [Table 1.5.1-2e]).
EAIR = 100 x [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of IP + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of IP + 30, EOS date) - date of first dose of IP + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of IP + 28, EOS date) - date of first dose of IP + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column.
Smoking history is 'Yes' if smoking status is former or current smoker and 'No' in case of smoking statis is never smoked.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily

表 58: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及び喫煙歴別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Smoking History	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	Yes	190	192	382	212
	No	473	471	944	436
1件以上の該当する事象が発現した被験者	Yes	33 (17.4) 20.905	36 (18.8) 22.621	69 (18.1) 21.767	51 (24.1) 29.628
	No	79 (16.7) 19.386	71 (15.1) 17.608	150 (15.9) 18.502	76 (17.4) 20.554
気管支拡張症	Yes	16 (8.4) 9.754	10 (5.2) 5.792	26 (6.8) 7.723	23 (10.8) 12.34
	No	31 (6.6) 7.189	38 (8.1) 9.082	69 (7.3) 8.121	44 (10.1) 11.589
肺炎	Yes	2 (1.1) 1.145	4 (2.1) 2.252	6 (1.6) 1.703	9 (4.2) 4.639
	No	9 (1.9) 2.035	13 (2.8) 2.994	22 (2.3) 2.510	10 (2.3) 2.479
COVID-19	Yes	1 (0.5) 0.568	4 (2.1) 2.274	5 (1.3) 1.421	1 (0.5) 0.506
	No	3 (0.6) 0.674	5 (1.1) 1.140	8 (0.8) 0.905	5 (1.1) 1.239
喀血	Yes	0	1 (0.5) 0.560	1 (0.3) 0.282	5 (2.4) 2.558
	No	3 (0.6) 0.675	0	3 (0.3) 0.339	3 (0.7) 0.741

Source: ISS [Table 1.8-9b]
EAIR = 100 × [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study treatment + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study treatment + 30, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study treatment + 28, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily

6.3.4. 地域

層別化した地域別（北米、欧州、日本及びその他の地域）に、併合データの安全性解析を実施した。このサブグループ間で TEAE の発現率を比較する際には、日本の被験者数（30 例以下、表 59）が少ないことを考慮する必要がある。

地域間で TEAE の発現率に差が認められた（例えば、咳嗽の発現率は北米で高く、上咽頭炎の発現率は欧州で高く、尿路感染の発現率はその他の地域で高かった）。これらの地域差は、全投与群で同様であった（表 59）。COVID-19 の発現率に関しては、地域分布は全投与群で同程度で

あり、事象の多くは欧州及びその他の地域で発現していた（INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2.2.8.2]）。全体として、各地域における TEAE の発現率は投与群間で均衡していた。

併合した安全性解析対象集団全体でプラセボ群と比較してブレンソカチブ群で高頻度に発現した TEAE のパターンは、地域別のサブグループも同様であった。例えば、COVID-19 及び頭痛について、地域間でブレンソカチブ群とプラセボ群の間に差が認められた（表 59 及び ISS [Table 1.8-10a]）。

地域間で認められた SAE の発現率の差は、全投与群でも同様であった（表 60）。サブグループ間で SAE の発現率を比較する際には、日本の被験者数が少ないことを考慮する必要がある。

表 59: いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及び層別化した地域別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Stratification Region	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	North America	103	110	213	101
	Europe	264	250	514	253
	Japan	30	28	58	29
	Rest of World	266	275	541	265
1件以上の該当する事象が発現した被験者	North America	88 (85.4) 288.088	86 (78.2) 231.341	174 (81.7) 256.938	82 (81.2) 230.495
	Europe	216 (81.8) 224.558	199 (79.6) 224.995	415 (80.7) 224.768	205 (81.0) 253.990
	Japan	27 (90.0) 232.809	24 (85.7) 257.824	51 (87.9) 243.946	26 (89.7) 313.726
	Rest of World	196 (73.7) 164.165	205 (74.5) 179.667	401 (74.1) 171.740	202 (76.2) 183.886
COVID-19	North America	21 (20.4) 24.857	20 (18.2) 23.654	41 (19.2) 24.255	15 (14.9) 19.218
	Europe	41 (15.5) 18.757	51 (20.4) 24.717	92 (17.9) 21.651	40 (15.8) 18.496
	Japan	1 (3.3) 3.277	2 (7.1) 7.125	3 (5.2) 5.121	4 (13.8) 15.176
	Rest of World	29 (10.9) 12.153	47 (17.1) 19.921	76 (14.0) 16.015	30 (11.3) 12.832

Preferred Term	Stratification Region	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
頭痛	North America	9 (8.7) 10.072	10 (9.1) 10.948	19 (8.9) 10.515	2 (2.0) 2.294
	Europe	15 (5.7) 6.491	23 (9.2) 10.443	38 (7.4) 8.419	19 (7.5) 8.558
	Japan	4 (13.3) 14.178	3 (10.7) 11.363	7 (12.1) 12.817	0
	Rest of World	19 (7.1) 7.889	25 (9.1) 10.273	44 (8.1) 9.087	21 (7.9) 8.819
咳嗽	North America	16 (15.5) 18.804	14 (12.7) 15.437	30 (14.1) 17.067	12 (11.9) 14.655
	Europe	19 (7.2) 8.261	21 (8.4) 9.346	40 (7.8) 8.797	20 (7.9) 8.963
	Japan	0	0	0	0
	Rest of World	21 (7.9) 8.570	12 (4.4) 4.740	33 (6.1) 6.624	14 (5.3) 5.690
気管支拡張症	North America	8 (7.8) 8.727	5 (4.5) 5.446	13 (6.1) 7.085	6 (5.9) 7.106
	Europe	21 (8.0) 9.203	25 (10.0) 11.357	46 (8.9) 10.260	24 (9.5) 10.763
	Japan	2 (6.7) 6.395	0	2 (3.4) 3.322	6 (20.7) 22.204
	Rest of World	18 (6.8) 7.421	19 (6.9) 7.613	37 (6.8) 7.518	31 (11.7) 13.387
上咽頭炎	North America	7 (6.8) 7.657	0	7 (3.3) 3.736	1 (1.0) 1.150
	Europe	27 (10.2) 11.960	24 (9.6) 10.857	51 (9.9) 11.414	25 (9.9) 11.250
	Japan	2 (6.7) 6.656	6 (21.4) 23.532	8 (13.8) 14.403	3 (10.3) 10.892
	Rest of World	13 (4.9) 5.265	8 (2.9) 3.153	21 (3.9) 4.195	17 (6.4) 7.039
尿路感染	North America	4 (3.9) 4.251	5 (4.5) 5.350	9 (4.2) 4.799	4 (4.0) 4.602
	Europe	12 (4.5) 5.117	11 (4.4) 4.779	23 (4.5) 4.950	11 (4.3) 4.806
	Japan	0	2 (7.1) 7.181	2 (3.4) 3.381	0
	Rest of World	14 (5.3) 5.675	17 (6.2) 6.892	31 (5.7) 6.283	22 (8.3) 9.290
副鼻腔炎	North America	8 (7.8) 8.720	9 (8.2) 9.886	17 (8.0) 9.301	6 (5.9) 6.995
	Europe	9 (3.4) 3.778	5 (2.0) 2.151	14 (2.7) 2.974	14 (5.5) 6.218
	Japan	0	1 (3.6) 3.491	1 (1.7) 1.668	0
	Rest of World	16 (6.0) 6.529	14 (5.1) 5.609	30 (5.5) 6.065	14 (5.3) 5.743

Preferred Term	Stratification Region	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
下痢	North America	4 (3.9) 4.246	4 (3.6) 4.241	8 (3.8) 4.244	6 (5.9) 7.106
	Europe	15 (5.7) 6.415	12 (4.8) 5.249	27 (5.3) 5.839	19 (7.5) 8.477
	Japan	1 (3.3) 3.219	0	1 (1.7) 1.667	2 (6.9) 7.132
	Rest of World	11 (4.1) 4.460	8 (2.9) 3.156	19 (3.5) 3.799	9 (3.4) 3.679
背部痛	North America	4 (3.9) 4.287	3 (2.7) 3.163	7 (3.3) 3.720	7 (6.9) 8.293
	Europe	6 (2.3) 2.521	4 (1.6) 1.713	10 (1.9) 2.121	16 (6.3) 7.062
	Japan	2 (6.7) 6.613	2 (7.1) 7.251	4 (6.9) 6.917	4 (13.8) 14.162
	Rest of World	2 (0.8) 0.790	10 (3.6) 3.956	12 (2.2) 2.373	11 (4.2) 4.528

Source: ISS [Table 1.8-10a] and ISS [Table 1.5.1-2e]
Preferred terms included in this table were selected based on the cutoff of ≥5% of participants in any treatment group in the pooled studies (≥5% of total participants in any treatment group, as presented in ISS [Table 1.5.1-2e]).
EAIR = 100 x [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of IP + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of IP + 30, EOS date) - date of first dose of IP + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of IP + 28, EOS date) - date of first dose of IP + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column. Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily.

表 60: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及び層別化した地域別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Stratification Region	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	North America	103	110	213	101
	Europe	264	250	514	253
	Japan	30	28	58	29
	Rest of World	266	275	541	265
1件以上の該当する事象が発現した被験者	North America	20 (19.4) 23.742	20 (18.2) 23.497	40 (18.8) 23.619	23 (22.8) 29.644
	Europe	47 (17.8) 21.488	48 (19.2) 22.948	95 (18.5) 22.201	41 (16.2) 18.862
	Japan	6 (20.0) 20.583	3 (10.7) 11.138	9 (15.5) 16.047	9 (31.0) 35.642
	Rest of World	39 (14.7) 16.721	36 (13.1) 14.929	75 (13.9) 15.810	54 (20.4) 24.358

Preferred Term	Stratification Region	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
気管支拡張症	North America	8 (7.8) 8.727	5 (4.5) 5.446	13 (6.1) 7.085	6 (5.9) 7.106
	Europe	21 (8.0) 9.203	24 (9.6) 10.872	45 (8.8) 10.024	24 (9.5) 10.763
	Japan	2 (6.7) 6.395	0	2 (3.4) 3.322	6 (20.7) 22.204
	Rest of World	16 (6.0) 6.555	19 (6.9) 7.613	35 (6.5) 7.090	31 (11.7) 13.387
肺炎	North America	4 (3.9) 4.293	6 (5.5) 6.467	10 (4.7) 5.378	6 (5.9) 7.034
	Europe	2 (0.8) 0.832	6 (2.4) 2.580	8 (1.6) 1.692	4 (1.6) 1.707
	Japan	1 (3.3) 3.195	1 (3.6) 3.490	2 (3.4) 3.336	1 (3.4) 3.444
	Rest of World	4 (1.5) 1.586	4 (1.5) 1.552	8 (1.5) 1.569	8 (3.0) 3.216
COVID-19	North America	0	2 (1.8) 2.108	2 (0.9) 1.050	2 (2.0) 2.298
	Europe	3 (1.1) 1.249	3 (1.2) 1.285	6 (1.2) 1.266	3 (1.2) 1.279
	Japan	0	0	0	0
	Rest of World	1 (0.4) 0.393	4 (1.5) 1.555	5 (0.9) 0.978	1 (0.4) 0.400
感染による気管支拡張症の増悪	North America	1 (1.0) 1.050	2 (1.8) 2.097	3 (1.4) 1.574	3 (3.0) 3.424
	Europe	1 (0.4) 0.415	1 (0.4) 0.426	2 (0.4) 0.420	2 (0.8) 0.850
	Japan	0	0	0	0
	Rest of World	3 (1.1) 1.184	1 (0.4) 0.387	4 (0.7) 0.782	4 (1.5) 1.603
喀血	North America	0	0	0	2 (2.0) 2.299
	Europe	2 (0.8) 0.833	1 (0.4) 0.426	3 (0.6) 0.631	1 (0.4) 0.424
	Japan	0	0	0	1 (3.4) 3.474
	Rest of World	1 (0.4) 0.395	0	1 (0.2) 0.195	4 (1.5) 1.608
心房細動	North America	1 (1.0) 1.049	1 (0.9) 1.043	2 (0.9) 1.046	2 (2.0) 2.295
	Europe	0	0	0	2 (0.8) 0.850
	Japan	0	0	0	0
	Rest of World	1 (0.4) 0.394	0	1 (0.2) 0.195	0

Source: ISS [Table 1.8-10b]
EAIR = 100 × [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants:
Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study treatment + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study treatment + 30, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study treatment + 28, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily

6.3.5. ベースライン時の吸入ステロイドの使用

ICS は呼吸器疾患の治療として一般的に使用されており、その使用は肺炎のリスク増加と関連していることが、無作為化試験や観察研究で示されている（Suissa et al., 2019）。2.2.1.3 項に示すように、併合データに含まれる被験者の 59.0%が併用薬として ICS を使用していた。ベースライン時の ICS の使用有無に基づき、併合データの安全性解析を実施した。

多くみられた TEAE（いずれかの投与群で被験者の 5%以上）を、ICS の使用有無別に表 61 に要約した。全体として、ベースライン時の ICS の使用有無にかかわらず、投与群間で TEAE の発現率は同様であった。肺炎の発現率は、全投与群でベースライン時に ICS を使用していなかった被験者と比較して使用していた被験者で高かった。しかし、ICS を使用していたプラセボ群の被験者は、ICS を使用していたブレンソカチブの両用量群と比較して、肺炎の発現率が高かった。さらに、プラセボ群の ICS を使用していた被験者では、ブレンソカチブの両用量群と比較して、最も高い発現率を示した［ICS 使用あり：10 mg 群で 16 例（4.5%）、25 mg 群で 15 例（4.3%）、プラセボ群で 24 例（6.2%）、ICS 使用なし：10 例（3.2%）、12 例（3.9%）、7 例（2.7%）］（ISS [Table 1.8-11a]）。

SAE の全発現率は、ベースライン時に ICS を使用していた被験者の方が高かった（ICS 使用あり： 10 mg 群で 21.3%、25 mg 群で 16.8%、プラセボ群で 22.4%。ICS 使用なし：11.9%、15.4%、15.4%）。同様に、肺炎の SAE についても、25 mg 群を除き、ICS を使用していなかった被験者と比較して ICS を使用していた被験者で多かった。それでも、ICS を使用していたプラセボ群の被験者では、ICS を使用していたブレンソカチブ群の被験者よりも肺炎の SAE の発現率が高かった［ICS 使用あり：10 mg 群で 8 例（2.3%）、25 mg 群で 8 例（2.3%）、プラセボ群で 13 例（3.3%）、ICS 使用なし：3 例（1.0%）、9 例（2.9%）、6 例（2.3%）］。投与群間でベースライン時の吸入ステロイドの使用有無に基づく SAE の発現率に臨床的に意味のある差は認められなかった（表 62）。

表 61: いずれかの投与群の被験者の 5%以上に発現した治験薬投与下で発現した有害事象の要約（PT 及びベースライン時の吸入ステロイドの使用別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Inhaled Steroids at Baseline	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	Yes	352	352	704	389
	No	311	311	622	259
1件以上の該当する事象が発現した被験者	Yes	278 (79.0) 198.688	274 (77.8) 201.402	552 (78.4) 200.026	312 (80.2) 210.787
	No	249 (80.1) 211.363	240 (77.2) 212.422	489 (78.6) 211.881	203 (78.4) 234.928

Preferred Term	Inhaled Steroids at Baseline	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
COVID-19	Yes	49 (13.9) 15.912	68 (19.3) 22.479	117 (16.6) 19.166	57 (14.7) 16.735
	No	43 (13.8) 16.272	52 (16.7) 20.604	95 (15.3) 18.388	32 (12.4) 14.963
頭痛	Yes	21 (6.0) 6.549	32 (9.1) 10.120	53 (7.5) 8.322	27 (6.9) 7.639
	No	26 (8.4) 9.670	29 (9.3) 10.937	55 (8.8) 10.299	15 (5.8) 6.715
咳嗽	Yes	32 (9.1) 10.023	22 (6.3) 6.747	54 (7.7) 8.368	26 (6.7) 7.262
	No	24 (7.7) 8.819	25 (8.0) 9.213	49 (7.9) 9.016	20 (7.7) 8.987
気管支拡張症	Yes	36 (10.2) 11.436	29 (8.2) 9.000	65 (9.2) 10.204	48 (12.3) 13.965
	No	13 (4.2) 4.661	20 (6.4) 7.456	33 (5.3) 6.032	19 (7.3) 8.548
上咽頭炎	Yes	22 (6.3) 6.822	22 (6.3) 6.804	44 (6.3) 6.813	25 (6.4) 7.019
	No	27 (8.7) 9.940	16 (5.1) 5.863	43 (6.9) 7.897	21 (8.1) 9.456
尿路感染	Yes	18 (5.1) 5.485	21 (6.0) 6.476	39 (5.5) 5.978	17 (4.4) 4.726
	No	12 (3.9) 4.310	14 (4.5) 5.112	26 (4.2) 4.708	20 (7.7) 8.993
副鼻腔炎	Yes	20 (5.7) 6.120	20 (5.7) 6.149	40 (5.7) 6.135	22 (5.7) 6.139
	No	13 (4.2) 4.651	9 (2.9) 3.255	22 (3.5) 3.957	12 (4.6) 5.313
下痢	Yes	19 (5.4) 5.816	9 (2.6) 2.711	28 (4.0) 4.251	19 (4.9) 5.282
	No	12 (3.9) 4.300	15 (4.8) 5.488	27 (4.3) 4.888	17 (6.6) 7.673
背部痛	Yes	7 (2.0) 2.104	11 (3.1) 3.331	18 (2.6) 2.715	26 (6.7) 7.308
	No	7 (2.3) 2.484	8 (2.6) 2.874	15 (2.4) 2.678	12 (4.6) 5.301

Source: ISS [Table 1.8-11a] and ISS [Table 1.5.1-2e]
Preferred terms included in this table were selected based on the cutoff of ≥5% of participants in any treatment group in the pooled studies (≥5% of total participants in any treatment group, as presented in ISS [Table 1.5.1-2e]).
EAIR = 100 x [number of participants with events] / [total time at risk]

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

表 62: いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（PT 及びベースライン時の吸入ステロイドの使用別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Inhaled Steroids at Baseline	Brensocatib 10 mg QD n (%) EAIR	Brensocatib 25 mg QD n (%) EAIR	Pooled Brensocatib n (%) EAIR	Placebo n (%) EAIR
被験者数	Yes	352	352	704	389
	No	311	311	622	259
1件以上の該当する事象が発現した被験者	Yes	75 (21.3) 25.479	59 (16.8) 19.206	134 (19.0) 22.276	87 (22.4) 26.512
	No	37 (11.9) 13.653	48 (15.4) 18.812	85 (13.7) 16.155	40 (15.4) 18.713
気管支拡張症	Yes	35 (9.9) 11.092	28 (8.0) 8.673	63 (8.9) 9.869	48 (12.3) 13.965
	No	12 (3.9) 4.291	20 (6.4) 7.456	32 (5.1) 5.840	19 (7.3) 8.548
肺炎	Yes	8 (2.3) 2.408	8 (2.3) 2.398	16 (2.3) 2.403	13 (3.3) 3.546
	No	3 (1.0) 1.054	9 (2.9) 3.236	12 (1.9) 2.132	6 (2.3) 2.599

Source: ISS [Table 1.8-11b]
EAIR = 100 × [number of participants with events] / [total time at risk]
Total time at risk in patient-years = sum of total time (years) contributed by all participants: Participants with events: (date of first AE onset - date of first dose of study treatment + 1)/365.25
Participants without events for INS1007-201: [minimum (date of last dose of study treatment + 30, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
Participants without events for INS1007-301: [minimum (date of last dose of study treatment + 28, EOS date) - date of first dose of study treatment + 1]/365.25
In case of missing AE start day (month and year non-missing), day is imputed with '1' for calculation of EAIR only.
Participants are counted once within same preferred term.
Percentages are calculated based on the number of participants per subgroup in the analysis set per treatment as the denominator. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the pooled brensocatib column.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
AE = adverse events; EAIR = exposure adjusted incidence rate; EOS = end of study; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of participants experiencing events; QD = daily

6.4. 薬物相互作用

臨床開発プログラム中の薬物相互作用試験では、ブレンソカチブの潜在的な薬物相互作用を評価し、Module 2.7.2 に要約した。*In vitro* データから、ブレンソカチブは主にチトクローム P450（CYP）3A4 及び CYP3A5 により代謝され、P 糖蛋白及び乳癌耐性蛋白の基質であることが示された。そのため、強力な P 糖蛋白及び CYP3A 阻害剤（ベラパミル、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）、並びに強力な CYP3A 誘導剤（リファンピシン）の影響を検討するため、臨床 DDI 試験（それぞれ D6190C00003 試験及び INS1007-109 試験、並びに INS1007-106 試験）を

実施した。INS1007-106 試験では、強力なプロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾールを用いて、ブレンソカチブの経口吸収における胃内 pH 上昇の可能性を検討した。詳細については Module 2.7.2 [3.2.8 項]を参照のこと。

治験実施計画書で併用薬の使用が許可された INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験では、このような相互作用の安全性への潜在的な影響は認められなかった（2.2.1.3 項）。

DC6190C00003 試験では、健康男性被験者におけるブレンソカチブの安全性プロファイルは、単剤投与時と、ベラパミル又はイトラコナゾールとの併用投与時で類似していた。

INS1007-106 試験では、ブレンソカチブの安全性プロファイルは、単剤投与時と、リファンピシン又はエソメプラゾールとの併用投与時で類似していた。

INS1007-109 試験では、ブレンソカチブ 25 mg の単回経口投与は安全であり、安全性プロファイルは単剤投与時と、クラリスロマイシンとの併用投与時で類似していた。3 例に 4 件の AE が報告され、そのうち 3 件は治験担当医師によりクラリスロマイシンと関連ありと判断された。ブレンソカチブと関連ありと判断された AE はなかった。

6.5. 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中又は授乳中のブレンソカチブの使用経験はない。ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）試験では、ブレンソカチブが胎盤通過するエビデンス（すなわち、母動物への投与後の胎児への曝露）が示された。ラットでは、雌雄の受胎能に対する影響は認められなかった。母動物及び胚・胎児発生に対する毒性の NOAEL はラットで 3 mg/kg/day であった。ウサギでは、胚・胎児発生に対する毒性の NOAEL は 50 mg/kg/day であり、母体に対する毒性の NOAEL は 5 mg/kg/day であった。ラットを用いた出生前及び出生後の発生試験において、NOAEL では有害な所見は認められなかった（Module 2.6.6 [6 項]）。

INS1007-301 試験では、以下の 2 例の妊娠が報告された（INS1007-301 試験の CSR [Section 11.2.4.3]）。

- 成人男性被験者（10 mg 群）の女性パートナーが、男性被験者が治験薬の投与を受けている間に妊娠した。妊娠の経過は正常であり、妊娠 39 週目に合併症を伴うことなく出産した
- 青少年の女性被験者（プラセボ群）は予定通りに治験薬投与を完了し、治験薬の最終投与から 10 日後に妊娠が確認された。妊娠 8 週目の超音波検査で異常所見が認められ、心拍が検出されなかったため、妊娠の終了が確認された。叙述については 3.5 項を参照のこと。

6.5.1. 胎児へのリスク

ラットを用いた胚・胎児発生試験では、母動物用量で出生児にわずかな奇形及び変異が認められ、軽度の母動物毒性が認められた。ウサギでは胚・胎児毒性は認められなかった。出生前及び出生後の発生試験では有害な所見は認められなかった（Module 2.6.6 [6 項]）。

6.5.2. 授乳

ブレンソカチブ投与後のヒトの母乳、母乳産生又は授乳中の乳児への影響に関する情報は得られていない。

6.5.3. 避妊法の使用

臨床開発プログラムにおいて、妊娠可能なすべての女性被験者及び妊娠可能な女性パートナーを持つすべての男性被験者には、避妊法の使用が必要とされていた。

6.6. 過量投与

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

6.7. 薬物乱用

ブレンソカチブは、潜在的な薬物乱用リスクついて評価されている（試験番号 BRE-AB-IM-001）。薬理学的作用機序、構造類似性評価、*in vitro* オフターゲットスクリーニングアッセイ、中枢神経系（CNS）に特化した安全性薬理試験、ラット及びイヌを用いた反復投与一般毒性試験（乱用リスク又は薬物依存に対して CNS 特異的な影響の可能性を示唆する臨床症状を示さなかった）、ラットの QWBA 試験（血液脳関門をほとんど通過しないことが示唆された）、並びに主要代謝物であるチオシアン酸塩が乱用リスクの可能性を伴わない内因性化合物であるという事実に基づき、包括的な評価を行った結果、ブレンソカチブは乱用の可能性がないと判断された。完了したブレンソカチブの臨床試験では、最長 6 箇月間のブレンソカチブの定常状態での曝露において、違法な使用、乱用又は依存と一致する臨床データは得られなかった。ブレンソカチブでは薬物乱用や薬物依存の可能性は予想されず、現在のところ、ブレンソカチブの違法な使用、乱用又は依存を示唆するデータはない（Module 2.6.6 [8.2 項]）。

6.8. 離脱症状及び反跳現象

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

6.9. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ブレンソカチブが自動車運転や機械操作に及ぼす影響を明らかにする試験は実施されていない。しかし、非臨床データからは、ブレンソカチブは血液脳関門をほとんど通過しないことが示唆されている（試験番号 BRE-AB-IM-001）。併合安全性データベース及び各補足的試験において、協調運動障害（例：浮動性めまい、傾眠、ブレインフォグ、嗜眠）又は精神機能障害（例：意識障害）の可能性を示唆する AE の種類について包括的なレビューを実施した。結論として、ブレンソカチブが自動車運転又は機械操作の能力に影響を及ぼすことを示唆するデータはない。

6.10. 最終データベースロックに基づく安全性の要約（INS1007-301 試験 CSR 補遺）

6.10.1. 曝露

全般的な曝露状況は主要解析と同様であった。二重盲検下での治験薬の全体の曝露期間の平均値は 341.3 日（全投与群で 340.2 ～ 342.4 日）であった（INS1007-301 試験の CSR 補遺 [Table 16.2.6-1]）。曝露期間は被験者の 44.1%（全投与群で 43.3% ～ 44.9%）で 36 週間以上 52 週間以下、47.1%（全投与群で 46.9% ～ 47.4%）で 52 週間超であり、累積曝露期間は 91.2%（全投与群で 90.7% ～ 91.8%）で 36 週間以上であった。

青少年被験者

青少年被験者における全体の曝露期間の平均値は 352.9 日（全投与群で 336.8 ～ 363.6 日）であった（INS1007-301 試験の CSR 補遺 [Table 16.2.6-1a]）。曝露期間は、2 例を除く全例（39 例）が 36 週間以上、このうち 20 例は 52 週間超であり、累積曝露期間は 39 例［95.1%（全投与群で 87.5% ～ 100%）］で 36 週間以上であった。

6.10.2. 服薬遵守

全体として、治験薬の服薬遵守率の平均値はすべての投与群で 96%を超えていた（INS1007-301 試験の CSR 補遺 [Table 16.2.6-3]）。服薬遵守率が 75%未満であったの被験者の 4.4%で、120%超であったのは被験者の 0.3%であった。

6.10.3. 安全性の要約

全体として、ブレンソカチブの最終解析における安全性プロファイルは主要解析と同様であった。プラセボ群と比較して 10 mg 群又は 25 mg 群でより高頻度（5.0%以上）に発現した主な TEAE 及びその割合は、主要解析で報告されたものと同じであった。主要データカットオフ後に青少年被験者で重度の TEAE が 1 件報告された（下記の青少年被験者の要約を参照）。治験薬と関連のある TEAE の発現率は主要解析と同じであった。

主要データカットオフ後に発現した SAE として、青少年被験者 1 例に気管支拡張症、成人被験者 1 例にデング熱（追跡調査期間中）が報告されたが、いずれも 10 mg 群の被験者であり、治験薬と関連なしと判断された。

主要データカットオフ後に、死亡、投与中止又は試験中止に至った TEAE、AESI（過角化、重度の感染症、肺炎又は歯肉炎／歯周炎）、代謝物に関連する可能性がある毒性（すなわち、甲状腺機能低下症、低血圧及び神経毒性事象）又は COVID-19 の AE は報告されなかった。

全体として、臨床検査、バイタルサイン及び ECG のデータは主要解析と一貫しており、臨床的に意味のある傾向又はベースラインからの変化は確認されず、結果は全投与群で同程度であった。追跡調査期間中に 10 mg 群の被験者 1 例に発現した発熱を除き、主要解析後に臨床検査、バイタルサイン及び ECG に関連する TEAE は報告されなかった。Hy's law 又は潜在的な Hy's law の基準を満たした被験者はいなかった。

主要データカットオフ時に試験を継続していた日本人被験者は 4 例いたが、主要データカットオフ以降これらの日本人被験者では新たな AE は発現しなかった（INS1007-301 試験の CSR 補遺 [Listing 16.2.8.1.2a]）。

青少年被験者

10 mg 群の 15 例（88.2%）、25 mg 群の 12 例（75.0%）、及びプラセボ群の 7 例（87.5%）に TEAE が発現した。プラセボ群と比較して 10 mg 群又は 25 mg 群の青少年被験者において高頻度（2 例以上）に発現した主な TEAE は、主要解析と同様であった。

10 mg 群の青少年被験者 1 例に重度の SAE である気管支拡張症が発現したが、治験薬と関連なしと判断され、治験薬に対する措置を取ることなく消失した。主要データカットオフ後に、死亡、投与中止又は試験中止に至った TEAE、AESI は報告されなかった。

青少年被験者における治験薬と関連のある TEAE、死亡、投与中止又は試験中止に至った TEAE、及び AESI の発現率は、主要解析で報告された発現率と同じであった（Module 2.7.6 [表 99]及び[表 100]）。

7. 市販後データ

ブレンソカチブはまだいずれの適応症でも承認されていない。

8. ブレンソカチブ曝露と安全性との関連性

INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験では、ブレンソカチブ曝露と安全性との関連性を検討した。

INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験の併合データでは、定常状態における 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_{0-24}）と歯周病又は肺炎の発現率との間に、明らかな曝露-反応関係は認められなかった（報告書 ICPD 00694-1）。

INS1007-201 試験では過角化の AESI として報告された皮膚に関連する TEAE のほとんどは、すべての皮膚障害を表す用語を含むものであったのに対し、INS1007-301 試験では過角化の AESI として報告された皮膚に関連する TEAE のほとんどは過角化の用語を含むものであった。したがって、皮膚又は過角化の事象については、曝露との関連性を試験間で併合しなかった。INS1007-301 試験のデータのみを用いた過角化の曝露-反応解析（報告書 ICPD 00694-1）では、ブレンソカチブの曝露と軽度から中等度の過角化の発現率との間に関連が認められた。しかし、ブレンソカチブ 25 mg における軽度から中等度の過角化の予測される発現率は低く、中央値は成人患者で 3.01%、青少年患者で 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。シミュレーションによる軽度から中等度の過角化の予測される発現率は、INS1007-301 試験における過角化の発現率（10 mg で 1.4%、25 mg で 3.0%）と同程度であった。日本人被験者では、ブレンソカチブへの曝露がやや高かったものの、軽度から中等度の過角化の予測される発現率が高くなるとは予測されなかった（報告書 ICPD 00694-1）。

INS1007-201 試験では、AESI の曝露-反応評価を実施した（報告書 ICPD 00566-1）。ブレンソカチブの定常状態における AUC と、感染又は皮膚障害（治験担当医師により報告された過角化を含む）の発現率との間に有意な関連は認められなかった。また、ブレンソカチブの曝露と歯周病との間に関連は認められなかった。

曝露-反応解析に関する詳細な情報については、Module 2.7.2 に要約した。

9. 全体的な要約及び安全性の結論

NCFBE 患者を対象とした安全性データを収集するためのブレンソカチブの臨床開発プログラムは、第 III 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、52 週間試験［INS1007-301（ASPEN）試験］、及び第 II 相、二重盲検、プラセボ対照、24 週間試験［INS1007-201（WILLOW）試験］から構成された。また、健康被験者（腎機能障害又は肝機能障害を有する以外は健康な被験者を含む）を対象とした完了した 9 つの第 I 相試験の包括的臨床薬理プログラム及び CF 患者を対象とした第 II 相試験（INS1007-211 試験）のデータからも補足的な安全性データが得られた。CRSsNP 患者を対象とした実施中の第 II 相試験（INS1007-221 試験）の盲検化された一覧表、及び INS1007-301 試験又は INS1007-201 試験のいずれかを完了した被験者を対象とした EAP のデータからも、補足的な安全性データを得た。無作為化比較対照試験のうち、12 歳以上の被験者合計 1974 例が INS1007-301 試験及び INS1007-201 試験に組み入れられ、1195 例が 24 週間以上ブレンソカチブの投与を受け、1006 例が 52 週間の治験薬投与を完了した。NCFBE 患者の治療薬としてブレンソカチブを申請するためのリスク・ベネフィットを評価する上で、この併合した安全性データベースの期間及び規模は適切であると考える。

安全性の主要解析では、プラセボと比較してブレンソカチブの投与を受けた被験者で SAE の発現率が低かった（10 mg 群で 16.9%、25 mg 群で 16.1%、プラセボ群で 19.6%）。同様に、死亡例数もプラセボと比較してブレンソカチブの投与を受けた被験者で少なかった。

安全性の主要解析では、被験者の 77.5% ～ 79.5%が TEAE を発現したことが示され、全投与群で同程度の発現率であった。

TEAE の多くは軽度から中等度であった。重度の TEAE の発現率は全投与群で概ね低く、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群では発現率が低かった（10 mg 群で 11.8%、25 mg 群で 11.2%、プラセボ群で 15.9%）。治験薬の投与中止又は試験中止に至った TEAE の発現率は低く、全投与群で同程度であった。TEAE を SOC 別に包括的に解析したところ、薬物性の障害又は薬物過敏症を示すエビデンスは認められなかった。SOC「感染症および寄生虫症」において TEAE の発現率が高く、全投与群で同程度であったものの、プラセボ群でわずかに多かった。本 SOC 内のすべての PT のうち、COVID-19 及び上気道感染のみが、プラセボと比較してブレンソカチブ 25 mg 又は 10 mg の投与を受けた被験者でより高頻度に発現した（差は 1%以上）。これら 2 つの PT について、報告されたほとんどの事象は軽度又は中等度であり、多くは治験薬の投与中止には至らず、死亡に至ったものはなかった。次いで高頻度に発現した SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、プラセボ群の被験者では本 SOC 内の TEAE の発現率がわずかに高かった。

「神経系障害」は、被験者の 5%以上に発現した SOC うち、プラセボ群よりもブレンソカチブ群の被験者で TEAE の発現率が高かった唯一の SOC であった。本 SOC のうち、最も高頻度に発現した PT は頭痛であり、25 mg 群が他の投与群と比較して最も発現率が高かった。頭痛の事象のほとんどは軽度又は中等度であり、重篤な事象はなく、被験者の多くは治験薬投与中に回復した。

ブレンソカチブの作用機序に基づいて定義された AESI は、過角化、歯肉／歯周事象及び肺炎であった。過角化（治験担当医師の報告及び CMQ 用語によって特定した）は、ブレンソカチブの投与を受けた被験者でより高頻度に発現し、25 mg 群で最も高頻度に発現したが、発現率は 5.9%と低かった。過角化はいずれも非重篤であり、軽度又は中等度であった。歯肉／歯周事象（治験担当医師の報告及び CMQ 用語によって特定した）の発現率は、全投与群で同程度であった。肺炎は、ブレンソカチブ群よりもプラセボ群でわずかに高頻度に発現した。

ADR の選択については、プラセボ群と比較していずれかのブレンソカチブ群で高頻度に発現し（PT 別で 2%以上）、かつプラセボ群と比較して 25 mg 群で高頻度に発現した（発現率が 1%以上高い）TEAE をさらに解析し、ブレンソカチブによる治療との因果関係の臨床的重要性及び妥当性を検討した。また、その他の TEAE についても重症度、因果関係、重篤度、死亡に至った TEAE 及び投与中止に至った TEAE 別に評価し、ADR 選択を行った。この評価の結果、選択された ADR は頭痛、過角化、発疹及び皮膚乾燥であった。特定された ADR の発現率の差はプラセボと比較して小さく、ほとんどの事象は軽度から中等度であり、死亡に至ったものはなかった。また、試験中止又は投与中止に至ったこれらの事象の発現率は、ブレンソカチブの両用量群とも低かった。

AESI の曝露-反応解析により、歯周病又は肺炎の発現率はブレンソカチブの曝露量と関連しないことが明らかになった。過角化の曝露-反応関係が検出されたが、軽度から中等度の過角化の予測される発現率は低く（成人被験者で中央値 3.01%）、成人と青少年の間に差はなかった。

ブレンソカチブのいずれの用量においても、バイタルサイン、ECG、身体検査所見又は安全性に関連する他の観察項目に臨床的に意味のある傾向又は変化は認められなかった。

青少年被験者集団において、新たな安全性シグナル又は年齢に関連した安全性シグナルは検出されなかった。

補足的な安全性データ（第 I 相試験、その他の適応症を対象とした第 II 相試験、及び INS1007-301 試験又は INS1007-201 試験を完了した被験者を対象とした EAP）において、新たな安全性所見は認められなかった。概して、ブレンソカチブはすべての評価用量で良好な忍容性を示した。

要約すると、NCFBE を対象としたブレンソカチブの国際的な臨床開発プログラムは、ブレンソカチブの両用量（10 mg 及び 25 mg）が概ね良好な忍容性を示し、良好な安全プロファイルを有することを示した。TEAE の多くは軽度から中等度であった。重度の TEAE の発現率は全投与群で概ね低く、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で重度の TEAE の割合が低かった。治験薬の投与中止又は試験中止に至った TEAE の発現率は低く、全投与群で同程度であった。SAE の発現率は、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で低かった。同様に、死亡例数もプラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で少なかった。日本人サブグループでも全体集団と同様に、ブレンソカチブの両用量は良好な忍容性を示し、日本人に特有の安全性上の懸念は認められなかった。また、日本人サブグループにおける安全性プロファイルは全体集団で示されたものと同様であった。

ブレンソカチブ 10 mg と 25 mg の用量間で安全性プロファイルの差はわずかであることを示す結果が得られており、また、ブレンソカチブの全体的な安全性プロファイルは許容でき、かつ対処可能なものであり、さらに、複数の増悪関連の評価項目に対してブレンソカチブ 25 mg が有効で肺機能及び呼吸器症状に対しより高い有効性が得られることを考慮し（Module 2.7.3）、申請者は、対象とする適応症に対してブレンソカチブ 25 mg QD の投与を推奨する。

10. 添付資料

一覧 1: INS1007-301 試験：死亡に至った治験薬投与下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

Actual Treatment: Brensocatib 10mg QD

Participants-No/ Age (years)/ Sex	AE-ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Study Day)/ End Date (Study Day)/ Duration in Days	Severity/ Relationship/ Action Taken/ Outcome	Study Disconti-nuation?/ Serious?	Seriousness Criterion/ Date of Death/ Treatment Required/ Other Action Taken	AESI?/ Category/ COVID-19 Related?
[redacted]/7[redacted]/M	3	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 急性呼吸不全/ ACUTE RESPIRATORY FAILURE	[redacted]20[redacted] (181)/ [redacted]20[redacted] (181)/ 1	Severe/ Not Related/ Dose Not Changed/ Fatal	Yes/ Yes	Death; Life Threatening; Hospitalization (initial or prolonged)/ Day 181*/ No/	No/ NA/ No
[redacted]/6[redacted]/F	4	感染症および寄生虫症/ アスペルギルス感染/ MULTIMICROBIAL BACTERIAL FUNGUS (ASPERGILLOSIS) AND VIRAL EVENT	[redacted]20[redacted] (311)/ [redacted]20[redacted] (318)/ 8	Severe/ Not Related/ Drug Withdrawn/ Fatal	Yes/ Yes	Death; Hospitalization (initial or prolonged)/ Day 318*/ Yes/ PLEASE SEE PROCEDURE BLOOD TEST, SPUTUM TEST,COVID19 PCR, THORAX X-RAY	Yes/ Infection - Serious/ No
[redacted]/6[redacted]/M	17	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 気管支拡張症/ HOSPITAL ADMISSION FOR PULMONARY EXACERBATION	[redacted]20[redacted] (348)/ [redacted]20[redacted] (391)/ 44	Severe/ Not Related/ Drug Interrupted/ Fatal	No/ Yes	Death; Hospitalization (initial or prolonged)/ Day 391*/ Yes/ RIGHT PNEUMECTOMY + PARTIAL REMOVAL OF THE IV-V -VI RIGHT RIBS	No/ NA/ No

F=Female, M=Male, AE=Adverse event, NA=Not applicable, UNK=Unknown, AESI=Adverse event of special interest, Yes-D=Participant been referred to a dermatologist, Yes-DP=Participant referred to a dentist/periodontist, Yes-N=Participant not referred.
A treatment emergent adverse event is any AE that occurred on or after the date of first administration of investigational product and within 28 days after the last administration of investigational product.
Adverse event terms are coded using MedDRA version 27.0. Relation to COVID-19 is assessed by the investigator.
Study day = AE start date or AE end date - date of first investigational product administration + 1.

Source: ADAE
Data Cutoff Date: 28MAR2024
Listing Generation: [redacted]20[redacted] 20:16
Program location: /projects/insme252918/stats/primary/prog/listings/lae01.sas

※新薬承認情報提供時に置き換え

Actual Treatment: Brensocatib 25mg QD

Participants-No/ Age (years)/ Sex	AE-ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Study Day)/ End Date (Study Day)/ Duration in Days	Severity/ Relationship/ Action Taken/ Outcome	Study Discontinuation?/ Serious?	Seriousness Criterion/ Date of Death/ Treatment Required/ Other Action Taken	AESI?/ Category/ COVID-19 Related?
[redacted]/5[redacted]/M	3	心臓障害/ 心筋梗塞/ HEART ATTACK	[redacted]20[redacted] (126)/ [redacted]20[redacted] (126)/ 1	Severe/ Not Related/ NA/ Fatal	Yes/ Yes	Death/ Day 126*/ No/	No/ NA/ No
[redacted]/7[redacted]/F	7	一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身健康状態悪化/ DETERIORATION OF THE STATE OF HEALTH	[redacted]20[redacted] (381)/ [redacted]20[redacted] (381)/ 1	Severe/ Not Related/ Dose Not Changed/ Fatal	Yes/ Yes	Death; Disability or permanent damage/ Day 381*/ No/	No/ NA/ No
[redacted]/7[redacted]/F	5	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ PNEUMONIA	[redacted]20[redacted] (224)/ [redacted]20[redacted] (260)/ 37	Severe/ Not Related/ Drug Withdrawn/ Fatal	Yes/ Yes	Death; Life Threatening; Hospitalization (initial or prolonged)/ Day 260*/ Yes/ PATIENT WAS INTUBATED	Yes/ Infection - Pneumonia/ No
[redacted]/6[redacted]/F	5	傷害、中毒および処置合併症/ 交通事故/ STRUCK BY MOTOR VEHICLE	[redacted]20[redacted] (290)/ [redacted]20[redacted] (290)/ 1	Severe/ Not Related/ Dose Not Changed/ Fatal	Yes/ Yes	Death/ Day 290*/ No/	No/ NA/ No

F=Female, M=Male, AE=Adverse event, NA=Not applicable, UNK=Unknown, AESI=Adverse event of special interest, Yes-D=Participant been referred to a dermatologist, Yes-DP=Participant referred to a dentist/periodontist, Yes-N=Participant not referred.
A treatment emergent adverse event is any AE that occurred on or after the date of first administration of investigational product and within 28 days after the last administration of investigational product.
Adverse event terms are coded using MedDRA version 27.0. Relation to COVID-19 is assessed by the investigator.
Study day = AE start date or AE end date - date of first investigational product administration + 1.

Source: ADAE
Data Cutoff Date: 28MAR2024
Listing Generation: [redacted]20[redacted] 20:16
Program location: /projects/insme252918/stats/primary/prog/listings/lae01.sas

Actual Treatment: Placebo

Participants-No/ Age (years)/ Sex	AE-ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Study Day)/ End Date (Study Day)/ Duration in Days	Severity/ Relationship/ Action Taken/ Outcome	Study Discontinuation?/ Serious?	Seriousness Criterion/ Date of Death/ Treatment Required/ Other Action Taken	AESI?/ Category/ COVID-19 Related?
[redacted]/7[redacted]/M	1	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 喀血/ MASSIVE HAEMOPTYSIS	[redacted]20[redacted] (85)/ [redacted]20[redacted] (86)/ 2	Severe/ Not Related/ Drug Interrupted/ Fatal	Yes/ Yes	Death; Life Threatening; Hospitalization (initial or prolonged)/ Day 86*/ Yes/ MECHANICAL VENTILATION	No/ NA/ No
[redacted]/5[redacted]/F	5	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ NOSOCOMIAL PNEUMONIA	[redacted]20[redacted] (354)/ [redacted]20[redacted] (377)/ 24	Severe/ Not Related/ Drug Interrupted/ Fatal	Yes/ Yes	Death; Hospitalization (initial or prolonged)/ Day 377*/ Yes/ CHEST X-RAY	Yes/ Infection - Pneumonia/ No
[redacted]/5[redacted]/F	5	心臓障害/ 心肺停止/ CARDIORESPIRATORY ARREST	[redacted]20[redacted] (386)/ [redacted]20[redacted] (386)/ 1	Severe/ Not Related/ NA/ Fatal	Yes/ Yes	Death/ Day 386*/ No/	No/ NA/ No
[redacted]/2[redacted]/F	6	心臓障害/ 心停止/ CARDIAC ARREST	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted] (338)/ 1	Severe/ Not Related/ UNK/ Fatal	Yes/ Yes	Death/ Day 338*/ No/	No/ NA/ No

F=Female, M=Male, AE=Adverse event, NA=Not applicable, UNK=Unknown, AESI=Adverse event of special interest, Yes-D=Participant been referred to a dermatologist, Yes-DP=Participant referred to a dentist/periodontist, Yes-N=Participant not referred.
A treatment emergent adverse event is any AE that occurred on or after the date of first administration of investigational product and within 28 days after the last administration of investigational product.
Adverse event terms are coded using MedDRA version 27.0. Relation to COVID-19 is assessed by the investigator.
Study day = AE start date or AE end date - date of first investigational product administration + 1.

Source: ADAE
Data Cutoff Date: 28MAR2024
Listing Generation: [redacted]20[redacted] 20:16
Program location: /projects/insme252918/stats/primary/prog/listings/lae01.sas

Actual Treatment: Placebo

Participants-No/ Age (years)/ Sex	AE-ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Study Day)/ End Date (Study Day)/ Duration in Days	Severity/ Relationship/ Action Taken/ Outcome	Study Discontinuation?/ Serious?	Seriousness Criterion/ Date of Death/ Treatment Required/ Other Action Taken	AESI?/ Category/ COVID-19 Related?
[redacted]/7[redacted]/F	5	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 急性呼吸不全/ ACUTE RESPIRATORY INSUFFICIENCY	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted] (340)/ 1	Severe/ Not Related/ Drug Withdrawn/ Fatal	Yes/ Yes	Death; Hospitalization (initial or prolonged)/ Day 340*/ Yes/ NO INVASIVE VENTILATION, HEMATOLOGY TEST, TORAX CT SCAN, ADVANCE CARDIAC LIFE SUPPORT	No/ NA/ No
[redacted]/8[redacted]/M	8	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 気管支拡張症/ PULMONARY EXACERBATION	[redacted]20[redacted] (223)/ [redacted]20[redacted] (240)/ 18	Severe/ Not Related/ Dose Not Changed/ Fatal	No/ Yes	Death; Hospitalization (initial or prolonged)/ Day 240*/ Yes/	No/ NA/ No
[redacted]/7[redacted]/M	2	傷害、中毒および処置合併症/ 頚椎骨折/ FRACTURED CERVICAL VERTEBRAE	[redacted]20[redacted] (267)/ [redacted]20[redacted] (272)/ 6	Severe/ Not Related/ Drug Withdrawn/ Fatal	Yes/ Yes	Death; Hospitalization (initial or prolonged); Disability or permanent damage/ Day 272*/ Yes/ CT OF ENDOCRANIUM AND CERVICAL SPINE	No/ NA/ No

F=Female, M=Male, AE=Adverse event, NA=Not applicable, UNK=Unknown, AESI=Adverse event of special interest, Yes-D=Participant been referred to a dermatologist, Yes-DP=Participant referred to a dentist/periodontist, Yes-N=Participant not referred.
A treatment emergent adverse event is any AE that occurred on or after the date of first administration of investigational product and within 28 days after the last administration of investigational product.
Adverse event terms are coded using MedDRA version 27.0. Relation to COVID-19 is assessed by the investigator.
Study day = AE start date or AE end date - date of first investigational product administration + 1.

Source: ADAE
Data Cutoff Date: 28MAR2024
Listing Generation: [redacted]20[redacted] 20:16
Program location: /projects/insme252918/stats/primary/prog/listings/lae01.sas

一覧 2:　INS1007-201 試験：死亡に至った治験薬投与下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Randomized/ Actual Treatment	Participants/ Age/Sex	Safety Population	AE Term/ SOC/ PT	CTCAE Grade/ Relationship/ Action Taken/ Outcome	Start Date (study day) / End Date (study day) / Duration (days)	TEAE?/ Study Withdrawn?/ Treatment Required	Date of Death	Serious?/ Criteria	AE of Special Interest/ Category
INS1007 25mg / INS1007 25mg	[redacted] 6[redacted]/F	Y	RESPIRATORY FAILURE/ 呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全	5/ NR/ NA/ Fatal	[redacted]20[redacted](72)/ [redacted]20[redacted](74)/ 3	Y/ Y/ Other	Day 74*	Y/ 1	N

Notes: TEAE = Treatment-emergent adverse event, SOC= System Organ Class, PT= Preferred Term. TEAE is defined as any AE that begins during the treatment-emergent period or the worsening of a pre-existing medical condition during the treatment-emergent period.
The treatment-emergent period begins when the participant first receives study drug and ends 30 days after the participant last receives study drug or the date of participant's EOS visit, whichever is later.
CTCAE Grades: 1 = Mild; 2 = Moderate; 3 = Severe; 4 = Life-Threatening; 5 = Death. Relationship: NR = Not related; Possible = Possibly related; Probable = Probably related; Definite = Definitely related.
Action Taken: NC = Dose not changed; Interrupt = Drug interrupted; Withdrawn = Drug withdrawn; NA = Not applicable. Outcome: Fatal = Fatal; NotRec = Not recovered/not resolved; Rec w/seq = Recovered/resolved with sequelae; Recovering = Recovering/resolving; Recovered = Recovered/resolved; Unknown = Unknown.
Seriousness Criteria: 1 = Results in death; 2 = Life-threatening; 3 = Requires or prolongs in-patient hospitalization; 4 = Results in persistent or significant disability/incapacity; 5 = Results in congenital anomaly/birth defect; 6 = Another important medical event.
Treatment Required: None = None; Conmed = Concomitant medication; NPT = Non pharmacological treatment; Other = Other.
Data Source: ADAE
Listing Generation: [redacted]20[redacted] 6:55
Program: M:\projects-sas\insmed\1009113\biostat\1-main\listings\production\l-16-02-07-02.sas

※新薬承認情報提供時に置き換え

一覧 3:　INS1007-301 試験：日本人サブグループにおける治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Actual Treatment: Brensocatib 10mg QD

Region	Participant-No/ Age (years)/ Sex	AE-ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Time from start of treatment to onset of AE (days)	Duration (days)	Severity/ Relationship/ Action Taken/ Outcome	Study Discontinuation?
Japan	[redacted]/5[redacted]/F	2	傷害、中毒および処置合併症/ 半月板損傷/ MENISCUS INJURY (RIGHT)	136		Moderate/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovering/Resolving	No
	[redacted]/7[redacted]/M	8	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 気管支拡張症/ PULMONARY EXACERBATION	378	11	Severe/ Not Related/ NA/ Recovered/Resolved	No
	[redacted]/7[redacted]/F	5	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ PNEUMONIA	159	23	Moderate/ Not Related/ Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved	Yes
		10	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 気管支拡張症/ PULMONARY EXACERBATION	159	23	Moderate/ Not Related/ Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved	Yes

F=Female, M=Male, NA=not applicable, UNK=unknown.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any AE that occurs on or after the first administration of investigational product and within 28 days after the last administration.
Adverse event terms are coded using MedDRA version 27.0.
Time from start of treatment to onset of AE (days): AE start date - Treatment start date + 1
Duration (days) = AE stop date - AE start date + 1

Source: ADAE　　Listing Generation: [redacted]20[redacted] 10:05
Data Cutoff Date: 28MAR2024
Program location: /projects/insme280112/stats/primary/prog/listings/J_CTD/lae04j.sas

Actual Treatment: Brensocatib 10mg QD

Region	Participant-No/ Age (years)/ Sex	AE-ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Time from start of treatment to onset of AE (days)	Duration (days)	Severity/ Relationship/ Action Taken/ Outcome	Study Discontinuation?
Japan	[redacted]/7[redacted]/F	3	生殖系および乳房障害/ 骨盤内臓器脱/ PELVIC ORGAN PROLAPSE(UTERINE,BLADDER)	317		Mild/ Not Related/ Dose Not Changed/ Not Recovered/Not Resolved	No
	[redacted]/6[redacted]/F	5	眼障害/ 白内障/ CATARACT(RIGHT)	267	5	Mild/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
		4	眼障害/ 白内障/ CATARACT (LEFT)	267	5	Mild/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
	[redacted]/8[redacted]/F	3	神経系障害/ 失神寸前の状態/ VASOVAGAL REACTION	64	11	Severe/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No

F=Female, M=Male, NA=not applicable, UNK=unknown.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any AE that occurs on or after the first administration of investigational product and within 28 days after the last administration.
Adverse event terms are coded using MedDRA version 27.0.
Time from start of treatment to onset of AE (days): AE start date - Treatment start date + 1
Duration (days) = AE stop date - AE start date + 1

Source: ADAE
Listing Generation: [redacted]20[redacted] 10:05
Data Cutoff Date: 28MAR2024
Program location: /projects/insme280112/stats/primary/prog/listings/J_CTD/lae04j.sas

Actual Treatment: Brensocatib 25mg QD

Region	Participant-No/ Age (years)/ Sex	AE-ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Time from start of treatment to onset of AE (days)	Duration (days)	Severity/ Relationship/ Action Taken/ Outcome	Study Discontinuation?
Japan	[redacted]/6[redacted]/M	2	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻茸/ WORSENING POLYP OF NASAL CAVITY(BOTH)	58	5	Moderate/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
	[redacted]/7[redacted]/F	3	眼障害/ 緑内障/ EXACERBATION OF GLAUCOMA	92	3	Mild/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
		12	眼障害/ 緑内障/ EXACERBATION OF GLAUCOMA	135	2	Mild/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
		8	感染症および寄生虫症/ 眼内炎/ LEFT POSTOPERATIVE ENDOPHTHALMITIS	366	3	Moderate/ Not Related/ NA/ Recovered/Resolved	No

F=Female, M=Male, NA=not applicable, UNK=unknown.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any AE that occurs on or after the first administration of investigational product and within 28 days after the last administration.
Adverse event terms are coded using MedDRA version 27.0.
Time from start of treatment to onset of AE (days): AE start date - Treatment start date + 1
Duration (days) = AE stop date - AE start date + 1

Source: ADAE
Listing Generation: [redacted]20[redacted] 10:05
Data Cutoff Date: 28MAR2024
Program location: /projects/insme280112/stats/primary/prog/listings/J_CTD/lae04j.sas

Actual Treatment: Brensocatib 25mg QD

Region	Participant-No/ Age (years)/ Sex	AE-ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Time from start of treatment to onset of AE (days)	Duration (days)	Severity/ Relationship/ Action Taken/ Outcome	Study Discontinuation?
Japan	[redacted]/6[redacted]/F	3	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ LOBAR PNEUMONIAE	218	12	Moderate/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
		8	肝胆道系障害/ 肝機能異常/ HEPATIC FUNCTION DISORDER	288	12	Severe/ Not Related/ Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved	No
		7	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ PNEUMONIA	288	12	Moderate/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No

F=Female, M=Male, NA=not applicable, UNK=unknown.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any AE that occurs on or after the first administration of investigational product and within 28 days after the last administration.
Adverse event terms are coded using MedDRA version 27.0.
Time from start of treatment to onset of AE (days): AE start date - Treatment start date + 1
Duration (days) = AE stop date - AE start date + 1

Source: ADAE
Listing Generation: [redacted]20[redacted] 10:05
Data Cutoff Date: 28MAR2024
Program location: /projects/insme280112/stats/primary/prog/listings/J_CTD/lae04j.sas

Actual Treatment: Placebo

Region	Participant-No/ Age (years)/ Sex	AE-ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Time from start of treatment to onset of AE (days)	Duration (days)	Severity/ Relationship/ Action Taken/ Outcome	Study Discontinuation?
Japan	[redacted]/6[redacted]/M	3	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 気管支拡張症/ PULMONARY EXACERBATION	88	14	Moderate/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
		4	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 気管支拡張症/ PULMONARY EXACERBATION	231	14	Moderate/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
		5	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 気管支拡張症/ PULMONARY EXACERBATION	298	13	Moderate/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
		6	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 気管支拡張症/ PULMONARY EXACERBATION	336	15	Moderate/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No

F=Female, M=Male, NA=not applicable, UNK=unknown.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any AE that occurs on or after the first administration of investigational product and within 28 days after the last administration.
Adverse event terms are coded using MedDRA version 27.0.
Time from start of treatment to onset of AE (days): AE start date - Treatment start date + 1
Duration (days) = AE stop date - AE start date + 1

Source: ADAE
Listing Generation: [redacted]20[redacted] 10:05
Data Cutoff Date: 28MAR2024
Program location: /projects/insme280112/stats/primary/prog/listings/J_CTD/lae04j.sas

Actual Treatment: Placebo

Region	Participant-No/ Age (years)/ Sex	AE-ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Time from start of treatment to onset of AE (days)	Duration (days)	Severity/ Relationship/ Action Taken/ Outcome	Study Discontinuation?
Japan	[redacted]/6[redacted]/M	8	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 気管支拡張症/ PULMONARY EXACERBATION	367		Moderate/ Not Related/ NA/ Recovering/Resolving	No
	[redacted]/8[redacted]/M	1	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 気管支拡張症/ PULMONARY EXACERBATION	141	18	Moderate/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
		4	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 気管支拡張症/ PULMONARY EXACERBATION	230	15	Moderate/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
		7	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 気管支拡張症/ PULMONARY EXACERBATION	385	15	Mild/ Not Related/ NA/ Recovered/Resolved	No

F=Female, M=Male, NA=not applicable, UNK=unknown.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any AE that occurs on or after the first administration of investigational product and within 28 days after the last administration.
Adverse event terms are coded using MedDRA version 27.0.
Time from start of treatment to onset of AE (days): AE start date - Treatment start date + 1
Duration (days) = AE stop date - AE start date + 1

Source: ADAE
Listing Generation: [redacted]20[redacted] 10:05
Data Cutoff Date: 28MAR2024
Program location: /projects/insme280112/stats/primary/prog/listings/J_CTD/lae04j.sas

Actual Treatment: Placebo

Region	Participant-No/ Age (years)/ Sex	AE-ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Time from start of treatment to onset of AE (days)	Duration (days)	Severity/ Relationship/ Action Taken/ Outcome	Study Discontinuation?
Japan	[redacted]/7[redacted]/M	9	眼障害/ 白内障/ EXACERBATION OF CATARACT (LEFT)	303	2	Mild/ Not Related/ NA/ Recovered/Resolved	No
	[redacted]/6[redacted]/M	1	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 喀血/ HAEMOPTYSIS	130	60	Moderate/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
		3	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 喀血/ HAEMOPTYSIS	328	38	Mild/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
		4	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 気管支拡張症/ PULMONARY EXACERBATION	393	30	Moderate/ Not Related/ NA/ Recovered/Resolved	No

F=Female, M=Male, NA=not applicable, UNK=unknown.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any AE that occurs on or after the first administration of investigational product and within 28 days after the last administration.
Adverse event terms are coded using MedDRA version 27.0.
Time from start of treatment to onset of AE (days): AE start date - Treatment start date + 1
Duration (days) = AE stop date - AE start date + 1

Source: ADAE
Listing Generation: [redacted]20[redacted] 10:05
Data Cutoff Date: 28MAR2024
Program location: /projects/insme280112/stats/primary/prog/listings/J_CTD/lae04j.sas

Actual Treatment: Placebo

Region	Participant-No/ Age (years)/ Sex	AE-ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Time from start of treatment to onset of AE (days)	Duration (days)	Severity/ Relationship/ Action Taken/ Outcome	Study Discontinuation?
Japan	[redacted]/7[redacted]/M	2	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 気管支拡張症/ EXACERBATION OF BRONCHIECTASIS	203	114	Moderate/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
	[redacted]/8[redacted]/F	7	心臓障害/ 完全房室ブロック/ ARTERIAL VENTRICULAR BLOCK COMPLETE	303	13	Moderate/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
	[redacted]/7[redacted]/M	4	眼障害/ 白内障/ RIGHT CATARACT	268	3	Mild/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
		6	眼障害/ 白内障/ RIGHT CATARACT	316	4	Mild/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No

F=Female, M=Male, NA=not applicable, UNK=unknown.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any AE that occurs on or after the first administration of investigational product and within 28 days after the last administration.
Adverse event terms are coded using MedDRA version 27.0.
Time from start of treatment to onset of AE (days): AE start date - Treatment start date + 1
Duration (days) = AE stop date - AE start date + 1

Source: ADAE
Listing Generation: [redacted]20[redacted] 10:05
Data Cutoff Date: 28MAR2024
Program location: /projects/insme280112/stats/primary/prog/listings/J_CTD/lae04j.sas

Actual Treatment: Placebo

Region	Participant-No/ Age (years)/ Sex	AE-ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Time from start of treatment to onset of AE (days)	Duration (days)	Severity/ Relationship/ Action Taken/ Outcome	Study Discontinuation?
Japan	[redacted]/6[redacted]/F	4	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 気管支拡張症/ ACUTE EXACERBATION OF BRONCHIECTASIS	384	10	Moderate/ Not Related/ NA/ Recovered/Resolved	No
	[redacted]/6[redacted]/M	2	眼障害/ 核性白内障/ CATARACT NUCLEAR(RIGHT)	38	9	Moderate/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
		1	眼障害/ 黄斑円孔/ MACULAR HOLE(RIGHT)	38	9	Moderate/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
		4	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ ACUTE PNEUMONIA	214	39	Moderate/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No

F=Female, M=Male, NA=not applicable, UNK=unknown.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any AE that occurs on or after the first administration of investigational product and within 28 days after the last administration.
Adverse event terms are coded using MedDRA version 27.0.
Time from start of treatment to onset of AE (days): AE start date - Treatment start date + 1
Duration (days) = AE stop date - AE start date + 1

Source: ADAE
Listing Generation: [redacted]20[redacted] 10:05
Data Cutoff Date: 28MAR2024
Program location: /projects/insme280112/stats/primary/prog/listings/J_CTD/lae04j.sas

Actual Treatment: Placebo

Region	Participant-No/ Age (years)/ Sex	AE-ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Time from start of treatment to onset of AE (days)	Duration (days)	Severity/ Relationship/ Action Taken/ Outcome	Study Disconti-nuation?
Japan	[redacted]/6[redacted]/M	9	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 気管支拡張症/ PULMONARY EXACERBATION	214	39	Moderate/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No
		8	胃腸障害/ 吸収不良/ MALABSORPTION SYNDROMES	252	9	Mild/ Not Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved	No

F=Female, M=Male, NA=not applicable, UNK=unknown.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any AE that occurs on or after the first administration of investigational product and within 28 days after the last administration.
Adverse event terms are coded using MedDRA version 27.0.
Time from start of treatment to onset of AE (days): AE start date - Treatment start date + 1
Duration (days) = AE stop date - AE start date + 1

Source: ADAE
Listing Generation: [redacted]20[redacted] 10:05
Data Cutoff Date: 28MAR2024
Program location: /projects/insme280112/stats/primary/prog/listings/J_CTD/lae04j.sas

ブレンソカチブ水和物（INS1007）

第 2 部 CTD の概要
2.7.5 参考資料

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.

Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, Olivier KN, Winthrop KL, Daniels MLA, et al. Adult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry. Chest. 2017;151:982-92.

Aksamit T, De Soyza A, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Eur Respir J. 2018;51(1): 1702053.

Aksamit TR, Locantore N, Addrizzo-Harris D, Ali J, Barker A, Basavaraj A, et al. Five-Year Outcomes among U.S. Bronchiectasis and NTM Research Registry Patients. Am J Respir Crit Care Med. 2024 ;210(1):108-18.

Ali HA, Fouda EM, Salem MA, Abdelwahad MA, Radwan HH. Sputum neutrophil elastase and its relation to pediatric bronchiectasis severity: A cross-sectional study. Health Sci Rep. 2022 Apr 20;5(3).

Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EHJ, Koppers RJH, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. JAMA. 2013;309:1251-9.

Araújo D, Shteinberg M, Aliberti S, Goeminne PC, Hill AT, Fardon TC, et al. The independent contribution of Pseudomonas aeruginosa infection to long-term clinical outcomes in bronchiectasis. Eur Respir J. 2018;51(2): 1701953.

Avelox Package Insert. Avelox Prescribing Information. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Whippany NJ, 07981.
Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021085s063lbl.pdf. Accessed on: July 2024.

Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. N Engl J Med. 2024;390(24): 2274–2283.

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

Brower KS, Del Vecchio MT, Aronoff SC. The etiologies of non-CF bronchiectasis in childhood: a systematic review of 989 subjects. BMC Pediatr 2014:14:299.

Calverley P, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. Lancet, 2009;374(9691), 685–694.

CDC Growth Chart. 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics.
Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_11/sr11_246.pdf.

Celenligil H, Kansu E, Ruacan S, Eratalay K. Papillon‐Lefèvre syndrome. Characterization of peripheral blood and gingival lymphocytes with monoclonal antibodies. J Clin Periodontol. 1992;19:392‐7.

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

Chalmers JD, Finch S. Sputum colour in non-CF bronchiectasis: the original neutrophil biomarker. Respirology. 2014a;19(2):153-4.

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

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

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

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

Chalmers JD, Haworth CS, Meter sky ML, Loebinger MR, Blasi F, Sibila O, et al. Phase 2 trial of the DPP-1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis. N Engl J Med. 2020;383(22):2127-37.

Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, Ringshausen FC, De Soyza A, Vendrell M, et al. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). Lancet Respir Med. 2023;11(7):637-49.

Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, Alexopoulou E, Bell L, Boyd J, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. Eur Respir J. 2021;58(2):2002990.

Choi H, Kim SY, Lee H, Jhun BW, Park HY, Jeon K, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Macrolide-Resistant Mycobacterium massiliense Lung Disease. Antimicrob Agents Chemother. 2017a;61:e02189-16.

Choi H, Kim SY, Kim DH, Huh HJ, Ki C-S, Lee NY, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Acquired Macrolide-Resistant Mycobacterium abscessus Lung Disease. Antimicrob Agents Chemother. 2017b;61:e01146-17.

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

Choi H, Chalmers JD. Bronchiectasis exacerbation: a narrative review of causes, risk factors, management and prevention. Ann Transl Med. 2023b;Jan 15;11(1):25.

Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry, 2021 Annual Report. Available from: https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry. Accessed on: 16 August 2024.

De Soyza A, Aksamit T, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, et al. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Eur Respir J. 2018;51(1).

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

Durk MR, Jones NS, Liu J, Nagapudi K, Mao C, Plise EG, et al. Understanding the Effect of Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin on Fenebrutinib Absorption in an Itraconazole-Fenebrutinib Drug-Drug Interaction Study. Clin Pharmacol Ther. 2020;Dec;108(6):1224-32.

Finch S, Shoemark A, Dicker AJ, Keir HR, Smith A, Ong S, et al. Pregnancy Zone Protein Is Associated with Airway Infection, Neutrophil Extracellular Trap Formation, and Disease Severity in Bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(8):992-1001.

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

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

Goeminne PC, Vandooren J, Moelants EA, Decraene A, Rabaey E, Pauwels A, et al. The Sputum Colour Chart as a predictor of lung inflammation, proteolysis and damage in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a case-control analysis. Respirology. 2014;19(2):203-10.

Góngora R, Corell A, Regueriro JR, Carasol M, Rodriguez-Gallego C, Paz-Artal E, et al. Peripheral blood reduction of memory (CD29+, CD45RO+, and "Bright" CD2+ and LFA-1+) T lymphocytes in Papillon‐Lefèvre syndrome. Hum Immunol. 1994;41:185‐92.

Goyal V, Grimwood K, Marchant J, Masters IB, Chang AB. Pediatric bronchiectasis: no longer an orphan disease. Pediatr Pulmonol 2016;51:450–469.

GRAS Notification for Sodium Thiocyanate for Use in The Lactoperoxidase System, Taradon Laboratory, 2017. Available from: GRAS notice 743, Sodium thiocyanate (fda.gov).

Hart TC, Shapira L. Papillon-Lefèvre syndrome. Periodontol 2000. 1994;Oct;6:88-100.

Hart TC, Hart PS, Bowden DW, Michalec MD, Callison SA, Walker SJ, et al. Mutations of the cathepsin C gene are responsible for Papillon-Lefèvre syndrome. J Med Genet. 1999;36(12):881-7.

Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, Davis AM, Froehlich J, Gonda I, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with Pseudomonas aeruginosa (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2019;7(3):213-26.

Henkle E, Curtis JR, Chen L, Chan B, Aksamit TR, Daley CL, et al. Comparative risks of chronic inhaled corticosteroids and macrolides for bronchiectasis. Eur Respir J. 2019;54(1):1801896.

Hill AT, Haworth CS, Aliberti S, Barker A, Blasi F, Boersma W, et al. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. Eur Respir J. 2017;49(6): 1700051.

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

Kadowaki T, Yano S, Wakabayashi K, Kobayashi K, Ishikawa S, Kimura M, et al. An analysis of etiology, causal pathogens, imaging patterns, and treatment of Japanese patients with bronchiectasis. Respir Investig. 2015;53(1):37-44. Epub 2014/12/30. doi: 10.1016/j.resinv.2014.09.004.

Kapur N, Masters IB, Chang AB. Exacerbations in noncystic fibrosis bronchiectasis: Clinical features and investigations. Respir Med. 2009;103(11):1681-7.

Kapur N, Petsky HL, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled corticosteroids for bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5:CD000996.

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

Koh YY, Lee MH, Sun YH, Sung KW, Chae JH. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a doubleblind, placebo-controlled study. Eur Respir J. 1997;10:994–999.

Korkmaz B, Horwitz MS, Jenne DE, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. Pharmacol Rev. 2010;62(4):726-59.

Lemma GL, Wang Z, Hamman MA, Zaheer NA, Gorski JC, Hall SD. The effect of short- and long-term administration of verapamil on the disposition of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein substrates. Clin Pharmacol Ther. 2006;79(3):218-30.

Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med. 2018;May 3;378(18):1671-1680.

Lyberg T. Immunological and metabolic studies in two siblings with Papillon-Lefèvre syndrome. J Periodontal Res. 1982;17:563‐8.

Martin P, Oliver S, Robertson J, Kennedy SJ, Read J, Duvauchelle T. Pharmacokinetic drug interactions with vandetanib during co-administration with rifampicin or itraconazole. Drugs in R&D. 2011;11(1):37-51.

Mateus SP, Ribeiro-Alves M, Salles REB, Costa W, Costa CHD, Lopes AJ, et al. Mortality and comorbidities in patients with bronchiectasis over a 3-year follow-up. Medicine (Baltimore). 2022;101(52):e32537.

Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-38.

Murray MP, Pentland JL, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Sputum colour: a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. European Respiratory Journal. 2009;34(2):361-4.

Nikolic A, Milosevic K, Boskovic S, Nestrovic B. Neutrophil Elastase Gene Polymorphisms: Modulators of Response to Therapy in Childhood Bronchiectasis? Lung. 2014;192:595–599.

Olveira C, Olveira G, Gaspar I, Dorado A, Cruz I, Soriguer F, et al. Depression and anxiety symptoms in bronchiectasis: associations with health-related quality of life. Qual Life Res. 2013;22(3):597-605.

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

Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol. 2018;45 Suppl 20:S162-70.

Pham CT, Ivanovich JL, Raptis SZ, Zehnbauer B, Ley TJ. Papillon-Lefevre syndrome: correlating the molecular, cellular, and clinical consequences of cathepsin C/dipeptidyl peptidase I deficiency in humans. J Immunol. 2004;173(12):7277-81.

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

Polverino E, Dimakou K, Hurst J, Martinez-Garcia MA, Miravitlles M, Paggiaro P, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. Eur Respir J. 2018;52(3):1800328.

Quittner AL, Marciel KK, Salathe MA, O'Donnell AE, Gotfried MH, Ilowite JS, et al. A preliminary quality of life questionnaire-bronchiectasis: a patient-reported outcome measure for bronchiectasis. Chest. 2014;146(2):437-48.

Quittner AL, O'Donnell AE, Salathe MA, Lewis SA, Li X, Montgomery AB, et al. Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis: final psychometric analyses and determination of minimal important difference scores. Thorax. 2015;70(1):12-20.

Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al.; ETHOS Investigators. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med. 2020;Jul 2;383(1):35-48.

Roberts H, White P, Dias I, McKaig S, Veeramachaneni R, Thakker N, et al. Characterization of neutrophil function in Papillon-Lefèvre syndrome. J Leukoc Biol. 2016;100(2):433-44.

Schembri S, Williamson PA, Short PM, Singanayagam A, Akram A, Taylor J, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. BMJ. 2013;346 :f1235.

Schroeder HE, Seger RA, Keller HU, Rateitschak-Plüss EM. Behavior of neutrophilic granulocytes in a case of Papillon-Lefèvre syndrome. J Clin Periodontol. 1983;10:618‑35.

Sciurba FC, Criner GJ, Christenson SA, Martinez FJ, Papi A, Roche N, et al.; MATINEE Study Investigators. Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. N Engl J Med. 2025;May 1;392(17):1710-1720.

Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. JAMA. 2013;309:1260-7.

Sodium Nitroprusside Package Insert. Sodium Nitroprusside Prescribing Information. Namigen, LLC Hackensack, NJ 07601. Available from: 207426Orig1s000lbl.pdf (fda.gov). Accessed on: July 2024.

Suissa S. Inhaled corticosteroids preventing pneumonia mortality: paradox or selection bias?. Eur Respir J. 2019;53(2):1802112.

Summers C, Rankin SM, Condliffe AM, Singh N, Peters AM, Chilvers ER. Neutrophil kinetics in health and disease. Trends Immunol. 2010; 31: 318-24.

Swaisland HC, Ranson M, Smith RP, Leadbetter J, Laight A, McKillop D, et al. Pharmacokinetic drug interactions with rifampicin, itraconazole and metoprolol. Clin Pharmacokinet. 2005;44(10):1067-81.

Swaisland HC, Oliver SD, Morris T, Jones HK, Bakhtyari A, Mackey A, et al. In vitro metabolism of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 and clinical drug interactions between ZD4045 and rifampicin or itraconazole in healthy male volunteers. Xenobiotica. 2009; 39:444-56.

Tetley TD. New perspectives on basic mechanisms in lung disease. 6. Proteinase imbalance: its role in lung disease. Thorax. 1993;48(5):560-5.

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

Toomes C, James J, Wood AJ, Wu CL, McCormick D, Lench N, et al. Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis. Nat Genet. 1999;23(4):421-4.

Umeki S, Niki Y, Soejima R. Elastase/antielastase systems in pulmonary diseases. Am J Med Sci. 1988;296(2):103-6.

Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, et al. Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multicenter, double-blind, randomized controlled trial. Lancet Respir Med. 2013;1:610–620.

Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012;380:660-7.

Wu N, Joyal-Desmarais K, Ribeiro PA, Vieira AM, Stojanovic J, Sanuade C, et al. Long-term effectiveness of COVID-19 vaccines against infections, hospitalisations, and mortality in adults: findings from a rapid living systematic evidence synthesis and meta-analysis up to December, 2022. The Lancet Respiratory Medicine. 2023;11(5):439-52.

Yalcin E, Kiper N, Özcelik U, et al. Effects of clarithromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis. J Clin Pharm Ther. 2006;31:49–55.

Zhang Q, Illing R, Hui CK, Downey K, Carr D, Stearn M, et al. Bacteria in sputum of stable severe asthma and increased airway wall thickness. Respir Res. 2012;13:1-8.

小児慢性特定疾病情報センターホームページ. 気管支拡張症. 2014; Accessed: 18Jul2025

日本呼吸器学会. 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2025

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

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